

DIAFLIX® (DAPAGLIFLOZYNA)
W ZAKRESIE WSKAZAŃ ZGODNYCH
Z ZAREJESTROWANYMI
OBJAWOWA PRZEWLEKŁA
NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

ANALIZA KLINICZNA

WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.

ul. Matejki 6/4

60-770 Poznań

NIP / VAT 783-178-09-84

tel. + 48 799 048 842

biuro@formedis.pl

AUTORZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ZAMAWIAJĄCY

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

KONFLIKT INTERESÓW

Opracowanie przygotowane na zlecenie i sfinansowane przez Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:

- + Dołożył należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Współpracował z osobami, które dołożyły należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Przedmiot Umowy został wykonany zgodnie z ustaleniami, przepisami prawa oraz jest kompletny z punktu widzenia celu, któremu ma służyć.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	4
STRESZCZENIE	7
1. KONTEKST WNIOSKU O OBJĘCIE REFUNDACJĄ	11
2. CEL ANALIZY	12
DOROŚLI PACJENCI Z OBJAWOWĄ PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA,	12
3. METODYKA	13
3.1 ŹRÓDŁA DANYCH PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	13
3.2 STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	13
3.3 KRYTERIA SELEKCJI BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	13
DOROŚLI PACJENCI Z OBJAWOWĄ PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA,	14
3.4 SELEKCJA BADAŃ	14
4. BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY	15
4.1 SPIS WŁĄCZONYCH BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	17
4.2 CHARAKTERYSTYKA METAANALIZ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	18
4.3 OCENA JAKOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	18
5. DAPAGLIFLOZYNA VS. PLACEBO (TERAPIA STANDARDOWA)	20
5.1 ZŁOŻONY SERCOWY PUNKT KOŃCOWY	23
5.2 CAŁKOWITA LICZBA ZGONÓW CV LUB HHF	23
5.3 LICZBA ZGONÓW ZWIĄZANYCH ZE ZDARZENIEM SERCOWO-NACZYNIOWYM (CV)	24
5.4 LICZBA HOSPITALIZACJI ZWIĄZANYCH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA (HHF)	25
5.5 ZGON Z JAKIEJKOLWIEK PRZYCZYNY	26
5.6 JAKOŚĆ ŻYCIA ZGODNIE Z WYNIKAMI KWESTIONARIUSZA KCCQ	28
5.7 TEST 6-MINUTOWEGO MARSZU (6MWT, LICZONE W METRACH)	30
5.8 JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA MIERZONA ZA POMOCĄ KWESTIONARIUSZA EQ-5D-5L	30
5.9 BEZPIECZEŃSTWO –ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE (AE)	31
5.10 PODSUMOWANIE	31
6. DŁUGOTERMINOWA SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA DAPA	33
6.1 DOCHERTY 2021 (DAPA-HF)	33
6.2 VADUGANATHAN 2022 (DELIVER)	35
7. SKUTECZNOŚĆ WCZESNEGO ROZPOCZĘCIA STOSOWANIA DAPA W SKOJARZENIU Z TERAPIĄ STANDARDOWĄ	38
7.1 DOCHERTY 2025	38
7.2 SEVERINO 2025	42
8. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA – URPL, WHO, FDA	45
8.1 URPLWMIPB	45
8.2 EMA	45
8.3 FDA	46
8.4 CHPL DIAFLIX®	47
8.5 BAZY DANYCH RAPORTOWANYCH ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH	59
9. PODSUMOWANIE I DISKUSJA	63
10. OGRANICZENIA	65
11. ZGODNOŚĆ ANALIZ Z WYMAGANIAMI ROZPORZĄDZENIA W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ	66
12. ZAŁĄCZNIKI	68
12.1 STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ OCENIAJĄCYCH STOSOWANIE DAPAGLIFLOZYNY	68
12.2 NARZĘDZIA OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ	71
12.2.1 Kwestionariusz ROB-2	71
12.2.3 Kwestionariusz AMSTAR	73
12.2.5 Kwestionariusz skali NOS	77
12.3 OCENA JAKOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	78
12.3.1 Ocena jakości badań randomizowanych włączonych do analizy	78
12.3.2 Ocena jakości badań wtórnych włączonych do analizy	101
12.3.3 Ocena jakości badań obserwacyjnych włączonych do analizy	103
12.4 CHARAKTERYSTYKA BADAŃ RCT WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	104

12.5 CHARAKTERYSTYKA BADAŃ RWE WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	125
12.6 POWODY ODRZUCENIA PUBLIKACJI NA PODSTAWIE ANALIZY W PEŁNYM TEKŚCIE	129
13. SPIS TABEL.....	132
14. SPIS RYSUNKÓW	134
15. BIBLIOGRAFIA	135

Wykaz skrótów

WYKAZ SKRÓTÓW METODYCZNYCH

AMSTAR-2	narzędzie do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych	<i>A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews 2</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego	
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego	
CPRD	Rejestr Danych z Praktyki Klinicznej	<i>Clinical Practice Research Datalink</i>
EMA	Europejska Agencja Leków	<i>European Medicines Agency</i>
FAERS	System Zgłaszania Działania Niepożądanych FDA	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	<i>Food and Drug Administration</i>
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej	<i>Global Trade Item Number</i>
HES	Statystyki Epizodów Szpitalnych	<i>Hospital Episode Statistics</i>
HTA	Ocena Technologii Medycznych	<i>Health Technology Assessment</i>
MedDRA	Medyczny Słownik Działania Regulacyjnych	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
n.d.	nie dotyczy	
NOS	Skala Newcastle–Ottawa	<i>Newcastle–Ottawa Scale</i>
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Farmakowigilancji	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania	<i>Periodic Safety Update Report</i>
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RMP	plan zarządzania ryzykiem	<i>Risk Management Plan</i>
RoB2	narzędzie do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych	<i>Risk of Bias 2</i>
RWE	dane z rzeczywistej praktyki klinicznej	<i>Real-World Evidence</i>
SOC	systematyka układowa	<i>System Organ Class</i>
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia	<i>World Health Organization</i>

WYKAZ SKRÓTÓW DZIEDZINOWYCH

1,5-AG	1,5-anhydroglucitol	<i>1,5-Anhydroglucitol</i>
6MWT	test 6-minutowego marszu	<i>6-minute walk test</i>
ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny	<i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>
ACS	ostry zespół wieńcowy	<i>acute coronary syndrome</i>
AE	zdarzenia niepożądane	<i>adverse events</i>
ARB	antagoniści receptora angiotensyny II	<i>angiotensin receptor blocker</i>
ARNi	inhibitory receptora angiotensyny i neprylizyny	<i>angiotensin receptor–neprilysin inhibitor</i>
ARR	bezwzględna redukcja ryzyka	<i>absolute risk reduction</i>
BB	β-adrenolityk / β-bloker	<i>β-blocker</i>
BNP	peptyd natriuretyczny typu B	<i>B-type natriuretic peptide</i>
CI	przedział ufności	<i>confidence interval</i>
CV	sercowo-naczyniowy	<i>cardiovascular</i>
CSS	wynik części klinicznej kwestionariusza KCCQ	<i>Clinical Summary Score</i>
DAPA	dapagliflozyna	<i>dapagliflozin</i>
DKA	cukrzycowa kwasica ketonowa	<i>diabetic ketoacidosis</i>
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej	<i>estimated glomerular filtration rate</i>
EMPA	empagliflozyna	<i>empagliflozin</i>

EQ-5D-5L	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol, pięć wymiarów i pięć poziomów	<i>EuroQol 5 Dimensions 5 Levels</i>
HF	niewydolność serca	<i>heart failure</i>
HHF	hospitalizacja z powodu niewydolności serca	<i>hospitalization heart failure</i>
HFmrEF	niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory	<i>heart Failure with mildly reduced ejection fraction</i>
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
HFrrEF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
IHD	choroba niedokrwienna serca	<i>ischemic heart disease</i>
IS	istotność statystyczna	<i>statistical significance</i>
KCCQ	kwestionariusz oceny jakości życia w niewydolności serca Kansas City	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
KCCQ-CS	wynik części klinicznej KCCQ	<i>Clinical Summary Score</i>
KCCQ- OSS	ogólny wynik KCCQ	<i>Overall Summary Score</i>
KCCQ-PLS	wynik w domenie ograniczeń fizycznych KCCQ	<i>Physical Limitation Score</i>
KCCQ-QLS	wynik jakości życia KCCQ	<i>Quality of Life Score</i>
KCCQ-SLS	wynik ograniczeń społecznych KCCQ	<i>Social Limitation Score</i>
KCCQ-TSS	wynik oceny objawów KCCQ	<i>Total Symptom Score</i>
LADA	autoimmunologiczna cukrzyca dorosłych	<i>latent autoimmune diabetes in adults</i>
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca	<i>left ventricular ejection fraction</i>
MD	średnia różnica	<i>mean difference</i>
MeD	różnica median	<i>median difference</i>
mg/mmol	miligram na milimol	
ml/min/1,73 m²	mililitr na minutę na 1,73 metra kwadratowego	
mmHg	milimetr słupa rtęci	<i>millimetre of mercury</i>
MRA	antagonista receptora mineralokortykoidowego	<i>mineral corticoid receptor antagonists</i>
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu zdarzeniu	<i>number needed to treat</i>
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B	<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne	<i>New York Heart Association</i>
OR	iloraz szans	<i>odds ratio</i>
p	poziom istotności statystycznej	<i>p-value</i>
PChN/CKD	przewlekła choroba nerek	<i>chronic kidney disease</i>
PLC	placebo	
PTH	parathormon	<i>parathyroid hormone</i>
RAS	układ renina-angiotensyna	<i>renin-angiotensin system</i>
RMST	ograniczony średni czas przeżycia	<i>restricted mean survival time</i>
RR	ryzyko względne	<i>relative risk</i>
SAE	poważne zdarzenie niepożądane	<i>serious adverse event</i>
SGLT-2i	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2	<i>sodium-glucose transport protein 2</i>
uACR	dobowej utraty albuminy z moczem	<i>urine albumin-to-creatinine ratio</i>
VAS	skala wizualno-analogowa	<i>visual analogue scale</i>

WYKAZ PRZYWOŁANYCH AKTÓW PRAWNYCH I DOKUMENTÓW

Obwieszczenie refundacyjne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2025 r. poz. 67).
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345 z późn. zm.).
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907).
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.).
Wytoczne HTA	+ Wytoczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 + Wytoczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne. Część I. Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym u terapeutycznym, wersja 1.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2021

Streszczenie

CEL ANALIZY

Przedmiotem wniosku o objęcie refundacją jest objęcie finansowaniem produktu leczniczego Diafrix (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi. W zakresie niewydolności serca literalne brzmienie wskazań do stosowania jest następujące: „Diafrix jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca”.

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diafrix® (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca (HF, ang. *heart failure*).

Wnioskowane wskazanie dla leku Diafrix jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny (produkt leczniczy Forxiga), tj. „Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF >40%)”.

Rozszerzenie wskazań dla dapagliflozyny polega na objęciu refundacją wskazania dotychczas niefinansowanego, tj. zastosowania dapagliflozyny u dorosłych chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca w pełnym zakresie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, ang. Left Ventricular Ejection Fraction) jako terapii podstawowej z inicjacją na początku ścieżki terapeutycznej wraz z pozostałymi terapiami standardowymi.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona na podstawie badań klinicznych, które zostały zidentyfikowane i opracowane zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi HTA* Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie ze strategią wyszukiwania, opartą na hasłach dotyczących charakterystyki wnioskowanej populacji, ocenianej technologii oraz przyjętego komparatora.

Kryteria jakości poszukiwanego materiału dowodowego obejmowały badania randomizowane, badania obserwacyjne w tym badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) oraz badania wtórne z przeprowadzoną metaanalizą.

Ocena skuteczności:

- + Złożony sercowy punkt końcowy definiowany jako pogorszenie niewydolności serca (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta wymagająca dożylnego leczenia niewydolności serca) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.
- + Zgon związany ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym (CV).
- + Hospitalizacja związana z niewydolnością serca (HHF).
- + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny.
- + Zmiana punktacji wg kwestionariusza KCCQ.
- + Test 6-minutowego marszu (6MWT).

Ocena bezpieczeństwa:

- + Zdarzenia niepożądane (AE).
- + Zgon.

W ramach analizy klinicznej uwzględniano publikacje w języku polskim i angielskim o charakterze publikacji pełnotekstowych.

DOWODY NAUKOWE

W wyniku przeglądu odnaleziono dwa badania obserwacyjne przedstawiające skuteczność wczesnego włączenia do leczenia dapagliflozyny w populacji z postawioną diagnozą przewlekłej niewydolności serca. W ramach badań obserwacyjnych wykonane zostało porównanie rozpoczęcia farmakoterapii względem późniejszego rozpoczęcia leczenia za pomocą dapagliflozyny. W związku z tym zdecydowano się przedstawić również wyniki badań, w ramach których dapagliflozynę stosowano jako terapię dodaną do terapii standardowej.

Odnaleziono 6 randomizowanych badań, oceniających stosowanie DAPA w populacji z objawową przewlekłą niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) – po 3 dla populacji z obniżoną LVEF $\leq 40\%$ (HFrEF) i zachowaną LVEF $> 40\%$ (HFpEF). Do analizy włączono 17 publikacji, stanowiących publikacje główne badań pierwotnych RCT, analizy zbiorcze, metaanalizy 6 odnalezionych badań RCT, a także analizy dodatkowe oparte o dane z poszczególnych badań oraz 2 badania obserwacyjne porównujące skuteczność wczesnego względem późnego włączenia do farmakoterapii dapagliflozyny.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Skuteczność stosowania dapagliflozyny względem placebo (terapii standardowej)

Zgodnie z przeprowadzoną analizą siedmiu odnalezionych metaanaliz i analiz zbiorczych oraz sześciu badań pierwotnych stosowanie dapagliflozyny jako elementu standardowego leczenia jest w zdecydowanej większości ocenianych punktów końcowych istotnie statystycznie skuteczniejsze niż stosowanie terapii standardowej, do której dapagliflozyna jest dodawana w kolejnych etapach leczenia, zarówno w populacji generalnej, jak i w podziale na HFrEF i HFpEF.

HFrEF + HFpEF:

- + Całkowita liczba zgonów CV lub HHF: HR = 0,78 (95%CI: 0,72; 0,86).
- + Liczba zgonów CV: HR = 0,86 (95%CI: 0,76; 0,97).
- + Liczba HHF: HR = 0,76 (95%CI: 0,68; 0,84).
- + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: HR = 0,90 (95%CI: 0,83; 0,99).
- + KCCQ-OSS: MD (przedział) od 2,1 (95%CI: 1,5; 2,8) do 3,7 (95%CI: 1,3; 6,1).
- + 6MWT: MD = 3,59 (95%CI: -1,44; 8,63) (brak IS).
- + EQ-5D-5L VAS: MD = 0,99 (95%CI: 0,35; 1,62).
- + EQ-5D-5L Index score: MD = 0,008 (95%CI: 0,002; 0,014).
- + Zdarzenia niepożądane: RR (przedział) od 0,94 (95%CI: 0,90; 0,98) do 0,98 (95%CI: 0,93; 1,03).

HFrEF:

- + Złożony sercowy punkt końcowy: HR = 0,74 (95%CI: 0,65; 0,85).
- + Całkowita liczba zgonów CV lub HHF: HR = 0,75 (95%CI: 0,65; 0,88).
- + Liczba zgonów CV: HR = 0,82 (95%CI: 0,69; 0,98).
- + Liczba HHF: HR = 0,70 (95%CI: 0,59; 0,83).
- + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: HR (przedział): od 0,83 (95%CI: 0,71; 0,97) do 0,84 (95%CI: 0,72; 0,97).
- + KCCQ-OSS: MD (przedział): od 3,10 (95%CI: 2,17; 4,04) do 3,7.
- + 6MWT: MD = 0,87 (95%CI: -5,68; 7,42) (brak IS).
- + EQ-5D-5L VAS: MD = 1,05 (95%CI: 0,10; 2,01).
- + EQ-5D-5L Index score: MD = 0,005 (95%CI: -0,004; 0,014) (brak IS).
- + Zdarzenia niepożądane: RR = 1,03 (95%CI: 0,92; 1,16) (brak IS).

HFpEF:

- + Złożony sercowy punkt końcowy: HR = 0,82 (95%CI: 0,73; 0,92).
- + Całkowita liczba zgonów CV lub HHF: HR = 0,77 (95%CI: 0,65; 0,90).
- + Liczba zgonów CV: HR = 0,89 (95%CI: 0,76; 1,04) (brak IS).
- + Liczba HHF: HR = 0,77 (95%CI: 0,67; 0,89).
- + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: HR = 0,94 (95%CI: 0,84; 1,06) (brak IS).
- + KCCQ-OSS: MD (przedział): od 1,76 (95%CI: 0,18; 3,33) do 4,5 (95%CI: 1,1; 7,8).
- + 6MWT: MD (przedział) od 7,52 (95%CI: -0,35; 15,39) do 20,1 (95%CI: 5,6; 34,7).
- + EQ-5D-5L VAS: MD = 0,94 (95%CI: 0,09; 1,79).
- + EQ-5D-5L Index score: MD = 0,011 (95%CI: 0,002; 0,019).
- + Zdarzenia niepożądane: RR = 0,96 (95%CI: 0,91; 1,02) (brak IS).

Analizy długoterminowe Docherty 2021 oraz Vaduganthan 2022 wykazały, że stosowanie dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca, prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz całkowitego przeżycia w porównaniu z placebo, niezależnie od poziomu frakcji wyrzutowej, a efekt terapeutyczny utrzymuje się w horyzoncie dożywotnym pacjenta.

Skuteczność wczesnego rozpoczęcia stosowania dapagliflozyny

Wczesna inicjacja dapagliflozyny u pacjentów z podejrzeniem lub nowo rozpoznaną niewydolnością serca przynosi istotne dodatkowe korzyści kliniczne, w postaci redukcji ryzyka zgonu i/lub hospitalizacji związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

Docherty 2025

- + Zastosowanie SGLT2i w monoterapii pozwala na uniknięcie:
 - + 46 (95% CI: 36; 55) hospitalizacji HF, (co odpowiada NNT=22 (95% CI: 19; 28);
 - + 17 (95% CI: 2; 29) zgonów z dowolnej przyczyny, (co odpowiada NNT=59 (95% CI: 34; 472);
 - + 55 (95% CI: 43; 67) hospitalizacji HF lub zgonów z dowolnej przyczyny, (co odpowiada NNT=19 (95% CI: 15; 24);
- + na 1000 pacjentów w ciągu 12 miesięcy.
- + Zastosowanie terapii skojarzonej SGLT2i oraz MRA pozwala na uniknięcie:
 - + 72 (95% CI: 63; 81) hospitalizacji HF, (co odpowiada NNT=14 (95% CI: 13; 16);
 - + 34 (95% CI: 20; 47) zgonów z dowolnej przyczyny, (co odpowiada NNT=29 (95% CI: 21; 49);
 - + 84 (95% CI: 72; 95) hospitalizacji HF lub zgonów z dowolnej przyczyny, (co odpowiada NNT=12 (95% CI: 11; 14);
- + na 1000 pacjentów w ciągu 12 miesięcy.

Severino 2025 (wczesne włączenie dapagliflozyny vs. opóźnione włączenie dapagliflozyny)

- + Zgon sercowo-naczyniowy / hospitalizacja z powodu HF (n, %): 4 (6,4%) vs. 11 (17,2%), p=0,05.
- + Zgon sercowo-naczyniowy (n, %): 2 (3,2%) vs. 5 (7,8%), p=0,439.
- + Hospitalizacja z powodu HF (n, %): 3 (4,8%) vs. 6 (9,3%), p=0,491.
- + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny (n, %): 2 (3,2%) vs. 6 (9,3%), p=0,274.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

- + Zgodnie z przeprowadzoną analizą odnalezionych badań – metaanaliz, analiz zbiorczych oraz badań pierwotnych – stosowanie dapagliflozyny w połączeniu do terapii standardowej jest w zdecydowanej większości ocenianych punktów końcowych istotnie statystycznie skuteczniejsze niż stosowanie wyłącznie terapii standardowej.
- + Stosowanie dapagliflozyny wiąże się z istotną statystycznie poprawą stanu pacjenta zarówno w populacji ze zredukowaną, jak i w populacji z zachowaną frakcją wyrzutową serca.
- + W ramach jednej metaanalizy, uwzględniającej większość badań włączonych do niniejszej analizy, na podstawie danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych stwierdzono, że stosowanie dapagliflozyny wiąże się z większym bezpieczeństwem niż w przypadku braku jej stosowania. Wyniki drugiej metaanalizy nie potwierdziły tej istotności statystycznej.
- + Analiza efektów zdrowotnych zorientowanych na jakość życia, tj. zmiana punktacji KCCQ i EQ-5D-5L, wykazały istotny statystycznie wpływ stosowania dapagliflozyny.
- + Dodatkowe analizy wykazały, że długoterminowe stosowanie dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca, prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz całkowitego przeżycia w porównaniu z placebo, niezależnie od poziomu frakcji wyrzutowej, a efekt terapeutyczny utrzymuje się w horyzoncie dożywotnim pacjenta.
- + Dwa badania obserwacyjne wykazały, że wczesna inicjacja dapagliflozyny u pacjentów z podejrzeniem lub nowo rozpoznaną niewydolnością serca przynosi istotne dodatkowe korzyści kliniczne, w postaci redukcji ryzyka zgonu i/lub hospitalizacji związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.
- + Przeprowadzona analiza kliniczna potwierdza udowodnioną skuteczność dapagliflozyny w populacji ze zredukowaną oraz utrzymaną frakcją wyrzutową lewej komory serca, zarówno w populacji już stosującej terapię standardową, jak i w populacji rozpoczynającej farmakoterapię za pomocą dapagliflozyny. Wyniki te stanowią istotne podstawy do objęcia technologii finansowaniem ze środków publicznych.

1. Kontekst wniosku o objęcie refundacją

Zgodnie ze złożonym przez Zleceniodawcę wnioskiem, przedmiotem wniosku refundacyjnego jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych leku Diaflox® (*dapagliflozyna*) 10 mg, tabletki powlekane, 30 tabl. w blistrze, nr GTIN: 05903060625624, w zakresie uzupełnienia wskazań dotąd nierefundowanych, zgodnie ze wskazaniami zarejestrowanymi. Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Diaflox [1] zarejestrowane wskazania dla leku to:

- + Cukrzyca typu 2: do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne: w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.
- + Niewydolność serca: do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.
- + Przewlekła choroba nerek: do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Równolegle do niniejszego postępowania toczy się odrębna procedura dotycząca objęcia refundacją leku Diaflox w wskazaniach tożsamyh z aktualnie refundowanymi dla produktu referencyjnego Forxiga (*dapagliflozyna*), jako leku generycznego.

W konsekwencji, analizy HTA (ang. *Health Technology Assessment*) przedstawione w przedmiotowym wniosku (analiza problemu decyzyjnego, analiza kliniczna, analiza ekonomiczna oraz ocena wpływu na budżet płatnika) koncentrują się na wskazaniach obecnie nieobjętych finansowaniem publicznym, które dopełniają obowiązujący zakres refundacji dla *dapagliflozyny* i odpowiadają zakresowi wskazań rejestracyjnych dla wnioskowanego leku. Analizę problemu decyzyjnego, analizę kliniczną oraz analizę ekonomiczną opracowano oddzielnie dla każdego obszaru terapeutycznego (cukrzyca typu 2, przewlekła niewydolność serca, przewlekła choroba nerek), natomiast analizę wpływu na budżet płatnika publicznego sporządzono jako jeden dokument wykazujący całkowity wpływ wprowadzenia leku Diaflox do refundacji w zakresie wskazań rejestracyjnych, z uwzględnieniem założeń z toczącego się postępowania dla leku Diaflox jako leku generycznego dla produktu referencyjnego Forxiga w części wskazań aktualnie refundowanych.

Niniejszy raport dotyczy analizy klinicznej dla Diaflox® (*dapagliflozyna*) w leczeniu objawowej niewydolności serca u dorosłych i stanowi element materiału dowodowego na potrzeby postępowania prowadzonego zgodnie z Ustawą o refundacji [2].

2. Cel analizy

Celem Analizy Klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diafrix® (*dapagliflozyna*) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca (HF, ang. *heart failure*).

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* [3] analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Diafrix® została przeprowadzona w porównaniu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (komparatorami), tj. terapią standardową składającą się z ACEi/ARB (ACEi, inhibitory konwertazy angiotensyny, ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*/ ARB, blokery receptora angiotensyny II, ang. *angiotensin receptor blockers*), beta-blokerów oraz diuretyków lub MRA (antagoniści receptora mineralokortykoidowego, ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*).

Opracowane w ramach analizy problemu decyzyjnego pytanie badawcze raportu sformułowane w ramach schematu PICOS, przedstawiono w Tabela 1.

*Tabela 1. Protokół raportu oceny technologii medycznej Diafrix® (*dapagliflozyna*) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca*

Element PICO	Opis
Populacja	Dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca, rozpoczynający leczenie dapagliflozyną w skojarzeniu z terapią standardową.
Interwencja	Dapagliflozyna dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL.
Komparator	Leczenie standardowe obejmujące ACEi/ARB, β-adrenolityk, MRA/diuretyki.
Efekty zdrowotne	Ocena skuteczności: + Złożony sercowy punkt końcowy definiowany jako pogorszenie niewydolności serca (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta wymagająca dożylnego leczenia niewydolności serca) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. + Zgon związany ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym (CV). + Hospitalizacja związana z niewydolnością serca (HHF). + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny. + Zmiana punktacji wg kwestionariusza KCCQ. + Test 6-minutowego marszu (6MWT). Ocena bezpieczeństwa: + Zdarzenia niepożądane (AE). + Zgon.
Typy badań	+ Efektywność kliniczna – badania eksperymentalne z randomizacją i grupą kontrolną. + Opracowania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą, analizy zbiorcze i raporty HTA. + Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wykaz skrótów: 6MWT – test 6-minutowego marszu (ang. 6-minute walk test), ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors), AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), ARB – blokery receptora angiotensyny II (ang. angiotensin receptor blockers), ARNI – inhibitory receptora angiotensyny i neprylizyny (ang. angiotensin receptor–neprilysin inhibitor), ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, CV – sercowo-naczyniowy (ang. cardiovascular), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. heart failure hospitalization), HTA – ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment), KCCQ – kwestionariusz oceny jakości życia w niewydolności serca Kansas City (ang. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), MRA – antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonists)

3. Metodyka

Niniejszy przegląd systematyczny został przeprowadzony spełniając wymogi formalne rozporządzenia, wymogi *Wytycznych HTA* Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [4] oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration [5].

Przegląd systematyczny zrealizowano uwzględniając następujące etapy:

- + Opracowanie strategii wyszukiwania.
- + Przeszukanie określonych medycznych baz danych.
- + Selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia.
- + Ekstrakcja i ocena istotności statystycznej wyników.
- + Analiza danych.
- + Opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

3.1 Źródła danych pierwotnych i wtórnych

Wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych przeprowadzono w bazach medycznych Cochrane Library, Medline (via Pubmed) oraz Embase. Dodatkowo przeszukiwano strony takie jak: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register oraz w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*).

W ramach wyszukiwania uzupełniającego wykonano przegląd niesystematyczny z pomocą przeglądarki internetowej i przeszukiwano odniesienia bibliograficzne z publikacji włączonych do Analizy Klinicznej.

3.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Analiza efektywności klinicznej składa się z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodę jej wykonania oparto o zalecenia umieszczone w aktualnych na dzień złożenia wniosku wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016 [4]), zgodnie ze schematem PICOS, zdefiniowanej i przedstawionej w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD Diafrix HF 2025).

Strategię opracowano uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując wyniki odnalezionych badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny oraz badań oceniających efektywność praktyczną dapagliflozyny zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Deskryptory i słowa kluczowe zastosowane do zdefiniowania obszaru wyszukiwania zapewniały wysoką czułość procesu. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, dla optymalizacji czułości wyszukiwania, nie zastosowano słów kluczowych odnoszących się do komparatora oraz parametrów skuteczności i bezpieczeństwa.

3.3 Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność stosowania leku Diafrix (*dapagliflozyna*) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca przeprowadzono wyszukiwanie uwzględniające w strategii populację, interwencję oraz typ badań. Jednocześnie w ramach tego przeglądu włączano również odnalezione i zgodne z kryteriami włączenia badania wtórne. Kwerendy i wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 12.1.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych i wtórnych dla substancji dapagliflozyna do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego

Kategoria	Kryteria	
	Włączenia	Wykluczenia
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca, rozpoczynający leczenie za pomocą dapagliflozyny w skojarzeniu z terapią standardową.	Inna niż określona w kryteriach włączenia. W przypadku braku odnalezienia badań wczesnego rozpoczęcia farmakoterapii z użyciem dapagliflozyny, włączano badania opisujące skuteczność kliniczną w sytuacji klinicznej możliwie najbardziej zbliżonej wnioskowanej.
Interwencja (I)	Dapagliflozyna dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL.	Inna niż określona w kryteriach włączenia.
Komparator (C)	Leczenie standardowe obejmujące ACEi/ARNi/ARB, β -adrenolityk, MRA/diuretyki.	Inny niż określony w kryteriach włączenia.
Wyniki – punkty końcowe (O)	+ Ocena skuteczności: + Złożony sercowy punkt końcowy definiowany jako pogorszenie niewydolności serca (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta wymagająca dożylnego leczenia niewydolności serca) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. + Zgon związany ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym (CV). + Hospitalizacja związana z niewydolnością serca (HHF). + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny. + Zmiana punktacji wg kwestionariusza KCCQ. + Test 6-minutowego marszu (6MWT). + Ocena bezpieczeństwa: + Zdarzenia niepożądane (AE). + Zgon.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametry biochemiczne.
Rodzaj włączonych badań (S)	+ Efektywność kliniczna – badania eksperymentalne z randomizacją i grupą kontrolną. + Opracowania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą, analizy zbiorcze i raporty HTA. + Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
Zakres czasowy publikacji	Nie określono.	n.d.
Język publikacji	Język angielski lub polski.	Inny niż określony w kryteriach włączenia.
Dostępność tekstu publikacji	Publikacja dostępna w wersji pełnotekstowej.	Streszczenia/Abstrakty/Publikacje niepełnotekstowe.

Wykaz skrótów: 6MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-minute walk test*), ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*), AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), ARB – blokery receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin receptor blockers*), ARNi – inhibitory receptora angiotensyny II neprylizyny (ang. *angiotensin receptor–neprilysin inhibitor*), ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *heart failure hospitalization*), HTA – ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*), KCCQ – kwestionariusz oceny jakości życia w niewydolności serca Kansas City (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*), mg – miliogramy, MRA – antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*), n.d. – nie dotyczy

3.4 Selekcja badań

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch analityków (MC i DR) zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia oraz kryteriami wyłączenia przeglądu. W przypadku niezgodności między analitykami, dotyczących zasadności włączenia badania do analizy, dążono do porozumienia z pomocą trzeciej osoby. Etap selekcji badań przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia Rayyan [6].

4. Badania włączone do analizy

Wyszukiwanie systematyczne badań pierwotnych i wtórnych, oceniających skuteczność stosowania Diaflix® (*dapagliflozyna*) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca, przeprowadzono w dniach 01-02.10.2025 r.

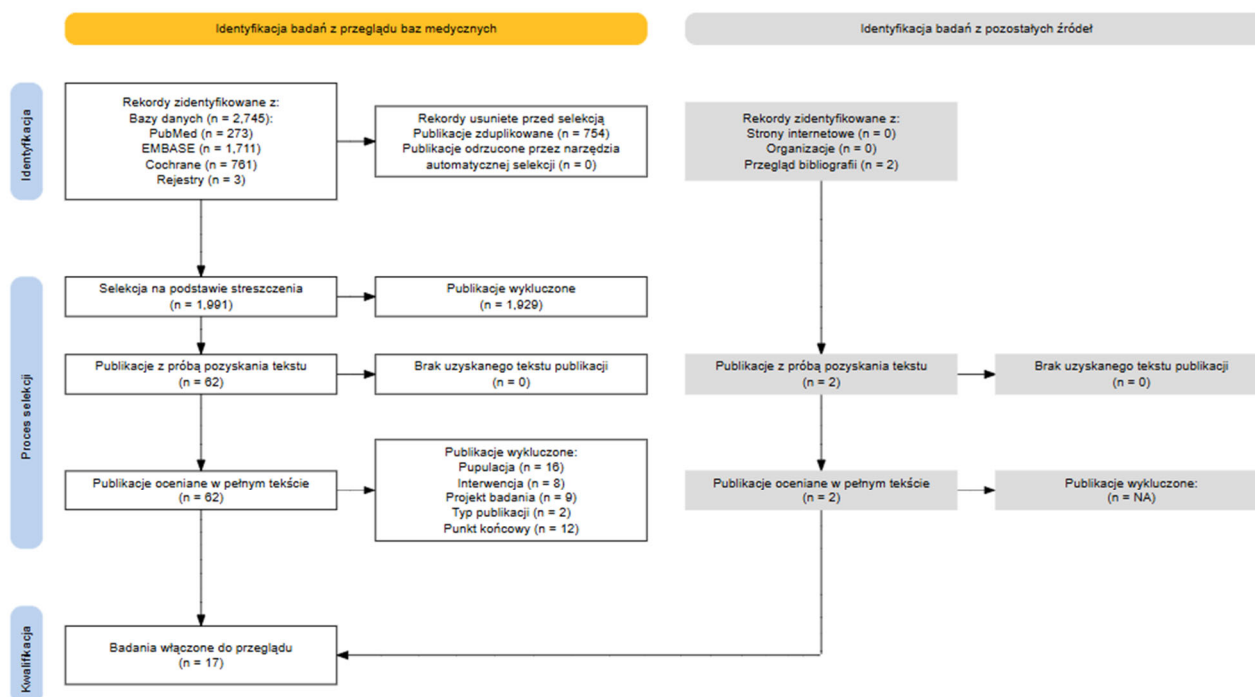
W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach medycznych do przeglądu włączono w sumie 2 745 publikacji. Po procesie deduplikacji abstraktów objętych przeglądem pozostało 1 991. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 62 publikacje. Współczynnik zgodności między analitykami wynosił 100% na etapie włączenia badań na podstawie tytułów i streszczeń.

W wyniku przeglądu odnaleziono dwa badania obserwacyjne przedstawiające skuteczność wczesnego włączenia do leczenia *dapagliflozyny* w populacji z postawioną diagnozą przewlekłej niewydolności serca. W ramach badań obserwacyjnych wykonane zostało porównanie rozpoczęcia farmakoterapii względem późniejszego rozpoczęcia leczenia za pomocą *dapagliflozyny*. W związku z tym zdecydowano się przedstawić również wyniki badań, w ramach których *dapagliflozynę* stosowano jako terapię dodaną do terapii standardowej. Zgodnie z przedstawionymi rekomendacjami, zawartymi w wytycznych klinicznych zawartych w APD Diaflix HF, obydwie sytuacje kliniczne są wystarczająco do siebie zbliżone, więc zakłada się równą skuteczność stosowania wnioskowanej interwencji od momentu rozpoczęcia farmakoterapii zorientowanej na leczenie przewlekłej niewydolności serca, co w przypadku sytuacji, gdy *dapagliflozynę* włącza się do stosowanej już terapii standardowej.

Odnaleziono 6 randomizowanych badań, oceniających stosowanie *dapagliflozyny* (DAPA) w populacji z objawową przewlekłą niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF, ang. *left ventricular ejection fraction*) – po 3 dla populacji z obniżoną LVEF $\leq 40\%$ (HFrEF, ang. *heart failure with reduced ejection fraction*) i zachowaną LVEF $>40\%$ (HFpEF, ang. *heart failure with preserved ejection fraction*)¹. Do analizy włączono 17 publikacji, stanowiących publikacje główne badań pierwotnych RCT (randomizowanych badań kontrolowanych, ang. *randomized controlled trial*), analizy zbiorcze, metaanalizy 6 odnalezionych badań RCT, a także analizy dodatkowe oparte o dane z poszczególnych badań oraz 2 badania obserwacyjne porównujące skuteczność wczesnego względem późnego włączenia *dapagliflozyny* do farmakoterapii.

Poniżej załączono diagram PRISMA, na którym przedstawiono proces identyfikacji i selekcji badań w ramach przeglądu systematycznego. Na etapie przeglądu tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów wskazano liczbę wykluczonych publikacji wraz z uzasadnieniem decyzji o ich odrzuceniu w przypadku analizowania publikacji w pełnym tekście.

¹ W ramach uproszczenia w tekście przyjęto nomenklaturę HFpEF dla niewydolności serca z LVEF $>40\%$, która zgodnie z definicją obejmuje zarówno niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF, ang. *Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction*) (LVEF 41–49%), jak i HFpEF (LVEF $\geq 50\%$).



Rysunek 1. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego dla leku Diafrix® (dapagliflozyna)

Przyczyny wykluczenia badań na etapie oceny w pełnym tekście przedstawiono w rozdziale 0.

4.1 Spis włączonych badań pierwotnych i wtórnych

Do włączonych badań RCT należą:

- + DAPA-HF, opisane w publikacji głównej McMurray 2019 – HFrEF [7].
- + DEFINE-HF, opisane w publikacji głównej Nassif 2019 – HFrEF [8]
- + DELIVER, opisane w publikacji głównej Solomon 2022 – HFpEF [9].
- + PRESERVED-HF, opisane w publikacji głównej Nassif 2021 – HFpEF [10].
- + DETERMINE-Preserved oraz DETERMINE-Reduced, opisane w publikacji zbiorczej McMurray 2024 [11].

Do uwzględnionych analiz zbiorczych należą:

- + Ambrosy 2025 [12] – DEFINE-HF + PRESERVED-HF – analiza KCCQ (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*).
- + Nassif 2023 [13] – DEFINE-HF + PRESERVED-HF – analiza KCCQ.
- + Bhatt 2023 [14] – DAPA-HF + DELIVER – analiza KCCQ.
- + Jhund 2022 [15] – DAPA-HF + DELIVER – analiza skuteczności w punktach sercowych + zgony.
- + Yang 2024 [16] – DAPA-HF + DELIVER – kwestionariusz EQ-5D-5L (ang. *EuroQol 5 Dimensions 5 Levels questionnaire*).

Do włączonych metaanaliz należą:

- + Addo 2024 [17] – metaanaliza badań DAPA-HF, DEFINE-HF, DELIVER, PRESERVED-HF, DETERMINE-Preserved oraz DETERMINE-Reduced - analiza skuteczności w punktach sercowych, KCCQ, 6MWT (test 6-minutowego marszu, ang. *6-minute walk test*), zgon i bezpieczeństwo. Do metaanalizy włączano badania oceniające skuteczność DAPA vs. PLC (placebo) w pełnym spektrum LVEF, niezależnie od podlegającej choroby.
- + Soleimani 2024 [18] – metaanaliza badań DAPA-HF, DEFINE-HF, DELIVER, PRESERVED-HF – analiza bezpieczeństwa.

Analizy długoterminowe:

- + Docherty 2021 [19] – ekstrapolacja wyników badania DAPA-HF na długoterminowy efekt stosowania DAPA.
- + Vaduganathan 2021 [20] – ekstrapolacja wyników badania DELIVER na długoterminowy efekt stosowania DAPA.

Badania obserwacyjne:

- + Docherty 2025 [21] – oszacowanie potencjalnego wpływu wczesnego (natychmiast po wykryciu NT-proBNP [N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B, ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*] ≥ 400 pg/ml) wdrożenia terapii SGLT2i (dapagliflozyną/empagliflozyną) oraz terapii skojarzonej SGLT2i+MRA u dorosłych z podejrzeniem *de novo* niewydolności serca.
- + Severino 2025 [22] – porównanie skuteczności wczesnego rozpoczęcia leczenia dapagliflozyną (podczas hospitalizacji) z późniejszym włączeniem terapii (po wypisie ze szpitala) u pacjentów z nowo rozpoznaną (*de novo*) niewydolnością serca.

Wyniki dotyczące skuteczności stosowania dapagliflozyny względem placebo (terapii standardowej) przedstawiono w rozdziale 5. W rozdziale 6. przedstawiono wyniki ekstrapolacji wyników badań DAPA-HF i DELIVER na długoterminową skuteczność DAPA vs. PLC. W rozdziale 7. przedstawiono wyniki badań obserwacyjnych porównujących skuteczność wczesnego względem późnego włączenia do farmakoterapii dapagliflozyny. W rozdziale 12.4 przedstawiono dokładną charakterystykę badań RCT, natomiast dokładną charakterystykę badań z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE, ang. *real-world evidence*) w rozdziale 12.5.

4.2 Charakterystyka metaanaliz włączonych do analizy

Tabela 3. Charakterystyka metaanaliz włączonych do analizy

Metaanaliza	Cel	Kryteria włączenia	Oceniane punkty końcowe	Lista włączonych badań
Addo 2024 [17]	Porównanie efektywności stosowania placebo wśród pacjentów z niewydolnością serca, skupiające się na zmianie wyniku 6MWD i KCCQ	Badania randomizowane z populacją chorych na niewydolność serca (zachowana i obniżona LVEF), w ramach których stosowano dapagliflozynę w porównaniu do placebo	Zmiana wyniku 6MWD, KCCQ, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacje związane z niewydolnością serca i częstość występowania zdarzeń niepożądanych	HFrEF: + DETERMINE-Reduced + DAPA-HF + DEFINE-HF HFpEF: + DETERMINE-Preserved + DELIVER + PRESERVED-HF
Soleimani 2024 [18]	Wykonanie analizy bezpieczeństwa stosowania flozyn (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna, sotagliflozyna) w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną i obniżoną LVEF	Badania randomizowane z populacją chorych na niewydolność serca (zachowana i obniżona LVEF), w ramach których stosowano flozyny	Zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych	HFrEF: + DAPA-HF + DEFINE-HF HFpEF: + DELIVER + PRESERVED-HF

4.3 Ocena jakości badań włączonych do analizy

Ocenę wiarygodności odnalezionych badań RCT w ramach głównego przeglądu systematycznego przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook i Wytycznymi AOTMiT 2016, za pomocą narzędzia RoB2 (ang. *Risk of Bias 2 tool*). Odnalezione badania RWE oceniono za pomocą skali NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) dla badań kohortowych, a badania wtórne stanowiące przeglądy systematyczne z metaanalizą oceniono narzędziem AMSTAR-2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*). Narzędzia zastosowane do przeprowadzenia oceny zostały załączone w rozdziale 12.2.

Wszystkie odnalezione badania randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny charakteryzowały się w niskim ryzykiem błędu. Do żadnego badania nie stwierdzono żadnych zastrzeżeń, mogących wpływać na obniżenie oceny jakości metodologicznej włączonych badań.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	McMurray-2019						
	McMurray-2024						
	Nassif-2019						
	Nassif-2021						
	Solomon-2022						
		Domains: D1: Bias arising from the randomization process. D2: Bias due to deviations from intended intervention. D3: Bias due to missing outcome data. D4: Bias in measurement of the outcome. D5: Bias in selection of the reported result.					Judgement Low

Rysunek 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg kwestionariusza RoB2

Dokładny opis oceny jakości każdego z badań opisano w rozdziale 12.3.1.

W ramach wykonanych przeglądów systematycznych odnaleziono 2 badania wtórnych, których zgodnie z kwestionariuszem AMSTAR-2 jakość oceniono następująco:

- + Addo 2024 jako krytycznie niskie ze względu na brak wyraźnego stwierdzenia, że metodyka przeprowadzanego przeglądu została ustalona przed jego wykonaniem, nie przedstawiono również listy wykluczonych badań wraz z przyczynami ich wykluczenia oraz nie przedstawiono oceny wpływu ryzyka błędu włączonych badań do przeglądu na interpretacje wyników.
- + Soleimani 2024 jako niska ze względu na brak przedstawionej listy wykluczonych badań wraz z przyczynami ich wykluczenia.

Dokładny opis oceny jakości obydwu badań opisano w rozdziale 12.3.2.

Obydwa odnalezione badania obserwacyjne oceniono na 8 w 9-cio punktowej skali NOS. Jedynym zastrzeżeniem w obydwu badaniach był brak opisu procesu oceny punktów końcowych, zatem nie jestem pewne czy ocena była przeprowadzana w obiektywny sposób. Opis oceny jakości obydwu badań opisano w rozdziale 12.3.3-12.3.2.

5. Dapagliflozyna vs. Placebo (terapia standardowa)

W wyniku przeglądu nie odnaleziono badań RCT dotyczących oceny skuteczności stosowania dapagliflozyny (DAPA) w populacji z objawową przewlekłą niewydolnością sercową, stosowaną od momentu rozpoczęcia farmakoterapii. W związku z tym zdecydowano się przedstawić wyniki badań, w ramach których dapagliflozynę stosowano jako terapię dodaną do terapii standardowej na późniejszym etapie. Zgodnie z przedstawionymi rekomendacjami, zawartymi w wytycznych klinicznych opisanych w dokumencie APD Diafrix HF, obydwie sytuacje kliniczne (wczesna inicjacja oraz późniejsza inicjacja terapii dapagliflozyną) są wystarczająco do siebie zbliżone, więc zakłada się równą skuteczność stosowania wnioskowanej interwencji od momentu rozpoczęcia farmakoterapii zorientowanej na leczenie przewlekłej niewydolności serca, jak w przypadku sytuacji, gdy dapagliflozynę włącza się do stosowanej już terapii standardowej.

Odnaleziono 6 randomizowanych badań, oceniających stosowanie DAPA w populacji z objawową przewlekłą niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) – po 3 dla populacji z obniżoną LVEF $\leq 40\%$ (HFrEF) i zachowaną LVEF $>40\%$ (HFpEF). W analizie uwzględniono 6 analiz zbiorczych odnalezionych badań RCT, dwie metaanalizy przeprowadzone z użyciem tych badań. Analizę długoterminową skuteczności stosowania DAPA vs. PLC przedstawiono w rozdziale 6.

Poniżej umieszczono zestawienie publikacji z uwzględnieniem publikacji głównych poszczególnych badań RCT, wraz z dodatkowymi analizami oraz zestawienie analiz zbiorczych.

Tabela 4. Zestawienie badań uwzględnianych w analizie

Badanie	Populacja i okres obserwacji	Efekty zdrowotne
Badania RCT		
McMurray 2019 [7] DAPA-HF	HFrEF DAPA n = 2 373 PLC n = 2 371	+ Złożony sercowy punkt końcowy* + Zgon CV lub HHF + Zgon CV + HHF + KCCQ + Złożony nerkowy punkt końcowy** + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny
Kosiborod 2020 [23] DAPA-HF	Okr. obs. 18,2 msc.	+ Zmiana punktacji KCCQ-TSS + Zmiana punktacji KCCQ-CSS + Zmiana punktacji KCCQ-OSS
Docherty 2021 [19] DAPA-HF		Ekstrapolacja wyniki do maksymalnego wieku pacjenta równego 90 lat w punktach końcowych: + Złożony sercowy punkt końcowy*; + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny
Nassif 2019 [8] DEFINE-HF	HFrEF DAPA n = 131 PLC n = 132 Okr. obs. 12 tyg.	+ Złożony punkt końcowy: częstość osiągnięcia istotnej zmiany jakości życia/zdrowia (≥ 5 pkt w skali KCCQ-QS) lub poprawy w NT-proBNP ($\geq 20\%$ redukcja) + Zmiana NT-proBNP + Częstość osiągnięcia istotnej zmiany jakości życia/zdrowia KCCQ + Częstość osiągnięcia 20% redukcji NT-proBNP + Średnia wartość BNP + 6MWT + Zmiana masy + Ciśnienie tętnicze górne + HbA1c

		+ Eksploracyjny: Złożony sercowy punkt końcowy*
Solomon 2022 [9] DELIVER	HFpEF	+ Złożony sercowy punkt końcowy* + Całkowita liczba HHF i zgonów CV + Zgon CV + HHF + KCCQ + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny
Kosiborod 2023 [23] DELIVER	DAPA n = 3 131 PLC n = 3 132 Okr. obs. 27,6 msc.	+ Zmiana punktacji KCCQ-TSS + Zmiana punktacji KCCQ-CSS + Zmiana punktacji KCCQ-PLS + Zmiana punktacji KCCQ-OSS
Vaduganathan 2022 [20] DELIVER		Ekstrapolacja wyniki do maksymalnego wieku pacjenta równego 100 lat w punkcie końcowym: + Złożony sercowy punkt końcowy*
Nassif 2021 [10] PRESERVED-HF	HFpEF DAPA n = 162 PLC n = 162 Okr. obs. 12 tyg.	+ Zmiana punktacji KCCQ-CSS + Zmiana punktacji KCCQ-OSS + Zmiana NT-proBNP + Zmiana BNP + 6MWT + Częstość osiągnięcia istotnej zmiany jakości życia/zdrowia KCCQ + Częstość osiągnięcia 20% redukcji NT-proBNP + Częstość osiągnięcia 20% redukcji NT-proBNP oraz istotnej zmiany jakości życia/zdrowia KCCQ + Zmiana masy + Ciśnienie tętnicze górne + HbA1c + Eksploracyjny: Złożony sercowy punkt końcowy*
McMurray 2024 [11] DETERMINE-Preserved DETERMINE-Reduced	HFrEF i HFpEF (zbiorcze dane) DAPA HFrEF n=156 DAPA HFpEF n= 253 PLC HFrEF n=157 PLC HFpEF n=251 Okr. obs. 16 tyg.	+ Zmiana punktacji KCCQ-TSS + Zmiana punktacji KCCQ-PLS + 6MWT + Bezpieczeństwo
*Pogorszenie niewydolności serca (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta wymagająca dożylnego leczenia niewydolności serca) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. **Spadek eGFR $\geq 40\%$ do <60 ml/min/1,73 m ² , nowa schyłkowa niewydolność nerek, zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych.		
Metaanalizy i analizy zbiorcze		
Addo 2024 [17]	HFrEF: + DETERMINE-Reduced + DAPA-HF + DEFINE-HF HFpEF: + DETERMINE-Preserved + DELIVER + PRESERVED-HF	+ 6MWT + KCCQ (ograniczenie: połączenie różnych podtypów KCCQ) + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny + HHF + Bezpieczeństwo
Soleimani 2024 [18]	HFrEF: + DAPA-HF + DEFINE-HF	+ Bezpieczeństwo – AE + Bezpieczeństwo – Zgony z jakiegokolwiek przyczyny

	HFpEF: + DELIVER + PRESERVED-HF	
Ambrosy 2025 [12]	HFrEF: DEFINE-HF HFpEF: PRESERVED-HF	+ KCCQ-CS, zmiana + pogorszenie o 5 punktów + poprawa o 5 punktów + poprawa 10 punktów + poprawa 20 punktów
Nassif 2023 [13]		+ Zmiana punktacji KCCQ-TSS + Zmiana punktacji KCCQ-CSS + Zmiana punktacji KCCQ-PLS + Zmiana punktacji KCCQ-OSS
Bhatt 2023 [14] (Kosiborod 2020 + Kosiborod 2023)		+ Zmiana punktacji KCCQ-TSS + Zmiana punktacji KCCQ-CSS + Zmiana punktacji KCCQ-PLS + Zmiana punktacji KCCQ-OSS
Jhund 2022 [15]	HFrEF: + DAPA-HF HFpEF: + DELIVER	+ Zgon CV lub HHF + Zgon CV + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny + HHF + czas do pierwszego HHF + Zgon z powodu CV, zawału lub udaru
Yang 2024 [16]		+ EQ-5D-5L Index score + EQ-5D-5L VAS

Wykaz skrótów: 6MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-minute walk test*), AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. *B-type natriuretic peptide*), CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*), EQ-5D-5L – kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol, pięć wymiarów, pięć poziomów (ang. *EuroQol 5 Dimensions 5 Levels*), HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*), HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *heart failure hospitalization*), KCCQ – kwestionariusz oceny jakości życia w niewydolności serca Kansas City (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*), KCCQ-CS – wynik części klinicznej KCCQ (ang. *Clinical Summary Score*), KCCQ-OS – ogólny wynik KCCQ (ang. *Overall Summary Score*), KCCQ-PL – fizyczny wynik KCCQ (ang. *Physical Limitation Score*), KCCQ-TS – wynik oceny objawów w KCCQ (ang. *Total Symptom Score*), NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), RCT – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)

Na podstawie analizy powyższego zestawienia stwierdzono, iż do pełnej oceny skuteczności stosowania dapagliflozyny w przyjętych punktach końcowych wykorzystane zostaną wyniki badań pierwotnych oraz analizy zbiorcze:

- + Ambrosy 2025 [12] – DEFINE-HF + PRESERVED-HF – analiza KCCQ.
- + Nassif 2023 [13] – DEFINE-HF + PRESERVED-HF – analiza KCCQ.
- + Bhatt 2023 [14] – DAPA-HF + DELIVER – analiza KCCQ.
- + Jhund 2022 [15] – DAPA-HF + DELIVER – analiza skuteczności w punktach sercowych + zgony.
- + Yang 2024 [16] – DAPA-HF + DELIVER – EQ-5D-5L.

oraz metaanalizy:

- + Addo 2024 [17] – metaanaliza badań DAPA-HF, DEFINE-HF, DELIVER, PRESERVED-HF, DETERMINE-Preserved oraz DETERMINE-Reduced – analiza skuteczności w punktach sercowych, KCCQ, 6MWT, zgon i bezpieczeństwo.
- + Soleimani 2024 [18] – metaanaliza badań DAPA-HF, DEFINE-HF, DELIVER, PRESERVED-HF – analiza bezpieczeństwa.

5.1 Złożony sercowy punkt końcowy

Tabela 5. Skuteczność DAPA vs. PLC w złożonym sercowym punkcie końcowym* [McMurray 2019, Solomon 2022]

Badanie	DAPA (l. pacjentów)	PLC (l. pacjentów)	HR (95%CI) wartość p
DAPA-HF (HFrEF) [7]	386 (16,3%) (n=2 373)	502 (21,2%) (n=2 371)	0,74 (0,65; 0,85) p<0,001
DELIVER (HFpEF) [9]	512 (16,4%) (n=3 131)	610 (19,5) (n=3 132)	0,82 (0,73; 0,92) p<0,001

*Pogorszenie niewydolności serca (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta wymagająca dożylnego leczenia niewydolności serca) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA –dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*), HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*), HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*), HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*), l – liczba, n – liczba pacjentów w grupie (ang. *number of patients*), PLC – placebo, p – poziom istotności statystycznej (ang. *p-value*)

Wyniki dla złożonego sercowego punktu końcowego, zdefiniowanego jako nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta wymagająca dożylnego leczenia niewydolności serca, lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, nie zostały przedstawione w żadnej z odnalezionych analiz zbiorczych, dlatego wyniki zaciągnięto z publikacji głównych badań DAPA-HF [7] oraz DELIVER [9]. Zarówno w populacji HFrEF, jak i HFpEF stwierdzono istotną statystycznie (IS) redukcję wystąpienia złożonego sercowego punktu końcowego na korzyść DAPA względem PLC – redukcja wyniosła odpowiednio 26% (HR=0,74; 95%CI: 0,65; 0,85) i 18% (HR=0,82; 95%CI: 0,73; 0,92).

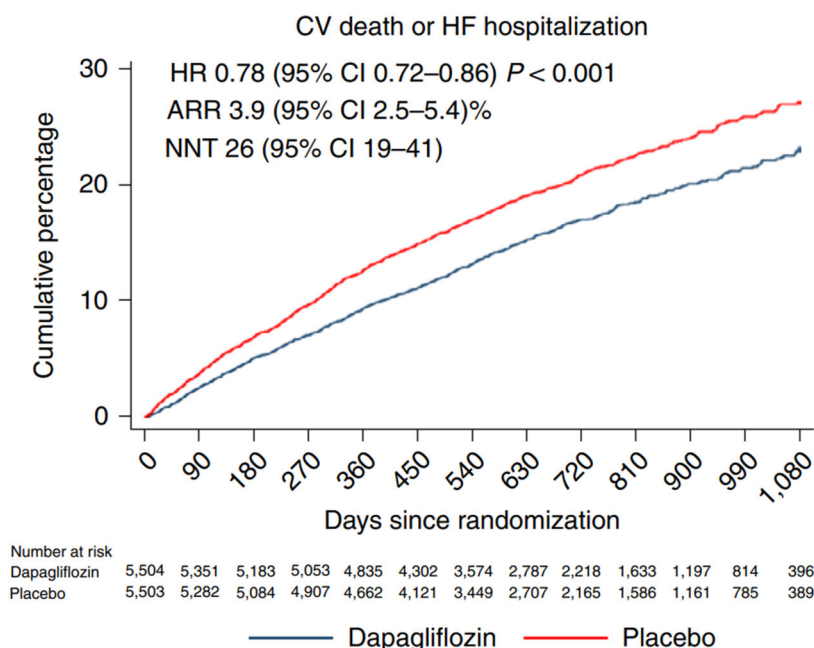
5.2 Całkowita liczba zgonów CV lub HHF

Tabela 6. Skuteczność DAPA vs. PLC w redukcji całkowitej liczby zgonów CV i HHF

Badanie	DAPA	PLC	Miara (95%CI) wartość p
HFrEF + HFpEF			
Jhund 2022 [15] DAPA-HF + DELIVER	-	-	HR = 0,78 (0,72; 0,86) p<0,001 ARR = 3,9% (2,5; 5,4) NNT = 26 (19; 41)
HFrEF			
DAPA-HF [7]	382 (16,1%)	495 (20,9%)	HR = 0,75 (0,65; 0,88) p<0,001
HFpEF			
DELIVER [9]	605	782	HR = 0,77 (0,65; 0,90) p=0,002

Wykaz skrótów: ARR – bezwzględna redukcja ryzyka (ang. *absolute risk reduction*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*), HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*), HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*), HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*), NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu zdarzeniu (ang. *number needed to treat*), PLC – placebo, p – poziom istotności statystycznej (ang. *p-value*)

W aspekcie całkowitej liczebności zgonów sercowo-naczyniowych (CV, ang. *cardiovascular*) lub hospitalizacji związanych z niewydolnością serca (HHF, ang. *hospitalization heart failure*) wyniki przedstawiono dla populacji z badań DAPA-HF [7] oraz DELIVER [9], a także dla populacji zbiorczej z publikacji Jhund 2022 [15]. W każdym z wariantów analizowanych populacji, HFrEF, HFpEF oraz wspólnej, stwierdzono IS redukcję ryzyka wystąpienia zgonu CV lub HHF DAPA vs. PLC o odpowiednio 25% (HR=0,75; 95%CI: 0,65; 0,88), 23% (HR=0,77; 95%CI: 0,65; 0,88) i 22% (HR=0,78; 95%CI: 0,72; 0,86).



Rysunek 3. Ryzyko wystąpienia zgonu CV lub HHF w populacji zbiorczej z badań DAPA-HF i DELIVER [Jhund 2022] [15]

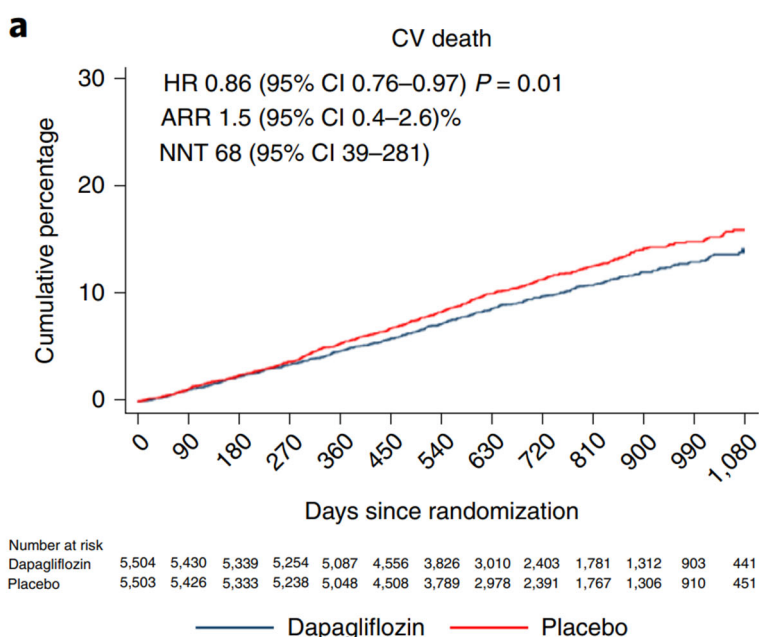
5.3 Liczba zgonów związanych ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym (CV)

Tabela 7. Skuteczność DAPA vs. PLC w redukcji całkowitej liczby zgonów CV

Populacja	DAPA	PLC	Miara (95%CI) wartość p
Jhund 2022 [15] – DAPA-HF + DELIVER			
HFrEF + HFpEF	525 (9,5%)	607 (11,0%)	HR = 0,86 (0,76; 0,97) p<0,001 ARR = 1,5% (0,4; 2,6) NNT = 68 (39; 281)
HFrEF (≤40%)	227 (9,6%)	273 (11,5%)	HR = 0,82 (0,69; 0,98)
HFpEF (>40%)	298 (9,5%)	334 (10,7%)	HR = 0,89 (0,76; 1,04)
LVEF <50%	356 (10,3%)	412 (12%)	HR = 0,85 (0,74; 0,98)
LVEF 50-59%	107 (9,4%)	104 (9,3%)	HR = 1,02 (0,78; 1,33)
LVEF ≥60%	62 (6,7%)	91 (9,5%)	HR = 0,70 (0,50; 0,96)

Wykaz skrótów: ARR – bezwzględna redukcja ryzyka (ang. *absolute risk reduction*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*), DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*), HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*), HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*), HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*), LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*), NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu zdarzeniu (ang. *number needed to treat*), p – poziom istotności statystycznej (ang. *p-value*), PLC – placebo (ang. *placebo*)

Wyniki dotyczące skuteczności stosowania DAPA względem PLC w aspekcie redukcji całkowitej liczby zgonów CV pochodzą z analizy Jhund 2022 [15]. W populacji zbiorczej stwierdzono IS redukcję ryzyka wystąpienia zgonu CV o 14% (HR = 0,86; 95%CI: 0,76; 0,97). Analogicznie, IS redukcję stwierdzono w populacji ze zredukowaną LVEF – o 18% (HR = 0,82; 95%CI: 0,69; 0,98). W populacji z zachowaną LVEF IS redukcji nie stwierdzono. Analiza wyników w podgrupach z podziałem na LVEF wykazała, że w subpopulacjach LVEF <50% oraz LVEF ≥60% zachodzi IS redukcja, brak IS stwierdza się jedynie w subpopulacji LVEF 50-59%. Wyniki dla tej subpopulacji wpływają na brak stwierdzonej IS w populacji HFpEF.



Rysunek 4. Ryzyko wystąpienia zgonu CV w populacji zbiorczej z badań DAPA-HF i DELIVER [Jhund 2022] [15]

5.4 Liczba hospitalizacji związanych z niewydolnością serca (HHF)

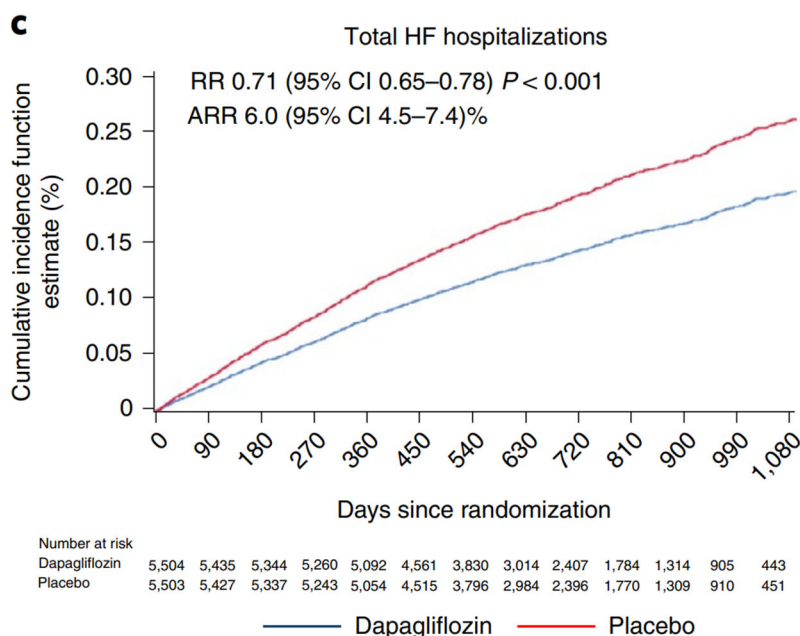
Tabela 8. Skuteczność DAPA vs. PLC w redukcji całkowitej liczby HHF

Badanie	DAPA	PLC	Miara (95%CI) wartość p
HFrEF + HFpEF			
Addo 2024 [17] DAPA-HF + DELIVER + DAPA-CKD + REFORM	581 (10,1%)	766 (13,3%)	HR = 0,76 (0,68; 0,84) p<0,001
Jhund 2022 [15] DAPA-HF + DELIVER	-	-	RR = 0,71 (0,65; 0,78) p<0,001 ARR = 6,0% (4,5; 7,4)
HFrEF			
DAPA-HF [7] (HFrEF)	231 (9,7%)	318 (13,4%)	HR = 0,70 (0,59; 0,83)
HFpEF			
DELIVER [9] (HFpEF)	329 (10,5%)	418 (13,3%)	HR = 0,77 (0,67; 0,89)

Wykaz skrótów: ARR – bezwzględna redukcja ryzyka (ang. *absolute risk reduction*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*), HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*), HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *hospitalization heart failure*), HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*), p – poziom istotności statystycznej (ang. *p-value*), PLC – placebo (ang. *placebo*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*)

Wyniki dotyczące skuteczności stosowania DAPA względem PLC w aspekcie redukcji liczby hospitalizacji związanych z niewydolnością serca (HHF) odnaleziono w ramach opublikowanej metaanalizy Addo 2024 [17], do której włączano wyłącznie badania oceniające skuteczność stosowania DAPA z dowolnym spektrum LVEF oraz niezależnie od podlegającej choroby. Dane uzupełniono wynikami analizy zbiorczej Jhund 2022 [15] oraz wynikami dla subpopulacji HFrEF i HFpEF. Zgodnie z wynikami metaanalizy stosowanie DAPA vs. PLC wiąże się z 15% redukcją ryzyka HHF o 24% (HR=0,76; 95%CI: 0,68; 0,84). Do metaanalizy włączano również badania odrzucone na etapie przeglądu systematycznego (DAPA-CKD, REFORM), jednak ze względu na niską liczebność zdarzeń oraz populacji w tych badaniach nie wpływają one istotnie na końcowy wynik metaanalizy (niska waga).

Wyniki metaanalizy potwierdzają wyniki analizy zbiorczej Jhund 2022 [15], w ramach której stwierdzono IS redukcję ryzyka hospitalizacji na korzyść DAPA o 29% (RR = 0,71; 95%CI: 0,65; 0,78). IS redukcję wykazano również z osobna w obu subpopulacjach.



Rysunek 5. Ryzyko wystąpienia HHF w populacji zbiorczej z badań DAPA-HF i DELIVER [Jhund 2022] [15]

5.5 Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

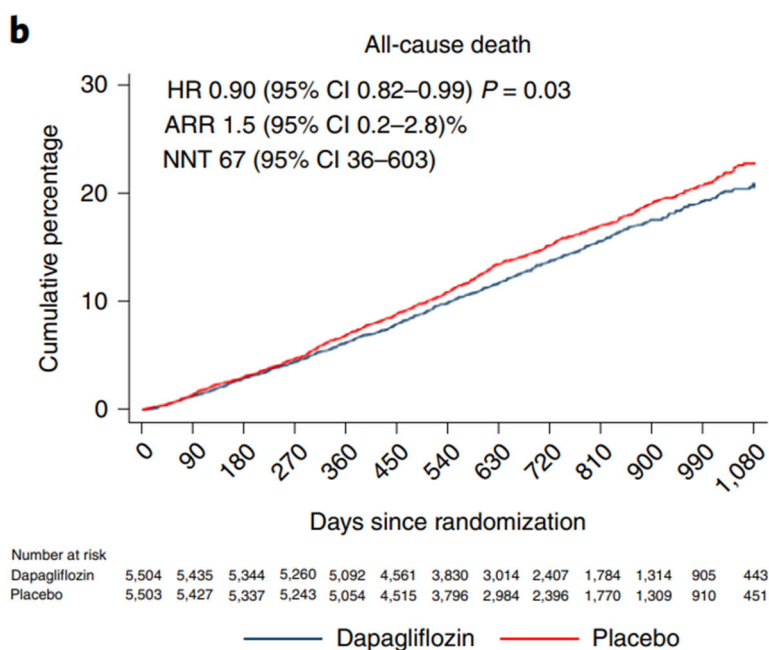
Tabela 9. Skuteczność DAPA vs. PLC w redukcji całkowitej liczby zgonów z jakiegokolwiek przyczyny

Badanie	DAPA	PLC	Miara (95%CI) wartość p
HFrEF + HFpEF			
Addo 2024 [17] DAPA-HF + DELIVER + DEFINE-HF + PRESERVED-HF + DAPA-VO2 + Ibrahim 2020	777 (13,2%)	860 (14,6%)	HR = 0,90 (0,83; 0,99) p<0,03
Soleimani 2024 [18] DAPA-HF + DELIVER + DEFINE-HF + PRESERVED + REFORM + Kato 2019	814 (13,3%)	930 (15,1%)	RR = 0,88 (0,81; 0,96)
Jhund 2022 [15] DAPA-HF + DELIVER	-	-	HR = 0,90 (0,82; 0,99) p=0,03 ARR = 1,5% (0,2; 2,8) NNT = 67 (36; 603)
HFrEF			
Addo 2024 [17] DAPA-HF + DEFINE-HF + DAPA-VO2 + Ibrahim 2020	279 (10,7%)	332 (12,8%)	HR = 0,84 (0,72; 0,97) p<0,02
DAPA-HF [7] (HFrEF)	276 (11,6%)	329 (13,95)	HR = 0,83 (0,71; 0,97)
HFpEF			
Addo 2024 [17] DAPA-HF + DELIVER + DAPA-CKD + REFORM	498 (15,1%)	528 (16,0%)	HR = 0,94 (0,84; 1,06)
DELIVER [9] (HFpEF)	497 (15,9%)	526 (16,8%)	HR = 0,94 (0,83; 1,07)

Wykaz skrótów: ARR – bezwzględna redukcja ryzyka (ang. *absolute risk reduction*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*), HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*), HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*), HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*), NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu zdarzeniu (ang. *number needed to treat*), p – poziom istotności statystycznej (ang. *p-value*), PLC – placebo (ang. *placebo*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*)

Wyniki dotyczące skuteczności stosowania DAPA względem PLC w aspekcie redukcji ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny odnaleziono w ramach opublikowanych metaanaliz Addo 2024 [17] oraz Soleimani 2024 [18], do których włączano badania oceniające skuteczność stosowania DAPA z dowolnym spektrum LVEF oraz niezależnie od podlegającej choroby. Dane uzupełniono wynikami analizy zbiorczej Jhund 2022 [15] oraz wynikami dla subpopulacji HFrEF i HFpEF. Zgodnie z wynikami metaanalizy Addo 2024 [17] stosowanie DAPA vs. PLC wiąże się z IS redukcją ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 10% (HR=0,90; 95%CI: 0,83; 0,99), w ramach metaanalizy Soleimani 2024 [18] stwierdzono redukcję ryzyka na poziomie 12% (RR=0,88; 95%CI: 0,81; 0,96).

Do metaanaliz włączano również badania odrzucone na etapie przeglądu systematycznego (Ibrahim 2020, REFORM, DAPA-VO2 oraz Kato 2019), jednak ze względu na niską liczebność zdarzeń oraz populacji w tych badaniach, nie wpływają one istotnie na końcowy wynik metaanalizy (niska waga). Wyniki metaanaliz w populacji HFrEF + HFpEF potwierdzają wyniki analizy zbiorczej Jhund 2022 [15], w ramach której stwierdzono IS redukcję ryzyka hospitalizacji na korzyść DAPA o 10% (HR = 0,90; 95%CI: 0,82; 0,99). IS redukcję wykazano również z osobna w subpopulacji HFrEF. Wyniki metaanalizy Addo 2024 [17] oraz wyniki badania DELIVER [9], wskazują na brak IS w aspekcie redukcji ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w subpopulacji HFpEF. Zauważalna jest zbieżność wyników metaanaliz i wyników pochodzących z badań DAPA-HF oraz DELIVER. Związane jest to z przeważającą liczebnością populacji oraz zdarzeń w tych badaniach, co przekłada się na sumaryczną, bliską 100%, wagę obydwu badań.



Rysunek 6. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w populacji zbiorczej z badań DAPA-HF i DELIVER [Jhund 2022] [15]

5.6 Jakość życia zgodnie z wynikami kwestionariusza KCCQ

Tabela 10. Skuteczność DAPA vs. PLC w zmianie jakości życia na podstawie kwestionariusza KCCQ

Badanie		Miara (95%CI) wartość p
HFrEF + HFpEF		
Addo 2024 [17] DETERMINE-Red + DETERMINE-Pre + DEFINE-HF + PRESERVED-HF + DAPA-HF	OSS	MD = 2,75 (1,95; 3,56) p<0,0001
Nassif 2023 [13] DEFINE-HF + PRESERVED-HF	OSS	MD = 3,7 (1,3; 6,1) p=0,003
	CSS	MD = 5,0 (2,6; 7,5) p<0,0001
	TSS	MD = 5,0 (2,3; 7,7) p=0,0003
	PLS	MD = 5,0 (1,8; 8,2) p=0,0023
Bhatt 2023 [14] DAPA-HF + DELIVER	OSS	MD = 2,1 (1,5; 2,8) p<0,001
	CSS	MD = 2,3 (1,7; 3,0) p<0,001
	TSS	MD = 2,5 (1,8; 3,2) p<0,001
	PLS	MD = 1,9 (1,1; 2,7) p<0,001
McMurray 2024 [11] DETERMINE-pooled	TSS	MeD = 3,7 (1,5; 5,9) p=0,005
	PLS	MeD = 4,0 (0,3; 4,9) p=0,036
HFrEF		
Addo 2024 [17] DAPA-HF + DETERMINE-Red + DEFINE-HF	OSS	MD = 3,10 (2,17; 4,04) p<0,001
DAPA-HF [7]	TTS	HR = 1,18 (1,11; 1,26) p<0,001
DEFINE-HF [8]	OSS	MD = 3,7 p=0,037
	CSS	MD = 4,6 p=0,007
	TSS	MD = 4,8 p=0,012
	QLS	MD = 5,4 p=0,018
	PLS	MD = 4,5 p=0,038
	SLS	MD = -0,3 p=0,921
McMurray 2024 [11] DETERMINE-Reduced	TSS	MeD = 4,2 (1,0; 8,2) p=0,022
	PLS	MeD = 4,2 (0,0; 8,3) p=0,058
HFpEF		
Addo 2024 [17] DETERMINE-Pre + PRESERVED-HF	OSS	MD = 1,76 (0,18; 3,33) p<0,03
PRESERVED-HF	OSS	MD = 4,5 (1,1; 7,8)

		p=0,009
	CSS	MD = 5,8 (2,3; 9,2) p=0,001
	TSS	MD = 5,8 (2,0; 9,6) p = 0,003
	PLS	MD = 5,3 (0,7; 10,0) p=0,026
DELIVER [9]	TSS	HR = 1,11 (1,03; 1,21) p=0,009
McMurray 2024 [11] DETERMINE-Preserved	TSS	MeD = 3,2 (0,4; 6,0) p=0,079
	PLS	MeD = 3,1 (-0,1; 5,4) p = 0,232

Wykaz skrótów: CSS – wynik części klinicznej kwestionariusza KCCQ (ang. *Clinical Summary Score*), HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*), HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*), HR – iloraz szans (ang. *hazard ratio*), KCCQ – kwestionariusz oceny jakości życia w niewydolności serca Kansas City (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*), MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), MeD – różnica median (ang. *median difference*), OSS – ogólny wynik KCCQ (ang. *Overall Summary Score*), p – poziom istotności statystycznej (ang. *p-value*), PLS – wynik w domenie ograniczeń fizycznych KCCQ (ang. *Physical Limitation Score*), QLS – wynik jakości życia KCCQ (ang. *Quality of Life Score*), SLS – wynik ograniczeń społecznych KCCQ (ang. *Social Limitation Score*), TSS – wynik oceny objawów KCCQ (ang. *Total Symptom Score*)

Zgodnie z powyższym zestawieniem wyników z analiz zbiorczych i poszczególnych badań dla subpopulacji HFrEF i HFpEF stwierdza się, że stosowanie DAPA względem PLC przynosi IS korzyści kliniczne i społeczne, liczone zgodnie z kwestionariuszem KCCQ. W szczególności zauważalna jest poprawa w części dotyczącej jakości życia (*Quality of Life Score*) – istotna klinicznie poprawa o średnio 5,4 punkty (Nassif 2019 [8]). W populacji zbiorczej średnia zmiana w całkowitej punktacji KCCQ wyniosła od 2,1 do 3,7 punktów. Wyniki analizy zbiorczej z badań DEFINE-HF i PRESERVED-HF wskazują na istotną klinicznie poprawę o 5 punktów w częściach dotyczących objawów ogólnie (TSS, ang. *Total Symptom Score*), objawów klinicznych (CSS, ang. *Clinical Symptom Score*) oraz ograniczeń fizycznych (PLS, ang. *Physical Limitations Score*). Analogicznie, na podstawie analizy zbiorczej z badań DAPA-HF i DELIVER poprawa w tych częściach wynosi od 2,1 do 2,5 punktów. Analiza wyników KCCQ w subpopulacjach HFrEF i HFpEF wykazała, że wyniki te są spójne z wynikami przedstawionymi w metaanalizie i analizach zbiorczych.

Tabela 11. Szansa na zmianę jakości życia wg kwestionariusza KCCQ w populacji zbiorczej z badań DAPA-HF i DELIVER [Bhatt 2023] [14] oraz populacji z badań DEFINE-HF i PRESERVED-HF [Ambrosy 2025] [12] z uwzględnieniem skali zmiany wyniku

Efekt zdrowotny	OR (95%CI) wartość p
Bhatt 2023 [14] (HFrEF) DAPA-HF + DEFINE-HF	
Spadek wyniku o ≥5 punktów	0,71 (0,64; 0,79)
Wzrost wyniku o ≥5 punktów	1,21 (1,11; 1,32)
Wzrost wyniku o ≥10 punktów	1,20 (1,09; 1,31)
Wzrost wyniku o ≥15 punktów	1,15 (1,04; 1,27)
Ambrosy 2025 [12] (HFpEF) DELIVER + PRESERVED-HF	
Spadek wyniku o ≥5 punktów	0,60 (0,40; 0,91) p=0,016
Wzrost wyniku o ≥5 punktów	1,93 (1,30; 2,87) p=0,001
Wzrost wyniku o ≥10 punktów	2,24 (1,44; 3,48) p<0,001
Wzrost wyniku o ≥20 punktów	2,72 (1,42; 5,18) p=0,002

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*), HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), p – poziom istotności statystycznej (ang. *p-value*)

Na podstawie analiz zbiorczych zmiany KCCQ w populacji HFrEF (Bhatt 2023 [14]) i w populacji HFpEF (Ambrosy 2025 [12]) stwierdza się istotnie statystyczną mniejszą szansę osiągnięcia spadku wyniku o co najmniej 5 punktów w skali KCCQ, przy jednocześnie większej szansie uzyskania poprawy o co najmniej 5, 10, 15 i 20 punktów.

5.7 Test 6-minutowego marszu (6MWT, liczone w metrach)

Tabela 12. Skuteczność DAPA vs. PLC w zmianie dystansu przebytego podczas 6MWT

Badanie	DAPA	PLC	Miara (95%CI) wartość p
HFrEF + HFpEF			
Addo 2024 [17] DEFINE-HF + PRESERVED-HF + DETERMINE-Red + DETERMINE-Pre + DAPA-VO2	-	-	MD = 3,59 (-1,44; 8,63)
McMurray 2024 [11] DETERMINE-pooled	różnica: 13 (-10; 40)	różnica: 11 (-14; 40)	MeD = 2,5 (-3,5; 8,4)
HFrEF			
Addo 2024 [17] DEFINE-HF + DETERMINE-Red + DAPA-VO2	-	-	MD = 0,87 (-5,68; 7,42)
DEFINE-HF	303,7 (291,2; 309,6)	301,3 (289,1; 313,9)	brak IS p=0,79
McMurray 2024 [11] DETERMINE-Reduced	różnica: 20 (-2; 42)	różnica: 14 (-13; 47)	MeD = 3,2 (-6,5; 13,0)
HFpEF			
Addo 2024 [17] PRESERVED-HF + DETERMINE-Pre	-	-	MD = 7,52 (-0,35; 15,39)
PRESERVED-HF [10]	-	-	MD = 20,1 (5,6; 34,7) p = 0,007
McMurray 2024 [11] DETERMINE-Preserved	różnica: 9 (-15; 37)	różnica: 9 (-15; 36)	MeD = 1,6 (-5,9; 9,0)

Wykaz skrótów: 6MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-minute walk test*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*), HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*), HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*), IS – istotność statystyczna (ang. *statistical significance*), MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), MeD – różnica median (ang. *median difference*), PLC – placebo

Stosowanie dapagliflozyny względem placebo wykazało istotną statystycznie poprawę w aspekcie dystansu przebytego podczas testu 6-minutowego marszu (6MWT) w jednym badaniu RCT PRESERVED-HF, gdzie wykazano poprawę o 20,1 metra (MD = 20,1; 95%CI: 5,6; 34,7). W pozostałych badaniach oraz w metaanalizie badań RCT nie wykazano IS różnic między DAPA a PLC.

5.8 Jakość życia pacjenta mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L

Tabela 13. Skuteczność DAPA vs. PLC w zmianie jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L, na podstawie badania DAPA-HF i DELIVER [Yang 2024] [16]

Efekt zdrowotny	DAPA	PLC	MD (95%CI)
HFrEF + HFpEF			
VAS	2,85±17,28	1,91±17,41	0,99 (0,35; 1,62)
Index score	0,22±0,167	0,011±,153	0,008 (0,002; 0,014)
HFrEF			
VAS	2,35±17,56	1,20±17,75	1,05 (0,10; 2,01)
Index score	0,018±0,156	0,015±0,157	0,005 (-0,004; 0,014)

HFpEF			
VAS	3,31±17,01	2,53±17,09	0,94 (0,09; 1,79)
Index score	0,0224±0,176	0,009±0,149	0,011 (0,002; 0,019)

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA –dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*), HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*), HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*), MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), PLC – placebo, VAS – skala oceny jakości życia wg wizualnej analogii (ang. *visual analogue scale*)

Jakość życia liczoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L przedstawiono w publikacji Yang 2024 [16], która jest analizą zbiorczą wyników EQ-5D-5L pochodzących z badań DAPA-HF i DELIVER, przedstawiającą efekt za pomocą skali VAS (ang. *visual analogue scale*) (0-100 punktów) oraz *Index score* (w skali 0-1). Wyższa wartość oznacza lepszą jakość życia pacjenta.

Wyniki przedstawione w publikacji wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości życia, z wyjątkiem jakości liczonej za pomocą *Index score* w populacji ze zredukowaną frakcją wyrzutową. Raportowane zmiany nie są istotne klinicznie.

5.9 Bezpieczeństwo –zdarzenia niepożądane (AE)

Tabela 14. Bezpieczeństwo stosowania DAPA vs. PLC – zdarzenia niepożądane

Badanie	DAPA	PLC	RR (95%CI)
HFrEF + HFpEF			
Addo 2024 [17] DAPA-HF + DETERMINE-Red + DEFINE-HF + DETERMINE-Pre + PRESERVED-HF + DELIVER + CAMEO-DAPA	1884 (30,3%)	1926 (31%)	0,98 (0,93; 1,03)
Soleimani 2024 [18] DAPA-HF* + DEFINE-HF + PRESERVED-HF + DELIVER + Kato 2019	2440 (39,9%)	2616 (42,5%)	0,94 (0,90; 0,98)
HFrEF			
Addo 2024 [17] DAPA-HF + DETERMINE-Red + DEFINE-HF	456 (16,6%)	442 (16,1%)	1,03 (0,92; 1,16)
HFpEF			
Addo 2024 [17] DETERMINE-Pre + PRESERVED-HF + DELIVER + CAMEO-DAPA	1428 (41,2%)	1484 (42,9%)	0,96 (0,91; 1,02)

*W badaniu Soleimani całkowita liczba AE pochodząca z badania DAPA-HF różni się względem wartości prezentowanych w publikacji głównej DAPA-HF (McMurray 2019 [7]).

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA –dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*), HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*), HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*), PLC – placebo, RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*)

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w metaanalizie Soleimani 2024 [18] stosowanie dapagliflozyny jest bezpieczniejsze od stosowania placebo, biorąc pod uwagę całkowitą liczebność zdarzeń niepożądanych występujących w obydwu ramion włączonych badań. W ramach metaanalizy Addo 2024 [17] nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dotyczących bezpieczeństwa między ramionami w populacji generalnej, jak i w rozróżnieniu na subpopulacje HFrEF i HFpEF.

5.10 Podsumowanie

Tabela 15. Podsumowanie analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DAPA vs. PLC, z uwzględnieniem podziału populacji na LVEF

Punkt końcowy	HFrEF + HFpEF	HFrEF	HFpEF
---------------	---------------	-------	-------

	Miara (95%CI)	Miara (95%CI)	Miara (95%CI)
Złożony sercowy punkt końcowy*	-	HR = 0,74 (0,65; 0,85)	HR = 0,82 (0,73; 0,92)
Całkowita liczba zgonów CV lub HHF	HR = 0,78 (0,72; 0,86)	HR = 0,75 (0,65; 0,88)	HR = 0,77 (0,65; 0,90)
Liczba zgonów CV	HR = 0,86 (0,76; 0,97)	HR = 0,82 (0,69; 0,98)	HR = 0,89 (0,76; 1,04)
Liczba HHF	HR = 0,76 (0,68; 0,84) RR = 0,71 (0,65; 0,78)	HR = 0,70 (0,59; 0,83)	HR = 0,77 (0,67; 0,89)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	HR = 0,90 (0,83; 0,99) RR = 0,88 (0,81; 0,96)	HR (przedział): 0,83 (0,71; 0,97) – 0,84 (0,72; 0,97)	HR = 0,94 (0,84; 1,06)
KCCQ-OSS	MD (przedział): 2,1 (1,5; 2,8) – 3,7 (1,3; 6,1)	MD (przedział): 3,10 (2,17; 4,04) – 3,7	MD (przedział): 1,76 (0,18; 3,33) – 4,5 (1,1; 7,8)
6MWT	MD = 3,59 (-1,44; 8,63)	MD = 0,87 (-5,68; 7,42)	MD (przedział): 7,52 (-0,35; 15,39) – 20,1 (5,6; 34,7)
EQ-5D-5L VAS	MD = 0,99 (0,35; 1,62)	MD = 1,05 (0,10; 2,01)	MD = 0,94 (0,09; 1,79)
EQ-5D-5L Index score	MD = 0,008 (0,002; 0,014)	MD = 0,005 (-0,004; 0,014)	MD = 0,011 (0,002; 0,019)
AE	RR (przedział): 0,94 (0,90; 0,98) - 0,98 (0,93; 1,03)	RR = 1,03 (0,92; 1,16)	RR = 0,96 (0,91; 1,02)

*Pogorszenie niewydolności serca (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta wymagająca dożylnego leczenia niewydolności serca) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wykaz skrótów: 6MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-minute walk test*), AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*), EQ-5D-5L – kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol, pięć wymiarów i pięć poziomów (ang. *EuroQol 5 Dimensions 5 Levels*), EQ-5D-5L VAS – skala wizualno-analogowa w kwestionariuszu EQ-5D-5L (ang. *EuroQol 5D visual analogue scale*), HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*), HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *heart failure hospitalization*), HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*), KCCQ-OSS – ogólny wynik kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score*), MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*)

Zgodnie z przeprowadzoną analizą odnalezionych badań – metaanaliz, analiz zbiorczych oraz badań pierwotnych – stosowanie dapagliflozyny jest w zdecydowanej większości ocenianych punktów końcowych istotnie statystycznie skuteczniejsze niż stosowanie placebo (terapii standardowej, do której dapagliflozyna jest dodawana).

Stosowanie dapagliflozyny wiąże się z istotną statystycznie poprawą stanu pacjenta zarówno w populacji ze zredukowaną, jak i w populacji z zachowaną frakcją wyrzutową serca. W populacji HFpEF nie stwierdzono IS różnic w aspekcie całkowitej liczby zgonów CV oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Jedynym efektem zdrowotnym, dla którego nie stwierdzono żadnych różnic jest test 6-minutowego marszu, tj. nie stwierdzono wpływu stosowania dapagliflozyny na całkowity dystans pokonywany przez chorego w trakcie przedmiotowego testu. W ramach metaanalizy Soleimani 2024 [18], uwzględniającej większość badań włączonych do niniejszej analizy, na podstawie danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych stwierdzono, że stosowanie dapagliflozyny wiąże się z większym bezpieczeństwem niż w przypadku braku jej stosowania. Wyniki metaanalizy Addo 2024 [17] nie potwierdziły istotności statystycznej między ramionami.

Potwierdzono również IS poprawę jakości życia pacjentów, płynącą ze włączenia do terapii dapagliflozyny. Wyniki zmiany punktacji według kwestionariusza KCCQ oraz EQ-5D-5L wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości życia w skali KCCQ, zauważając około 21% większą szansę osiągnięcia klinicznie istotnej poprawy podczas stosowania dapagliflozyny względem terapii standardowej. Z perspektywy definicji populacji docelowej, wnioskowanie na podstawie powyższych badań jest obarczone niepewnością ze względu na przyjęte w badaniach kryteria włączenia, stanowiące o pacjentach, którzy w momencie rekrutacji stosują farmakoterapię zorientowaną na przewlekłą chorobę serca.

6. Długoterminowa skuteczność stosowania DAPA

W ramach przeglądu odnaleziono dwie publikacje — Docherty 2021 [19] oraz Vaduganathan 2022 [20] — w których wykorzystano dane z badań RCT III fazy (DAPA-HF i DELIVER) do oszacowania długoterminowej skuteczności dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną (HFrEF) oraz zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF).

W obu analizach zastosowano aktuarialny, nieparametryczny model ekstrapolacji czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (RMST, ang. *restricted mean survival time*), w którym oś czasu oparto na wieku pacjenta w chwili randomizacji, zamiast „czasu od randomizacji”. Takie podejście umożliwiło oszacowanie efektów leczenia w horyzoncie całego życia pacjenta, uwzględniając zmiany ryzyka sercowo-naczyniowego wraz z wiekiem. Obie analizy stanowią ilościową ekstrapolację wyników krótkoterminowych badań klinicznych w celu oszacowania potencjalnych, dożywotnych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca o różnych fenotypach.

6.1 Docherty 2021 (DAPA-HF)

Publikacja Docherty 2021 [19] stanowi wtórną analizę danych z badania DAPA-HF – randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania klinicznego fazy III, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF; LVEF $\leq 40\%$).

Celem pracy było oszacowanie długoterminowych efektów leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo w horyzoncie całego życia pacjenta dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego – nasilenie niewydolności serca, definiowanego jako hospitalizacja lub pilna wizyta wymagająca dożylnego leczenia lub zgon sercowo-naczyniowy (CV) oraz drugorzędowego – zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Zastosowano metodę RMST, umożliwiającą estymację średniego czasu przeżycia wolnego od zdarzeń od momentu randomizacji do określonego punktu w czasie. W analizie zamiast czasu od randomizacji przyjęto wiek pacjenta w chwili randomizacji i w momencie wystąpienia zdarzenia, co umożliwiło obliczenie specyficznych dla wieku współczynników zdarzeń dla każdego ramienia leczenia. Na tej podstawie przeprowadzono skorygowaną o wiek, aktuarialną ekstrapolację krzywych przeżycia Kaplana–Meiera dla wieku 45–80 lat (z maksymalnym horyzontem do 90 lat). Różnica pól pod krzywymi dla dapagliflozyny i placebo odzwierciedlała prognozowany zysk w latach przeżycia wolnego od zdarzeń, przy założeniu stałego efektu terapeutycznego w czasie.

Tabela 16. Średnie przeżycie wolne od zdarzeń w ramach pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od wieku pacjenta w chwili randomizacji [Docherty 2021] [19]

Wiek pacjentów (lata)	DAPA	PLC	Przyrost (lata) (95%CI)	Wartość p
Średni czas przeżycia wolnego od zdarzeń – pierwotny złożony punkt końcowy*				
55	8,9	6,0	3 (1,2; 4,7)	0,001
65	8,3	6,2	2,1 (0,8; 3,3)	0,002
75	6,9	5,7	1,2 (0,1; 2,3)	0,04
Średni czas przeżycia – zgon z jakiegokolwiek przyczyny				
55	11,8	9,8	1,9 (–0,4; 4,2)	0,11
65	9,1	10,8	1,7 (0,1; 3,3)	0,03
75	8,6	7,8	0,8 (–0,5; 2,1)	0,21

*Nasilenie niewydolności serca (definiowane jako hospitalizacja lub pilna wizyta wymagająca dożylnego leczenia) lub zgon CV.

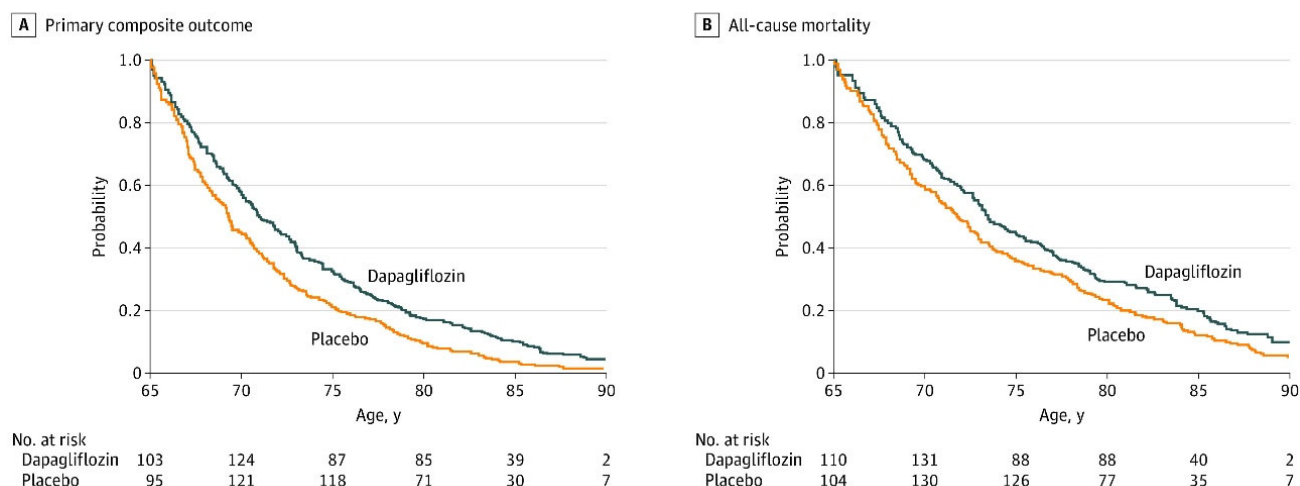
Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), p – poziom istotności statystycznej (ang. *p-value*)

Wyniki dla złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego – nasilenie niewydolności serca lub zgon CV:

- + U pacjentów w wieku 55 lat ekstrapolowany średni czas przeżycia wolnego od zdarzeń definiowanego przez pierwszorzędowy złożony punkt końcowy wynosił 8,9 lat w grupie stosującej DAPA w porównaniu z 6 latami w grupie PLC, co odpowiadało zyskowi 3 lat (95%CI: 1,2; 4,7) na korzyść dapagliflozyny.
- + U pacjentów w wieku 65 lat średni czas przeżycia wolnego od zdarzeń wynosił 8,3 roku w grupie leczonej DAPA vs. 6,2 roku w przypadku PLC, co odpowiada zyskowi 2,1 roku (95%CI: 0,8; 3,3) w grupie DAPA.
- + Przeżycie wolne od zdarzeń u pacjentów w wieku 75 lat wynosiło 6,9 lat w grupie stosującej DAPA vs. 5,7 lat w grupie PLC, co stanowiło zysk 1,2 roku (95%CI: 0,1; 2,3) na rzecz DAPA.

Wyniki dla drugorzędowego punktu końcowego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny:

- + Ekstrapolowana średnia długość życia dla pacjenta w wieku 55 lat wynosiła 11,8 roku w grupie DAPA oraz 9,8 roku w grupie PLC, co odpowiadało wydłużeniu przeżycia o 1,9 roku (95%CI: -0,4; 4,2) w grupie DAPA.
- + U pacjentów w wieku 65 lat przewidywana średnia długość życia wyniosła 10,8 roku w grupie DAPA vs. 9,1 roku w grupie PLC, co odpowiadało zyskowi 1,7 roku (95%CI: 0,1; 3,3) na korzyść DAPA.
- + U pacjentów w wieku 75 lat ekstrapolowana średnia długość życia wynosiła 8,6 roku w grupie DAPA vs. 7,8 roku w przypadku PLC, co daje zysk 0,8 roku (95%CI: -0,5; 2,1) na korzyść DAPA.



Rysunek 7. Prawdopodobieństwo wystąpienia (A) pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego oraz (B) prawdopodobieństwo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [Docherty 2021] [19]

Dla pacjentów w wieku 65 lat dla pierwszorzędowego i drugorzędowego punktu końcowego ekstrapolowano wyniki dla subpopulacji otrzymujących pełne poczwórne leczenie, tj. dapagliflozynę w połączeniu z inhibitorem receptora angiotensyny i neprylizyny (ARNI), β -adrenolitykiem (BB) oraz antagonistą receptora mineralokortykoidowego (MRA) oraz subpopulacji nieotrzymującej pełnego leczenia (ARNI/BB/MRA).

Tabela 17. Ekstrapolowany średni czas przeżycia wolnego od zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz średni czas przeżycia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w subpopulacji pacjentów w wieku 65 lat, otrzymujących pełny lub niepełny schemat leczenia za pomocą ARNI/BB/MRA [Docherty 2021] [19]

Pełne leczenie ARNI/BB/MRA	DAPA	PLC	Przyrost (lata) (95%CI)
Średni czas przeżycia wolnego od zdarzeń – pierwotny złożony punkt końcowy*			
TAK	6,6	4,5	2,1 (-2,5; 6,8)
NIE	8,0	6,2	1,8 (0,6; 3,1)
Średni czas przeżycia – zgon z jakiegokolwiek przyczyny			
TAK	11,8	10,4	1,5 (-5,6; 8,6)

NIE	10,0	8,5	1,5 (0,03; 2,9)
-----	------	-----	-----------------

*Nasilenie niewydolności serca (definiowane jako hospitalizacja lub pilna wizyta wymagająca dożylnego leczenia) lub zgon CV.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), p – poziom istotności statystycznej (ang. *p-value*)

- + Średni czas przeżycia wolny od zdarzeń wynosił 6,6 roku w subpopulacji pacjentów otrzymujących terapię DAPA + ARNI/BB/MRA, podczas gdy w grupie PLC + ARNI/BB/MRA wynosił 4,5 roku, co odpowiadało zyskowi 2,1 roku (95%CI: -2,5; 6,8) na korzyść schematu leczenia z dodatkiem DAPA. Natomiast w przypadku pacjentów nieotrzymujących pełnej terapii ARNI/BB/MRA średni czas przeżycia wolnego od zdarzeń wynosił 8,0 roku w grupie z DAPA i 6,2 roku w grupie PLC, co dawało zysk 1,8 roku (95%CI: 0,6; 3,1) na korzyść grupy stosującej DAPA.
- + Ekstrapolowana średnia długość życia dla pacjenta w subpopulacji pacjentów otrzymujących terapię DAPA + ARNI/BB/MRA wynosiła 11,8 lat, w porównaniu do 10,4 lat dla pacjentów otrzymujących PLC + ARNI/BB/MRA, co stanowiło zysk w postaci 1,5 roku (95%CI: -5,6; 8,6). Natomiast w przypadku pacjentów nieotrzymujących pełnej terapii ARNI/BB/MRA średnia długość życia wynosiła 10 lat w grupie z DAPA i 8,5 roku w grupie PLC, co dawało zysk 1,5 roku (95%CI: 0,03; 2,9) na korzyść schematu z dodatkiem dapagliflozyny.

Ponadto korzyści w zakresie czasu przeżycia wolnego od zdarzeń oraz przeżycia całkowitego w przypadku stosowania DAPA obserwowano niezależnie od obecności cukrzycy typu 2 (Tabela 1), a także niezależnie od klasy NYHA (II vs. III lub IV) oraz wyjściowej wartości LVEF.

Tabela 18. Ekstrapolowany średni czas przeżycia wolnego od zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz średni czas przeżycia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w subpopulacji pacjentów w wieku 65 lat ze współistniejącą cukrzycą typu 2 oraz bez niej [Docherty 2021] [19]

Cukrzyca typu 2	DAPA	PLC	Przyrost (lata) (95%CI)
Średni czas przeżycia wolnego od zdarzeń – pierwotny złożony punkt końcowy*			
TAK	6,7	5,5	1,2 (-0,3; 2,7)
NIE	8	7,8	2,7 (0,8; 4,6)
Średni czas przeżycia – zgon z jakiegokolwiek przyczyny			
TAK	9,2	7,9	1,3 (-0,6; 3,2)
NIE	11	9,3	1,7 (-0,4; 3,8)

*Nasilenie niewydolności serca (definiowane jako hospitalizacja lub pilna wizyta wymagająca dożylnego leczenia) lub zgon CV.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), p – poziom istotności statystycznej (ang. *p-value*)

- + U pacjentów z cukrzycą typu 2 średni czas przeżycia wolnego od zdarzeń definiowanych przez pierwszorzędowy złożony punkt końcowy wynosił 6,7 roku w grupie otrzymującej DAPA i 5,5 roku w grupie placebo (PLC), co odpowiadało zyskowi 1,2 roku (95%CI: -0,3; 2,7) na korzyść DAPA. W przypadku pacjentów bez cukrzycy typu 2 średni czas przeżycia wolnego od zdarzeń wynosił 8,0 roku w grupie DAPA i 7,8 roku w grupie PLC, co dawało zysk 2,7 roku (95%CI: 0,8; 4,6).
- + Ekstrapolowany średni czas przeżycia (do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) wynosił 9,2 roku w grupie DAPA i 7,9 roku w grupie PLC u pacjentów z cukrzycą typu 2, co stanowiło zysk 1,3 roku (95%CI: -0,6; 3,2) na korzyść dapagliflozyny. Wśród pacjentów bez cukrzycy typu 2 średni czas przeżycia wynosił 11,0 roku w grupie DAPA oraz 9,3 roku w grupie PLC, co przekładało się na zysk 1,7 roku (95%CI: -0,4; 3,8).

6.2 Vaduganathan 2022 (DELIVER)

Publikacja Vaduganathan 2022 [20] stanowi analizę opartą na danych z badania DELIVER, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania klinicznego fazy III, w którym oceniano skuteczność dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF; LVEF >40%).

Analiza obejmowała pełną populację badania DELIVER (n= 6 263) i miała charakter wiekowo-skorygowanego modelowania ekstrapolacyjnego przeżycia wolnego od zdarzeń w horyzoncie dożywotnim. Zastosowano model

o charakterze aktuarialnym, uwzględniający strukturę wieku pacjentów w momencie randomizacji. W analizie oś czasu przekształcono z „czasu od randomizacji” na „wiek pacjenta w chwili randomizacji”, co umożliwiło estymację przeżycia wolnego od zdarzeń w poszczególnych kategoriach wiekowych. Zastosowano metodę RMST do oszacowania średniego czasu przeżycia bez wystąpienia pierwszego zdarzenia złożonego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy lub nasilenie niewydolności serca definiowane jako niezaplanowaną hospitalizację z powodu niewydolności serca lub pilną wizytę z powodu niewydolności serca wymagającą leczenia dożylnego) w przedziale wieku 55–85 lat, z uwzględnieniem konkurencyjnego ryzyka zgonu z przyczyn poza sercowych.

Tabela 19. Średnie przeżycie wolne od zdarzeń w zależności od wieku pacjenta w chwili randomizacji [Vaduganathan 2022] [20]

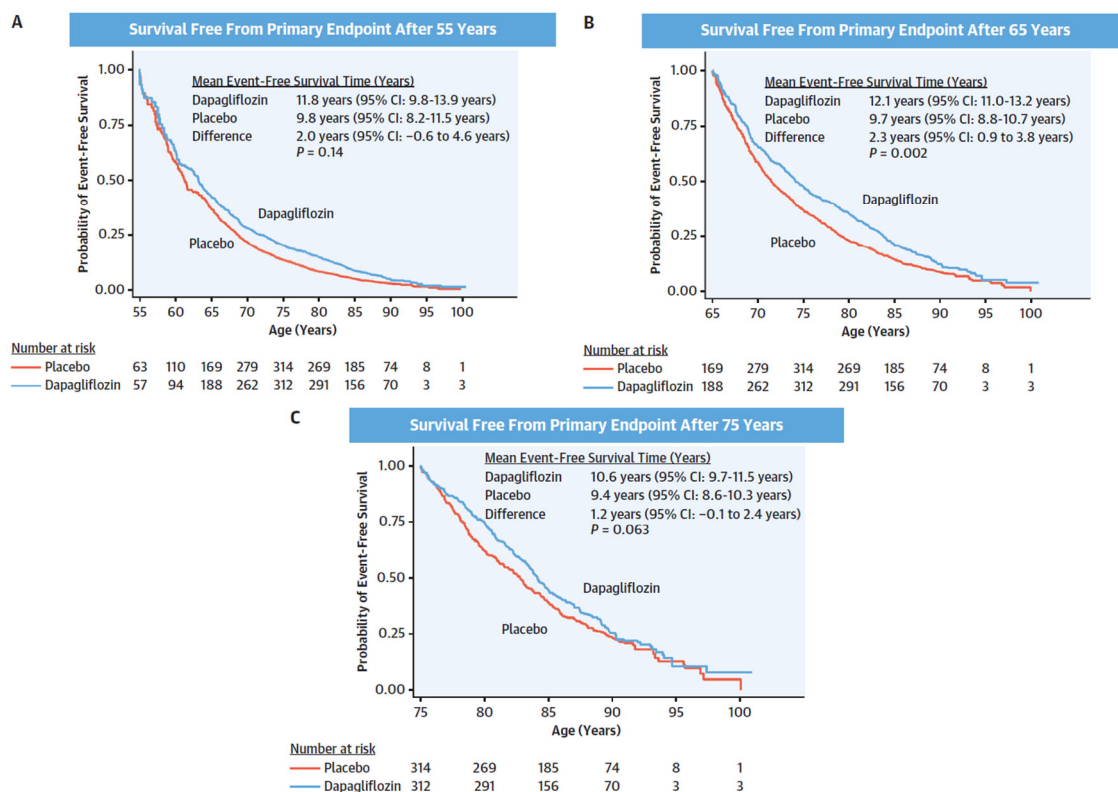
Wiek pacjentów (lata)	Średnie przeżycie wolne od zdarzeń* (lata) (95%CI)		Punkt końcowy	
	DAPA	PLC	Przyrost przeżycia wolnego od zdarzeń (lata) (95%CI)	Wartość p
> 55	11,8 (9,8; 13,9)	9,8 (8,2; 11,5)	2 (-0,6; 4,6)	0,14
> 65	12,1 (11; 13,2)	9,7 (8,8; 10,7)	2,3 (0,9; 3,8)	0,002
> 75	10,6 (9,7; 11,5)	9,4 (8,6; 10,3)	1,2 (-0,1; 2,4)	0,063

*Złożony punkt końcowy: zgon CV lub nasilenie HF definiowane jako niezaplanowaną HHF lub pilną wizytę z powodu HF wymagającą leczenia dożylnego.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), p – poziom istotności statystycznej (ang. *p-value*)

Wyniki modelowania długoterminowego:

- + Dla pacjentów w wieku >55 lat szacowane średnie przeżycie wolne od zdarzeń wynosiło 11,8 lat (95%CI: 9,8; 13,9) w grupie DAPA w porównaniu do 9,8 lat (95% CI: 8,2; 11,5) w grupie PLC, co stanowiło zysk wynoszący 2,0 lata (95%CI: -0,6; 4,6) na korzyść DAPA (Rysunek 8 A);
- + U pacjentów w wieku >65 lat przewidywane średnie przeżycie wolne od zdarzeń wyniosło 12,1 roku (95%CI: 11,0; 13,2) w grupie DAPA vs. 9,7 roku (95% CI: 8,8; 10,7) w grupie PLC, co odpowiadało zyskowi 2,3 lat (95%CI: 0,9–3,8; p = 0,002) w grupie PLC (Rysunek 8 B);
- + Dla osób w wieku >75 lat średnie przeżycie wolne od zdarzeń wyniosło 10,6 lat (95%CI: 9,7; 11,5) dla subpopulacji stosującej DAPA vs. 9,4 roku (95%CI: 8,6; 10,3) w subpopulacji PLC, co stanowiło zysk w postaci 1,2 roku (95%CI: -0,1; 2,4) dla grupy DAPA (Rysunek 8 C).
- + Efekt utrzymywał się do około 80. roku życia, po czym ulegał stopniowemu zmniejszeniu.
- + W analizie wrażliwości obejmującej punkt końcowy zdefiniowany jako czas do pierwszego zdarzenia pierwotnego (zgon sercowo-naczyniowy/nasilenie HF) lub czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, przewidywane przyrost przeżycia wynosił +1,6 roku (95%CI: 0,4; 2,7).
- + Średni czas przeżycia wolnego od zdarzeń był dłuższy w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo we wszystkich 14 analizowanych podgrupach, niezależnie od wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), obecności cukrzycy typu 2 czy równoczesnego stosowania innych terapii stosowanych w niewydolności serca.



Rysunek 8. Przetrwanie wolne od zdarzeń w badaniu DELIVER w zależności od wieku pacjenta w chwili randomizacji, Vaduganathan 2022 [20]

Analizy Docherty 2021 [19] i Vaduganathan 2022 [20] wykazały, że długoterminowe stosowanie dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca, prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz całkowitego przeżycia w porównaniu z placebo, niezależnie od poziomu frakcji wyrzutowej. Zastosowane modele ekstrapolacyjne potwierdziły utrzymywanie się efektu terapeutycznego w horyzoncie dożywotnym.

7. Skuteczność wczesnego rozpoczęcia stosowania DAPA w skojarzeniu z terapią standardową

W wyniku przeglądu odnaleziono dwa badania obserwacyjne przedstawiające skuteczność wczesnego włączenia do leczenia dapagliflozyny w populacji z postawioną diagnozą przewlekłej niewydolności serca. W ramach badań obserwacyjnych wykonane zostało porównanie wczesnego rozpoczęcia farmakoterapii względem późniejszego rozpoczęcia leczenia za pomocą dapagliflozyny.

7.1 Docherty 2025

Badanie Docherty 2025 [21] miało charakter retrospektywnego badania, opartego na danych z elektronicznych rejestrów podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii — *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) oraz krajowego rejestru hospitalizacji obejmującego wszystkie przyjęcia do szpitali w Anglii — *Hospital Episode Statistics* (HES).

Celem było oszacowanie potencjalnego wpływu wczesnego (natychmiast po wykryciu NT-proBNP ≥ 400 pg/ml) wdrożenia terapii modyfikujących przebieg choroby — SGLT2i i/lub MRA — u dorosłych z podejrzeniem *de novo* niewydolności serca, jeszcze przed wykonaniem echokardiografii i formalnym rozpoznaniem HF. Badanie miało określić, o ile można zredukować ryzyko pierwszej hospitalizacji z powodu HF lub zgonu (oraz poszczególnych składowych) w horyzontach 2 tygodni, 6 tygodni i 12 miesięcy, stosując modelowanie oparte na rzeczywistych częstościach zdarzeń (CPRD+HES) i współczynnikach hazardu z meta-analiz dla SGLT2i i MRA.

Do badania włączano pacjentów w wieku ≥ 18 lat, bez wcześniejszego udokumentowanego rozpoznania niewydolności serca — w dokumentacji podstawowej opieki zdrowotnej lub w rejestrze hospitalizacji z powodu HF — u których w warunkach ambulatoryjnych oznaczono stężenie NT-proBNP ≥ 400 pg/ml w okresie od 1 stycznia 2015 r. do 31 marca 2022 r. W Anglii oznaczenie NT-proBNP w podstawowej opiece zdrowotnej jest dopuszczone wyłącznie u pacjentów z podejrzeniem nowo rozpoznanej niewydolności serca (*de novo* HF).

Pacjenci byli kwalifikowani jeśli byli zarejestrowani w przychodni przez co najmniej 12 miesięcy oraz ich dane mogły być połączone z rejestrem HES. Z badania wykluczono pacjentów bez udokumentowanego oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*) w ciągu 12 miesięcy przed pomiarem NT-proBNP oraz tych, którzy przyjmowali SGLT2i lub MRA przed lub w momencie oznaczenia NT-proBNP.

Kwalifikację pacjentów do rozpoczęcia leczenia SGLT2i, MRA lub obu terapiami w momencie oznaczenia NT-proBNP oceniano na podstawie udokumentowanych chorób współistniejących oraz wartości ciśnienia tętniczego i parametrów biochemicznych zarejestrowanych w ciągu 12 miesięcy poprzedzających pomiar NT-proBNP. Uczestnicy byli obserwowani przez 12 miesięcy od pomiaru NT-proBNP.

- + Wskazanie do rozpoczęcia terapii inhibitorem SGLT2 definiowano jako obecność cukrzycy typu 2 i/lub przewlekłej choroby nerek (PChN), określonej jako eGFR 20–44 ml/min/1,73 m², lub eGFR 45–90 ml/min/1,73 m² z rozpoznaną cukrzycą lub współczynnikiem albumina/kreatynina w moczu (uACR, ang. *urinary albumin-to-creatinine ratio*) $\geq 22,6$ mg/mmol.
- + Wskazanie do rozpoczęcia terapii MRA definiowano jako spełnienie jednego lub więcej z poniższych kryteriów:
 - + obecność cukrzycy typu 2,
 - + eGFR w zakresie ≥ 25 i < 90 ml/min/1,73 m²,
 - + stężenie potasu $\leq 5,0$ mmol/l,
 - + uACR ≥ 3 mg/mmol,

- + lub nadciśnienie odporne na leczenie, tj. ciśnienie skurczowe ≥ 130 mmHg pomimo stosowania ≥ 3 leków przeciwnadciśnieniowych (w tym inhibitora RAS [ang. *renin-angiotensin system*] oraz diuretyku pętlowego, tiazydowego, tiazydopodobnego lub oszczędzającego potas, bloker kanału wapniowego, beta-adrenolityk, alfa-adrenolityk, agonista ośrodkowy α_2 lub wazodylatator) przy eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² i stężeniu potasu $\leq 5,0$ mmol/l.

Analiza obejmowała dane 74 945 pacjentów, z czego 24 606 chorych spełniało wskazania do stosowania SGLT2i, 12 256 do MRA, a 6 372 do SGLT2i oraz MRA.

Na podstawie danych rejestrowych przedstawiono rzeczywistą, obserwowaną częstość zdarzeń klinicznych: hospitalizacji z powodu HF, zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz ich kombinacji (złożony punkt końcowy). Wskaźniki te wyrażono jako liczbę zdarzeń na 100 pacjentów w ciągu 2 tygodni, 6 tygodni i 12 miesięcy po pomiarze NT-proBNP (Tabela 21).

Do modelowania efektu wczesnego wdrożenia leczenia wykorzystano współczynniki ryzyka (HR) dla analogicznych punktów końcowych, pochodzące z dużych randomizowanych badań z grupą placebo, obejmujących pacjentów z niewydolnością serca w całym zakresie frakcji wyrzutowej, oceniających skuteczność SGLT2i (DELIVER, EMPEROR-Preserved, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced), przedstawione w meta-analizie Vaduganathan 2022 [24] oraz dla MRA (RALES, EMPHASIS-HF, TOPCAT, FINEARTS-HF) opisanych w meta-analizie Jhund 2024 [25] (Tabela 20).

Tabela 20. Wartości współczynników hazardu dla efektów leczenia za pomocą SGLT2i, MRA oraz SGLT2i+MRA użyte w modelowaniu [Docherty 2025] [21]

	Współczynnik ryzyka [HR] (95%CI)		
	SGLT2i	MRA	SGLT2i + MRA
Czas do pierwszej HHF	0,72 (0,67; 0,78)	0,74 (0,69; 0,80)	0,53 (0,48; 0,59)
Czas do zgonu z dowolnej przyczyny	0,92 (0,86; 0,99)	0,85 (0,78; 0,92)	0,78 (0,70; 0,87)
Czas do pierwszej HHF lub zgonu z dowolnej przyczyny	0,77 (0,72; 0,82)	0,77 (0,72; 0,83)	0,59 (0,54; 0,65)
Źródło	Vaduganathan 2022 [24]	Jhund 2024 [25]	modelowanie *

*Zakładając niezależność i addytywność efektów SGLT2i i MRA, łączny efekt terapii skojarzonej oszacowano metodą *putative placebo* – poprzez przemnożenie HR obu terapii aktywnych względem placebo, a 95% CI obliczono jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych logarytmów HR.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *heart failure hospitalization*), HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*), MRA – antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*), SGLT2i – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. *sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors*)

Oszacowane HR i przedziałów ufności (95%CI) zastosowano do rzeczywistych częstości zdarzeń w grupach z istniejącym wskazaniem do leczenia (SGLT2i i/lub MRA), aby uzyskać wartości dla hipotetycznej sytuacji, w której pacjent rozpocząłby leczenia w momencie pomiaru NT-proBNP ≥ 400 pg/ml. W ten sposób obliczono liczbę zdarzeń, którym można by zapobiec (na 1000 pacjentów) po 2 tygodniach, 6 tygodniach i 12 miesiącach oraz liczbę pacjentów, których należy leczyć (NNT, ang. *number needed to treat*), aby zapobiec jednemu zdarzeniu. Wszystkie analizy przeprowadzono w całej populacji z istniejącym wskazaniem do leczenia, a także w podgrupach według poziomu NT-proBNP (400–2000 vs. >2000 pg/ml) w momencie pierwszego pomiaru (Tabela 21). W niniejszej analizie przedstawiono wyniki efektu wczesnego wdrożenia do schematu terapeutycznego SGLT2i oraz SGLT2i + MRA.

Diaflox® (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

Tabela 21. Szacowany efekt wczesnego włączenia SGLT2i lub SGLT2i oraz MRA w momencie wykrycia podwyższonego stężenia NT-proBNP [Docherty 2025] [21]

	2 tygodnie				6 tygodni				12 miesięcy			
	Obserwowana częstość zdarzeń*	Częstość zdarzeń po zastosowaniu leczenia*	Liczba zdarzeń, którym zapobiegnięto** (95%CI)	NNT† (95%CI)	Obserwowana częstość zdarzeń*	Częstość zdarzeń po zastosowaniu leczenia*	Liczba zdarzeń, którym zapobiegnięto** (95%CI)	NNT† (95%CI)	Obserwowana częstość zdarzeń*	Częstość zdarzeń po zastosowaniu leczenia*	Liczba zdarzeń, którym zapobiegnięto** (95%CI)	NNT† (95%CI)
Wskazanie do stosowania SGLT2i (n= 24 606)												
HHF	4,5	3,2	12 (9; 14)	80 (68; 102)	7,1	5,1	20 (15; 23)	51 (43; 64)	16,7	12,0	46 (36; 55)	22 (19; 28)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	0,8	0,7	<1	1620 (926; 12 954)	2,5	2,3	2 (0; 3)	497 (284; 9373)	21,2	19,5	17 (2; 29)	59 (34; 472)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny LUB HHF	5,2	4,0	11 (9; 14)	85 (70; 108)	8,9	6,8	20 (16; 24)	50 (41; 63)	24,1	18,6	55 (43; 67)	19 (15; 24)
Wskazanie do stosowania SGLT2i oraz MRA (n= 6 372)												
HHF	3,9	2,1	18 (15; 20)	56 (50; 64)	6,2	3,3	29 (25; 32)	35 (32; 40)	15,6	8,3	72 (63; 81)	14 (13; 16)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	0,4	0,3	<1	1085 (789; 1820)	1,6	1,3	3 (2; 4)	282 (205; 472)	16,0	12,5	34 (20; 47)	29 (21; 49)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny LUB HHF	4,2	2,5	17 (14; 19)	59 (52; 68)	7,3	4,3	29 (25; 33)	34 (30; 40)	20,7	12,3	84 (72; 95)	12 (11; 14)

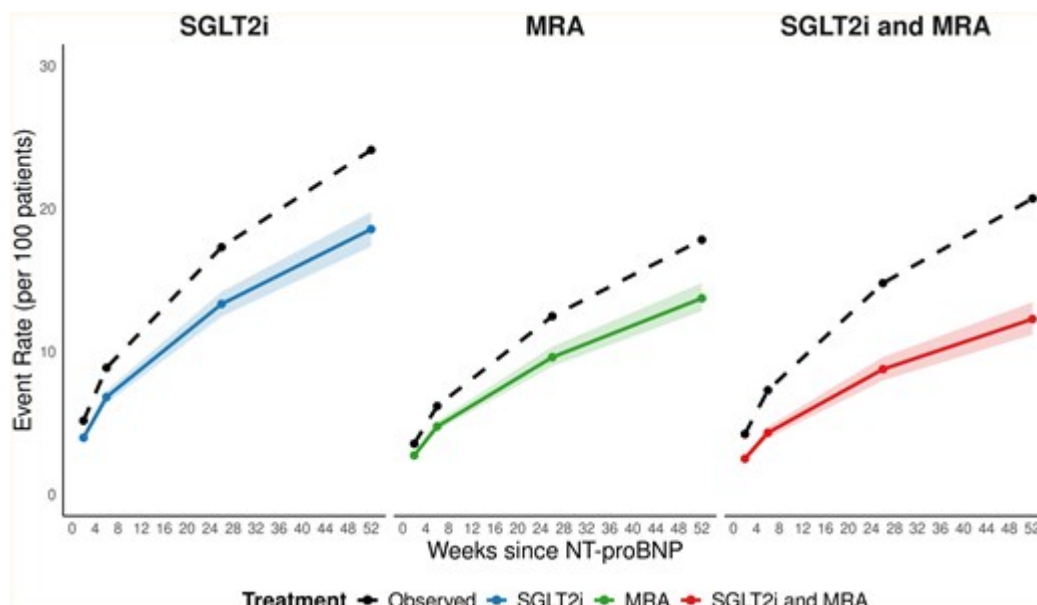
*Na 100 pacjentów.

** Na 1000 pacjentów.

† Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu zdarzeniu

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *heart failure hospitalization*), MRA – antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*), NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu zdarzeniu ang. *number needed to treat*). SGLT2i – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. *sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors*)

Diaflox® (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych



Rysunek 9. Oszacowane częstości zdarzeń obrazujące wpływ wczesnego włączenia terapii za pomocą SGLT2i, MRA lub SGLT2i oraz MRA u pacjentów z podejrzeniem niewydolności serca [Docherty 2025] [21]*

*Przedstawiono częstość występowania złożonego punktu końcowego, obejmującego czas do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, wyrażoną jako liczbę zdarzeń na 100 pacjentów w danym okresie obserwacji (2 tygodnie, 6 tygodni, 6 miesięcy i 12 miesięcy od pomiaru NT-proBNP), u pacjentów z istniejącym, poza sercowym wskazaniem do leczenia inhibitorem SGLT2 lub inhibitorem SGLT2 oraz antagonistą receptora mineralokortykoidowego (MRA).

Zacieniowane obszary przedstawiają 95% przedziały ufności, a przerywana linia – wartości obserwowane.

Szacunki dla leczenia SGLT2i w monoterapii oparto na współczynnikach hazardu HR =0,77 (95%CI: 0,72; 0,82); MRA w monoterapii HR=0,77; (95%CI: 0,72; 0,83). Wpływ terapii skojarzonej oszacowano na podstawie HR = 0,59 (95%CI: 0,54; 0,65).

Szacowanie efektu wczesnego wdrożenia terapii modyfikującej przebieg choroby:

- + W populacji ogólnej z NT-proBNP ≥ 400 pg/ml zastosowanie SGLT2i w monoterapii pozwalałoby uniknąć:
 - + 46 (95% CI: 36; 55) hospitalizacji HF, (co odpowiada NNT=22 (95% CI: 19; 28);
 - + 17 (95% CI: 2; 29) zgonów z dowolnej przyczyny, (co odpowiada NNT=59 (95% CI: 34; 472);
 - + 55 (95% CI: 43; 67) hospitalizacji HF lub zgonów z dowolnej przyczyny, (co odpowiada NNT=19 (95% CI: 15; 24);
 - + na 1000 pacjentów w ciągu 12 miesięcy.
- + W populacji ogólnej z NT-proBNP ≥ 400 pg/ml zastosowanie terapii skojarzonej SGLT2i oraz MRA pozwalałoby uniknąć:
 - + 72 (95% CI: 63; 81) hospitalizacji HF, (co odpowiada NNT=14 (95% CI: 13; 16);
 - + 34 (95% CI: 20; 47) zgonów z dowolnej przyczyny, (co odpowiada NNT=29 (95% CI: 21; 49);
 - + 84 (95% CI: 72; 95) hospitalizacji HF lub zgonów z dowolnej przyczyny, (co odpowiada NNT=12 (95% CI: 11; 14);
 - + na 1000 pacjentów w ciągu 12 miesięcy.

Wyniki dla pozostałych punktów czasowych — po 2 tygodniach i 6 tygodniach od oznaczenia NT-proBNP zostały przedstawione w Tabeli 21.

W badaniu Docherty 2025, opartym na analizie danych z krajowych rejestrów (CPRD i HES), przeprowadzono modelowanie oparte na rzeczywistych częstościach zdarzeń oraz współczynnikach ryzyka (HR) pochodzących z

dużych badań klinicznych. Na tej podstawie oszacowano, że wczesne wdrożenie terapii modyfikujących przebieg choroby (SGLT2i i/lub MRA) już w momencie stwierdzenia podwyższonego stężenia NT-proBNP mogłoby znacząco zmniejszyć liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny.

Badanie ma jednak istotne ograniczenia. Wyniki dotyczące skuteczności wczesnego wdrożenia SGLT2i i/lub MRA nie opierały się na rzeczywistych danych klinicznych dotyczących stosowania tych leków u pacjentów, lecz na modelowaniu matematycznym. Modelowanie efektu terapii skojarzonej (SGLT2i + MRA) oparto na założeniu addytywności i niezależności działania obu klas leków (tzw. metoda *putative placebo*). Uwzględniono dane z metaanaliz obejmujących całe klasy leków, zamiast w przypadku SGLT2i – wyłącznie dapagliflozyny, co stanowi ograniczenie wnioskowania o skuteczności wczesnego wdrożenia dapagliflozyny w przedmiotowej populacji. Współczynniki ryzyka (HR) wykorzystane w modelu pochodziły z meta-analizy obejmującej wyniki czterech dużych randomizowanych badań klinicznych – dwóch z dapagliflozyną (DAPA-HF, DELIVER) oraz dwóch z empagliflozyną (EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved). Wyniki tej meta-analizy stanowiły podstawę do oszacowania efektu terapeutycznego całej klasy SGLT2i, przy założeniu jednorodności działania tych leków niezależnie od substancji czynnej.

Populacja włączona do analizy różniła się od pacjentów z badań klinicznych wykorzystanych w metaanalizach (była starsza i z mniejszym odsetkiem chorych na cukrzycę), nie stwierdzono jednak heterogeniczności efektu leczenia, co uzasadniało zastosowanie tych danych w modelu.

W analizowanej populacji znajdowali się pacjenci z podejrzeniem niewydolności serca (na podstawie podwyższonego NT-proBNP), jednak nie u wszystkich wykonano echokardiografię po tym oznaczeniu. Część chorych, zwłaszcza z bardzo wysokimi wartościami NT-proBNP, była prawdopodobnie w gorszym stanie ogólnym – starsza, obciążona wielochorobowością lub z ograniczonym rokowaniem – i w takich przypadkach badanie echokardiograficzne nie było zlecane. Pacjenci ci mogli być w zbyt ciężkim stanie klinicznym, by odnieść rzeczywistą korzyść z leczenia, nawet gdyby SGLT2i i/lub MRA zostały wdrożone. Zastosowane włączenie tej grupy do modelu może potencjalnie prowadzić do przeszacowania korzyści wynikających z wczesnego rozpoczęcia terapii. Brak danych o poziomie albuminurii mógł skutkować niedoszacowaniem liczby pacjentów z istniejącymi wskazaniami do terapii SGLT2i lub MRA. Kwalifikacja do leczenia opierała się na danych parametrycznych (ciśnienie tętnicze, potas, eGFR) z okresu do 12 miesięcy przed pomiarem NT-proBNP, które mogły nie odzwierciedlać aktualnego stanu klinicznego pacjentów. Dane o przepisrywaniu leków również nie zawsze odzwierciedlają faktyczne ich przyjmowanie, co mogło wpływać na interpretację przypadków tzw. opornego nadciśnienia.

Model zakładał, że leczenie byłoby kontynuowane przez 12 miesięcy bez przerw, co mogło prowadzić do przeszacowania korzyści, gdyż w praktyce klinicznej często występują przerwy w terapii z powodu działań niepożądanych lub nietolerancji. W publikacji nie przedstawiono również informacji dotyczących leczenia pacjentów w okresie obserwacji, co mogło mieć wpływ na obserwowaną częstość występowania zdarzeń klinicznych.

Dodatkowe ograniczenie stanowi fakt, że okres badania obejmował czas pandemii COVID-19 i związanych z nią ograniczeń w transporcie i dostępności do placówek służby zdrowia, w trakcie których dostępność diagnostyki niewydolności serca była ograniczona. Mogło to przyczynić się do zwiększenia liczby hospitalizacji i zgonów wśród pacjentów z podejrzeniem HF, ale jednocześnie podkreśla znaczenie szybkiego rozpoznania choroby i wczesnego wdrożenia terapii modyfikujących jej przebieg.

7.2 Severino 2025

Publikacja Severino 2025 [22] stanowi prospektywne, obserwacyjne, jednośrodkowe badanie, którego celem była ocena wpływu czasu rozpoczęcia terapii dapagliflozyną na częstość występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej (IHD, ang. *ischemic heart*

disease), w tym u chorych ze zdiagnozowaną *de novo* HF oraz z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, ang. *acute coronary syndrome*).

Do badania włączono 222 pacjentów (w tym 126 ze zdiagnozowaną *de novo* HF) hospitalizowanych z powodu HF o podłożu niedokrwinnym, czas obserwacji wynosił 6 miesięcy. Chorych podzielono na dwie grupy w zależności od momentu rozpoczęcia leczenia dapagliflozyną: (i) włączenie terapii w trakcie hospitalizacji, (ii) włączenie terapii po wypisie ze szpitala. Mediana wieku badanej subpopulacji wynosiła 71 lat (SD±17), średnia frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) — 35% (SD±15), większość populacji stanowili mężczyźni — 92 osoby (73%).

Tabela poniżej przedstawia częstość występowania głównych zdarzeń (złożony punkt końcowy, zgon sercowo-naczyniowy, hospitalizacja z powodu HF, zgon z jakiegokolwiek przyczyny) w podgrupie pacjentów z *de novo* HF, porównując grupy z wczesnym i późniejszym włączeniem leczenia dapagliflozyną. Wyniki zaprezentowano jako liczby bezwzględne i odsetki, wraz z wartościami *p* uzyskanymi z testów (chi-kwadrat (χ^2) lub test Fishera) porównujących częstość zdarzeń między grupami.

Tabela 22. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń u pacjentów ze zdiagnozowaną de novo niewydolnością serca [Severino 2025] [22]

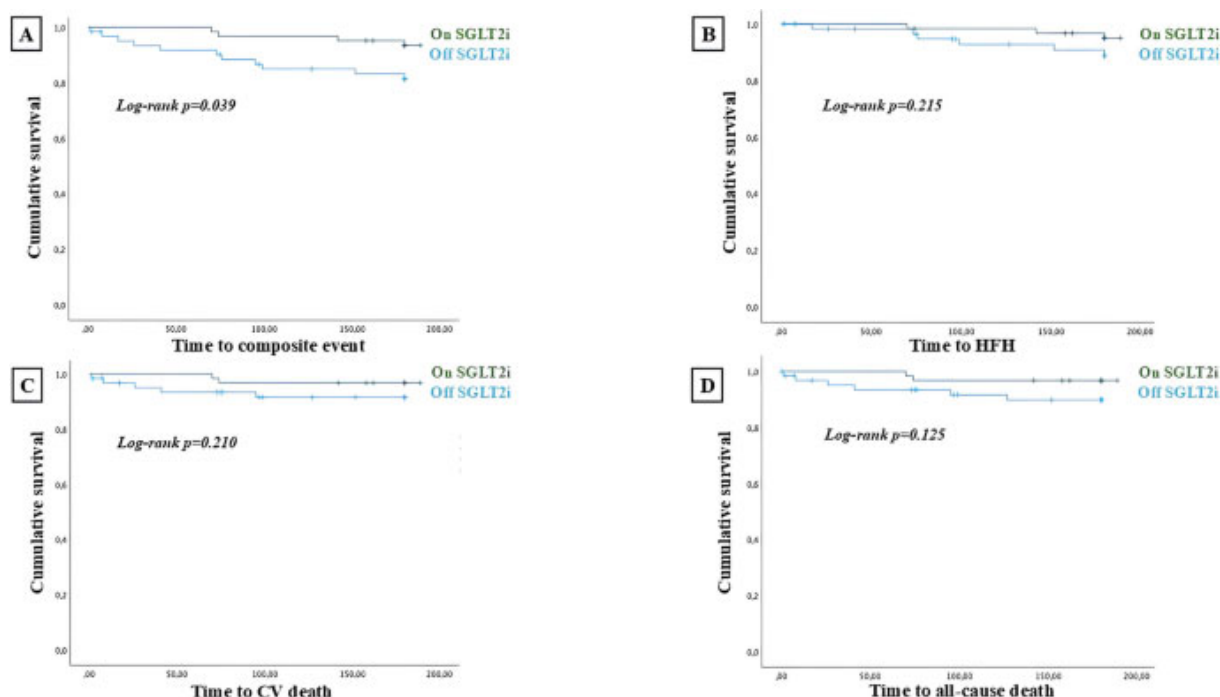
Punkt końcowy	Diagnoza HF <i>de novo</i> (n=126)	Wczesne włączenie dapagliflozyny* (n=62)	Opóźnione włączenie dapagliflozyny** (n=64)	Wartość p
Zgon sercowo-naczyniowy / hospitalizacja z powodu HF, n (%)	15 (11,9%)	4 (6,4%)	11 (17,2%)	0,05
Zgon sercowo-naczyniowy, n (%)	7 (5,5%)	2 (3,2%)	5 (7,8%)	0,439
Hospitalizacja z powodu HF, n (%)	9 (7,1%)	3 (4,8%)	6 (9,3%)	0,491
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, n (%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)	6 (9,3%)	0,274

*Rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną podczas hospitalizacji.

** Rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną po wypisie ze szpitala.

Wykaz skrótów: HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*), p – poziom istotności statystycznej (ang. *p-value*)

Rysunek poniżej przedstawia analizę przeżycia metodą Kaplana–Meiera dla pacjentów tej samej grupy pacjentów, ilustrując różnice w czasie do wystąpienia poszczególnych punktów końcowych. Porównania między grupami wykonano za pomocą testu log-rank.



Rysunek 10. Analiza przeżycia dotycząca (A) złożonego punktu końcowego obejmującego zgon sercowo-naczyniowy i hospitalizację z powodu HF, (B) hospitalizacji z powodu HF, (C) zgonu sercowo-naczyniowego, (D) zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów z *de novo* HF o etiologii niedokrwiennej [Severino 2025] [22]

*Czas do wystąpienia zdarzenia wyrażono w dniach.

**Oznaczenie „on SGLT2i” odnosi się do pacjentów, u których leczenie dapagliflozyną rozpoczęto w trakcie hospitalizacji, natomiast „off SGLT2i” – do pacjentów, u których nie wdrożono terapii podczas pobytu w szpitalu.

W podgrupie pacjentów z *de novo* HF wcześniejsze rozpoczęcie terapii dapagliflozyną podczas hospitalizacji skutkowało istotnie niższym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy/hospitalizacja z powodu HF) ($p = 0,039$). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie przy braku istotnych różnic w zakresie zgonu z powodów sercowo-naczyniowych ($p = 0,210$), hospitalizacji z powodu niewydolności serca ($p = 0,215$) oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ($p = 0,125$). Należy zwrócić uwagę, iż efekt nominalnie jest zauważalny, a brak wykazanej istotności statystycznej może być spowodowany niską liczebnością pacjentów w porównywanych ramionach oraz niską liczebnością zdarzeń będących przedmiotem analizy (tj. niską mocą statystyczną).

PODSUMOWANIE

Dostępne dane wskazują, że wczesne wdrożenie dapagliflozyny u pacjentów z podejrzeniem lub nowo rozpoznaną niewydolnością serca może przynieść istotne korzyści kliniczne. W badaniu Docherty 2025 [21], opartym na modelowaniu statystycznym wykorzystującym rzeczywiste częstości zdarzeń i współczynniki ryzyka z badań klinicznych, oszacowano, że rozpoczęcie terapii SGLT2i (dapagliflozyną/empagliflozyną) i/lub MRA już w momencie stwierdzenia podwyższonego NT-proBNP (≥ 400 pg/ml) mogłoby znacząco zmniejszyć liczbę hospitalizacji z powodu HF oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki te mają charakter symulacyjny i nie odzwierciedlają rzeczywistego leczenia pacjentów, dlatego należy je interpretować z ostrożnością. W badaniu Severino 2025 [22], obejmującym pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca, wcześniejsze rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną (w trakcie hospitalizacji) wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego lub ponownej hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z późniejszym wdrożeniem terapii.

Podsumowując, wyniki te wspierają zasadność wczesnego rozpoczęcia terapii dapagliflozyną, zwłaszcza w populacji pacjentów z wysokim NT-proBNP lub nowo rozpoznaną niewydolnością serca, chociaż należy uwzględnić ograniczenia związane z modelowym charakterem części dostępnych analiz.

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – URPL, WHO, FDA

W celu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diaflox® (*dapagliflozyna*) w leczeniu pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych trzech agencji regulacyjnych, odpowiedzialnych za wydawanie zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu:

- + Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).
- + Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*).
- + Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

Przeprowadzono również wyszukiwanie w bazach danych zawierających zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, ang. *Suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance), prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS), prowadzonej przez FDA oraz *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring System*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.10.2025 r.

Ze względu na brak komunikatów/ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa dla leku Diaflox, wyszukiwanie rozszerzono o wyniki dla produktu leczniczego Forxiga (także jako Farxiga według nazwy produktu leczniczego obowiązującej według rejestracji na terenie Stanów Zjednoczonych), zawierających tą samą substancję leczniczą co produkt wnioskowany (*dapagliflozyna*).

8.1 URPLWMIpB

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie znaleziono żadnych informacji ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa/ostrzeżeń stosowania leku Diaflox. Po rozszerzeniu wyszukiwania o substancję leczniczą *dapagliflozyna* odnaleziono 1 komunikat dotyczący leku Forxiga 5 mg – usunięcie wskazania do stosowania w cukrzycy typu 1, ze względu na zwiększone ryzyko występowania kwasicy ketonowej w tej grupie pacjentów [26].

8.2 EMA

Nie odnaleziono dodatkowej oceny bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Diaflox na stronach EMA. W 2017 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał dokument dotyczący podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla substancji czynnej *dapagliflozyna*. W dokumencie wskazano, że na podstawie raportu Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Farmakowigilancji (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dotyczącego okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) i danych z EudraVigilance, zgłoszono łącznie 17 przypadków śmiertelnej kwasicy ketonowej w związku ze stosowaniem *dapagliflozyny*. Wskazano również na konieczność wprowadzenia zmian w informacji o produkcie dla produktów leczniczych zawierających *dapagliflozynę*. Ostrzeżenia dotyczące tego ryzyka zostały zaktualizowane. Zmiany w dokumentacji produktu zostały zalecone i zatwierdzone przez CHMP, zaznaczając jednocześnie, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających *dapagliflozynę* pozostaje niezmieniony [27]. 25 października 2021 r. wskazanie do stosowania produktu Forxiga (*dapagliflozyna*) 5 mg w leczeniu cukrzycy typu 1 zostało wycofane. Decyzja została podjęta przez firmę AstraZeneca i zatwierdzona przez Europejską Agencję Leków. Stosowanie *dapagliflozyny* w tej populacji pacjentów zostało zakończone ze względu na ryzyko kwasicy ketonowej, która w badaniach u osób z cukrzycą typu 1 była zgłaszana z częstością $\geq 1\%$. Dodatkowe działania minimalizujące ryzyko kwasicy ketonowej zostały zniesione. W dokumentacji opublikowanej przez EMA

ustalono, iż odstawienie leku powinno być przeprowadzone przez lekarza diabetologa, z odpowiednim monitorowaniem glikemii i dostosowaniem dawek insuliny [28].

W wyniku przeglądu okresowych raportów bezpieczeństwa dla dapagliflozyny na okres 10.2022-10.2023 r., Komitet PRAC i CHMP zidentyfikował polycytemię (czerwienicę) jako nowe możliwe działanie niepożądane leku. Na podstawie danych literaturowych, zgłoszeń spontanicznych oraz prawdopodobnego mechanizmu działania, stwierdzono związek przyczynowy między dapagliflozyną a polycytemią. Zalecono aktualizację Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz ulotki pacjenta o tę informację. Pomimo tego nowego ryzyka, stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako korzystny, pod warunkiem wprowadzenia zmian w dokumentacji. Zalecono także monitorowanie pacjentów pod kątem zaburzeń hematologicznych w trakcie terapii [29]. W Planie Zarządzania Ryzykiem z 2024 roku (RMP, ang. *Risk Management Plan*) wskazano na potrzebę uwzględnienia w analizie bezpieczeństwa istotnych ryzyk tj. kwasica ketonowa (także z nietypową manifestacją kliniczną), istotnych ryzyk potencjalnych – w tym ryzyka wystąpienia raka piersi, raka pęcherza oraz prostaty, a także o uzupełnienie informacji o ryzykach zidentyfikowanych u pacjentów z chorobą serca poziomu IV w skali NYHA (Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne, ang. *New York Heart Association*) [30].

8.3 FDA

W ramach analizy dokumentu stanowiącego charakterystykę produktu leczniczego Farxiga, wymieniono w ostrzeżeniach i środkach ostrożności następujące działania niepożądane [31]:

- + Cukrzycowa kwasica ketonowa u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz inne kwasice ketonowe: rozważyć monitorowanie stężenia ketonów u pacjentów z cukrzycą typu 1, a także u innych pacjentów zagrożonych kwasicą ketonową – stosownie do wskazań. Należy ocenić możliwość wystąpienia kwasicy ketonowej niezależnie od aktualnego stężenia glukozy we krwi i przerwać stosowanie preparatu FARXIGA, jeśli podejrzewa się kwasicę ketonową. Przed ponownym włączeniem terapii monitorować pacjentów pod kątem ustąpienia kwasicy ketonowej.
- + Zmniejszenie objętości płynów (hipowolemia): przed rozpoczęciem leczenia preparatem FARXIGA ocenić stan nawodnienia i czynność nerek u osób w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub niskim ciśnieniem skurczowym oraz u pacjentów przyjmujących leki moczopędne. Monitorować objawy i symptomy podczas terapii.
- + Urosepsa i odmiedniczkowe zapalenie nerek: ocenić pod kątem objawów zakażeń układu moczowego i – jeśli wskazane – niezwłocznie wdrożyć leczenie.
- + Hipoglikemia: w przypadku jednoczesnego stosowania z insuliną lub lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny rozważyć zmniejszenie ich dawki, aby ograniczyć ryzyko hipoglikemii.
- + Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera): odnotowano ciężkie, zagrażające życiu przypadki u pacjentów z cukrzycą – zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Ocenic pacjentów zgłaszających ból lub tkliwość, rumień lub obrzęk w okolicach narządów płciowych lub krocza, często z gorączką lub złym samopoczuciem. W razie podejrzenia, niezwłocznie wdrożyć leczenie.
- + Grzybicze zakażenia narządów płciowych: monitorować i leczyć w razie wskazań.

8.4 ChPL Diaflic[®]

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Diaflic[®] dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku.

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA

Uwagi ogólne

Dapagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1.

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 zależna jest od czynności nerek, dlatego u pacjentów z GFR <45 ml/min jest ona zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność produktu leczniczego 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, ang. *Parathyroid Hormone*) 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 tętniczego indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów leczonych na nadciśnienie tętnicze, 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 (DKA, ang. *diabetes ketoacidosis*), 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 czynniki w wywiadzie 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 (LADA, ang. *latent autoimmune diabetes in adults*) 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 wznawiania 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 Diaflicx i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Zakażenia układu moczowego

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

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 (ACEi) 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.

Badanie moczu

Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tego produktu leczniczego.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI

Leki moczopędne

Dapagliflozyna może zwiększyć działanie moczopędne tiazydów i diuretyków pętlowych i może zwiększyć ryzyko odwodnienia i hipotensji.

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z insuliną i substancjami zwiększającymi wydzielanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Interakcje farmakokinetyczne

Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP-glukuronosyltransferazy 1A9 (UGT1A9, ang. *Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase 1A9*).

Badania *in vitro* wykazały, iż dapagliflozyna ani nie hamuje działania cytochromu P450(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani nie pobudza działania CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. Dlatego też nie oczekuje się, aby dapagliflozyna zmieniała klirens metaboliczny stosowanych jednocześnie leków metabolizowanych przez powyższe enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie jest zmieniona przez metforminę, pioglitazon, sytagliptynę, glimepiryd, woglibozę, hydrochlorotiazyd, bumetanid, walsartan lub symwastatynę.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (induktor wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się, aby stosowanie dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitem) miało znaczenie kliniczne.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z kwasem mefenamowym (inhibitorem UGT1A9) obserwowano 55% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na dobowe wydalanie glukozy z moczem. Nie zaleca się zmiany dawkowania.

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze

Dapagliflozyna może zwiększać wydalanie litu przez nerki i stężenie litu we krwi może ulec zmniejszeniu. Po rozpoczęciu stosowania dapagliflozyny i po zmianach dawki należy częściej sprawdzać stężenie litu w surowicy. Należy skierować pacjenta do lekarza przepisującego lit, aby monitorować stężenie litu w surowicy.

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki metforminy, pioglitazonu, sytagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazidu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, co zbadano za pomocą INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce 20 mg i symwastatyny (substrat CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC aktywnej postaci symwastatyny (kwasu). Zwiększenie ekspozycji symwastatyny i aktywnej postaci symwastatyny (kwasu) nie jest rozpatrywane jako znaczące klinicznie.

Wpływ na oznaczenie 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG, ang. 1,5-Anhydroglucitol)

Monitorowanie kontroli glikemii z wykorzystaniem oznaczenia 1,5-AG nie jest zalecane, ponieważ wyniki oznaczenia 1,5-AG nie są wiarygodne w ocenie kontroli glikemii pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Należy stosować alternatywne metody monitorowania kontroli glikemii.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie wśród dorosłych pacjentów.

WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania dapagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na szczurach wykazały toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi. Dlatego też, nie należy stosować dapagliflozyny w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dapagliflozyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywiera wpływ na karmione potomstwo, związany z właściwościami farmakologicznymi substancji. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować dapagliflozyny w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu dapagliflozyny na płodność u ludzi. Nie wykazano wpływu na płodność u samic i samców szczurów z zastosowaniem różnych badanych dawek.

WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN

Diafrix nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Cukrzyca typu 2

W badaniach klinicznych w cukrzycy typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymywało leczenie dapagliflozyną.

Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 13 krótkotrwałych (maksymalnie 24 tygodniowych) badań klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem 2360 ochotników leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2295 otrzymujących placebo.

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną w cukrzycy typu 2 (badanie DECLARE) 8 574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8 569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat.

Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej w badaniach klinicznych były zakażenia narządów płciowych.

Niewydolność serca

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

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

Przewlekła choroba nerek

W badaniu skutków leczenia dapagliflozyną na nerki u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (badanie DAPA-CKD) 2 149 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 149 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy, z eGFR ≥ 25 do ≤ 75 ml/min/1,73 m² oraz z albuminurią (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu [UACR, ang. *urine albumin creatinine ratio*] ≥ 200 i $\leq 5\,000$ mg/g). Leczenie było kontynuowane, jeśli wartość eGFR zmniejszyła się do poziomu poniżej 25 ml/min/1,73 m².

Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Tabela 23. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów narządów ⁱ	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i przewodu pokarmowego, zakażenia narządów płciowych ^{b,c} , zakażenia układu moczowego ^{b,d}	zakażenia grzybicze**		martwicze zapalenie powięzi kroczu (zgorzel Fourniera) ^{b,i}
Zaburzenia metabolizmu odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU (pochodną sulfonilomocznika) lub insuliną) ^b		niedobór płynów ^{b,e} , wzmożone pragnienie**	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2) ^{b,j}	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia** suchota w jamie ustnej**		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka ⁱ			obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców*			

Zaburzenia nerek i dróg moczowych		dysuria wielomocz ^{a,f}	nykturia ^{**}		cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy ^{**} świąd narządów płciowych ^{**}		
Badania diagnostyczne		zwiększony hematokryt ^g obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego ^b dyslipidemia ^h	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego ^{**} zwiększenie stężenia mocznika we krwi ^{**} zmniejszenie masy ciała ^{**}		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

W badaniu DAPA-HF żaden pacjent nie zgłaszał ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących zakażeń narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną i jeden pacjent zgłaszał takie zdarzenia w grupie otrzymującej

placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 7 (0,3%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażeń narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego pacjenta. W badaniu DELIVER po jednym (<0,1%) pacjencie z każdej grupy terapeutycznej zgłosiło ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci zakażenia narządów płciowych. U 3 pacjentów (0,1%) wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną, a w grupie otrzymującej placebo nie było takich pacjentów.

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

Jednocześnie z zakażeniami narządów płciowych notowano przypadki stulejki lub stulejki nabytej, przy czym w niektórych przypadkach konieczne było obrzezanie.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

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

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

Hipoglikemia

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

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

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

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

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

oraz pochodną sulfonilomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika.

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

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

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

Niedobór płynów

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u <0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo (patrz punkt 4.4).

W badaniu DECLARE liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie krwi oraz stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi)/antagonistów receptora angiotensyny II typu 1 (ARB). U pacjentów z wyjściową wartością eGFR <60 ml/min/1,73 m² odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo.

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

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa w cukrzycy typu 2

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

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

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

Zakażenia układu moczowego

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

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

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

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

Wzrost wartości kreatyniny

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

Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy ≤ 44 mikromole/l ($\leq 0,5$ mg/dl) w stosunku do

wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia.

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

W badaniach DAPA-HF i DELIVER wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DAPA-HF początkowe zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -1,1 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. Po 20 miesiącach zmiana eGFR względem wartości wyjściowych była podobna w grupach terapeutycznych: -5,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -4,5 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DELIVER zmniejszenie średniej eGFR po jednym miesiącu wyniosło -3,7 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -0,4 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. Po 24 miesiącach zmiana eGFR względem wartości początkowych była podobna w obu grupach terapeutycznych: -4,2 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -3,2 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu DAPA-CKD wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie otrzymującej dapagliflozynę, jak i w grupie placebo. Początkowe (dzień 14.) zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,0 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej dapagliflozynę i -0,8 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. Po 28 miesiącach zmiana w eGFR względem wartości wyjściowych wyniosła -7,4 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej dapagliflozynę i -8,6 ml/min/1,73 m² w grupie placebo.

DZIECI I MŁODZIEŻ

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

ZGŁASZANIE PODEJRZEWANYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

PRZEDAWKOWANIE

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50 krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub nierównowagi elektrolitowej, jak również klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT. Częstość występowania hipoglikemii była taka sama, jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u

ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych ochotników i ochotników z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie była zależna od dawki. Odsetek działań niepożądanych, w tym odwodnienie lub hipotensja, był taki sam jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym stężenie elektrolitów i biomarkerów czynności nerek.

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

8.5 Bazy danych raportowanych zdarzeń niepożądanych

W przypadku bazy VigiAccess (WHO) dane dotyczące profilu bezpieczeństwa uzyskano w formie zagregowanej dla substancji leczniczej dapagliflozyna, dla lat 2009-2025. W tym okresie odnotowano 47 236 przypadki działań niepożądanych związanych ze stosowaniem substancji aktywnej, w tym ok. 4 769 zgonów. 19 786 przypadków stanowiły zagregowane zgłoszenia z Ameryki Północnej oraz Południowej (42%), 16 264 – przypadki z Europy (n=34%), 8 308 z Azji (n=18%), 2 183 – z Afryki (5%) i jedynie 695 przypadków – z Oceanii (1%). Dystrybucja działań niepożądanych w podziale na płeć pacjentów nie wykazała istotnych różnic – dotyczyły one 45% mężczyzn (n=21 348) oraz 41% kobiet (n=19 556). Dla 6 332 (13%) badanych nie uzyskano danych dotyczących płci. Największy odsetek działań niepożądanych odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (14%, n=11 014), zakażenia i zarażenia (13%, n=9 679) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania (10%, n=7 324). Szczegóły dotyczące wszystkich kategorii działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24):

Tabela 24 Zestawienie działań niepożądanych dla substancji leczniczej dapagliflozyna (według grup klinicznych) - VigiAccess 2009-2025

Grupa (wg MedDRA)	Baza VigiAccess	
	Liczba przypadków [n]	%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	11 014	14
Badania diagnostyczne	7 022	9
Zakażenia i zarażenia	9 679	13
Zaburzenia układu nerwowego	5 035	7
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	5 745	8
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7 324	10
Zaburzenia żołądka i jelit	5 413	7
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych	3 410	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 226	6
Zaburzenia serca	2 482	3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 739	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 144	3
Zaburzenia psychiczne	1 474	2
Zaburzenia naczyniowe	1 521	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2 976	4
Zaburzenia oka	1 014	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	863	1
Zaburzenia układu immunologicznego	429	1
Problemy związane z produktem	326	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	485	1
Uwarunkowania społeczne	259	0
Zaburzenia ucha i błędnika	477	1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	392	1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	392	1
Zaburzenia endokrynologiczne	113	0
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	173	0
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	15	0

Wykaz skrótów: MedDRA – Medyczny Słownik Działań Regulacyjnych (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*)

W ramach przeszukania amerykańskiej bazy FAERS nie odnaleziono dokumentu dotyczącego produktu leczniczego Diafrix ani substancji leczniczej dapagliflozyny. Wyszukiwanie w bazie FAERS rozszerzono o produkt leczniczy Farxiga (nazwa obowiązująca na terenie Stanów Zjednoczonych), zawierający substancję czynną dapagliflozyna.

Na podstawie danych FAERS (USA) dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu leku Farxiga w latach 2014-2025 zidentyfikowano łącznie 16 102 zdarzeń niepożądanych, w tym 8 728 ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym także zgon) oraz 3 509 przypadków zgonów spowodowanych zastosowaniem interwencji. Najwięcej działań niepożądanych odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=6220), badania diagnostyczne (n=3303) oraz zakażenia i zarażenia (n=2837). Szczegółowy podział zdarzeń niepożądanych według grup klinicznych wraz z ich liczebnością całkowitą przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25):

Tabela 25 Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla produktu leczniczego Farxiga (według grup klinicznych) - baza FAERS 2014-2025

Grupa (wg MedDRA)	Baza FAERS – liczba przypadków			
	Ogółem	USA	Inne kraje	Brak danych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6 220	6 210	7	3
Badania diagnostyczne	3 303	3 293	7	3
Zakażenia i zarażenia	2 837	2 822	13	2
Zaburzenia układu nerwowego	2 001	1 995	3	3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 878	1 869	9	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 863	1 840	19	4
Zaburzenia żołądka i jelit	1 822	1 812	8	2
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych	1 667	1 659	6	2
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 183	1 179	4	-
Zaburzenia serca	971	962	9	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	858	851	6	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	852	849	1	2
Zaburzenia psychiczne	736	729	6	1
Zaburzenia naczyniowe	597	594	2	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	594	592	2	-
Zaburzenia oka	492	488	3	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	409	407	2	-
Zaburzenia układu immunologicznego	290	288	2	-
Problemy związane z produktem	278	278	-	-
Procedury chirurgiczne i medyczne	242	241	1	-
Uwarunkowania społeczne	199	198	-	1
Zaburzenia ucha i błędnika	193	193	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	103	101	1	1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	87	87	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne	59	59	-	--
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	21	21	-	-

Wykaz skrótów: FAERS – ang. *FDA Adverse Event Reporting System*, MedDRA – Medyczny Słownik Działań Regulacyjnych (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*)

Wśród szczegółowych zdarzeń niepożądanych raportowanych przez FAERS najczęściej wskazywano kolejno: zgony -20,67% (n=3 329), zakażenia grzybicze – 7,51% (n=1 210), spadek masy ciała – 4,79% (n=771), wzrost

stężenia glukozy we krwi – 4,75% (n=765), infekcje dróg moczowych – 3,61% (n=582), zawroty głowy – 3,58% (n=576), kwasicę ketonową – 3,31% (n=533), nudności – 2,77% (n=446), problemy z ominięciem dawki – 2,77% (n=446), zmęczenie – 2,65% (n=427), pollakiuria – 2,42% (n=390), brak skuteczności leku – 2,15% (n=346), biegunka – 2,11% (n=340), wysypka – 2,06% (n=331), odwodnienie – 2,05% (n=330), bezdech – 1,96% (n=315), podwyższony poziom hemoglobiny glikowanej – 1,96% (n=315), incydent mózgowo-naczyniowy – 1,94% (n=312), świąd skóry – 1,88% (n=302), asthenia – 1,81% (n=292), nietypowe odczucia – 1,63% (n=263), ból głowy – 1,60% (n=257), ból – 1,55% (n=249), zawał serca – 1,48% (n=238), choroba – 1,47% (n=237), wymioty – 1,47% (n=236), ostre uszkodzenie nerek – 1,41% (n=227), problemy ze stosowaniem leku – 1,32% (n=213), niewydolność nerek – 1,31% (n=211), spadek poziomu glukozy – 1,27% (n=2-4), zgorzel Fournier’a – 1,24% (n=199), złe samopoczucie – 1,23% (n=198), zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) – 1,19% (n=192), zaburzenia czynności nerek – 1,14% (n=184), celowe niewłaściwe użycie produktu leczniczego – 1,13% (n=182), niedociśnienie (hipotonia) – 1,07% (n=173), niewydolność serca – 1,07% (n=172), przyrost masy ciała – 1,05% (n=169), ból pleców – 1,05% (n=169), nadciśnienie tętnicze – 1,04% (n=167). Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały rzadziej niż 1 na 100 przypadków.

Ostatnią z analizowanych baz danych w ramach niniejszego przeglądu była europejska baza zgłoszeń działań niepożądanych EudraVigilance, prowadzona przez Europejską Agencję Leków (EMA). Przeszukano ją pod kątem zgłoszeń podejrzeń działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Forxiga (*dapagliflozyna*). Zidentyfikowano 16 699 przypadków odnotowanych działań niepożądanych związanych z wyżej wymienioną interwencją (stan na 19.10.2025). W grupie pacjentów, u których odnotowano wystąpienie działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Forxiga 53,7% (n=8 960) stanowili mężczyźni, 43,7% (n=7 302) kobiety, a 2,6% (n=437) przypadków nie zawierało informacji o płci pacjenta. Największy odsetek zgłoszeń stanowiły przypadki pacjentów w wieku 65-85 lat (32,8%; n=5 482), 18-64 lat (30,5%; n=5 088). W populacji osób powyżej 85 roku życia odnotowano 873 przypadki działań niepożądanych (5,2%). Odnotowano także 0,1% (n=18) przypadków w grupie wiekowej 12-17 lat i pojedyncze przypadki w populacji pediatrycznej (<0,1%). Dla 31,3% nie odnotowano wieku (n=5 220).

W analizie zgłoszeń działań niepożądanych, najczęściej raportowaną grupą były zaburzenia metabolizmu i odżywiania (ang. *Metabolism and Nutrition Disorders*), które stanowiły największy odsetek wszystkich ciężkich działań niepożądanych – 3 543 przypadki, co odpowiada 25,2% wszystkich zgłoszonych ciężkich działań niepożądanych (łącznie 14 057 przypadków). Wśród nieciężkich działań, najwięcej przypadków odnotowano w grupie zaburzeń układu rozrodczego i piersi (ang. *Reproductive System and Breast Disorders*) – 1 041 przypadków, co stanowi 8,7% wszystkich zgłoszonych nieciężkich działań niepożądanych (łącznie 11 707 przypadków).

Inne często raportowane grupy to:

- + Zakażenia i zarażenia – 2 456 ciężkich (17,5%) i 1 752 nieciężkich przypadków (15,0%);
- + Zaburzenia nerek i dróg moczowych – 1 628 ciężkich (11,6%) i 863 nieciężkich (7,4%).

Pozostałe grupy zdarzeń występowały rzadziej, zarówno pod względem liczby zgłoszeń, jak i ich udziału procentowego. Szczegółowy rozkład SAE i AE według grup klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 26 Zestawienie działań niepożądanych dla produktu leczniczego Forxiga (według grup klinicznych) - baza EudraVigilance 10.2024-11.2025

Grupa (wg MedDRA)	Ciężkie działania niepożądane (<i>serious ADRs</i>) [n]	Nieciężkie działania niepożądane (<i>non-serious ADRs</i>) [n]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 333	848
Badania diagnostyczne	1 671	1 260
Zakażenia i zarażenia	2 456	1 752
Zaburzenia układu nerwowego	1 053	576

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 628	863
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 543	356
Zaburzenia żołądka i jelit	1 072	996
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych	885	471
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	672	836
Zaburzenia serca	747	72
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	398	148
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	400	391
Zaburzenia psychiczne	240	182
Zaburzenia naczyniowe	475	154
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	457	1 041
Zaburzenia oka	147	106
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	292	3
Zaburzenia układu immunologicznego	78	29
Problemy związane z produktem	30	19
Procedury chirurgiczne i medyczne	137	40
Uwarunkowania społeczne	17	12
Zaburzenia ucha i błędnika	44	61
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	159	65
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	237	23
Zaburzenia endokrynologiczne	47	6
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	89	36
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	6	3

Wykaz skrótów: MedDRA – Medyczny Słownik Działań Regulacyjnych (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*)

Analiza dostępnych danych pochodzących z międzynarodowych baz zgłoszeń spontanicznych działań niepożądanych, takich jak EudraVigilance (EMA), VigiBase (WHO) oraz FAERS (FDA), wskazuje na utrwalony i zgodny z wcześniejszymi obserwacjami profil bezpieczeństwa dapagliflozyny. Najczęściej raportowane działania niepożądane obejmują zakażenia układu moczowo-płciowego, w tym grzybicze zakażenia narządów płciowych oraz zakażenia dróg moczowych, jak również zdarzenia związane z zaburzeniem gospodarki wodno-elektrolitowej, w szczególności hipowolemię, hipotonię oraz omdlenia. Ponadto, w zgłoszeniach odnotowano przypadki kwasicy ketonowej. W analizach rejestracyjnych EMA oraz publikacjach wtórnych zwrócono również uwagę na sygnał dotyczący możliwej nierównowagi w częstości występowania nowotworu pęcherza moczowego, jednak aktualnie nie potwierdzono związku przyczynowego. Należy podkreślić, że dane pochodzące z baz zgłoszeń spontanicznych mają charakter obserwacyjny i obarczone są ograniczeniami metodologicznymi, w tym brakiem standaryzowanego mianownika oraz możliwym niedoszacowaniem. Niemniej jednak, spójność sygnałów bezpieczeństwa z obserwacjami klinicznymi i informacjami zawartymi w ChPL potwierdza konieczność zachowania szczególnej ostrożności w populacjach pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka (np. pacjenci w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek, stosujący diuretyki pętlowe lub z cukrzycą typu 2) oraz wdrażania odpowiednich działań minimalizujących ryzyko.

9. Podsumowanie i Dyskusja

Analiza kliniczna Diaflox została przeprowadzona w populacji ze stwierdzoną przewlekłą niewydolnością serca, niezależnie od poziomu frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF), z naciskiem na wczesne wdrożenie dapagliflozyny do schematu terapeutycznego obejmującego terapię standardową (ACEi/ARB + beta-blokery + diuretyki/MRA).

Dapagliflozyna jest obecnie refundowana w pełnym spektrum LVEF, lecz dopiero po stwierdzeniu nieskuteczności leczenia za pomocą terapii standardowej, tak więc jest ona refundowana jako terapia dodana. Wniosek dotyczy rozszerzenia zapisu refundacyjnego o możliwość rozpoczęcia leczenia dapagliflozyną w momencie inicjacji farmakoterapii.

W wyniku przeglądu odnaleziono dwa badania obserwacyjne przedstawiające skuteczność wczesnego włączenia do leczenia dapagliflozyny w populacji z postawioną diagnozą przewlekłej niewydolności serca. W ramach badań obserwacyjnych wykonane zostało porównanie wczesnego rozpoczęcia farmakoterapii względem późniejszego wdrożenia leczenia za pomocą dapagliflozyny. Zdecydowano się przedstawić również wyniki badań RCT, w ramach których dapagliflozynę stosowano jako terapię dodaną do terapii standardowej. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z treścią odnalezionych i opisanych w ramach APD Diaflox HF wytycznych klinicznych, stosowanie dapagliflozyny służy obniżeniu ryzyka wystąpienia śmierci oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych i zaleca się stosowanie wnioskowanej interwencji, niezależnie od podlegającej farmakoterapii. Zalecenia te zostały oparte na wynikach badań RCT opisanych w niniejszej analizie, co pozwala na stwierdzenie o zasadności wnioskowania o skuteczności wczesnego wdrożenia leczenia dapagliflozyną na podstawie wyników badań, w ramach których dapagliflozyna stanowiła terapię dodaną do stosowanej terapii standardowej.

Odnaleziono i przedstawiono wyniki 6 randomizowanych badań, oceniających stosowanie DAPA w populacji z objawową przewlekłą niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) – po 3 dla populacji z obniżoną LVEF $\leq 40\%$ (HFrEF) i zachowaną LVEF $>40\%$ (HFpEF). Poza wynikami badań pierwotnych przedstawiono również wyniki analiz zbiorczych i metaanaliz wykonanych na podstawie włączonych badań pierwotnych. Przedstawiono również dwie analizy wtórne, przedstawiające długoterminową skuteczność stosowania dapagliflozyny w populacji HFrEF (DAPA-HF) oraz w populacji HFpEF (DEFINE).

Zgodnie z przeprowadzoną analizą odnalezionych badań – metaanaliz, analiz zbiorczych oraz badań pierwotnych – stosowanie dapagliflozyny jest w zdecydowanej większości ocenianych punktów końcowych istotnie statystycznie skuteczniejsze niż stosowanie terapii standardowej, do której dapagliflozyna jest dodawana.

Stosowanie dapagliflozyny wiąże się z istotną statystycznie poprawą stanu pacjenta zarówno w populacji ze zredukowaną, jak i w populacji z zachowaną frakcją wyrzutową serca. W populacji HFpEF nie stwierdzono IS różnic w aspekcie całkowitej liczby zgonów CV oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Jedynym efektem zdrowotnym, dla którego nie stwierdzono żadnych różnic jest test 6-minutowego marszu, tj. nie stwierdzono wpływu stosowania dapagliflozyny na całkowity dystans pokonywany przez chorego w trakcie przedmiotowego testu. W ramach metaanalizy Soleimani 2024 [18], uwzględniającej większość badań włączonych do niniejszej analizy, na podstawie danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych stwierdzono, że stosowanie dapagliflozyny wiąże się z większym bezpieczeństwem niż w przypadku braku jej stosowania. Wyniki metaanalizy Addo 2024 [17] nie potwierdziły istotności statystycznej między ramionami. Analiza efektów zdrowotnych zorientowanych na jakość życia, tj. zmiana punktacji KCCQ i EQ-5D-5L, wykazały istotny statystycznie wpływ stosowania dapagliflozyny.

Dodatkowe analizy Docherty 2021 [19] i Vaduganathan 2022 [20] na podstawie modelowania wyników badań DAPA-HF i DELIVER wykazały, że długoterminowe stosowanie dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca, prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz całkowitego przeżycia w porównaniu z placebo, niezależnie od poziomu frakcji wyrzutowej, a efekt terapeutyczny utrzymuje się w horyzoncie dożywotnym pacjenta.

Z perspektywy definicji populacji docelowej, wnioskowanie na podstawie powyższych badań jest obarczone niepewnością ze względu na przyjęte w badaniach kryteria włączenia, stanowiące o pacjentach, którzy w momencie rekrutacji stosują farmakoterapię zorientowaną na przewlekłą chorobę serca. Pomimo tego ograniczenia, wskazane w APD Diafrix HF wytyczne kliniczne opierają swoje pozytywne rekomendacje stosowania dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca, niezależnie od stosowanej równolegle farmakoterapii. W celu przedstawienia wartości dodanej płynącej z wcześniejszego włączenia do leczenia przewlekłej niewydolności serca dapagliflozyny w analizie przedstawiono również dwa badania obserwacyjne, w ramach których skupiano się na wpływie momentu inicjacji terapią dapagliflozyną na stan pacjenta.

Dostępne dane wskazują, że wczesne wdrożenie dapagliflozyny u pacjentów z podejrzeniem lub nowo rozpoznaną niewydolnością serca może przynieść istotne korzyści kliniczne. W badaniu Docherty 2025 [21], opartym na modelowaniu statystycznym wykorzystującym rzeczywiste częstości zdarzeń i współczynniki ryzyka z badań klinicznych, oszacowano, że rozpoczęcie terapii SGLT2i (dapagliflozyną/empagliflozyną) i/lub MRA już w momencie stwierdzenia podwyższonego NT-proBNP (≥ 400 pg/ml) mogłoby znacząco zmniejszyć liczbę hospitalizacji z powodu HF oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki te mają charakter symulacyjny i nie odzwierciedlają rzeczywistego leczenia pacjentów, dlatego należy je interpretować z ostrożnością. W badaniu Severino 2025 [22], obejmującym pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca, wcześniejsze rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną (w trakcie hospitalizacji) wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego lub ponownej hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z późniejszym wdrożeniem terapii.

Na podstawie powyższego, można wnioskować, że im wcześniej dochodzi do inicjacji dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca (nawet przed postawieniem diagnozy), tym lepszy jest dalekosiężny efekt jej stosowania, tj. zauważa się większą redukcję ryzyka zgonu oraz ryzyka hospitalizacji związanej z niewydolnością serca. Ograniczenia wnioskowania o skuteczności wcześniejszego włączenia do schematu terapeutycznego dapagliflozyny skupiają się głównie wokół metodyki badania Docherty 2025 [21] – porównanie wczesnej vs. późnej inicjacji przeprowadzono wykorzystując rzeczywiste dane z rejestru pacjentów (kontrola) oraz dopasowane do charakterystyki i zdarzeń doświadczanych w tej grupie wyników metaanaliz dla SGLT2i i MRA. Oszacowanie dodatniego efektu wczesnego wprowadzenia dapagliflozyny zostało przeprowadzone na podstawie modelowania, nie na rzeczywistych efektach raportowanych wśród pacjentów. Dodatkowo wnioskowanie o skuteczności DAPA na podstawie tego badania opiera się na założeniu zachowania efektu klasy, ze względu na brak rozdzielania w części obserwacyjnej typu SGLT2i oraz przyjęciu efektu z metaanalizy przedstawiającej efekt klasy SGLT2i (włączone do nań badania dotyczące dapagliflozyny, empagliflozyny oraz sotagliflozyny).

Dapagliflozyna jest powszechnie stosowaną substancją w Polsce i refundowaną w przewlekłej niewydolności serca od 2022 roku. Niniejsze analizy dla leku Diafrix skupiają się na populacji nieobjętej obecnie refundacją leku Forxiga® a rekomendowaną przez wytyczne kliniczne i NICE. Analiza wyników badań klinicznych wykazała udowodnioną skuteczność stosowania dapagliflozyny zarówno w populacji z obniżoną, jak i podtrzymaną LVEF. Należy mieć przy tym na uwadze fakt, że badania kliniczne oceniają skuteczność stosowania dapagliflozyny w populacji już stosującej terapię standardową. Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych badania te stanowiły wystarczający dowód kliniczny, aby wystawić pozytywną rekomendację dla stosowania dapagliflozyny niezależnie od momentu jej inicjacji. Badania porównujące skuteczność dapagliflozyny względem terapii standardowej uzupełniono analizami długoterminowymi, a w celu sprostowania ograniczenia dotyczącego charakterystyki populacji z badań RCT, również dwoma badaniami obserwacyjnymi, w ramach których szacowano wartość dodaną wcześniejszego wprowadzenia wnioskowanej interwencji do schematu terapeutycznego.

W świetle obecnej sytuacji refundacyjnej oraz praktyki klinicznej, faktu udowodnienia skuteczności stosowania dapagliflozyny w populacji niezależnie od stopnia LVEF oraz wskazania dodatkowej korzyści z wczesnej inicjacji dapagliflozyny wnioskuje się o zasadności rozszerzenia populacji objętej refundacją dapagliflozyną o populację zawartą w rekomendacjach klinicznych.

10. Ograniczenia

- + Główna analiza skuteczności stosowania dapagliflozyny względem terapii standardowej opiera się na badaniach RCT, w ramach których włączano pacjentów stosujących farmakoterapię. Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych, badania te stanowiły wystarczający dowód kliniczny, aby przedstawić pozytywną rekomendację kliniczną dotyczącą stosowania terapii dapagliflozyną w przewlekłej niewydolności serca, niezależnie od momentu jej inicjacji.
- + Skuteczność wczesnego włączenia dapagliflozyny do schematu terapeutycznego została przedstawiona na podstawie dwóch badań obserwacyjnych, z których jedno opierało się na oszacowaniu dodatkowej korzyści za pomocą modelowania, zamiast porównania rzeczywistych uzyskanych wyników.
- + W obu tych badaniach obserwacyjnych porównanie wykonano w ramionach reprezentowanych przez pacjentów, którzy (i) nie stosowali dapagliflozyny (lub rozpoczęli leczenie dapagliflozyną na późniejszym etapie choroby) (ii) rozpoczęli terapię wnioskowaną technologią w momencie diagnozy HF (lub wcześniej).
- + Do włączonych do analizy metaanaliz włączano również badania, w ramach których skupiano się na ocenie skuteczności dapagliflozyny w innych jednostkach chorobowych – wyłączanych zgodnie z kryteriami włączenia i wyłączenia do niniejszej analizy. Badania te jednak nie miały istotnego wpływu na końcowy wynik metaanaliz ze względu na niską liczebność pacjentów oraz zdarzeń będących przedmiotem zainteresowania.
- + Do badań RCT oraz do badań obserwacyjnych włączano pacjentów starszych (średnia 60-70 lat). Stanowi to ograniczenie we wnioskowaniu o włączenie do refundacji pacjentów od 18 roku życia. Średni wiek pacjentów w badaniach jest jednak zbliżony do populacyjnej średniej wieku, w ramach której diagnozuje się i leczy niewydolność serca Polsce.

11. Zgodność analiz z wymaganiami Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań

Element / definicja	Podstawa	Komentarz (rozdział)
Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, med. wnioskowaną technologią; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań	§ 4 ust. 1 pkt 3 i 4	3 i 4
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	§ 4 ust. 1 pkt 5	4 i 5
Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	§ 4 ust. 3 pkt 1	5, 6 i 7
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	§ 4 ust. 3 pkt 2	4.1
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	§ 4 ust. 3 pkt 3	12.1
Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	§ 4 ust. 3 pkt 4	3, 4, 0
Charakterystykę każdego z badań pierwotnych włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	§ 4 ust. 3 pkt 5	4, 5, 6, 12.4 i 0
Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4 i 0
Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4 i 0
Charakterystyki grupy osób badanych	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4 i 0
Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4 i 0
Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4 i 0
Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4 i 0
Wskazania źródeł finansowania badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4 i 0
Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	§ 4 ust. 3 pkt 6	5, 6, 7
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja med. Żywności i Leków)	§ 4 ust. 3 pkt 7	8
W przypadku gdy nie istnieje technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	§ 4 ust. 4	n.d
Opis problemu zdrowotnego	§ 4 ust. 1 pkt 1	3 APD

Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	§ 4 ust. 1 pkt 1	3 APD, BIA 3 APD, BIA 3 APD, BIA
Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	§ 4 ust. 1 pkt 2	6 APD

12. Załączniki

12.1 Strategia wyszukiwania badań oceniających stosowanie dapagliflozyny

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 02.10.2025

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	'heart failure'/exp	787 892
#2	'heart':ab,ti,kw	1 615 001
#3	'cardiac':ab,ti,kw	1 236 496
#4	'failure':ab,ti,kw	1 459 366
#5	#2 OR #3	2 334 378
#6	#4 AND #5	539 078
#7	#1 OR #6	924 755
#8	'dapagliflozin'/exp	12 645
#9	'dapagliflozin':ab,ti,kw	7 406
#10	'2-3-4-ethoxybenzyl-4-chlorophenyl-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol':ab,ti,kw	2
#11	'bms 512148':ab,ti,kw	19
#12	'bms512148':ab,ti,kw	20
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	13 061
#14	#7 AND #13	4 846
#15	'systematic review'	682 089
#16	'meta-analysis'	521 024
#17	(((((('meta analysis' OR systematic) AND review OR systematic) AND reviews OR 'meta analysis' OR meta) AND analysis OR systematic) AND review OR technology) AND assessment, AND biomedical OR network) AND 'meta analysis'	43 556
#18	systematic*:ab,ti,kw AND (review*:ab,ti,kw OR overview*:ab,ti,kw) OR (methodologic*:ab,ti,kw AND (review*:ab,ti,kw OR overview*:ab,ti,kw))	643 408
#19	quantitative:ab,ti,kw AND (review*:ab,ti,kw OR overview*:ab,ti,kw OR synthes*:ab,ti,kw) OR (research:ab,ti,kw AND (integrati*:ab,ti,kw OR overview*:ab,ti,kw))	325 076
#20	integrative:ab,ti,kw AND (review*:ab,ti,kw OR overview*:ab,ti,kw) OR (collaborative:ab,ti,kw AND (review*:ab,ti,kw OR overview*:ab,ti,kw)) OR (pool*:ab,ti,kw AND analy*:ab,ti,kw)	304 154
#21	((data:ti,ab,kw AND synthes*:ti,ab,kw OR data:ti,ab,kw) AND extraction*:ti,ab,kw OR data:ti,ab,kw) AND abstraction*:ti,ab,kw	10 512
#22	(handsearch*:ti,ab,kw OR hand:ti,ab,kw) AND search*:ti,ab,kw	31 002
#23	((((mantel:ti,ab,kw AND haenszel:ti,ab,kw OR peto:ti,ab,kw OR der:ti,ab,kw) AND simonion:ti,ab,kw OR dersimonian:ti,ab,kw OR fixed:ti,ab,kw) AND effect*:ti,ab,kw OR latin:ti,ab,kw) AND square*:ti,ab,kw	12 483
#24	((((met:ti,ab,kw AND analy*:ti,ab,kw OR metanaly*:ti,ab,kw OR technology:ti,ab,kw) AND assessment*:ti,ab,kw OR hta:ti,ab,kw OR htas:ti,ab,kw OR technology:ti,ab,kw) AND overview*:ti,ab,kw OR technology:ti,ab,kw) AND appraisal*:ti,ab,kw	4 365
#25	meta:ti,ab,kw AND regression*:ti,ab,kw OR metaregression*:ti,ab,kw	42 591
#26	((('meta analy*:ti,ab,kw OR metaanaly*:ti,ab,kw OR systematic:ab,ti,kw) AND review*:ab,ti,kw OR biomedical:ab,ti,kw) AND technology:ab,ti,kw AND assessment*:ab,ti,kw OR 'bio medical':ab,ti,kw) AND technology:ab,ti,kw AND assessment*:ab,ti,kw	8 492
#27	comparative:ti,ab,kw AND (efficacy:ti,ab,kw OR effectiveness:ti,ab,kw)	103 525
#28	(outcomes:ab,ti,kw AND research:ab,ti,kw OR relative:ab,ti,kw) AND effectiveness:ab,ti,kw	104 967
#29	(indirect:ab,ti,kw AND treatment:ab,ti,kw OR 'mixed treatment':ab,ti,kw OR bayesian:ab,ti,kw) AND comparison*:ab,ti,kw	18 880

#30	multi*:ti,ab,kw AND treatment:ti,ab,kw AND comparison*:ti,ab,kw	107 442
#31	mixed:ab,ti,kw AND treatment:ab,ti,kw AND (' meta analy*:ab,ti,kw OR metaanaly*:ab,ti,kw)	5 050
#32	umbrella AND review*:ti,ab,kw	5 559
#33	multi*:ti,ab,kw AND paramet*:ti,ab,kw AND evidence:ti,ab,kw AND synthesis:ti,ab,kw	659
#34	multiparamet*:ti,ab,kw AND evidence:ti,ab,kw AND synthesis:ti,ab,kw	140
#35	'multi paramet*':ti,ab,kw AND evidence:ti,ab,kw AND synthesis:ti,ab,kw	37
#36	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	1 736 827
#37	control* AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw OR group*:ab,ti,kw)	11 245 863
#38	randomized AND controlled AND trial:pt	213 971
#39	controlled AND clinical AND trial:pt	352 727
#40	'randomization'	189 338
#41	'random allocation'	4 054
#42	'double-blind method'	1 019
#43	'double blind procedure'	309 615
#44	'double-blind studies'	2 772
#45	'single-blind method'	187
#46	'single blind procedure'	82 398
#47	'single-blind studies'	47
#48	'placebos'	5 065
#49	'placebo'	651 223
#50	'control groups'	158 258
#51	'control group'	905 084
#52	random*:ab,ti,kw OR sham:ab,ti,kw OR placebo*:ab,ti,kw	2 762 803
#53	(singl*:ab,ti,kw OR doubl*:ab,ti,kw) AND (blind*:ab,ti,kw OR dumm*:ab,ti,kw OR mask*:ab,ti,kw)	434 032
#54	(tripl*:ab,ti,kw OR trebl*:ab,ti,kw) AND (blind*:ab,ti,kw OR dumm*:ab,ti,kw OR mask*:ab,ti,kw)	8 819
#55	control*:ab,ti,kw AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw OR group*:ab,ti,kw)	5 155 530
#56	(open:ti,ab,kw AND label:ti,ab,kw OR 'open label':ti,ab,kw) AND (study:ti,ab,kw OR studies:ti,ab,kw OR trial*:ti,ab,kw)	187 977
#57	phase:ti,ab,kw AND (iii:ti,ab,kw OR '3':ti,ab,kw) AND (study:ti,ab,kw OR studies:ti,ab,kw OR trial*:ti,ab,kw)	620 196
#58	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	12 414 060
#59	#36 OR #58	13 307 989
#60	#14 AND #59	3 030
#61	#14 AND #59 AND [clinical study]/lim AND [embase]/lim	1

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 02.10.2025

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	"Heart Failure"[Mesh]	161 859
#2	heart[Title/Abstract]	1 078 642
#3	cardiac[Title/Abstract]	797 933
#4	failure[Title/Abstract]	932 977

#5	(cardiac[Title/Abstract]) OR (heart[Title/Abstract])	1 557 630
#6	((cardiac[Title/Abstract]) OR (heart[Title/Abstract])) AND (failure[Title/Abstract])	310 266
#7	((cardiac[Title/Abstract]) OR (heart[Title/Abstract])) AND (failure[Title/Abstract]) OR ("Heart Failure"[Mesh])	344 386
#8	"dapagliflozin" [Supplementary Concept]	2 102
#9	dapagliflozin[Title/Abstract]	3 798
#10	2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol[Title/Abstract]	2
#11	BMS 512148[Title/Abstract]	6
#12	BMS512148[Title/Abstract]	6
#13	(((((BMS512148[Title/Abstract]) OR (BMS 512148[Title/Abstract])) OR (dapagliflozin[Title/Abstract])) OR ("dapagliflozin" [Supplementary Concept])) OR (2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol[Title/Abstract]))	3 949
#14	(((((BMS512148[Title/Abstract]) OR (BMS 512148[Title/Abstract])) OR (dapagliflozin[Title/Abstract])) OR ("dapagliflozin" [Supplementary Concept])) OR (2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol[Title/Abstract])) AND (((cardiac[Title/Abstract]) OR (heart[Title/Abstract])) AND (failure[Title/Abstract])) OR ("Heart Failure"[Mesh]))	1 268
#15	(((((BMS512148[Title/Abstract]) OR (BMS 512148[Title/Abstract])) OR (dapagliflozin[Title/Abstract])) OR ("dapagliflozin" [Supplementary Concept])) OR (2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol[Title/Abstract])) AND (((cardiac[Title/Abstract]) OR (heart[Title/Abstract])) AND (failure[Title/Abstract])) OR ("Heart Failure"[Mesh])), filtr: Meta-Analysis, Network Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial	273

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 01.10.2025

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	15056
#2	(heart):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	196470
#3	(cardiac):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85032
#4	(failure):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	134733
#5	#2 OR #3	228022
#6	#5 AND #4	52202
#7	#1 OR #6	52233
#8	(dapagliflozin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2591
#9	("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#10	("BMS 512148"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42
#11	("BMS-512148"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42
#12	("BMS512148"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#13	#10 OR #11 OR #12	43
#14	#8 OR #9 OR #13	2597
#15	#7 AND #14	761

12.2 Narzędzia oceny wiarygodności badań

12.2.1 Kwestionariusz ROB-2

Tabela 30. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB-2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		NA / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		NA / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		NA / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał zaszeregowanego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		NA / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		ND / T / PT / PN / N / BI

3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z ...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Poziomy ryzyko błędu systematycznego		
Niskie ryzyko błędu	Kryteria	
	Ocena się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie jest obciążone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku. Lub Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	

Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości.

W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

12.2.3 Kwestionariusz AMSTAR

Tabela 31. Ocena wiarygodności badań wtórnych (AMSTAR-2)

Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR-2)	
Szczegóły przeglądu systematycznego	
Referencja	
Tytuł	
Pytania	
Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO? (Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?) „Tak” jeśli zawiera opis WSZYSTKICH poniższych: ☐ populacja ☐ interwencja ☐ komparator ☐ punkty końcowe Opcjonalne (zalecane): ☐ ramy czasowe okresu obserwacji	☐ Tak ☐ Nie
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem oraz czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? (Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?) „Częściowo tak” jeśli: Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, ang. guide), który zawiera wszystkie poniższe: ☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć ☐ strategia wyszukiwania ☐ kryteria włączenia i wykluczenia ☐ ocena ryzyka błędu systematycznego „Tak” jeśli: Protokół zawiera wszystkie powyższe oraz jest zarejestrowany i zawiera wszystkie poniższe: ☐ plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana ☐ plan badania heterogeniczności ☐ uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?) „Tak” jeśli: W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT ☐ uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT	☐ Tak ☐ Nie
4. Czy zastosowano kompleksową strategię wyszukiwania literatury? (Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?) „Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) ☐ podano użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ w przypadku zastosowania ograniczeń odnośnie publikacji (np. język publikacji) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania „Tak” jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań ☐ przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie

☐ gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę ☐ wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu	
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (Did the review authors perform study selection in duplicate?)	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ 2 analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (≥ 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (Did the review authors perform data extraction in duplicate?)	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować ☐ 2 analityków wykonało ekstrakcję danych próbki badań i osiągnęło wysoką zgodność (≥ 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? (Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors describe the included studies in adequate detail?)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
“Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparator ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie “Tak”, jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (ang. follow-up)	
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?)	
Dla RCT: Dla „częściowo tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała: ☐ brak ukrycia kodu alokacji oraz ☐ brak zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała, czy: ☐ sekwencja alokacji nie była w pełni losowa ☐ selektywnie raportowano wyniki dla określonego punktu końcowego spośród wielu pomiarów lub analiz	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko nie-RCT
Dla nie-RCT (ang. non-randomised studies of interventions): Dla „częściowo tak” ocena ryzyka uwzględniała obecność: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ błędu systematycznego doboru próby (ang. selection bias) Dla „tak” ocena ryzyka uwzględniała: ☐ metody stosowane do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko RCT

☐ selektywne raportowanie wyników i/lub analiz dla określonego punktu końcowego	
10. Czy przedstawiono informacje na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?) „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie zamieszczono informacje o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu Komentarz: jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania poszczególnych badań, ale nie zostały zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.	☐ Tak ☐ Nie
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? (If meta-analysis was performed, did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?)	
Dla RCT: „Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny heterogeniczności	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
Dla nie-RCT: „Tak” jeśli WSZYSTKIE poniższe: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ syntezy wyników dokonano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie syntezy wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników? (If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?)	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym ryzyku błędu w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu	
13. Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu dla poszczególnych badań w ramach interpretacji/omówienia wyników przeglądu? (Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?)	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i omówiono zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników? (Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?)	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub ☐ w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu	
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. publication bias) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	☐ Tak ☐ Nie

(If they performed quantitative synthesis, did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small-study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?)		☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ wynik oceny ryzyka błędu publikacji (ang. publication bias) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu		
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu? (Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?)		☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub ☐ autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku potencjalnego konfliktu interesów		
Podsumowanie		
Liczba odpowiedzi negatywnych		/ 18
Liczba odpowiedzi negatywnych w domenach kluczowych		/ 9
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		
Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		
WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową	
UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową. Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.	
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.	
KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.	

12.2.5 Kwestionariusz skali NOS

Tabela 32. Kwestionariusz oceny jakości badań kohortowych w skali NOS

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja		
Akronim badania w analizie		
Pytania	Komentarz	
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW		
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ w sposób właściwy reprezentuje populację * ☐ w pewnym stopniu reprezentuje populację * ☐ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy ☐ brak opisu	
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * ☐ dobrani w inny sposób ☐ brak opisu	
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	☐ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * ☐ ustrukturyzowany wywiad * ☐ spontaniczne raportowanie ☐ brak opisu	
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	☐ tak * ☐ nie	
Ocena	Wybierz element. / 4	
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE		
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * ☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)	
Ocena	Wybierz element. / 2	
CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH		
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	☐ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * ☐ łączenie rekordów (ang. rekord linkage) * ☐ spontaniczne zgłoszenia pacjentów ☐ brak opisu	
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	☐ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) * ☐ nie	
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	☐ tak ☐ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania * ☐ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ☐ nie podano	
Ocena	Wybierz element. / 3	
Końcowa ocena badania		
Ocena	Wybierz element. / 9	
Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.		

12.3 Ocena jakości badań włączonych do analizy

12.3.1 Ocena jakości badań randomizowanych włączonych do analizy

Tabela 33 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: McMurrray 2019

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Szczegóły badania		
0.1.1. Referencja	10.1056/NEJMoa1911303	
0.1.2 Akronim badania w ramach analizy	DAPA-HF - McMurray-2019	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen	Ocena	Komentarz
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
ITT	Niskie	
PP	NA	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu		
Wynik oceny	Niskie	
Opcjonalnie: Jakiek jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	ND	
Kryteria ogólnej oceny ryzyka błędu systematycznego		
Niskie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku.	
	lub	
	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
0.2. Projekt badania		
0.2.1 Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	PRAWDA	
0.2.2 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	FAŁSZ	
0.2.3 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	FAŁSZ	
0.3. Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
0.3.1 Interwencja	Dapagliflozyna 10 mg	

0.3.2 Komparator		Placebo
0.4. Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
0.4.1. Odpowiedź		Pogarszająca się niewydolność serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych
0.5. Określ oceniany wynik liczbowy:		
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
0.5.1. Odpowiedź		HR = 0.74 (95% CI, 0.65-0.85); P<0.001 (Tab. 2)
0.6. Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?		
0.6.1. do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. <i>the 'intention-to-treat' effect, ITT effect</i>)	PRAWDA	
0.6.2. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. <i>the 'per-protocol' effect, PP effect</i>)	FAŁSZ	
0.7. Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):		
0.7.1. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	FAŁSZ	
0.7.2. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	FAŁSZ	
0.7.3. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	FAŁSZ	
0.8. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
0.8.1. Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	PRAWDA	
0.8.2. Protokół badania	PRAWDA	
0.8.3. Plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan, SAP</i>)	PRAWDA	
0.8.4. Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)	PRAWDA	
0.8.5. Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. <i>GSK Clinical Study Register record</i>)	FAŁSZ	
0.8.6. „Szara literatura” (np. niepublikowane prace)	FAŁSZ	
0.8.7. Abstrakty konferencyjne dot. badania	FAŁSZ	
0.8.8. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)	FAŁSZ	
0.8.9. Wniosek do komisji etyki badań	FAŁSZ	
0.8.10. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	FAŁSZ	
0.8.11. Osobista komunikacja z badaczem	FAŁSZ	
0.8.12. Osobista komunikacja ze sponsorem	FAŁSZ	
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Y	

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Y	
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	ND	
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
Efekt przypisania do interwencji (ang. <i>Intention-to-treat</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	N	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	N	
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Y	
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka Part.1	Niskie	
Ocena ryzyka Part.2	Niskie	
Ocena ryzyka	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	ND	
Efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (ang. <i>Per-protocol</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		

2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	NA	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Y	
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	ND	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	N	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	N	
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	N	
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	N	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Y	

5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	N	
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	ND	
Y – tak; PY – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; NI – brak informacji; NA – nie dotyczy.		
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, natomiast odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.		

Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Nassif 2019

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Szczegóły badania		
0.1.1. Referencja	10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929	
0.1.2 Akronim badania w ramach analizy	DEFINE-HF - Nassif-2019	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen	Ocena	Komentarz
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
ITT	Niskie	
PP	NA	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu		
Wynik oceny	Niskie	
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	ND	
Kryteria ogólnej oceny ryzyka błędu systematycznego		
Niskie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	

Wysokie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku.	
	lub	
	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
0.2. Projekt badania		
0.2.1 Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	PRAWDA	
0.2.2 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	FAŁSZ	
0.2.3 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	FAŁSZ	
0.3. Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
0.3.1 Interwencja	Dapagliflozyna 10 mg	
0.3.2 Komparator	Placebo	
0.4. Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
0.4.1. Odpowiedź	Podwójnymi punktami pierwszorzędowymi były: (1) średni poziom NT-proBNP (N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B) oraz (2) odsetek pacjentów z ≥ 5 -punktową poprawą stanu zdrowia związaną z niewydolnością serca w ogólnym podsumowaniu kwestionariusza KCCQ lub $\geq 20\%$ spadkiem NT-proBNP.	
0.5. Określ oceniany wynik liczbowy:		
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
0.5.1. Odpowiedź	Ryc. 2	
0.6. Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?		
0.6.1. do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. the 'intention-to-treat' effect, ITT effect)	PRAWDA	
0.6.2. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. the 'per-protocol' effect, PP effect)	FAŁSZ	
0.7. Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):		
0.7.1. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	FAŁSZ	
0.7.2. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	FAŁSZ	
0.7.3. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	FAŁSZ	
0.8. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
0.8.1. Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	PRAWDA	
0.8.2. Protokół badania	FAŁSZ	
0.8.3. Plan analizy statystycznej (ang. statistical analysis plan, SAP)	FAŁSZ	

0.8.4. Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)	PRAWDA	
0.8.5. Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. GSK Clinical Study Register record)	FAŁSZ	
0.8.6. „Szara literatura” (np. niepublikowane prace)	FAŁSZ	
0.8.7. Abstrakty konferencyjne dot. badania	FAŁSZ	
0.8.8. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)	FAŁSZ	
0.8.9. Wniosek do komisji etyki badań	FAŁSZ	
0.8.10. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	FAŁSZ	
0.8.11. Osobista komunikacja z badaczem	FAŁSZ	
0.8.12. Osobista komunikacja ze sponsorem	FAŁSZ	
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	pY	Autorzy deklarują prawidłową randomizację, natomiast w opisie badania brakuje wskazania metody, jaką została ona wykonana, a załącznik z dodatkowymi opisami jest niedostępny.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	pY	
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	ND	
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
Efekt przypisania do interwencji (ang. Intention-to-treat)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	N	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	N	
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Y	

2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka Part.1	Niskie	
Ocena ryzyka Part.2	Niskie	
Ocena ryzyka	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	ND	
Efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (ang. Per-protocol)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		
2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	NA	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Y	
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	ND	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	N	

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	pN	
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	pN	
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	N	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Y	
5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	N	
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	ND	
Y – tak; PY – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; NI – brak informacji; NA – nie dotyczy.		
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, natomiast odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.		

Tabela 35. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Nassif 2021

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Szczegóły badania		
0.1.1. Referencja	10.1038/s41591-021-01536-x	
0.1.2 Akronim badania w ramach analizy	PRESERVED-HF - Nassif-2021	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen	Ocena	Komentarz
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
ITT	Niskie	
PP	NA	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu		
Wynik oceny	Niskie	
Opcjonalnie: Jakiek jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	ND	
Kryteria ogólnej oceny ryzyka błędu systematycznego		
Niskie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku.	
	lub	
	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
0.2. Projekt badania		
0.2.1 Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	PRAWDA	
0.2.2 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	FAŁSZ	
0.2.3 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	FAŁSZ	
0.3. Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
0.3.1 Interwencja	Dapagliflozyna 10 mg	
0.3.2 Komparator	Placebo	
0.4. Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		

0.4.1. Odpowiedź		Wynik uzyskany w Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-CS), mierzący stan zdrowia związany z niewydolnością serca, po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia
0.5. Określ oceniany wynik liczbowy:		
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
0.5.1. Odpowiedź		Miara efektu = 5.8 (95% CI 2.3–9.2, P=0.001)
0.6. Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?		
0.6.1. do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. <i>the 'intention-to-treat' effect, ITT effect</i>)	PRAWDA	
0.6.2. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. <i>the 'per-protocol' effect, PP effect</i>)	FAŁSZ	
0.7. Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):		
0.7.1. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	FAŁSZ	
0.7.2. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	FAŁSZ	
0.7.3. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	FAŁSZ	
0.8. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
0.8.1. Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	PRAWDA	
0.8.2. Protokół badania	PRAWDA	
0.8.3. Plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan, SAP</i>)	PRAWDA	
0.8.4. Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)	PRAWDA	
0.8.5. Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. <i>GSK Clinical Study Register record</i>)	FAŁSZ	
0.8.6. „Szara literatura” (np. niepublikowane prace)	FAŁSZ	
0.8.7. Abstrakty konferencyjne dot. badania	FAŁSZ	
0.8.8. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)	FAŁSZ	
0.8.9. Wniosek do komisji etyki badań	FAŁSZ	
0.8.10. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	FAŁSZ	
0.8.11. Osobista komunikacja z badaczem	FAŁSZ	
0.8.12. Osobista komunikacja ze sponsorem	FAŁSZ	
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Y	

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Y	
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	ND	
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
Efekt przypisania do interwencji (ang. <i>Intention-to-treat</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	N	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	N	
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Y	
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka Part.1	Niskie	
Ocena ryzyka Part.2	Niskie	
Ocena ryzyka	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	ND	
Efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (ang. <i>Per-protocol</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		

2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	NA	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Y	
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	ND	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	N	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	N	
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	N	
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	N	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Y	

5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	N	
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	ND	
Y – tak; PY – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; NI – brak informacji; NA – nie dotyczy.		
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, natomiast odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.		

Tabela 36. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Solomon 2022

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Szczegóły badania		
0.1.1. Referencja	10.1056/NEJMoa2206286	
0.1.2 Akronim badania w ramach analizy	DELIVER - Solomon-2022	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen	Ocena	Komentarz
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
ITT	Niskie	
PP	NA	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu		
Wynik oceny	Niskie	
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	ND	
Kryteria ogólnej oceny ryzyka błędu systematycznego		
Niskie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	

Pewne zastrzeżenia	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stroniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku.	
	lub Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
0.2. Projekt badania		
0.2.1 Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	PRAWDA	
0.2.2 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	FAŁSZ	
0.2.3 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	FAŁSZ	
0.3. Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
0.3.1 Interwencja	Dapagliflozyna 10 mg	
0.3.2 Komparator	Placebo	
0.4. Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
0.4.1. Odpowiedź	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca	
0.5. Określ oceniany wynik liczbowy:		
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
0.5.1. Odpowiedź	HR = 0.82 (95% CI; 0.73–0.92) P<0.001	
0.6. Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?		
0.6.1. do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. <i>the 'intention-to-treat' effect, ITT effect</i>)	PRAWDA	
0.6.2. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. <i>the 'per-protocol' effect, PP effect</i>)	FAŁSZ	
0.7. Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):		
0.7.1. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	FAŁSZ	
0.7.2. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	FAŁSZ	
0.7.3. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	FAŁSZ	
0.8. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
0.8.1. Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	PRAWDA	
0.8.2. Protokół badania	PRAWDA	

0.8.3. Plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan, SAP</i>)	PRAWDA	
0.8.4. Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)	PRAWDA	
0.8.5. Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. <i>GSK Clinical Study Register record</i>)	FAŁSZ	
0.8.6. „Szara literatura” (np. niepublikowane prace)	FAŁSZ	
0.8.7. Abstrakty konferencyjne dot. badania	FAŁSZ	
0.8.8. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)	FAŁSZ	
0.8.9. Wniosek do komisji etyki badań	FAŁSZ	
0.8.10. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	FAŁSZ	
0.8.11. Osobista komunikacja z badaczem	FAŁSZ	
0.8.12. Osobista komunikacja ze sponsorem	FAŁSZ	
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Y	
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Y	
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	ND	
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
Efekt przypisania do interwencji (ang. <i>Intention-to-treat</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	N	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	N	
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Y	
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		

Ocena ryzyka Part.1	Niskie	
Ocena ryzyka Part.2	Niskie	
Ocena ryzyka	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	ND	
Efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (ang. <i>Per-protocol</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		
2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	NA	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Y	
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	ND	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	N	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	N	

4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	N	
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	N	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Y	
5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	N	
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	ND	
Y – tak; PY – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; NI – brak informacji; NA – nie dotyczy.		
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, natomiast odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.		

Tabela 37. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: McMurray 2024

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Szczegóły badania		
0.1.1. Referencja	10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065061	
0.1.2 Akronim badania w ramach analizy	McMurray-2024	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen	Ocena	Komentarz
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
ITT	Niskie	
PP	NA	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu		
Wynik oceny	Niskie	
Opcjonalnie: Jakiek jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	ND	
Kryteria ogólnej oceny ryzyka błędu systematycznego		
Niskie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku.	
	lub	
	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
0.2. Projekt badania		
0.2.1 Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	PRAWDA	
0.2.2 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	FAŁSZ	
0.2.3 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	FAŁSZ	
0.3. Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
0.3.1 Interwencja	Dapagliflozyna 10 mg	
0.3.2 Komparator	Placebo	
0.4. Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		

0.4.1. Odpowiedź		Zmiany w wynikach kwestionariuszy KCCQ-TSS i KCCQ-PLS oraz w teście 6-minutowego marszu (6MWD, 6-minute walk distance) po 16 tygodniach leczenia.
0.5. Określ oceniany wynik liczbowy:		
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
0.5.1. Odpowiedź		KCCQ-TSS: 4.2 (95% CI, 1.0-8.2; P=0.022) KCCQ-PLS: 4.2 (95% CI, 0.0-8.3; P=0.058) 6MWD: 3.2 metry (95% CI, -6.5-13.0; P=0.69)
0.6. Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?		
0.6.1. do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. <i>the 'intention-to-treat' effect, ITT effect</i>)	PRAWDA	
0.6.2. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. <i>the 'per-protocol' effect, PP effect</i>)	FAŁSZ	
0.7. Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):		
0.7.1. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	FAŁSZ	
0.7.2. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	FAŁSZ	
0.7.3. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	FAŁSZ	
0.8. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
0.8.1. Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	PRAWDA	
0.8.2. Protokół badania	PRAWDA	
0.8.3. Plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan, SAP</i>)	PRAWDA	
0.8.4. Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)	PRAWDA	
0.8.5. Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. <i>GSK Clinical Study Register record</i>)	FAŁSZ	
0.8.6. „Szara literatura” (np. niepublikowane prace)	FAŁSZ	
0.8.7. Abstrakty konferencyjne dot. badania	FAŁSZ	
0.8.8. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)	FAŁSZ	
0.8.9. Wniosek do komisji etyki badań	FAŁSZ	
0.8.10. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	FAŁSZ	
0.8.11. Osobista komunikacja z badaczem	FAŁSZ	
0.8.12. Osobista komunikacja ze sponsorem	FAŁSZ	
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Y	
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Y	

1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	ND	
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
Efekt przypisania do interwencji (ang. <i>Intention-to-treat</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	N	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	N	
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.2 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Y	
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka Part.1	Niskie	
Ocena ryzyka Part.2	Niskie	
Ocena ryzyka	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	ND	
Efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (ang. <i>Per-protocol</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		
2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		

2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	NA	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	pY	W badaniu DETERMINE-Reduced zrandomizowano 313 pacjentów, a w DETERMINE-Preserved - 504. Ze względu na różne harmonogramy badań pandemia COVID-19 nie miała większego wpływu na przebieg badania DETERMINE-Reduced, ale wpłynęła na badanie DETERMINE-Preserved, podczas którego niektóre wizyty kontrolne nie były możliwe. Wśród pacjentów otrzymujących dapagliflozynę w badaniu DETERMINE-Preserved 18 z 253 (7,1%) nie zgłosiło się na ostatnią wizytę; w grupie placebo 24 z 251 pacjentów (9,6%). Liczba pacjentów, którzy odbyli ostatnią wizytę zdalnie, wyniosła odpowiednio 12 (4,7%) i 12 (4,8%). Nie wliczając pacjentów zmarłych po 16 tygodniach brakujące dane dotyczące punktów końcowych zostały uzupełnione za pomocą wielokrotnych imputacji opartych na placebo (placebo-based multiple imputation) z wykorzystaniem dopasowania średniej predykcyjnej.
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	ND	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	N	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	N	
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	N	

4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	N	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Y	
5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	PN	W badaniu początkowo jako pierwszorzędowy punkt końcowy określono zmianę odległości pokonanej w teście 6-minutowego marszu (6MWD) od wartości wyjściowej do 16. tygodnia. Zmiana na zbiór punktów końcowych (dodatkowo KCCQ-TSS i KCCQ-PLS) nastąpiła przed zakończeniem lub ujawnieniem wyników obu badań.
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	ND	
Y – tak; PY – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; NI – brak informacji; NA – nie dotyczy.		
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, natomiast odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.		

Diafrix® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

12.3.2 Ocena jakości badań wtórnych włączonych do analizy

Tabela 38. Zestawienie ocen w skali AMSTAR-2 dla przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Przeglądu systematycznego Tytuł przeglądu systematycznego	1	2	3	4	5	6	7	8	9 RCT	9 nie-RCT	10	11 RCT	11 nie-RCT	12	13	14	15	16	Końcowa ocena
[Addo-2024] [Dapagliflozin in Heart Failure: A Comprehensive Meta-analysis on Functional Capacity, Symptoms, and Safety Outcomes.]	T	N	N	CT	T	N	N	T	T	ND	N	T	ND	N	N	T	N	T	Krytycznie niska
Komentarz: Krytyczne słabe strony: brak wyraźnego stwierdzenia, że metodyka przeprowadzanego przeglądu została ustalona przed jego wykonaniem, nie przedstawiono również listy wykluczonych badań wraz z przyczynami ich wykluczenia oraz nie przedstawiono oceny wpływu ryzyka błędu włączonych badań do przeglądu na interpretację wyników.																			
[Soleimani-2024] [Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors drugs among heart failure patients: a systematic review and meta-analysis.]	T	T	N	T	T	N	N	CT	T	ND	N	T	ND	T	T	T	T	T	Niska
Komentarz: Krytyczne słabe strony: nie przedstawiono listy wykluczonych badań wraz z przyczynami ich wykluczenia.																			
Pytania*: Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO? Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem oraz czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu? Czy zastosowano kompleksową strategię wyszukiwania literatury? Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? Czy przedstawiono informacje na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?																			

Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu dla poszczególnych badań w ramach interpretacji/omówienia wyników przeglądu? Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i omówiono zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników? Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu? <i>* Pytania pogrubione odnoszą się do siedmiu obszarów uznawanych za „krytyczne” ze względu na ich wpływ na ważność przeglądu.</i>	
Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	
WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową.</i>
UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową. Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.</i>
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>
KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>

Diafrix® (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

12.3.3 Ocena jakości badań obserwacyjnych włączonych do analizy

Tabela 39. Ocena jakości badań obserwacyjnych włączonych do analizy według kwestionariusza NOS

Pytanie	Severino 2025	Docherty 2025
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW		
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	w sposób właściwy reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej*	w sposób właściwy reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej*
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	tak*	tak*
Ocena	4 / 4	4 / 4
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE		
1. Czy grupa kontrolna była porównywalna pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem najważniejszych czynników zakłócających*	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem najważniejszych czynników zakłócających*
	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających*	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających*
Ocena	2 / 2	2 / 2
CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH		
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	brak opisu	brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	tak*	tak*
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	tak*	niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie*
Ocena	2 / 3	2 / 3
Końcowa ocena badania	8 / 9	8 / 9

Diaflox® (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

12.4 Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy

Tabela 40. Charakterystyka badania DELIVER [Solomon 2022]

DELIVER Solomon 2022 [9] Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction
METODYKA
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy Cel badania: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny (10 mg raz na dobę) w porównaniu z placebo w redukcji ryzyka złożonego punktu końcowego obejmującego nasilenie niewydolności serca (hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca) oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) > 40%. Opis metody randomizacji: Zaślepienie: Podwójne zaślepienie. Opis metody zaślepienia: Badanie miało charakter podwójnie zaślepienia. Uczestnicy, badacze, członkowie niezależnego komitetu oceniającego zdarzenia kliniczne (<i>Clinical Events Committee</i>) nie znali przydziału do grupy leczenia. Zastosowano placebo identyczne pod względem wyglądu i dawkowania. Kody randomizacji pozostawały utajnione do momentu zakończenia analiz. Opis utraty chorych z badania: Status przeżycia był znany dla wszystkich uczestników z wyjątkiem czterech (2 w grupie dapagliflozyny, 2 w grupie placebo). Leczenie zostało przerwane z przyczyn innych niż zgon u 14,2% pacjentów w grupie dapagliflozyny oraz 14,1% w grupie placebo. Jakość badania: RoB2 – niskie ryzyko błędów systematycznych Wyniki dla populacji: ITT Klasyfikacja AOTMiT: IIA Źródło finansowania: AstraZeneca Liczba ośrodków: Badanie przeprowadzono w 353 ośrodkach w 20 krajach. Okres badania: od 27 sierpnia 2018 r. do 30 grudnia 2020 r. Czas obserwacji: 2,3 roku (mediana) Analiza statystyczna: + Model: + Pierwotny punkt końcowy analizowano z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, stratyfikowanego według obecności cukrzycy typu 2. + Czas do wystąpienia zdarzenia przedstawiono za pomocą krzywych Kaplana-Meiera. + Dla punktów końcowych opartych na liczbie zdarzeń zastosowano analizę zdarzeń pierwszych i nawrotowych. + Zmiany w kwestionariuszu KCCQ-TSS analizowano metodą analizy rankingowej (rank-ANCOVA) oraz wskaźnika „win ratio”. + Oprogramowanie: SAS Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>
POPULACJA
Kryteria włączenia: + Uzyskanie pisemnej, świadomej zgody pacjenta przed wykonaniem jakichkolwiek procedur w badaniu. + Wiek ≥ 40 lat. + Udokumentowane rozpoznanie objawowej niewydolności serca (klasa II–IV wg NYHA) w momencie włączenia oraz wywiad typowych objawów lub oznak niewydolności serca utrzymujących się przez ≥ 6 tygodni przed włączeniem do badania, z co najmniej okresową koniecznością stosowania leczenia diuretycznego. + Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) > 40% oraz obecność strukturalnej choroby serca (tj. przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) udokumentowana w najnowszym badaniu echokardiograficznym i/lub rezonansie magnetycznym serca wykonanym w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem. U pacjentów po przebytych ostrych incydentach sercowych lub zabiegach mogących wpływać na obniżenie LVEF (zgodnie z kryterium wyłączenia nr 6) wymagane jest wykonanie kwalifikującego badania obrazowego serca co najmniej 12 tygodni po danym incydencie lub zabiegu. + Stężenie NT-proBNP ≥ 300 pg/ml podczas wizyty 1 u pacjentów bez utrwalonego migotania/trzepotania przedsionków. W przypadku utrwalonego migotania lub trzepotania przedsionków podczas wizyty 1 wymagane stężenie NT-proBNP wynosi ≥ 600 pg/ml.

- + Pacjenci ambulatoryjni lub hospitalizowani; warunkiem włączenia było zakończenie dożylnego leczenia niewydolności serca (w tym diuretyków) co najmniej 12 godzin przed włączeniem do badania oraz 24 godziny przed randomizacją.

Kryteria wyłączenia:

- + Stosowanie inhibitora SGLT2 w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub wcześniejsza nietolerancja któregośkolwiek inhibitora SGLT2.
- + Cukrzyca typu 1 (T1DM).
- + Wartość szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) < 25 ml/min/1,73 m² (wg wzoru CKD-EPI) podczas wizyty 1.
- + Ciśnienie tętnicze skurczowe < 95 mmHg w dwóch kolejnych pomiarach wykonanych w odstępie 5 minut, podczas wizyty 1 lub wizyty 2.
- + Ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 160 mmHg u pacjentów nieleczonych ≥ 3 lekami hipotensyjnymi lub ≥ 180 mmHg niezależnie od stosowanego leczenia, w dwóch kolejnych pomiarach wykonanych w odstępie 5 minut, podczas wizyty 1 lub wizyty 2.
- + Zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna angioplastyka [PCI] lub pomostowanie aortalno-wieńcowe [CABG]), ablacja migotania lub trzepotania przedsionków, bądź operacja naprawy lub wymiany zastawki serca w ciągu 12 tygodni przed włączeniem.
U tych pacjentów kwalifikujące badanie echokardiograficzne lub rezonans serca musi zostać wykonane co najmniej 12 tygodni po zdarzeniu.
- + Planowana rewaskularyzacja wieńcowa, ablacja migotanie/trzepotania przedsionków lub operacja naprawy/wymiany zastawki serca.
- + Udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA) w ciągu 12 tygodni przed włączeniem do badania.
- + Prawdopodobne alternatywne lub współistniejące rozpoznania, które – zdaniem badacza – mogą tłumaczyć objawy i oznaki niewydolności serca (np. niedokrwistość, niedoczynność tarczycy).
- + Wskaźnik masy ciała (BMI) > 50 kg/m².
- + Pierwotne nadciśnienie płucne, przewlekła zatorowość płucna lub ciężka choroba płuc, w tym przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) wymagająca tlenoterapii domowej, przewlekłej terapii nebulizacyjnej lub doustnej terapii steroidowej, bądź hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP wymagającego wspomaganie oddechu w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem.
- + Przebyta transplantacja serca lub złożona wrodzona wada serca. Planowana terapia resynchronizująca serca (CRT).
- + Niewydolność serca spowodowana którymkolwiek z poniższych:
 - + rozpoznana choroba infiltracyjna mięśnia sercowego (np. amyloidoza, sarkoidoza, chłoniak, włóknienie endomiokardialne),
 - + aktywne zapalenie mięśnia sercowego,
 - + zaciskające zapalenie osierdzia lub tamponada serca,
 - + rozpoznana genetyczna kardiomiopatia przerostowa (w tym postać obturacyjna),
 - + arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (ARVC/D),
 - + nieleczona pierwotna wada zastawkowa serca.
- + Oczekiwana długość życia < 2 lat z powodu choroby niezwiązanej z układem sercowo-naczyniowym, według oceny badacza.
- + Brak zdolności pacjenta – zdaniem badacza – do zrozumienia lub przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, procedur lub wizyt kontrolnych, bądź jakiegokolwiek inne okoliczności, które mogą uniemożliwić ukończenie udziału w badaniu.
- + Aktywny nowotwór wymagający leczenia (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry).
- + Ostre lub przewlekłe choroby wątroby z ciężkim upośledzeniem funkcji wątroby (np. wodobrzusze, żylaki przełyku, zaburzenia krzepnięcia).
- + Kobiety w wieku rozrodczym (tj. niepoddane trwałej lub chemicznej sterylizacji i niebędące po menopauzie), które nie są skłonne stosować uznanej za wiarygodną metody antykoncepcji według oceny badacza, bądź u których stwierdzono dodatni wynik testu ciążowego przy randomizacji lub które karmią piersią.
- + Zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania (dotyczy zarówno personelu AstraZeneca, jak i personelu ośrodka badawczego).
- + Wcześniejsza randomizacja w niniejszym badaniu.
- + Udział w innym badaniu klinicznym z zastosowaniem badanego leku lub urządzenia w ciągu miesiąca przed włączeniem.

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	Dapagliflozyna (n=3 131)	Placebo (n=3 132)
Wiek — lata	71,8 ± 9,6	71,5 ± 9,5
Płeć żeńska — liczba (%)	1364 (43,6)	1383 (44,2)
Rasa — liczba (%)		
Azjatycka	630 (20,1)	644 (20,6)
Czarna	81 (2,6)	78 (2,5)

Biała	2214 (70,7)	2225 (71,0)
Inna	206 (6,6)	185 (5,9)
Region geograficzny — liczba (%)		
Ameryka Północna	428 (13,7)	423 (13,5)
Ameryka Łacińska	602 (19,2)	579 (18,5)
Europa lub Arabia Saudyjska	1494 (47,7)	1511 (48,2)
Azja	607 (19,4)	619 (19,8)
Klasa NYHA — liczba (%)‡		
II	2314 (73,9)	2399 (76,6)
III	807 (25,8)	724 (23,1)
IV	10 (0,3)	8 (0,3)
Frakcja wyrzutowa lewej komory		
Średnia — %	54,0 ± 8,6	54,3 ± 8,9
Rozkład — liczba (%)		
≤49%	1067 (34,1)	1049 (33,5)
50–59%	1133 (36,2)	1123 (35,9)
≥60%	931 (29,7)	960 (30,7)
Wywiad chorobowy — liczba (%)		
Cukrzyca typu 2	1401 (44,7)	1405 (44,9)
Nadciśnienie tętnicze	2755 (88,0)	2798 (89,3)
Uprzednio stwierdzona frakcja wyrzutowa lewej komory ≤40%	572 (18,3)	579 (18,5)
Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) — ml/min/1,73 m ²	61 ± 19	61 ± 19
Skład SoC, n (%)		
Diuretyki	2403 (76,7)	2408 (76,9)
ACEi	1144 (36,5)	1151 (36,7)
ARB	1133 (36,2)	1139 (36,4)
ARNi	165 (5,3)	136 (4,3)
Beta-blokery	2592 (82,8)	2585 (82,5)
MRA	1340 (42,8)	1327 (42,4)

Wartości podano jako średnie ± odchylenie standardowe (SD). Suma procentów może nie wynosić 100 z powodu zaokrągleń.

† Informacje dotyczące rasy zostały zgłoszone przez badaczy.

‡ Jeden pacjent z grupy placebo, u którego w chwili włączenia do badania występowała niewydolność serca w klasie I według New York Heart Association (NYHA), nie został uwzględniony w analizie tej zmiennej.

INTERWENCJA

Interwencja: Dapagliflozyna stosowana w dawce 10 mg/dobę w skojarzeniu ze standardową opieką.

Komparator: Placebo dopasowane wizualnie, podawane raz na dobę, w skojarzeniu ze standardową opieką.

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowy:

- + Nasilenie niewydolności serca — zdefiniowane jako nieplanowana hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Drugorzędowe:

- + Łączna liczba epizodów nasilenia niewydolności serca oraz zgonów sercowo-naczyniowych,
- + Zmiana względem wartości wyjściowej w łącznym wyniku objawowym (*Total Symptom Score*) w kwestionariuszu *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) po 8 miesiącach,
- + Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.
- + Zgon z dowolnej przyczyny.

- + Poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia prowadzących do przerwania leczenia badanym lekiem lub placebo, oraz wybrane zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu klinicznym (amputacje, zdarzenia niepożądane prowadzące do amputacji, zdarzenia niepożądane stanowiące potencjalne czynniki ryzyka amputacji kończyn dolnych).

Tabela 41. Charakterystyka badania DEFINE [Nassif 2019]

DEFINE [Nassif 2019] [8] Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction
METODYKA
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne Cel badania: Opis metody randomizacji: przydział 1:1 do dapagliflozyny lub placebo Zaślepienie: podwójne Opis metody zaślepienia: badany lek i placebo dopasowane; ocena zdarzeń przez niezależny, zaślepiiony CEC; analityka laboratoryjna w centralnym laboratorium zaślepionym na przydział. Opis utraty chorych z badania: w każdej grupie zmarł 1 pacjent, czyli 130 i 131 osób ukończyło badanie, natomiast leczenie przerwało 11 pacjentów w grupie DAPA i 12 w grupie placebo. Jakość badania: RoB2 – niskie ryzyko błędu systematycznego Wyniki dla populacji: ITT Klasyfikacja AOTMiT: IIA Źródło finansowania: wsparcie AstraZeneca; badanie inicjowane i prowadzone przez ośrodek akademicki (Saint Luke's Mid America Heart Institute) z niezależnym DSMB Liczba ośrodków: 26 ośrodków w USA Okres badania: od 03.03.2016 do 28.06.2019 Czas obserwacji: 12 tygodni leczenia + 1 tydzień do wizyty końcowej (główne oceny w 6. i 12. tygodniu) Analiza statystyczna: + Model: + Zmiennie ciągłe porównywano testem t-Studenta, a kategoryczne testem χ^2 lub dokładnym Fishera. Dla pierwszego współpierzynowego punktu końcowego zastosowano uogólniony liniowy model mieszany (GLMM) z rozkładem gamma i łączem log, korygowany o log NT-proBNP wyjściowo, cukrzycę typu 2, eGFR i wiek. Dla drugiego współpierzynowego punktu (≥ 5-punktowa poprawa w KCCQ-OS lub $\geq 20\%$ spadek NT-proBNP) użyto regresji logistycznej z tymi samymi współpierzynowymi. Hipotezy testowano dwustronnie na poziomie $\alpha = 0,05$; brak istotności pierwszego punktu oznaczał traktowanie drugiego jako eksploracyjnego. Nie stosowano korekty wielokrotności dla punktów wtórnych. + Oprogramowanie: brak informacji + Dodatkowe analizy: + Przeprowadzono analizy podgrup (m.in. wiek, płeć, cukrzyca, NT-proBNP, LVEF, AF, eGFR, etiologia HF, dawka diuretyku, rodzaj leczenia RAAS/ARNI) oraz analizy „responderów” z klinicznie istotnymi zmianami NT-proBNP ($\geq 20\%$) i KCCQ (≥ 5, ≥ 10, ≥ 20 pkt). Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>
POPULACJA
Kryteria włączenia: + Diagnoza niewydolności serca w klasie II lub III według NYHA, z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\leq 40\%$, wynikającą z etiologii niedokrwiennej lub innej, oraz z obniżoną czynnością skurczową utrzymującą się przez co najmniej 16 tygodni przed włączeniem do badania. + Brak zmian w leczeniu diuretycznym przez co najmniej 1 tydzień przed włączeniem do badania. + Stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP) ≥ 100 pg/ml i/lub N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) ≥ 400 pg/ml w momencie włączenia. + Wiek >19 lat. Kryteria wyłączenia: + Cukrzyca typu 1 w wywiadzie. + Szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² w momencie włączenia do badania. + Hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania.

- + Przyjęcie do szpitala z powodu ostrego zespołu wieńcowego (zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, zawał bez uniesienia odcinka ST lub niestabilna dławica piersiowa), przeszłokrwotocznej interwencji wieńcowej (PCI) lub operacji kardiologicznej w ciągu 30 dni przed włączeniem.
- + Hospitalizacja w celu przeprowadzenia terapii resynchronizującej serca (CRT) w ciągu 90 dni przed wizytą przesiewową.
- + Planowana rewaskularyzacja wieńcowa (przeżyłowa lub chirurgiczna) bądź planowany poważny zabieg kardiologiczny (pomostowanie aortalno-wieńcowe, wymiana zastawki, implantacja urządzenia wspomagającego pracę komory [VAD], transplantacja serca lub inny zabieg wymagający torakotomii) w ciągu 90 dni po włączeniu do badania.
- + Odwodnienie (hipowolemia) stwierdzone w badaniu przedmiotowym podczas wizyty przesiewowej lub w momencie randomizacji.

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	dapagliflozyna (n=131)	placebo (n=132)
Wiek, lata	62,2 ± 11,0	60,4 ± 12,0
Płeć męska	95 (72,5)	98 (74,2)
Rasa biała	74 (59,7)	70 (65,5)
Rasa afroamerykańska	47 (37,9)	52 (41,3)
Wywiad chorobowy		
Czas trwania niewydolności serca, lata	7,1 ± 5,8	7,2 ± 6,8
Przebyta hospitalizacja z powodu niewydolności serca	101 (77,1)	108 (81,8)
Czas od ostatniej hospitalizacji z powodu niewydolności serca, lata	1,4 ± 2,3	1,9 ± 1,1
Frakcja wyrzutowa, %	27,2 ± 8,0	25,7 ± 7,8
Choroba niedokrwienna serca	70 (53,4)	69 (52,3)
Cukrzyca typu 2	81 (61,8)	85 (64,4)
Migotanie przedsionków	57 (43,5)	49 (37,1)
ICD (kardiowerter-defibrylator wszczepialny)	88 (67,2)	75 (56,8)
CRT (terapia resynchronizująca serca)	43 (32,8)	25 (18,9)
Leczenie wyjściowe niewydolności serca / sercowo-naczyniowe		
ACEi/ARB (inhibitor ACE lub bloker receptora angiotensyny)	76 (58,0)	80 (60,6)
ARNI (antagonista receptora angiotensyny i inhibitora neprylizyny)	47 (35,9)	38 (28,8)
β-adrenolityki	130 (99,2)	124 (93,9)
Hydralazyna	19 (14,5)	26 (19,7)
Długodziałające azotany	17 (13,0)	22 (16,7)
MRA (antagonista receptora mineralokortykoidowego)	76 (58,0)	84 (63,6)
Diuretyki pętlowe	114 (87,0)	111 (84,1)
Digoksyna	25 (19,1)	21 (15,9)
Leki hipolipemizujące	107 (81,7)	104 (78,8)
Leki przeciwzakrzepowe	58 (44,3)	42 (31,8)
Leczenie hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą typu 2		
Insulina	42 (51,9)	45 (62,9)
Agonista receptora GLP-1RA	4 (4,9)	1 (1,2)
Inhibitor DPP-4	11 (13,6)	10 (11,8)
Sulfonilomocznik	20 (24,7)	15 (17,6)
Metformina	29 (35,8)	33 (38,8)
Badanie fizyczne		
Wskaźnik masy ciała (BMI), mediana (Q1, Q3)	30,7 (27,3; 35,9)	30,6 (27,6; 36,4)
Częstość akcji serca*	72,2 ± 12,4	71,8 ± 11,3
Skurczowe ciśnienie tętnicze*	122,3 ± 20,1	124,8 ± 21,6

Badania laboratoryjne wyjściowe		
NT-proBNP, pg/ml (mediana [Q1, Q3])	1136 (668; 2465)	1136 (345; 2049)
BNP, pg/ml (mediana [Q1, Q3])	288 (158; 592)	242 (138; 524)
eGFR, ml/min/1,73 m ²	66,9 ± 21,1	71,4 ± 23,1
Stosunek albuminy do kreatyniny w moczu, mg/g (mediana [Q1, Q3])	19,0 (7,0; 87,0)	25,0 (6,5; 103,0)
Hemoglobina glikowana (HbA1c), %	7,0 ± 1,8	7,3 ± 2,0
Stężenie hemoglobiny, g/dl	13,5 ± 1,9	13,3 ± 1,7
Ocena czynnościowa		
Klasa NYHA II	91 (69,5)	82 (62,1)
Klasa NYHA III	40 (30,5)	50 (37,9)
KCCQ – wynik ogólny (OS)	67,4 ± 22,0	67,9 ± 21,1
KCCQ – wynik objawowy (SS)	70,8 ± 21,9	69,9 ± 21,4
Test 6-minutowego marszu, metry (mediana [Q1, Q3])	306 (243; 368)	305 (277; 377)
* Ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca mierzono za pomocą nieinwazyjnego mankietu u pacjentów z rytmem zatokowym, natomiast u chorych z migotaniem przedsionków — pomiarem manualnym tętna i ciśnienia tętniczego.		
INTERWENCJA		
Interwencja: Dapagliflozyna stosowana w dawce 10 mg/dobę + standard leczenia		
Komparator: Placebo + standard leczenia		
PUNKTY KOŃCOWE		
Pierwszorzędowe: + Różnica w średnich wartościach N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) pomiędzy 6. a 12. tygodniem obserwacji (średnia z dwóch pomiarów). + Odsetek pacjentów, u których po 12 tygodniach wystąpiła poprawa w co najmniej jednym z poniższych parametrów: + wzrost wyniku jakości życia specyficznego dla niewydolności serca o ≥ 5 punktów, ocenianego za pomocą kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score (KCCQ-OS), lub + spadek stężenia NT-proBNP o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. Drugorzędowe: + Odsetek pacjentów, u których uzyskano wzrost wyniku ogólnego (Overall Summary Score, KCCQ-OS) w kwestionariuszu Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire o ≥ 5 punktów. + Odsetek pacjentów, u których stwierdzono spadek stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) o $\geq 20\%$. + Odsetek pacjentów, u których uzyskano zarówno wzrost wyniku KCCQ-OS o ≥ 5 punktów, jak i spadek NT-proBNP o $\geq 20\%$. + Zmiana w wyniku KCCQ-OS (kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score) w okresie 12 tygodni obserwacji. + Zmiana w teście 6-minutowego marszu w ciągu 12 tygodni obserwacji. + Zmiana stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP) w ciągu 12 tygodni obserwacji. + Zmiana wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w ciągu 12 tygodni obserwacji. + Zmiana masy ciała w ciągu 12 tygodni obserwacji. + Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu 12 tygodni obserwacji.		

Tabela 42. Charakterystyka badania DAPA-HD [McMurray 2019]

DAPA-HF [McMurray 2019] [7] Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction
METODYKA
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy Cel badania: Ocena skuteczności dapagliflozyny (10 mg) dodanej do standardowego leczenia na zmniejszenie ryzyka złożonego punktu końcowego obejmującego nasilenie niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF), niezależnie od obecności cukrzycy typu 2. Opis metody randomizacji: Przydział do grupy dapagliflozyny lub placebo w stosunku 1:1 przeprowadzono za pomocą centralnego systemu interaktywnej randomizacji telefonicznej/internetowej (IVRS/IWRS), z zastosowaniem zbalansowanych bloków. Randomizacja była stratyfikowana według rozpoznania cukrzycy typu 2.

Zaślepienie: Badanie miało charakter podwójnie zaślepiony – zaślepieni byli uczestnicy, badacze oraz członkowie komitetu ds. oceny zdarzeń klinicznych (CEC). Tabletki placebo były identyczne pod względem wyglądu z aktywnym lekiem.

Opis metody zaślepienia: Randomizację prowadzono centralnie przez system IVRS/IWRS. Komitet ds. oceny zdarzeń klinicznych pracował w pełnym zaślepieniu wobec przydziału grup. Dopuszczano czasową modyfikację dawki lub odstawienie badanej substancji zgodnie z procedurami, bez ujawnienia przydziału grupowego.

Opis utraty chorych z badania: Do badania włączono łącznie 4744 uczestników. Leczenie przerwano z przyczyn innych niż zgon u 249 pacjentów w grupie dapagliflozyny oraz u 258 w grupie placebo. Dane dotyczące zmiennej pierwotnej były niepełne odpowiednio u 14 i 20 pacjentów, natomiast status przeżycia był nieznan u 2 osób w grupie placebo.

Jakość badania: RoB2 – niskie ryzyko błędu systematycznego

Wyniki dla populacji: ITT

Klasyfikacja AOTMiT: IIA

Źródło finansowania: AstraZeneca. Nadzór nad bezpieczeństwem sprawował niezależny komitet monitorujący dane (DMC). Analizy statystyczne wykonane przez sponsora zostały niezależnie zweryfikowane przez Uniwersytet w Glasgow.

Liczba ośrodków: Badanie przeprowadzono w 410 ośrodkach w 20 krajach, z łączną liczbą uczestników wynoszącą 4744.

Okres badania: Od 15 lutego 2017 r. do 17 sierpnia 2018 r.

Czas obserwacji: 18,2 m-cy

Analiza statystyczna:

- + Model:
- + Dane wyjściowe przedstawiano jako średnią $\pm$ SD lub medianę (IQR) dla zmiennych ciągłych oraz jako liczebność i odsetki dla zmiennych kategoriowych. Czas do zdarzenia (pierwotny i wybrane punkty wtórne) analizowano przy użyciu estymacji Kaplana–Meiera oraz modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, stratyfikowanego według statusu cukrzycy typu 2. W modelu uwzględniono stałe czynniki: rodzaj leczenia i hospitalizację z powodu niewydolności serca w wywiadzie (dla punktu nerkowego – wyjściową wartość eGFR). Wyniki przedstawiano jako współczynniki hazardu (HR) z 95% przedziałami ufności i dwustronnym poziomem istotności p .
- + Dla analizy łącznej liczby (pierwszych i nawrotowych) hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zgonów sercowo-naczyniowych zastosowano półparametryczny model proporcjonalnych stawek (Lin–Wei–Yang–Ying). Zmiany w wynikach kwestionariusza KCCQ po 8 miesiącach oceniano przy użyciu analizy rangowej ANCOVA z uwzględnieniem statusu przeżycia, a efekt wyrażano jako *win ratio*. Miary podłużne, takie jak stężenie HbA1c czy masa ciała, analizowano za pomocą mieszanego modelu dla powtarzanych pomiarów (MMRM), prezentując LS-means i 95% CI.
- + Kontrolę wielokrotności zapewniono poprzez procedurę zamkniętą z hierarchicznym testowaniem punktu pierwotnego i kluczowych punktów wtórnych, przy całkowitym błędzie I rodzaju $\alpha=0,0499$. Przewidziano jedną analizę pośrednią (przy 75% planowanej liczby zdarzeń) z zastosowaniem reguły Haybittle–Peto dla granic skuteczności. Badanie zaplanowano jako zdarzeniowe – 844 zdarzenia zapewniały 90% mocy do wykrycia różnicy odpowiadającej HR=0,80, przy szacowanej liczbie ok. 4500 uczestników i rocznej częstości zdarzeń 11% w grupie placebo.
- + Spójność efektów oceniano w czternastu predefiniowanych podgrupach (m.in. demografia, charakterystyka choroby, leczenie współistniejące). Analizy bezpieczeństwa obejmowały porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych testem Fishera.
- + Oprogramowanie: Stata v15 oraz R 3.5.1

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- + Podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu przed wykonaniem jakichkolwiek procedur.
- + Wiek ≥ 18 lat w momencie udzielania zgody.
- + Udokumentowane rozpoznanie objawowej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) w klasie czynnościowej II–IV wg NYHA, trwającej co najmniej 2 miesiące, przy optymalnym leczeniu farmakologicznym i/lub za pomocą urządzeń wspomagających, zgodnie ze wskazaniami.
Uwaga: Pacjenci, u których planowane jest wdrożenie dodatkowej farmakoterapii lub terapii za pomocą urządzeń (np. CRT, ICD), nie mogą zostać włączeni do badania, dopóki leczenie nie zostanie zoptymalizowane i utrzymane w stanie stabilnym przez co najmniej 1 miesiąc.
- + Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\leq 40\%$, potwierdzona w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem (echokardiografia, wentrykulografia izotopowa, angiografia kontrastowa lub rezonans magnetyczny serca).
- + W przypadku kilku pomiarów LVEF, o kwalifikacji decyduje najbardziej aktualny wynik.
- + Pacjenci po rewaskularyzacji wieńcowej (PCI lub CABG), operacji zastawkowej lub implantacji urządzenia resynchronizującego (CRT) albo innej interwencji chirurgicznej, zabiegowej lub farmakologicznej (np. rozpoczęcie leczenia beta-adrenolitykiem), która mogła wpłynąć na poprawę LVEF, muszą mieć wykonany pomiar LVEF co najmniej 3 miesiące po interwencji, aby mogli zostać zakwalifikowani.
- + Uwaga: U pacjentów z rozpoznaną HFrEF, którzy nie mieli oceny funkcji lewej komory w ciągu ostatnich 12 miesięcy, echokardiografię należało wykonać lokalnie w momencie włączenia do badania.

- + Stężenie NT-proBNP >600 pg/ml w momencie włączenia (Wizyta 1) lub ≥400 pg/ml, jeśli pacjent był hospitalizowany z powodu niewydolności serca w ciągu poprzednich 12 miesięcy.
- + U pacjentów z współistniejącym migotaniem przedsionków w czasie wizyty kwalifikacyjnej (Wizyta 1) wymagane było NT-proBNP ≥900 pg/ml, niezależnie od historii hospitalizacji z powodu niewydolności serca.
- + Pacjenci powinni otrzymywać standardowe leczenie zgodne z aktualnymi lokalnymi wytycznymi dotyczącymi HFrEF, obejmujące farmakoterapię i, w razie wskazań, leczenie za pomocą urządzeń. Zalecane leki powinny być stosowane w dawkach rekomendowanych w wytycznych, o ile nie były przeciwwskazane lub nietolerowane. Leczenie musiało być ustabilizowane przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą kwalifikacyjną (z wyjątkiem diuretyków) i obejmować:
 - + inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEi) **lub** antagonistę receptora angiotensyny (ARB) **lub** sakubitryl/walsartan **oraz**
 - + beta-adrenolityk, **oraz**
 - + jeśli uznano to za stosowne – antagonistę receptora mineralokortykoidowego (MRA).
- + Uwaga: Większość pacjentów z niewydolnością serca wymaga leczenia diuretykiem w celu kontroli retencji sodu i wody prowadzącej do przewodnienia. Dawki diuretyków mogły być modyfikowane w zależności od objawów, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta, jednak każdy uczestnik powinien otrzymywać leczenie diuretyczne pozwalające na utrzymanie optymalnego statusu objętościowego.
- + Szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) ≥30 ml/min/1,73 m², obliczony wg wzoru CKD-EPI, w momencie kwalifikacji (Wizyta 1).

Kryteria wyłączenia:

- + Stosowanie inhibitora SGLT2 w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania lub wcześniejsza nietolerancja tej klasy leków.
- + Cukrzyca typu 1 (T1D).
- + Objawowa hipotonia lub skurczowe ciśnienie tętnicze <95 mmHg w dwóch kolejnych pomiarach.
- + Ostra dekompensacja niewydolności serca lub hospitalizacja z jej powodu w okresie <4 tygodni przed włączeniem.
- + Zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności (TIA) w okresie <12 tygodni przed włączeniem.
- + Przebyta rewaskularyzacja wieńcowa (PCI lub CABG) lub naprawa/wymiana zastawki serca w okresie <12 tygodni przed włączeniem albo planowany zabieg tego typu po randomizacji.
- + Implantacja urządzenia do terapii resynchronizującej serca (CRT) w okresie <12 tygodni przed włączeniem lub planowana implantacja CRT po randomizacji.
- + Przebyte przeszczepienie serca lub implantacja mechanicznego wspomaganie krążenia (VAD) bądź podobnego urządzenia, lub planowana implantacja po randomizacji.
- + Niewydolność serca wtórna do innej przyczyny niż kardiomiopatia rozstrzeniowa, w tym: kardiomiopatia restrykcyjna, czynne zapalenie mięśnia sercowego, zaciskające zapalenie osierdzia, kardiomiopatia przerostowa (obturacyjna) lub niekorygowana pierwotna wada zastawkowa.
- + Objawowa bradykardia lub blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia bez wszczepionego stymulatora serca.
- + Jakikolwiek stan chorobowy niezwiązany z układem sercowo-naczyniowym lub nerkowym (np. nowotwór złośliwy) ograniczający oczekiwaną długość życia do <2 lat według oceny badacza.
- + Czynny proces nowotworowy wymagający leczenia w momencie kwalifikacji (z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry).
- + Znaczna niewydolność wątroby — aktywność AST lub ALT >3× górna granica normy (ULN) lub stężenie bilirubiny całkowitej >2× ULN w momencie włączenia.
- + Znane choroby przenoszone drogą krwi (zgodnie z załącznikiem B, kategorie A i B).
- + Ciężka (eGFR <30 ml/min/1,73 m² wg CKD-EPI), niestabilna lub szybko postępująca choroba nerek w momencie randomizacji.
- + Kobiety w wieku rozrodczym, które nie są trwale lub chemicznie wysterylizowane ani nie są po menopauzie i które nie zgadzają się na stosowanie wiarygodnej, medycznie akceptowanej metody antykoncepcji; kobiety z dodatnim testem ciążowym podczas kwalifikacji lub randomizacji; kobiety karmiące piersią.
- + Udział personelu sponsora (AstraZeneca) lub ośrodka badawczego w planowaniu lub prowadzeniu badania.
- + Wcześniejszy udział (randomizacja) w tym samym badaniu.
- + Udział w innym badaniu klinicznym z zastosowaniem badanego produktu leczniczego (IP) w ciągu miesiąca przed włączeniem.
- + Niezdolność pacjenta, według oceny badacza, do zrozumienia lub przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, procedur lub wizyt kontrolnych, bądź występowanie innych okoliczności, które mogłyby uniemożliwić ukończenie badania.

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka*	Dapagliflozyna (n=2 373)	Placebo (n=2371)
Wiek, lata	66,2 ± 11,0	66,5 ± 10,8
Płeć żeńska — liczba (%)	564 (23,8)	545 (23,0)
Wskaźnik masy ciała (BMI)†	28,2 ± 6,0	28,1 ± 5,9
Rasa — liczba (%)‡		

Biała	1662 (70,0)	1671 (70,5)
Czarna	122 (5,1)	104 (4,4)
Azjatycka	552 (23,3)	564 (23,8)
Inna	37 (1,6)	32 (1,3)
Region — liczba (%)		
Ameryka Północna	335 (14,1)	342 (14,4)
Ameryka Południowa	401 (16,9)	416 (17,5)
Europa	1094 (46,1)	1060 (44,7)
Region Azji i Pacyfiku	543 (22,9)	553 (23,3)
Klasyfikacja czynnościowa NYHA — liczba (%)		
II	1606 (67,7)	1597 (67,4)
III	747 (31,5)	751 (31,7)
IV	20 (0,8)	23 (1,0)
Częstość akcji serca — uderzenia/min	71,5 ± 11,6	71,5 ± 11,8
Skurczowe ciśnienie tętnicze — mm Hg	122,0 ± 16,3	121,6 ± 16,3
Frakcja wyrzutowa lewej komory — %	31,2 ± 6,7	30,9 ± 6,9
Mediana NT-proBNP (IQR) — pg/ml	1428 (857–2655)	1446 (857–2641)
Główna przyczyna niewydolności serca — liczba (%)		
Niedokrwienna	1316 (55,5)	1358 (57,3)
Nieniedokrwienna	837 (36,1)	830 (35,0)
Nieznana	200 (8,4)	183 (7,7)
Wywiad chorobowy — liczba (%)		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	1124 (47,4)	1127 (47,5)
Migotanie przedsionków	916 (38,6)	902 (38,0)
Cukrzyca	993 (41,8)	990 (41,8)
Szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)		
Średnia — ml/min/1,73 m ²	66,0 ± 19,6	65,5 ± 19,3
Odsetek pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²	962/2372 (40,6)	964/2371 (40,7)
Leczenie za pomocą urządzeń — liczba (%)		
Wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ICD) ¶	622 (26,2)	620 (26,1)
Terapia resynchronizująca serca (CRT) ¶	190 (8,0)	164 (6,9)
Leczenie niewydolności serca — liczba (%)		
Diuretyk	2216 (93,4)	2217 (93,5)
Inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEi)	1332 (56,1)	1329 (56,1)
Bloker receptora angiotensyny (ARB)	675 (28,4)	632 (26,7)
Sakubitryl–walsartan	250 (10,5)	258 (10,9)
Beta-adrenolityk	2278 (96,0)	2280 (96,2)
Antagonista receptora mineralokortykoidowego	1696 (71,5)	1674 (70,6)
Glikozydy nasercowe (digitalis)	445 (18,8)	442 (18,6)
Leczenie przeciwcukrzycowe — liczba / całkowita liczba pacjentów (%) **		
Biguanid	504/993 (50,8)	512/990 (51,7)
Pochodna sulfonilomocznika	228/993 (23,0)	210/990 (21,2)
Inhibitor DPP-4	161/993 (16,2)	149/990 (15,1)
Agonista receptora GLP-1	11/993 (1,1)	10/990 (1,0)

Insulina	274/993 (27,6)	266/990 (26,9)
* Wartości przedstawiono jako średnie $\pm$ SD. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie żadnej ze zmiennych. Odsetki mogą nie sumować się do 100 z powodu zaokrągleń. † Wskaźnik masy ciała (BMI) obliczano jako masę ciała w kilogramach podzieloną przez kwadrat wzrostu w metrach. ‡ Rasa została określona przez badaczy. § Dodatkowo 82 pacjentów w grupie dapagliflozyny oraz 74 w grupie placebo miało wcześniej niezdiagnozowaną cukrzycę, którą definiowano jako stężenie hemoglobiny glikowanej $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol), mierzone w laboratorium zarówno podczas badania przesiewowego, jak i randomizacji. ¶ Kategoria ta obejmuje zarówno wszczepialny kardiowerter–defibrylator, jak i terapię resynchronizującą serca z defibrylatorem. Kategoria ta obejmuje terapię resynchronizującą serca z defibrylatorem lub bez niego. ** Leki przeciwcukrzycowe wymieniono tylko dla pacjentów, którzy mieli rozpoznaną cukrzycę w wywiadzie na początku badania.		
INTERWENCJA		
Interwencja: Dapagliflozyna stosowana w dawce 10 mg/dobę Komparator: Placebo		
PUNKTY KOŃCOWE		
Pierwszorzędowy: + Czas do pierwszego wystąpienia któregokolwiek ze zdarzeń składających się na złożony punkt końcowy: + zgon sercowo-naczyniowy, + hospitalizacja z powodu niewydolności serca, + pilna wizyta z powodu niewydolności serca wymagająca dożylnego leczenia. Drugorzędowe: + Czas do pierwszego wystąpienia któregokolwiek ze zdarzeń wchodzących w skład złożonego punktu końcowego: + zgon sercowo-naczyniowy, + hospitalizacja z powodu niewydolności serca. + łączna liczba (pierwszych i nawrotowych) hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zgonów sercowo-naczyniowych. + Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej, oceniana po 8 miesiącach, w ogólnym wyniku podsumowującym (Overall Summary Score) kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) – specyficznego narzędzia samooceny jakości życia pacjentów z niewydolnością serca. + Czas do pierwszego wystąpienia któregokolwiek ze zdarzeń wchodzących w skład złożonego punktu nerkowego: + utrwalony* spadek eGFR o $\geq 50\%$, + osiągnięcie stadium schyłkowej niewydolności nerek (ESRD), definiowane jako: + utrwalony* eGFR < 15 ml/min/1,73 m², lub + konieczność przewlekłej* dializoterapii, lub + przeszczepienie nerki, + zgon z przyczyn nerkowych. + Czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. + Bezpieczeństwo leczenia: + Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), + Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie badaną substancją z powodu zdarzeń niepożądanych (DAEs), + Zmiany w parametrach biochemicznych i hematologicznych, + Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania (AEs of interest), obejmujące: + odwodnienie (zaburzenia objętości), + zdarzenia nerkowe, + ciężkie epizody hipoglikemii, + złamania, + kwasicę ketonową o podłożu cukrzycowym (DKA), + zdarzenia prowadzące do amputacji kończyn dolnych. + * + * „Utrwalony” (sustained) – potwierdzony w co najmniej dwóch kolejnych pomiarach oddzielonych minimalnym okresem obserwacji, zgodnie z definicją protokołu badania.		

Tabela 43. Charakterystyka badania DETERMINE-Reduced [McMurray 2024]

DETERMINE-Reduced – McMurray 2024 [11]

**Effect of Dapagliflozin Versus Placebo on Symptoms and 6-Minute Walk Distance in Patients With Heart Failure:
The DETERMINE Randomized Clinical Trials**

METODYKA

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy

Cel badania: Wpływ dapagliflozyny na wydolność wysiłkową u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF).

Opis metody randomizacji: Przydział do grup leczenia w stosunku 1:1, przeprowadzony centralnie za pomocą systemu IVRS/IWRS, z zastosowaniem zbalansowanych bloków i stratyfikacji według statusu cukrzycy typu 2.

Zaślepienie: Podwójne – zarówno pacjenci, jak i badacze nie znali przydziału do grupy.

Opis metody zaślepienia: Dapagliflozyna i placebo były identyczne pod względem wyglądu i opakowania. Wszystkie procedury oceny przeprowadzono zgodnie z jednolitymi, zaślepienymi wytycznymi protokołu. Ze względu na krótki czas trwania i znany profil bezpieczeństwa dapagliflozyny, nie powołano niezależnego DMC; przeglądy bezpieczeństwa prowadzono w zaślepieniu w ramach nadzoru sponsora.

Opis utraty chorych z badania: Do badania włączono 313 pacjentów (dapagliflozyna n=156; placebo n=157). Analizy skuteczności (KCCQ, 6MWD) obejmowały wszystkich uczestników z dostępnymi danymi z 16. tygodnia. Zgony przed 16. tygodniem wystąpiły u 3 pacjentów w grupie dapagliflozyny i 2 w grupie placebo. Braki danych uzupełniano metodą wielokrotnej imputacji (MICE).

Jakość badania: RoB2 – niskie ryzyko błędu systematycznego

Wyniki dla populacji: ITT

Klasyfikacja AOTMiT: IIA

Źródło finansowania: AstraZeneca

Liczba ośrodków: 76 ośrodków zlokalizowanych na całym świecie

Okres badania: od 09.04.2019 do 07.03.2020

Czas obserwacji: 16 tygodni

Analiza statystyczna:

- + Model:
- + Zastosowano rodzinę trzech współpierzchnych punktów końcowych z kontrolą błędów I rodzaju (FWER) metodą ważoną Bonferroniego. Wykorzystano strategię hierarchiczną („gatekeeping”) dla drugorzędowego punktu końcowego – czasu trwania aktywności fizycznej (na podstawie akcelerometru) w podzbiorze ≥ 100 pacjentów.
- + Dla KCCQ-TSS, KCCQ-PLS i 6MWD zastosowano analizę rangową ANCOVA (rank-ANCOVA) z hierarchicznie złożonym wskaźnikiem rangowym; kowariata: wartość wyjściowa, czynnik: grupa leczenia, stratyfikacja według statusu T2D.
- + Różnice median oszacowano metodą Hodgesa-Lehmanna.
- + Brakujące dane (inne niż zgony) imputowano metodą placebo-based multiple imputation (MICE); zgony klasyfikowano jako najgorszy możliwy wynik.
- + Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono opisowo dla częstości SAE i DAE, bez dodatkowych testów inferencyjnych.
- + Oprogramowanie: SAS 9.4
- + Dodatkowe analizy:
- + Przeprowadzono analizy „responder” dla zmian w KCCQ-TSS, KCCQ-PLS i 6MWD (progi określone metodą „anchor-based”), analizy prespecyfikowanych podgrup oraz analizę połączoną *DETERMINE-Pooled* obejmującą populacje HFrEF i HFpEF.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- + Dobrowolna zgoda – podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu (w tym na pobranie materiału genetycznego, jeśli dotyczy) przed wykonaniem jakichkolwiek procedur specyficznych dla badania.
- + Wiek ≥ 18 lat w dniu udzielania zgody.
- + Rozpoznanie niewydolności serca – udokumentowana objawowa niewydolność serca (klasa II–IV wg NYHA) w momencie włączenia oraz obecność typowych objawów i/lub cech klinicznych niewydolności serca utrzymujących się ≥ 8 tygodni przed randomizacją; leczenie optymalne farmakologiczne i/lub za pomocą urządzeń (zgodnie z lokalnymi wytycznymi), z przynajmniej okresowym stosowaniem diuretyku.
- + Pacjenci, u których planowane jest włączenie lub modyfikacja terapii (farmakologicznej lub urządzeniowej), mogą zostać włączeni dopiero po ustabilizowaniu leczenia przez ≥ 4 tygodnie.
- + Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\leq 40\%$, potwierdzona w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem (echokardiografia, wentrykulografia radioizotopowa, angiografia kontrastowa lub rezonans serca).
- + Jeśli wykonano więcej niż jedno badanie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), do oceny kwalifikowalności należy wykorzystać wynik z najnowszego pomiaru. Wartość LVEF powinna zostać zgłoszona przez badacza jako pojedyncza liczba; jeśli dostępny jest jedynie zakres wartości obejmujący 40%, konieczne jest wykonanie powtórnej echokardiografii w ramach wizyty przesiewowej.
- + Pacjenci z rozpoznaną niewydolnością serca, bez aktualnego (≤ 12 miesięcy) oznaczenia funkcji lewej komory, muszą mieć wykonaną lokalną echokardiografię w momencie włączenia (Wizyta 1).

- + U pacjentów, u których w wywiadzie wystąpiły ostre incydenty sercowe lub którzy przeszli zabiegi kardiologiczne bądź przeszczepienie — takie jak przeszczepienie interwencji wieńcowej (PCI), pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG), naprawa lub wymiana zastawki, implantacja urządzenia do resynchronizacji serca (CRT) bądź inne interwencje chirurgiczne, zabiegowe lub farmakologiczne (np. rozpoczęcie leczenia β -blokerem), które mogą wpłynąć na frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) — kwalifikujące badanie obrazowe serca należy wykonać nie wcześniej niż po upływie 12 tygodni od takiego zdarzenia lub interwencji.
- + NT-proBNP ≥ 400 pg/ml (lub ≥ 300 pg/ml, jeśli hospitalizacja z powodu HF w ostatnich 12 mies.); u pacjentów z migotaniem przedsionków — NT-proBNP ≥ 800 pg/ml.
- + Optymalne leczenie HFrEF zgodne z lokalnymi wytycznymi, stabilne ≥ 4 tygodnie przed wizytą włączeniową (z wyjątkiem diuretyków):
 - + inhibitor ACE, ARB lub ARNI,
 - + β -bloker,
 - + antagonist receptoru mineralokortykoidowego (jeśli uznany za wskazany).
- + Dawkowanie diuretyków mogło być modyfikowane indywidualnie, jednak stan objętościowy pacjenta musiał być optymalny i stabilny przez ≥ 2 tygodnie przed randomizacją.
- + Wydolność wysiłkowa — dystans w 6-minutowym teście marszowym (6MWD) w zakresie ≥ 100 m i ≤ 425 m na wizytach włączeniowych i przed randomizacją (A i B).
- + Wyniki musiały być zgodne w granicach $\pm 15\%$ między wizytami.
- + Jeśli warunek nie został spełniony lub dystans znajdował się poza zakresem, pacjent był wykluczany i nie mógł być ponownie zakwalifikowany.

Kryteria wyłączenia:

- + Jakikolwiek stan uniemożliwiający wykonanie testu wysiłkowego (6MWT), w tym:
 - + chromanie przestankowe ograniczające wysiłek,
 - + niekontrolowana brady- lub tachyarytmia (wg oceny badacza),
 - + istotne choroby układu mięśniowo-szkieletowego lub ortopedyczne utrudniające chodzenie (np. zapalenie stawów, urazy stopy, kolana lub biodra),
 - + schorzenia płuc (patrz uwaga poniżej),
 - + ciężka otyłość (BMI ≥ 50 kg/m²),
 - + amputacja z protezą o niestabilnej funkcji w okresie ostatnich 3 miesięcy,
 - + każdy inny stan uniemożliwiający wykonanie 6MWT (np. ciężkie upośledzenie wzroku),jakikolwiek stan inny niż niewydolność serca, który zdaniem badacza stanowi główne ograniczenie tolerancji wysiłku.
- + Uwaga: pacjenci ze stabilnymi chorobami płuc lub układu ruchu mogli być włączeni, jeśli schorzenia te nie były główną przyczyną ograniczenia aktywności i były optymalnie leczone oraz stabilne.
- + Udział w zorganizowanym programie treningu fizycznego w ciągu 1 miesiąca przed wizytą przesiewową lub planowany udział w takim programie w trakcie badania.
- + Leczenie inhibitorem SGLT2 w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub wcześniejsza nietolerancja tej klasy leków.
- + Cukrzyca typu 1.
- + eGFR < 25 ml/min/1,73 m² (wg wzoru CKD-EPI) lub niestabilna, szybko postępująca choroba nerek w chwili randomizacji.
- + Ciśnienie skurczowe < 95 mmHg w 2 kolejnych pomiarach w odstępie 5 minut na wizytach 1, 2a lub 2b.
- + Ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg (jeśli pacjent nie stosuje ≥ 3 leków hipotensyjnych) lub ≥ 180 mmHg niezależnie od leczenia, w 2 kolejnych pomiarach w odstępie 5 minut na wizytach 1, 2a lub 2b.
- + Ostra dekompensacja HF lub hospitalizacja z tego powodu < 4 tygodni przed włączeniem.
- + Zawał serca, niestabilna dławica, rewaskularyzacja wieńcowa (PCI lub CABG), ablacja migotania/trzepotania przedsionków, naprawa/wymiana zastawki lub implantacja CRT w ciągu 12 tygodni przed włączeniem.
- + W takich przypadkach pomiar kwalifikującej LVEF musiał być wykonany ≥ 12 tygodni po zdarzeniu.
- + Planowana rewaskularyzacja wieńcowa, ablacja AF/fluttera lub zabieg zastawkowy.
- + Udar mózgu lub TIA w ciągu 12 tygodni przed włączeniem.
- + Inne rozpoznania mogące tłumaczyć objawy niewydolności serca (np. niedokrwistość, niedoczynność tarczycy).
- + Pierwotne nadciśnienie płucne, przewlekła zatorowość płucna, ciężkie choroby płuc (w tym POChP wymagająca tlenoterapii domowej, nebulizacji lub przewlekłej steroidoterapii doustnej, bądź hospitalizacji z powodu zaostrzenia wymagającego wentylacji wspomaganą w ciągu ostatnich 12 mies.).
- + Przebyty przeszczep serca, złożona wada wrodzona, planowana terapia CRT, implantacja lub planowany implant LVAD lub podobnego urządzenia wspomagającego.
- + Niewydolność serca wtórna do:
 - + choroby naciekowej (np. amyloidozę, sarkoidozę, chłoniak, włóknienie wsierdzia),
 - + czynnego zapalenia mięśnia sercowego,
 - + zaciskającego zapalenia osierdzia, tamponady,

- + genetycznej lub przerostowej kardiomiopatii (obturacyjnej lub nie),
- + arytmogenicznej kardiomiopatii prawej komory,
- + nekorygowanej pierwotnej wady zastawkowej.
- + Oczekiwana długość życia <2 lat z przyczyn pozasercowych (wg oceny badacza).
- + Czynniki nowotworu wymagające leczenia (z wyjątkiem raka podstawonokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry po skutecznym leczeniu).
- + Ostra lub przewlekła choroba wątroby z ciężką niewydolnością (np. wodobrzusze, żylaki przełyku, koagulopatia).
- + Kobiety w wieku rozrodczym, które:
- + nie stosują skutecznej antykoncepcji uznanej za wiarygodną przez badacza, lub
- + mają dodatni wynik testu ciążowego w moczu na wizytach 1, 2a lub 2b,
- + lub karmią piersią.
- + Udział w planowaniu lub prowadzeniu badania (dotyczy personelu ośrodków i sponsorów).
- + Upřednia randomizacja w niniejszym badaniu.
- + Udział w innym badaniu klinicznym z lekiem lub urządzeniem w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem.
- + Niezdolność pacjenta – w ocenie badacza – do zrozumienia i/lub przestrzegania procedur badania lub konieczności stosowania leczenia i obserwacji (szczególnie w zakresie elektronicznych kwestionariuszy ePRO), bądź jakiegokolwiek stanu uniemożliwiającego ukończenie badania.
- + Pacjenci niepiśmienni lub niewidomi byli automatycznie wykluczani z udziału.

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	Dapagliflozyna (n=156)	Placebo (n=157)
Wiek, lata	69 (62; 76)	69 (60; 76)
Płeć		
Mężczyźni	111 (71,2)	122 (77,7)
Kobiety	45 (28,8)	35 (22,3)
Rasa		
Biali	100 (64,1)	98 (62,4)
Czarnoskórzy	25 (16,0)	22 (14,0)
Inna	31 (19,9)	37 (23,6)
Region geograficzny		
Pozostałe kraje świata	58 (37,2)	57 (36,3)
Europa Zachodnia lub Ameryka Północna	98 (62,8)	100 (63,7)
Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF), %	30 (24, 35)	29 (23, 35)
Klasa NYHA		
II	130 (83,9)	125 (79,6)
III	25 (16,0)	32 (20,4)
IV	1 (0,6)	0
NT-proBNP, pg/ml	1426 (715, 2561)	1224 (650, 1921)
U pacjentów z rytmem zatokowym	1152 (683, 2408)	1047 (573, 1880)
U pacjentów z migotaniem przedsionków	1703 (885, 3428)	1465 (919, 2002)
BMI, kg/m²	28 (24, 34)	29 (24, 39)
eGFR, ml/min/1,73 m²	60 (47, 75)	62 (50, 79)
Ciepłota tętnicza skurczowa, mm Hg	114 (104, 132)	115 (106, 126)
Wywiad chorobowy		
Cukrzyca typu 2	72 (46,2)	73 (46,5)
Migotanie przedsionków	55 (35,3)	62 (39,5)
Leczenie		
ACEi	56 (35,9)	47 (29,9)
ARB	37 (23,7)	42 (26,8)

ARNi	55 (35,3)	58 (36,9)
ACEi lub ARB	93 (59,6)	87 (55,4)
ACEi, ARB lub ARNi	146 (93,6)	143 (91,1)
Beta-adrenolityk	145 (92,9)	154 (98,1)
MRA (antagonista receptora mineralokortykoidowego)	89 (57,1)	94 (50,9)
Diuretyk	140 (89,7)	140 (89,2)
Diuretyk pętlowy	132 (84,6)	135 (86,0)
ICD (implantowalny kardiowerter-defibrylator)	63 (40,4)	77 (49,0)
CRT (terapia resynchronizująca serca)	20 (12,8)	26 (16,6)

Dane przedstawiono jako medianę (zakres międzykwartylowy) dla zmiennych ciągłych oraz liczebność i odsetek [n (%)] dla zmiennych katerycznych.

INTERWENCJA
Interwencja: Dapagliflozyna stosowana w dawce 10 mg/dobę + SoC
Komparator: Placebo + SoC
PUNKTY KOŃCOWE
Pierwszorzędowy: + Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali KCCQ-TSS (Total Symptom Score) w 16. tygodniu, + Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali KCCQ-PLS (Physical Limitation Score) w 16. tygodniu, + Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w dystansie 6-minutowego testu marszowego (6MWD) w 16. tygodniu. Drugorzędowe: + Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitym czasie spędzonym na aktywności fizycznej o nasileniu lekkim do intensywnego, oceniana na zakończenie badania przy użyciu akcelerometru (wearable activity monitor). + Zmienne dotyczące bezpieczeństwa: + Zdarzenia niepożądane (AEs), + Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), + Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (DAEs), + Zdarzenia prowadzące do amputacji, + Potencjalne czynniki ryzyka dla zdarzeń amputacyjnych dotyczących kończyn dolnych, + Wyniki badań laboratoryjnych, + Parametry życiowe.

Tabela 44. Charakterystyka badania DETERMINE-Preserved [McMurray 2024]

DETERMINE-Preserved – McMurray 2024 [11] Effect of Dapagliflozin Versus Placebo on Symptoms and 6-Minute Walk Distance in Patients With Heart Failure: The DETERMINE Randomized Clinical Trials
METODYKA
Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy Cel badania: Wpływ dapagliflozyny na wydolność wysiłkową u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF). Opis metody randomizacji: Przydział do grup leczenia prowadzono centralnie w stosunku 1:1 z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS, w blokach zrównoważonych, ze stratyfikacją według statusu cukrzycy typu 2. Randomizacja była scentralizowana i przeprowadzana przez system IxRS. Wszystkie procedury oceny oraz podawania leku prowadzone były zgodnie z jednolitym, zaślepionym protokołem. Zaślepienie: Podwójne zaślepienie. Opis metody zaślepienia: Badanie miało charakter podwójnie ślepy – ani pacjenci, ani badacze nie znali przydziału do grupy terapeutycznej. Stosowano placebo identyczne z aktywnym lekiem pod względem wyglądu i opakowania. Ze względu na krótki okres obserwacji oraz dobrze poznany profil bezpieczeństwa dapagliflozyny, nie ustanowiono niezależnego komitetu monitorującego dane (DMC); nadzór nad bezpieczeństwem realizowano w ramach przeglądów wewnętrznych sponsora, z zachowaniem zaślepienia. Opis utraty chorych z badania:

- + Odnotowano 2 zgony w grupie dapagliflozyny i 1 w grupie placebo; wszystkie przypadki uznano za niezwiązane z leczeniem (według oceny badaczy).
- + Przerwanie leczenia z przyczyn innych niż zgon dotyczyło niewielkiej liczby pacjentów (poniżej 5 % w każdej grupie).
- + Niekompletne dane dla punktów końcowych (np. brak oceny KCCQ lub 6MWD w 16. tygodniu) wystąpiły u kilku uczestników i były imputowane metodą wielokrotnej imputacji opartej na placebo (MICE).

Jakość badania: RoB2 – niskie ryzyko błędu systematycznego

Wyniki dla populacji: ITT

Klasyfikacja AOTMiT: IIA

Źródło finansowania: Astra Zeneca

Liczba ośrodków: 101 ośrodków zlokalizowanych na całym świecie

Okres badania: od 04.04.2019 do 09.07.2020

Czas obserwacji: 16 tygodni

Analiza statystyczna:

- + Model:
- + Badanie obejmowało trzy współ-pierwotne punkty końcowe, dla których zastosowano kontrolę błędów I rodzaju metodą *weighted Bonferroni*. Dla drugorzędowego punktu końcowego (czas aktywności fizycznej mierzony akcelerometrem w podzbiórce ≥ 100 pacjentów) zastosowano hierarchiczną strategię testowania typu *gatekeeping*.
- + Dla KCCQ-TSS, KCCQ-PLS i 6MWD zastosowano analizę rangową ANCOVA (rank-ANCOVA) opartą na hierarchicznie złożonym wskaźniku rangowym.
- + Uwzględniono wartość wyjściową jako kowariatę oraz czynnik: leczenie; stratyfikacja wg statusu T2D.
- + Różnice median oszacowano metodą Hodgesa-Lehmana z 95% CI.
- + Brakujące dane imputowano metodą *placebo-based multiple imputation* (predictive mean matching).
- + Zgony klasyfikowano jako wynik najgorszy możliwy w analizie.
- + Zdarzenia niepożądane (SAE, DAE) porównywano opisowo, bez dodatkowych testów inferencyjnych.
- + Oprogramowanie: SAS 9.4.
- + Dodatkowe analizy:
- + Przeprowadzono analizy „responder” dla zmian w KCCQ-TSS, KCCQ-PLS i 6MWD (zdefiniowane progi klinicznie istotnej zmiany), analizy prespecyfikowanych podgrup oraz analizę łączną *DETERMINE-Pooled* (populacje HFref + HFpEF).

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- + Pisemna zgoda na udział w badaniu przed wykonaniem jakichkolwiek procedur.
- + Wiek ≥ 40 lat w dniu wyrażenia zgody.
- + Udokumentowana diagnoza objawowej niewydolności serca (NYHA klasa II–IV) z wywiadem typowych objawów i oznak trwających >8 tygodni przed włączeniem; leczenie farmakologiczne i/lub urządzeniowe zoptymalizowane i stabilne ≥ 4 tygodnie; wymagane co najmniej okresowe stosowanie diuretyku.
- + Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $>40\%$ oraz cechy strukturalnej choroby serca (np. przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) potwierdzone w ostatnich 12 miesiącach (echo lub MRI).
- + W przypadku kilku pomiarów LVEF — kwalifikujący jest najbardziej aktualny wynik.
- + Jeśli LVEF podano w zakresie obejmującym wartość 40% , należy powtórzyć badanie echokardiograficzne w trakcie screeningu.
- + Pacjenci bez oceny funkcji lewej komory w ciągu ostatnich 12 miesięcy muszą mieć wykonane echo przy włączeniu (Wizyta 1).
- + U pacjentów po ostrych incydentach sercowych (np. PCI, CABG, implantacja CRT, wymiana zastawki, inicjacja β -blokerów) kwalifikujące badanie obrazowe musi być wykonane ≥ 12 tygodni po zdarzeniu/interwencji.
- + NT-proBNP ≥ 250 pg/mL ($\geq 29,51$ pmol/L) u pacjentów bez migotania/trzepotania przedsionków; jeśli AF/AFL obecne w EKG przy wizycie 1 – NT-proBNP ≥ 500 pg/mL ($\geq 59,08$ pmol/L).
- + Optymalne leczenie zgodne z wytycznymi dla HFpEF, stabilne ≥ 4 tygodnie przed wizytą 1 (z wyjątkiem diuretyków, których dawkę można modyfikować wg stanu klinicznego). Diuretyki powinny zapewniać optymalny stan ewolemii przez co najmniej 2 tygodnie przed screenowaniem.
- + Dystans w 6-minutowym teście marszowym (6MWD) między 100 a 425 m zarówno przy wizycie wstępnej, jak i podczas randomizacji (wizyty 2a i 2b).
- + Wynik testu z wizyty 1 musi mieścić się w granicach $\pm 15\%$ w porównaniu z wynikiem z wizyty 2a; w przeciwnym razie test powtarzano (2b).
- + Brak spełnienia kryterium $\pm 15\%$ skutkowało wykluczeniem z badania (bez możliwości ponownego screeningu).

Kryteria wyłączenia:

- + Jakiegokolwiek schorzenie uniemożliwiające wykonanie testu 6-minutowego marszu (6MWT), m.in.:
- + chromanie przestankowe ograniczające wysiłek,
- + niekontrolowane brady- lub tachyarytmie,

- + istotne choroby układu mięśniowo-szkieletowego lub ortopedyczne ograniczające zdolność chodzenia (np. zapalenie stawów, urazy kończyn dolnych),
- + choroby płuc (zgodnie z notą poniżej),
- + otyłość ołbrzymia (BMI ≥ 50 kg/m²),
- + amputacja z protezą o niestabilnej funkcji w ciągu ostatnich 3 miesięcy,
- + inne stany (np. znaczne upośledzenie widzenia) uniemożliwiające wykonanie testu wysiłkowego, jakiegokolwiek schorzenie inne niż niewydolność serca, które w opinii badacza jest głównym ograniczeniem aktywności.
- + **Uwaga:** Pacjenci z chorobami płuc lub układu ruchu mogą być włączeni, jeśli choroby te są stabilne i nie stanowią głównego ograniczenia aktywności fizycznej.
- + Udział w zorganizowanym programie treningu fizycznego w ciągu 4 tygodni przed screeningiem lub planowany udział w trakcie badania.
- + Leczenie inhibitorem SGLT2 w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub wcześniejsza nietolerancja tej klasy leków.
- + Cukrzyca typu 1.
- + eGFR < 25 ml/min/1,73 m² (wg wzoru CKD-EPI) przy wizycie 1 lub niestabilna/postępująca choroba nerek.
- + Skurczowe ciśnienie tętnicze < 95 mmHg w dwóch kolejnych pomiarach w odstępie 5 minut (wizyty 1, 2a lub 2b).
- + Skurczowe ciśnienie ≥ 160 mmHg (jeśli brak ≥ 3 leków hipotensyjnych) lub ≥ 180 mmHg niezależnie od leczenia – potwierdzone dwukrotnie w odstępie 5 minut.
- + Ostra dekompensacja niewydolności serca lub hospitalizacja z tego powodu < 4 tygodni przed włączeniem.
- + Zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, rewaskularyzacja (PCI lub CABG), ablacja AF/AFL, naprawa lub wymiana zastawki, implantacja CRT ≤ 12 tygodni przed włączeniem; kwalifikujące echo ≥ 12 tygodni po zdarzeniu.
- + Planowana rewaskularyzacja, ablacja AF/AFL lub zabieg na zastawce.
- + Udar mózgu lub TIA w ciągu 12 tygodni przed włączeniem.
- + Inne rozpoznania, które mogą tłumaczyć objawy HF (np. anemia, niedoczynność tarczycy).
- + Nadciśnienie płucne pierwotne, przewlekła zatorowość płucna, ciężka choroba płuc (np. POChP wymagająca tlenoterapii domowej, przewlekłej nebulizacji lub doustnych steroidów, lub hospitalizacji z wentylacją w ciągu 12 miesięcy).
- + Przebyta transplantacja serca, wrodzona wada serca o złożonej anatomii, planowana implantacja CRT lub urządzenia wspomagającego krążenie (VAD).
- + HF spowodowana: amyloidozą, sarkoidozą, chłoniakiem, włóknieniem wsierdza, aktywnym zapaleniem mięśnia sercowego, zaciśnięciem osierdza, tamponadą, genetycznie uwarunkowaną kardiomiopatią przerostową lub arytmogenną kardiomiopatią prawej komory, niekorygowaną wadą zastawkową.
- + Oczekiwana długość życia < 2 lat z przyczyn pozasercowych.
- + Aktywny nowotwór wymagający leczenia (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry).
- + Ostra lub przewlekła choroba wątroby z ciężką niewydolnością (np. wodobrzusze, żylaki przełyku, koagulopatia).
- + Kobiety w wieku rozrodczym, które:
 - + nie stosują skutecznej antykoncepcji, **lub**
 - + mają dodatni test ciąży (wizyty 1, 2a lub 2b), **lub**
 - + karmią piersią.
- + Udział personelu badania (AstraZeneca lub ośrodki badawcze).
- + Wcześniejsza randomizacja w tym badaniu.
- + Udział w innym badaniu klinicznym z lekiem/bio-urządzeniem w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem.
- + Niezdolność pacjenta do przestrzegania procedur badania lub wypełniania kwestionariuszy ePRO (np. ślepotą, analfabetyzm) lub inne czynniki uniemożliwiające ukończenie badania w ocenie badacza.

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	Dapagliflozyna (n=253)	Placebo (n=251)
Wiek, lata	73 (67, 78)	73 (73, 79)
Płeć		
Mężczyźni	162 (64,0)	158 (62,9)
Kobiety	91 (36,0)	93 (37,1)
Rasa		
Kaukaska	192 (75,9)	178 (70,9)
Czarna	17 (6,7)	17 (6,8)
Inna	44 (17,4)	56 (22,3)
Region geograficzny		
Pozostałe kraje świata	120 (47,4)	120 (47,8)

Europa Zachodnia lub Ameryka Północna	133 (52,6)	131 (52,2)
Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF), %	50,0 (45, 59)	53 (45, 60)
Klasa NYHA		
II	205 (81,0)	216 (86,4)
III	48 (19,0)	34 (13,6)
IV	0	0
NT-proBNP, pg/ml	850 (462, 1607)	716 (397, 1457)
U pacjentów z rytmem zatokowym	539 (351, 938)	551 (321, 987)
U pacjentów z migotaniem przedsionków	1198 (697, 1857)	1101 (573, 1756)
BMI, kg/m ²	29 (25, 34)	28 (25, 33)
eGFR, ml/min/1,73 m ²	57 (44, 72)	58 (46, 72)
Ciepłota tętnicza skurczowa, mm Hg	128 (116, 137)	128 (116, 140)
Wywiad chorobowy		
Cukrzyca typu 2	109 (43,1)	111 (44,2)
Migotanie przedsionków	137 (54,2)	125 (49,8)
Leczenie		
ACEi	112 (44,3)	86 (34,3)
ARB	93 (36,8)	98 (39,0)
ARNi	14 (5,5)	17 (6,8)
ACEi lub ARB	203 (80,2)	183 (72,9)
ACEi, ARB lub ARNi	217 (85,8)	199 (79,3)
Beta-adrenolityk	222 (87,7)	207 (82,5)
MRA (antagonista receptora mineralokortykoidowego)	89 (35,2)	111 (44,2)
Diuretyk	221 (87,4)	210 (83,7)
Diuretyk pętlowy	203 (80,2)	186 (74,1)
ICD (implantowalny kardiowerter-defibrylator)	21 (8,3)	13 (5,2)
CRT (terapia resynchronizująca serca)	7 (2,8)	8 (3,2)
Dane przedstawiono jako medianę (zakres międzykwartylowy) dla zmiennych ciągłych oraz liczebność i odsetek [n (%)] dla zmiennych katerycznych.		
INTERWENCJA		
Interwencja: Dapagliflozyna stosowana w dawce 10 mg/dobę + SoC		
Komparator: Placebo + SoC		
PUNKTY KOŃCOWE		
Pierwszorzędowe:		
+ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Total Symptom Score (KCCQ-TSS) w 16. tygodniu.		
+ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Physical Limitation Score (KCCQ-PLS) w 16. tygodniu.		
+ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 6-minutowym teście marszowym (6MWD) w 16. tygodniu.		
Drugorzędowe:		
+ Zmiana od wartości wyjściowej w czasie aktywności fizycznej (lekka–intensywna), mierzona akcelerometrem w 16. tygodniu.		
+ Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:		
+ Wszystkie zdarzenia niepożądane (AEs),		
+ Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs),		
+ Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (DAEs),		
+ Zdarzenia niepożądane prowadzące do amputacji,		
+ Zdarzenia niepożądane stanowiące potencjalne czynniki ryzyka amputacji kończyn dolnych,		
+ Wyniki badań laboratoryjnych,		

- + Parametry życiowe (ciśnienie tętnicze, częstość tętna, masa ciała itp.).

Tabela 45. Charakterystyka badania PRESERVED [Nassif 2021]

PRESERVED – Nassif 2021 [10]	
The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial	
METODYKA	
Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne Cel badania: Ocena wpływu dapagliflozyny na stan zdrowia oceniany przez pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) Opis metody randomizacji: Randomizacja scentralizowana (IVRS/IWRS) w stosunku 1:1, z wykorzystaniem komputerowo generowanego harmonogramu Zaślepianie: Podwójnie zaślepianie Opis metody zaślepienia: Badanie podwójnie zaślepione (pacjenci i badacze); placebo identyczne w wyglądzie do aktywnego leku; wszystkie oceny prowadzone zgodnie z jednolitym, zaślepionym harmonogramem wizyt (stacjonarnych i telefonicznych). Opis utraty chorych z badania: Do 12. tygodnia biorąc lek badanie ukończyło odpowiednio 145 i 146 osób. Przed zakończeniem obserwacji zmarł 1 pacjent w grupie dapagliflozyny i 2 w grupie placebo (wszystkie zgony nie sercowo-naczyniowe). Leczenie przerwano przedwcześnie u 13 chorych w ramieniu dapagliflozyny i u 15 w ramieniu placebo; w grupie placebo u 2 osób brak było danych o przestrzeganiu leczenia w 12. tygodniu. Pozostałe zdarzenia (np. hospitalizacje/urgent HF visits) raportowano i adjudykowano, ale nie skutkowały systematyczną utratą do obserwacji. Jakość badania: RoB2 – niskie ryzyko błędu systematycznego Wyniki dla populacji: ITT Klasyfikacja AOTMiT: IIA Źródło finansowania: Astra Zeneca Liczba ośrodków: 26 ośrodków w USA Okres badania: od 01.03.2017 do 13.08.2021 Czas obserwacji: 12 tygodni Analiza statystyczna: + Model: + Punkt pierwotny (KCCQ-CS, 12. tydz.): analiza ANCOVA z korektą o wartość wyjściową oraz predefiniowane współzmiennne; przedstawiono różnice LS-means z 95% CI oraz test F. + Punkty wtórne (6MWD, KCCQ-OS): analogiczny model ANCOVA. + Biomarkery (NT-proBNP, BNP): uogólniony mieszany model liniowy (GLMM) z rozkładem gamma i funkcją log, z pacjentem jako efektem losowym; uwzględniono współzmiennne: log-NT-proBNP wyjściowe, płeć, eGFR, T2D, AF, LVEF. + Oprogramowanie: SAS 9.4. + Dodatkowe analizy: + Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: + Wiek ≥ 18 i < 120 lat w momencie wizyty kwalifikacyjnej. + Objawy duszności (klasa II–IV wg NYHA) bez dowodów na poza sercową lub niedokrwienną przyczynę duszności. + Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 45\%$, potwierdzona w badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 24 miesięcy przed włączeniem, bez zmian w stanie klinicznym sugerujących pogorszenie funkcji skurczowej. + Podwyższone stężenie NT-proBNP (≥ 225 pg/ml) lub BNP (≥ 75 pg/ml). + Stabilna terapia farmakologiczna niewydolności serca przez co najmniej 15 dni, zdefiniowana jako: + Brak włączenia ani odstawienia inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny (ARB), walsartanu/sakubitrylu, beta-adrenolityków, blokerów kanału wapniowego (CCB) lub antagonistów aldosteronu. + Brak istotnych zmian dawek ($\geq 100\%$ wzrost lub spadek względem dawki wyjściowej) wymienionych powyżej leków. + Leczenie diuretykiem przez ≥ 15 dni przed wizytą kwalifikacyjną i stabilna dawka diuretyku przez co najmniej 7 dni. + Spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: + Hospitalizacja z powodu zdekompensovanej niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy. + Leczenie dożylne z powodu niewydolności serca lub hemofiltracja w ciągu ostatnich 12 miesięcy. + Średnie ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych ≥ 15 mmHg lub końcowo-rozkurczowe ciśnienie w lewej komorze (LVEDP) ≥ 25 mmHg, udokumentowane w spoczynku podczas cewnikowania serca. + Strukturalna choroba serca potwierdzona w badaniu echokardiograficznym wykonanym w ciągu 24 miesięcy przed włączeniem:	

- + Powiększenie lewego przedsionka (LA) zdefiniowane przez spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: (szerokość LA $\geq 3,8$ cm lub długość LA $\geq 5,0$ cm lub powierzchnia LA ≥ 20 cm² lub objętość LA ≥ 55 ml lub wskaźnik objętości LA ≥ 29 ml/m²).
- + Przerost lewej komory (LVH) zdefiniowany jako grubość przegrody międzykomorowej lub tylnej ściany lewej komory $\geq 1,1$ cm.

Kryteria wyłączenia:

- + Zdekompensowana niewydolność serca (hospitalizacja z jej powodu w ciągu 7 dni przed wizytą kwalifikacyjną).
- + Wywiad w kierunku cukrzycy typu 1.
- + Wywiad w kierunku cukrzycowej kwasicy ketonowej.
- + Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) < 20 ml/min/1,73 m² (metoda MDRD) w momencie wizyty kwalifikacyjnej.
- + Ostry zespół wieńcowy (STEMI, NSTEMI, niestabilna dławica piersiowa), planowana lub przebyty zabieg rewaskularyzacji wieńcowej, bądź operacja kardiologiczna w ciągu 30 dni przed wizytą kwalifikacyjną.
- + Planowane lub niedawne (≤ 90 dni) wszczepienie układu resynchronizującego serce (CRT).
- + Planowana rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna lub chirurgiczna), duży zabieg kardiologiczny (np. wymiana zastawki, przeszczep serca) lub inny zabieg wymagający torakotomii, bądź planowana implantacja CRT w ciągu 90 dni od wizyty kwalifikacyjnej.
- + Udział w innym badaniu klinicznym z zastosowaniem leku lub wyrobu medycznego w ciągu 15 dni przed wizytą kwalifikacyjną.
- + Nadwrażliwość na dapagliflozynę.
- + Kobiety w wieku rozrodczym: obecna lub planowana ciąża, karmienie piersią, brak skutecznej antykoncepcji.
- + Kobiety uznawane za po menopauzie po ≥ 12 kolejnych miesiącach braku miesiączki bez innej przyczyny medycznej.
- + Kobiety aktywne seksualnie musiały stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez cały czas trwania badania (np. sterylizacja chirurgiczna, środki hormonalne, metody barierowe, wkładka wewnątrzmaciczna).
- + Wykonywano test ciążowy z wynikiem ujemnym przy każdej wizycie klinicznej.
- + Oczekiwana długość życia < 1 rok w momencie wizyty kwalifikacyjnej.
- + Pacjenci z objawami hipowolemii stwierdzonymi podczas badania fizykalnego w trakcie wizyty kwalifikacyjnej lub randomizacyjnej.
- + Stężenie BNP < 75 pg/ml i NT-proBNP < 225 pg/ml podczas wizyty kwalifikacyjnej.
- + Aktualne leczenie inhibitorami SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna) lub przyjmowanie takich leków w ciągu 12 tygodni przed wizytą kwalifikacyjną.
- + Średnie ciśnienie skurczowe w pozycji leżącej < 100 mmHg podczas wizyty kwalifikacyjnej.
- + Aktywny rak pęcherza moczowego.
- + Oddanie krwi lub szpiku kostnego w ciągu 12 tygodni przed wizytą kwalifikacyjną lub planowane donacje w trakcie badania.
- + Niewydolność serca wynikająca z przyczyn restrykcyjnych lub naciekowych (np. amyloidozą, sarkoidozą, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, choroba zastawkowa, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory – HOCM).
- + Niewydolność serca wtórna do ciężkiej niedomykalności zastawki aortalnej lub mitralnej.
- + Zaawansowana przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), będąca główną przyczyną duszności.
- + Izolowana prawokomorowa niewydolność serca z powodu choroby płuc.
- + Aktywna lub znacząca choroba niedokrwienna serca będąca główną przyczyną duszności.
- + Udokumentowana frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $< 45\%$ w ciągu ostatnich 36 miesięcy w stabilnych warunkach klinicznych.
- + Złożone wrodzone wady serca.
- + Nieuregulowane nadciśnienie tętnicze, definiowane jako średnie ciśnienie skurczowe ≥ 200 mmHg w trakcie wizyty kwalifikacyjnej (średnia z trzech pomiarów w pozycji leżącej).
- + Jakikolwiek inny stan kliniczny, który według badacza mógłby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta, utrudnić interpretację wyników badania lub ograniczyć zdolność pacjenta do przestrzegania procedur i wymogów protokołu.
- + Przebyta operacja bariatryczna w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub planowana w trakcie badania.
- + Implantacja urządzenia CardioMEMS w ciągu 4 tygodni przed wizytą kwalifikacyjną lub planowana implantacja w trakcie trwania badania.
- + (Tylko w badaniu echokardiograficznym) – pacjenci z rytmem zatokowym lub blokiem lewej odnogi pęczka Hisa, na podstawie ostatniego 12-odprowadzeniowego EKG.
- + (Tylko w badaniu echokardiograficznym) – trwale migotanie przedsionków.

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	Dapagliflozyna (n=162)	Placebo (n=162)
Wiek, lata	69 (64, 77)	71 (63, 78)
Kobiety	92 (56,3%)	92 (56,8%)
Rasa biała	108 (67,1%)	109 (69,0%)

Rasa czarna (Afroamerykanie)	50 (31%)	47 (29,7%)
Wywiad medyczny		
Czas trwania niewydolności serca (HF), lata	3,0 (1,1; 6,5)	3,2 (1,0, 6,6)
Przebyta hospitalizacja z powodu HF	98 (60,5%)	83 (51,2%)
Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF), %	60 (55, 66)	60 (54, 65)
Choroba niedokrwienna serca	32 (19,8%)	31 (19,1%)
Cukrzyca typu 2 (T2D)	90 (55,6%)	91 (56,2%)
Migotanie przedsionków (AF)	82 (50,6%)	89 (54,9%)
wszczepiony kardiowerter-defibrylator (ICD)	7 (4,3%)	9 (5,6%)
Leczenie kardiologiczne / HF w punkcie wyjściowym		
Inhibitory ACE lub ARB	98 (60,5%)	98 (60,5%)
ARNI (sakubitryl/walsartan)	2 (1,2%)	3 (1,9%)
Beta-adrenolityki	119 (73,5%)	116 (71,6%)
Hydralazyna	25 (15,4%)	18 (11,1%)
Azotany o przedłużonym działaniu	24 (14,9%)	27 (16,7%)
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA)	50 (30,9%)	68 (42,0%)
Diuretyki pętlowe	151 (93,2%)	135 (83,3%)
Leki hipolipemizujące	132 (81,5%)	127 (78,4%)
Leki przeciwzakrzepowe	71 (43,8%)	84 (51,9%)
Badanie fizykalne		
BMI, mediana (IQR)	35,1 (30,4; 41,8)	34,6 (29,7; 40,4)
Częstość akcji serca	70 (61, 77)	68 (62, 75)
Ciepłota ciała skurczowe	134 (120, 152)	132 (118, 148)
Badania laboratoryjne w punkcie wyjściowym		
NT-proBNP (pg/mL) – ogółem	641 (373, 1210)	710 (329, 1449)
NT-proBNP (pg/mL) – u chorych z AF	830 (555, 1711)	816 (481, 1687)
NT-proBNP (pg/mL) – bez AF	438 (269, 750)	485 (263, 1168)
BNP (pg/mL) – ogółem	137 (81, 222)	151 (90, 254)
BNP (pg/mL) – u chorych z AF	169 (109, 255)	151 (104, 258)
BNP (pg/mL) – bez AF	107 (67, 179)	161 (77, 241)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	56 (42, 69)	54 (41, 69)
Hemoglobina glikowana (HbA1c), %	6,5 (5,6; 7,3)	6,2 (5,6, 7,1)
Hemoglobina (g/dl)	12,7 (11,5; 13,9)	12,6 (11,6; 13,8)
Ocena czynnościowa		
Klasa NYHA II	96 (59,3%)	90 (55,6%)
Klasa NYHA III/IV	65 (40,7%)	72 (44,4%)
Wynik KCCQ-OS (Overall Summary)	63,2 ± 20,4	62,3 ± 20,6
Wynik KCCQ-CS (Clinical Summary)	63,4 ± 19,7	61,8 ± 20,3
Test 6-minutowego marszu (6MWT, m) – mediana (IQR)	244 (165, 329)	244 (154, 317)
Dane przedstawiono jako wartości bezwzględne (odsetki) oraz medianę (zakres międzykwartylowy, IQR) lub średnią ± odchylenie standardowe (SD).		
Ciepłota ciała i częstość akcji serca mierzono metodą nieinwazyjną z mankietu u pacjentów w rytmie zatokowym, a manualnie (puls i ciśnienie) u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF).		
INTERWENCJA		
Interwencja: Dapagliflozyna stosowana w dawce 10 mg/dobę + SoC		

Komparator: Placebo + SoC	
PUNKTY KOŃCOWE	
Pierwszorzędowy: + Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w stanie zdrowia związanym z niewydolnością serca, oceniana na podstawie łącznego wyniku klinicznego kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-CSS) po 12 tygodniach. Drugorzędowe: + Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w stanie zdrowia związanym z niewydolnością serca, oceniana na podstawie łącznego wyniku kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-OSS) po 12 tygodniach. + Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w stężeniu NT-proBNP po 6 i 12 tygodniach. + Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w stężeniu BNP po 6 i 12 tygodniach. + Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w teście 6-minutowego marszu (6MWT) po 12 tygodniach. + Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w stężeniu BNP po 6 i 12 tygodniach. + Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w stężeniu HbA1c w trakcie okresu leczenia (analiza osobno u pacjentów z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy). + Odsetek pacjentów z poprawą ≥ 5 punktów w klinicznym i ogólnym wyniku KCCQ po 12 tygodniach. + Odsetek pacjentów z $\geq 20\%$ spadkiem stężenia NT-proBNP po 6 i 12 tygodniach. + Odsetek pacjentów z poprawą ≥ 5 punktów w KCCQ oraz jednocześnie $\geq 20\%$ spadkiem stężenia NT-proBNP po 6 i 12 tygodniach. + Zmiana masy ciała po 6 i 12 tygodniach. + Zmiana ciśnienia tętniczego po 6 i 12 tygodniach.	

12.5 Charakterystyka badań RWE włączonych do analizy

Tabela 46. Charakterystyka badania Docherty 2025

Docherty 2025 [21]	
Benefit of early initiation of disease-modifying therapy in community-based patients with suspected heart failure	
METODYKA	
Retrospektywne badanie obserwacyjne wykorzystujące połączone dane z rejestrów CPRD i HES w Wielkiej Brytanii, z zastosowaniem modelowania efektu opartego na wynikach z badań randomizowanych RCT Cel badania: Oszacowanie potencjalnych korzyści wynikających z wczesnego rozpoczęcia leczenia za pomocą SGLT2i i/lub MRA u pacjentów z podejrzeniem niewydolności serca, u których stwierdzono podwyższone stężenie NT-proBNP oraz niezależne (niezwiązane z HF) wskazania do stosowania tych leków. Opis metody randomizacji: nie dotyczy Zaślepienie: nie dotyczy Opis metody zaślepienia: nie dotyczy Opis utraty chorych z badania: nie dotyczy Jakość badania: NOS – 8/9 Wyniki dla populacji: - Klasyfikacja AOTMiT: IVC Źródło finansowania: Astra Zeneca Liczba ośrodków: nie dotyczy Okres badania: od 01.01.2015 do 31.03.2023 Czas obserwacji: 12 miesięcy Analiza statystyczna: + Analizy statystyczne obejmowały opis charakterystyk wyjściowych (częstości, średnie, mediany, IQR) oraz obliczenie częstości zdarzeń (Kaplan–Meier) w okresach 2 tyg., 6 tyg., 6 mies. i 12 mies. po pomiarze NT-proBNP. Efekty leczenia SGLT2i i MRA oszacowano na podstawie ilorazów hazardu (HR) z metaanaliz RCT, zakładając ich niezależność i addytywność (metoda <i>putative placebo</i>). Wyniki przedstawiono jako liczbę zdarzeń zapobiegniętych na 1000 pacjentów i liczbę NNT. + Oprogramowanie: R 4.4.0. + Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: + Wiek ≥ 18 lat. + Brak wcześniejszego, udokumentowanego rozpoznania niewydolności serca (zarówno w podstawowej opiece zdrowotnej, jak i w rejestrze hospitalizacji). + Wykonany pomiar NT-proBNP w warunkach ambulatoryjnych w okresie od 1 stycznia 2015 r. do 31 marca 2022 r. + Stężenie NT-proBNP ≥ 400 pg/mL. + Pacjent zarejestrowany w praktyce podstawowej opieki zdrowotnej przez co najmniej 12 miesięcy przed pomiarem NT-proBNP. + Dane pacjenta oznaczone jako kwalifikujące się do powiązania z rejestrem hospitalizacji (HES). Kryteria wyłączenia: + Brak zapisu eGFR w ciągu 12 miesięcy przed pomiarem NT-proBNP. + Stosowanie SGLT2i lub MRA przed lub w dniu pomiaru NT-proBNP. Charakterystyka populacji:	
Charakterystyka	Pacjenci z NT-proBNP ≥ 400 pg/mL
Wiek (lata)	79 (10)
Płeć	
Mężczyźni	34 432 (46%)
Kobiety	40 513 (54%)
Rasa/pochodzenie etniczne	
Azjatycka	2161 (3%)
Czarna	840 (1%)
Mieszana	223 (<1%)
Inna	337 (<1%)

Biała	64 094 (86%)
Brak danych	7290 (10%)
Ciepłota skurczowa (mmHg)	136 (18)
Brak danych	5595 (7%)
Kategoria BMI	
Prawidłowa / niedowaga	13 341 (18%)
Nadwaga	14 206 (19%)
Otyłość	15 791 (21%)
Brak danych	31 607 (42%)
Status palenia tytoniu	
Obecny palacz	5278 (7%)
Były palacz	28 059 (37%)
Nigdy nie palił	13 106 (17%)
Brak danych	28 502 (38%)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	66 (21)
Kategoria eGFR	
<15 ml/min/1,73 m ²	418 (<1%)
15–29 ml/min/1,73 m ²	2906 (4%)
30–44 ml/min/1,73 m ²	9121 (12%)
45–59 ml/min/1,73 m ²	16 385 (22%)
60–89 ml/min/1,73 m ²	36 825 (49%)
≥90 ml/min/1,73 m ²	9290 (12%)
Stężenie potasu w surowicy (mmol/L)	4,5 (0,5)
Kategoria uACR	
<3 mg/mmol	8642 (12%)
3–29 mg/mmol	5523 (7%)
≥30 mg/mmol	1674 (2%)
Brak danych	59 106 (79%)
Mediana (IQR) NT-proBNP (pg/mL)	971 (581–1999)
Stężenie hemoglobiny (g/dL)	12,7 (2,1)
Wcześniejsze choroby	
Migotanie przedsionków	26 479 (35%)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	13 375 (18%)
Cukrzyca	17 080 (23%)
Cukrzyca typu 2	16 928 (23%)
Dyslipidemia	26 490 (35%)
Nadciśnienie tętnicze	58 164 (78%)
Choroba niedokrwienna serca	22 274 (30%)
Zawał mięśnia sercowego	7104 (9%)
Nowotwór (w ciągu ostatnich 5 lat)	10 228 (14%)
Leki stosowane w roku poprzedzającym	
Diuretyk pętlowy	22 942 (31%)
Dowolny diuretyk	32 121 (43%)
Inhibitor układu RAA (ACE inhibitor lub ARB)	36 498 (49%)

Beta-bloker	31 618 (42%)
Dane przedstawiono jako średnia (odchylenie standardowe) lub liczba (odsetek), o ile nie zaznaczono inaczej.	
INTERWENCJA*	
Interwencja: - Komparator: - * Analiza modelowa oparta na danych rejestrowych; brak interwencji klinicznej.	
PUNKTY KOŃCOWE	
Pierwszorzędowy: + Hospitalizacja HF. + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny. + Hospitalizacja HF lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (złożony punkt końcowy).	

Tabela 47. Charakterystyka badania Severino 2025

Severino 2025 [22] Early in-hospital use of SGLT2i in heart failure patients with ischemic etiology
METODYKA
Prospektywne, jednośrodkowe, obserwacyjne badanie kohortowe. Cel badania: Ocena wpływu wczesnego (podczas hospitalizacji) vs. późnego (po wypisie) wdrożenia terapii SGLT2i. Opis metody randomizacji: nie dotyczy Zaślepienie: nie dotyczy Opis metody zaślepienia: nie dotyczy Opis utraty chorych z badania: nie dotyczy Jakość badania: NOS – 8/9 Wyniki dla populacji: - Klasyfikacja AOTMiT: IVC Źródło finansowania: Università degli Studi di Roma La Sapienza Liczba ośrodków: nie dotyczy Okres badania: od kwiecień 2022 do kwiecień 2024 Czas obserwacji: 6 miesięcy Analiza statystyczna: + Analizy: Porównania między grupami wykonano testami t-Studenta lub Manna–Whitneya dla zmiennych ciągłych oraz testem χ^2 lub Fishera dla zmiennych jakościowych. Analizę przeżycia przeprowadzono metodą Kaplana–Meiera z testem log-rank, a wpływ wczesnego wdrożenia SGLT2i oceniono modelem regresji Coxa (analiza jedno- i wieloczynnikowa). Wartość $p < 0,05$ uznawano za istotną statystycznie. + Oprogramowanie: SPSS 27.0 + Dodatkowe analizy: Przeprowadzono analizy podgrup obejmujące pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) oraz z de novo niewydolnością serca; wyniki przedstawiono na krzywych Kaplana–Meiera z testem log-rank. + Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>
POPULACJA
Kryteria włączenia: + Wiek ≥ 18 lat. + Podpisana świadoma zgoda. + Hospitalizacja z rozpoznaniem niewydolności serca o etiologii niedokrwiennej według aktualnych wytycznych. + Kwalifikacja do terapii SGLT2i. Kryteria wyłączenia: + Przewidywana długość życia < 1 rok. + Schyłkowa niewydolność nerek lub dializoterapia. + Planowany lub przebyty przeszczep serca bądź wszczepienie VAD. + Cięża lub karmienie piersią. + Wcześniejsze stosowanie SGLT2i. + Nieprzestrzeganie protokołu badania. +

+ Charakterystyka populacji:

Charakterystyka*	de novo HF (n=126)	SGLT2i wczesne (n=62)	SGLT2i późne (n=64)
Wiek (± SD)	71 (±17)	71,5 (±14)	71 (±15)
Płeć męska, n (%)	92 (73%)	45 (72,6%)	47 (73,4%)
Ostry zespół wieńcowy (ACS), n (%)	37 (29,3%)	16 (25,8%)	21 (32,8%)
Nadciśnienie tętnicze (SAH), n (%)	100 (79,4%)	50 (80,6%)	50 (78%)
Cukrzyca typu 2, n (%)	52 (41,2%)	24 (38,7%)	28 (43,7%)
Dyslipidemia, n (%)	85 (67,4%)	43 (69,3%)	42 (65,6%)
Wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych (CVD), n (%)	31 (24,6%)	16 (25,8%)	15 (23,4%)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), n (%)	31 (24,6%)	13 (21%)	18 (28%)
Palenie tytoniu, n (%)	72 (57,1%)	35 (65,5%)	37 (57,8%)
Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, % ± SD)	35 (±15)	32 (±16)	35 (±11,5)
TAPSE, mm (± SD)	18 (5%)	18 (6%)	19 (5%)
Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, ml/min ± SD)	66 (±37)	68 (±35)	63 (±41)
Beta-blokery (BB), n (%)	114 (90,5%)	54 (87%)	60 (93,7%)
Inhibitory ACE lub sartany (ACEi/ARB), n (%)	42 (33,3%)	18 (29%)	24 (29,7%)
ARNI, n (%)	66 (52,4%)	42 (67,7%)	24 (37,5%)
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA), n (%)	72 (57,1%)	29 (46,7%)	43 (67%)
Diuretyki pętlowe, n (%)	86 (68,2%)	43 (69,3%)	43 (67%)

*W tabeli przedstawiono charakterystykę subpopulacji z nowo zdiagnozowaną (*de novo*) HF.

INTERWENCJA

Interwencja: wczesne wdrożenie inhibitora SGLT2 (podczas hospitalizacji)

Komparator: późne wdrożenie inhibitora SGLT2 (po wypisie ze szpitala)

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowy:

- + Hospitalizacja HF lub zgon CV (złożony punkt końcowy).
- + Hospitalizacja HF.
- + Zgon CV.
- + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

12.6 Powody odrzucenia publikacji na podstawie analizy w pełnym tekście

Tabela 48. Powody odrzucenia publikacji na podstawie analizy w pełnym tekście

Publikacja	Powód odrzucenia
Ahmed M. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. <i>Endocrinology, diabetes & metabolism</i> 2024.9 7 e514	brak osobnych wyników dla dapagliflozyny
Albertini M. Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Systemic Right Ventricular Dysfunction: DAPA-SRV Trial. <i>Journal of the American Heart Association</i> 2025.6 14 e040302	badanie obejmujące populację z niewydolnością prawej komory serca
Ali AE. Effect of Dapagliflozin in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Global heart</i> 2023 18 45	metaanaliza włączająca również badania nie dotyczące przewlekłej niewydolności serca
Ali SM. Safety of Dapagliflozin Reducing Cardiac Events and Deaths among NYHA Class II and III Cardiac Failure Patients Pakistan <i>journal of medical and health sciences</i> 2024 18 35-37	badanie przeprowadzone z udziałem pacjentów z Zjednoczonych Emiratów Arabskich
Asif M. Effectiveness of Dapagliflozin in Reducing Incidence of Worsening Heart Failure Events among patients with Reduced Ejection Fraction Pakistan <i>journal of medical and health sciences</i> 2024 18 38-40	badanie przeprowadzone w populacji hinduskiej
Banerjee M. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. <i>Indian heart journal</i> 2023.3 75 122-127	brak metaanalizy wyników badań DAPA vs. PLC, jedynie SGLT2i vs. PLC
Butt JH. Dapagliflozin and Timing of Prior Heart Failure Hospitalization: A Patient-Level Meta-Analysis of DAPA-HF and DELIVER. <i>JACC. Heart failure</i> 2024.9 12 1586-1599	analiza w subpopulacjach podzielonych ze względu na czas od ostatniej hospitalizacji związanej z niewydolnością serca
Butt JH. Effects of Dapagliflozin According to the Heart Failure Collaboratory Medical Therapy Score: Insights From DAPA-HF. <i>JACC. Heart failure</i> 2022.8 10 543-555	analiza przedstawiona w podziale na charakterystykę (skład) podlegającej terapii kierowanej na przewlekłą niewydolność serca
Chatur S. Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Deterioration in Renal Function <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2023 82 1854-1863	analiza w subpopulacjach podzielonych ze względu na istotne pogorszenie funkcjonowania nerek
Chatur S. Effect of dapagliflozin on outpatient worsening heart failure in patients with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial <i>European heart journal</i> 2023 44	abstrakt konferencyjny
Chatur S. Outpatient Worsening Among Patients With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction Heart Failure in the DELIVER Trial <i>Circulation</i> 2023 148 1735-1745	analiza przedstawiona w podziale na podtypy pogorszenia się stopnia niewydolności serca
Curtain JP. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. <i>European heart journal</i> 2021.9 42 3727-3738	analiza przedstawiona w podziale na podtypy pogorszenia się stopnia niewydolności serca
Desai AS. Effect of Dapagliflozin on Cause-Specific Mortality in Patients With Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction: a Participant-Level Pooled Analysis of DAPA-HF and DELIVER <i>JAMA cardiology</i> 2022 7 1227-1234	wyniki w analizie przedstawiono z podziałem punktu końcowego dotyczącego zgonu na podtypy względem powodu raportowanego zgonu. Zagregowane wyniki dla typów zgonów przedstawiono w analizie na podstawie innej publikacji
Docherty KF. Effect of Dapagliflozin on Accelerometer-Based Measures of Physical Activity in Patients With Heart Failure: An Analysis of the DETERMINE Trials. <i>Circulation. Heart failure</i> 2024.1 17 e012349	celem analizy była weryfikacja wyników badania względem danych z akceleratora
Docherty KF. Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF. <i>Circulation</i> 2020.1 142 1623-1632	analiza przedstawiona w podziale na podtypy pogorszenia się stopnia niewydolności serca

Hamid AK. Empagliflozin and other SGLT2 inhibitors in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. <i>Therapeutic advances in cardiovascular disease</i> 2024.1 18 17539447241289067	brak metaanalizy wyników badań DAPA vs. PLC, jedynie SGLT2i vs. PLC
Jhund PS. Effect of Dapagliflozin on Total Heart Failure Events in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: a Prespecified Analysis of the DELIVER Trial <i>JAMA cardiology</i> 2023 8 554-563	wyniki przedstawione w metaanalizie uwzględniającej również wyniki badania DAPA-HF
Jhund PS. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: results of DAPA-HF Circulation 2021 143 298-309	Analiza skupiająca się na efektach zdrowotnych zorientowanych na funkcjonowanie nerek
Kocabas U. Real-world data on Empagliflozin and Dapagliflozin use in patients with HEART failure: The RED-HEART study. <i>ESC heart failure</i> 2025.2 12 434-446	brak osobnych wyników dla dapagliflozyny
Kondo T. Use of Win Statistics to Analyze Outcomes in the DAPA-HF and DELIVER Trials <i>NEJM evidence</i> 2023 2 EVIDoA2300042	oddzielna metodyka przeprowadzania analiz statystycznych
Kosiborod M. Effects of Dapagliflozin on Biomarkers, Symptoms and Functional Status in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction with and without Diabetes - The Define-HF Trial <i>Journal of cardiac failure</i> 2019 25 937-938	abstrakt konferencyjny
Kosiborod MN. Effect of Dapagliflozin on Health Status in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2023 81 460-473	wyniki przedstawione w metaanalizie uwzględniającej również wyniki badania DAPA-HF
Kosiborod MN. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. <i>Circulation</i> 2020.1 141 90-99	wyniki przedstawione w metaanalizie uwzględniającej również wyniki badania DAPA-HF
Lewis GD. Effect of Dapagliflozin on 6-Minute Walk Distance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: PRESERVED-HF. <i>Circulation</i> . <i>Heart failure</i> 2023.11 16 e010633	wyniki przedstawione w metaanalizie uwzględniającej również wyniki badania PRESERVED-HF
Lorenzo M. Short-term Changes in Hemoglobin and Changes in Functional Status, Quality of Life and Natriuretic Peptides After Initiation of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. <i>Journal of cardiac failure</i> 2023.5 29 849-854	pierwszorzędowy punkt końcowy nieuwzględniony w kryteriach włączenia do niniejszej analizy
McMurray JJV. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <i>The New England journal of medicine</i> 2019.11 381 1995-2008	wyniki przedstawione w metaanalizie uwzględniającej również wyniki badania DELIVER
McMurray JJV. The Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF) in context <i>European heart journal</i> 2021 42 1199-1202	wtórna praca przeglądowa wybranych badań SGLT2i
Mukhopadhyay P. Different Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Can They Prevent Death? <i>Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists</i> 2022.8 28 795-801	badania uwzględnione w metaanalizie włączonej do niniejszej analizy
Nassif ME. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: the DEFINE-HF Trial <i>Circulation</i> 2019 140 1463-1476	wyniki przedstawione w metaanalizie uwzględniającej również wyniki badania PRESERVED-HF
Nassif ME. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. <i>Nature medicine</i> 2021.11 27 1954-1960	wyniki przedstawione w metaanalizie uwzględniającej również wyniki badania PRESERVED-HF
Ong HT. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter Inhibitors on Atrial Fibrillation and Stroke: A Meta-Analysis. <i>Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association</i> 2022.1 31 106159	brak osobnych wyników dla dapagliflozyny

Orieuica C. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and quality of life in patients with heart failure: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy 2024.2 10 147-157	brak metaanalizy wyników badań DAPA vs. PLC, jedynie SGLT2i vs. PLC
Palau P. Short-term effects of dapagliflozin on maximal functional capacity in heart failure with reduced ejection fraction (DAPA-VO(2)): a randomized clinical trial. European journal of heart failure 2022.1 24 1816-1826	pierwszorzędowy punkt końcowy nieuwzględniony w kryteriach włączenia do niniejszej analizy
Solomon SD. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. The New England journal of medicine 2022.9 387 1089-1098	wyniki przedstawione w metaanalizie uwzględniającej również wyniki badania DAPA-HF
Song R. Effects of new hypoglycemic drugs on patients with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. Postgraduate medical journal 2025.3 101 330-350	metaanaliza włączająca również badania niedotyczące przewlekłej niewydolności serca
Tanashat M. Effects of dapagliflozin and empagliflozin on 6-min walk distance in heart failure with preserved and reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials involving 2624 patients. European journal of clinical pharmacology 2024.7 80 951-963	metaanaliza wyłączona z analizy ze względu na brak wiarygodnego zestawienia danych - włączone cząstkowe wyniki różne od przedstawionych w oryginalnych tekstach oraz dwukrotne wykorzystanie wyników pochodzące z jednego badania w ramach jednej analizy (Lewis 2023 oraz Nassif 2021)
Usman MS. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. European journal of preventive cardiology 2018.3 25 495-502	metaanaliza skupiająca się na ocenie skuteczności klinicznej dapagliflozyny w populacji z cukrzycą typu 2
Vardeny O. Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. Nature medicine 2022.12 28 2504-2511	analiza w subpopulacji z niewydolnością serca z poprawą frakcji wyrzutowej
Wang F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and cerebrovascular diseases: a meta-analysis of controlled clinical trials. Frontiers in endocrinology 2024 15 1436217	brak osobnych wyników dla dapagliflozyny
Wu W. Efficacy and safety of dapagliflozin for treating heart failure in China: A meta-analysis. Pakistan journal of pharmaceutical sciences 2023.11 36 1687-1693	metaanaliza badań przeprowadzonych wyłącznie w populacji azjatyckiej
Yang M. EuroQol 5-Dimension Questionnaire in Heart Failure With Reduced, Mildly Reduced, and Preserved Ejection Fraction: A Patient-Level Analysis of DAPA-HF and DELIVER. JACC. Heart failure 2025.2 13 277-292	wyniki EQ-5D-5L przedstawione w analizie na podstawie publikacji Yang 2024
Younes AM. Safety outcomes of SGLT2i in the heart failure trials: A systematic review and Meta-analysis. International journal of cardiology 2022.11 366 51-56	brak metaanalizy wyników badań DAPA vs. PLC, jedynie SGLT2i vs. PLC
Zheng XD. Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Events, Death, and Safety Outcomes in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis. American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions 2021.5 21 321-330	metaanaliza włączająca również badania niedotyczące przewlekłej niewydolności serca

13. Spis tabel

Tabela 1. Protokół raportu oceny technologii medycznej Diaflix® (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca.....	12
Tabela 2. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych i wtórnych dla substancji dapagliflozyna do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego.....	14
Tabela 3. Charakterystyka metaanaliz włączonych do analizy.....	18
Tabela 4. Zestawienie badań uwzględnianych w analizie.....	20
Tabela 5. Skuteczność DAPA vs. PLC w złożonym sercowym punkcie końcowym* [McMurray 2019, Solomon 2022].....	23
Tabela 6. Skuteczność DAPA vs. PLC w redukcji całkowitej liczby zgonów CV i HHF.....	23
Tabela 7. Skuteczność DAPA vs. PLC w redukcji całkowitej liczby zgonów CV.....	24
Tabela 8. Skuteczność DAPA vs. PLC w redukcji całkowitej liczby HHF.....	25
Tabela 9. Skuteczność DAPA vs. PLC w redukcji całkowitej liczby zgonów z jakiegokolwiek przyczyny.....	26
Tabela 10. Skuteczność DAPA vs. PLC w zmianie jakości życia na podstawie kwestionariusza KCCQ.....	28
Tabela 11. Szansa na zmianę jakości życia wg kwestionariusza KCCQ w populacji zbiorczej z badań DAPA-HF i DELIVER [Bhatt 2023] [14] oraz populacji z badań DEFINE-HF i PRESERVED-HF [Ambrosy 2025] [12] z uwzględnieniem skali zmiany wyniku.....	29
Tabela 12. Skuteczność DAPA vs. PLC w zmianie dystansu przebytego podczas 6MWT.....	30
Tabela 13. Skuteczność DAPA vs. PLC w zmianie jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L, na podstawie badania DAPA-HF i DELIVER [Yang 2024] [16].....	30
Tabela 14. Bezpieczeństwo stosowania DAPA vs. PLC – zdarzenia niepożądane.....	31
Tabela 15. Podsumowanie analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DAPA vs. PLC, z uwzględnieniem podziału populacji na LVEF.....	31
Tabela 16. Średnie przeżycie wolne od zdarzeń w ramach pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od wieku pacjenta w chwili randomizacji [Docherty 2021] [19].....	33
Tabela 17. Ekstrapolowany średni czas przeżycia wolnego od zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz średni czas przeżycia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w subpopulacji pacjentów w wieku 65 lat, otrzymujących pełny lub niepełny schemat leczenia za pomocą ARNI/BB/MRA [Docherty 2021] [19].....	34
Tabela 18. Ekstrapolowany średni czas przeżycia wolnego od zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz średni czas przeżycia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w subpopulacji pacjentów w wieku 65 lat ze współistniejącą cukrzycą typu 2 oraz bez niej [Docherty 2021] [19].....	35
Tabela 19. Średnie przeżycie wolne od zdarzeń w zależności od wieku pacjenta w chwili randomizacji [Vaduganathan 2022] [20].....	36
Tabela 20. Wartości współczynników hazardu dla efektów leczenia za pomocą SGLT2i, MRA oraz SGLT2i+MRA użyte w modelowaniu [Docherty 2025] [21].....	39
Tabela 21. Szacowany efekt wczesnego włączenia SGLT2i lub SGLT2i oraz MRA w momencie wykrycia podwyższonego stężenia NT-proBNP [Docherty 2025] [21].....	40
Tabela 22. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń u pacjentów ze zdiagnozowaną de novo niewydolnością serca [Severino 2025] [22].....	43
Tabela 23. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo ^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.....	52
Tabela 24 Zestawienie działań niepożądanych dla substancji leczniczej dapagliflozyna (według grup klinicznych) - VigiAccess 2009-2025.....	59
Tabela 25 Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla produktu leczniczego Farxiga (według grup klinicznych) - baza FAERS 2014-2025.....	60
Tabela 26 Zestawienie działań niepożądanych dla produktu leczniczego Forxiga (według grup klinicznych) - baza EudraVigilance 10.2024-11.2025.....	61
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 02.10.2025.....	68
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 02.10.2025.....	69
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 01.10.2025.....	70
Tabela 30. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB-2.....	71
Tabela 31. Ocena wiarygodności badań wtórnych (AMSTAR-2).....	73
Tabela 32. Kwestionariusz oceny jakości badań kohortowych w skali NOS.....	77
Tabela 33 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: McMurray 2019.....	78
Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Nassif 2019.....	82
Tabela 35. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Nassif 2021.....	87
Tabela 36. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Solomon 2022.....	91
Tabela 37. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: McMurray 2024.....	96
Tabela 38. Zestawienie ocen w skali AMSTAR-2 dla przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	101
Tabela 39. Ocena jakości badań obserwacyjnych włączonych do analizy według kwestionariusza NOS.....	103
Tabela 40. Charakterystyka badania DELIVER [Solomon 2022].....	104
Tabela 41. Charakterystyka badania DEFINE [Nassif 2019].....	107

Tabela 42. Charakterystyka badania DAPA-HD [McMurray 2019]	109
Tabela 43. Charakterystyka badania DETERMINE-Reduced [McMurray 2024]	113
Tabela 44. Charakterystyka badania DETERMINE-Preserved [McMurray 2024]	117
Tabela 45. Charakterystyka badania PRESERVED [Nassif 2021]	121
Tabela 46. Charakterystyka badania Docherty 2025	125
Tabela 47. Charakterystyka badania Severino 2025	127
Tabela 48. Powody odrzucenia publikacji na podstawie analizy w pełnym tekście	129

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego dla leku Diaflix® (dapagliflozyna)	16
Rysunek 2. Ocena ryzyka błędów systematycznych badań RCT wg kwestionariusza RoB2	19
Rysunek 3. Ryzyko wystąpienia zgonu CV lub HHF w populacji zbiorczej z badań DAPA-HF i DELIVER [Jhund 2022] [15]	24
Rysunek 4. Ryzyko wystąpienia zgonu CV w populacji zbiorczej z badań DAPA-HF i DELIVER [Jhund 2022] [15]	25
Rysunek 5. Ryzyko wystąpienia HHF w populacji zbiorczej z badań DAPA-HF i DELIVER [Jhund 2022] [15]	26
Rysunek 6. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w populacji zbiorczej z badań DAPA-HF i DELIVER [Jhund 2022] [15]	27
Rysunek 7. Prawdopodobieństwo wystąpienia (A) pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego oraz (B) prawdopodobieństwo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [Docherty 2021] [19]	34
Rysunek 8. Przeżycie wolne od zdarzeń w badaniu DELIVER w zależności od wieku pacjenta w chwili randomizacji, Vaduganathan 2022 [20]	37
Rysunek 9. Oszacowane częstości zdarzeń obrazujące wpływ wczesnego włączenia terapii za pomocą SGLT2i, MRA lub SGLT2i oraz MRA u pacjentów z podejrzeniem niewydolności serca* [Docherty 2025] [21]	41
Rysunek 10. Analiza przeżycia dotycząca (A) złożonego punktu końcowego obejmującego zgon sercowo-naczyniowy i hospitalizację z powodu HF, (B) hospitalizacji z powodu HF, (C) zgonu sercowo-naczyniowego, (D) zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów z de novo HF o etiologii niedokrwiennej [Severino 2025] [22]	44

15. Bibliografia

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Diaflix.
2. MZ. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907).
3. MZ., Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2023 poz. 2345).
4. AOTMiT, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0. 2016.
5. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024)*. Cochrane, 2024.
6. Ouzzani, M., et al., *Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews*. Syst Rev, 2016. **5**(1): p. 210.
7. McMurray, J.J.V., et al., *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. N Engl J Med, 2019. **381**(21): p. 1995-2008.
8. Nassif, M.E., et al., *Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial*. Circulation, 2019. **140**(18): p. 1463-1476.
9. Solomon, S.D., et al., *Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction*. N Engl J Med, 2022. **387**(12): p. 1089-1098.
10. Nassif, M.E., et al., *The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial*. Nat Med, 2021. **27**(11): p. 1954-1960.
11. McMurray, J.J.V., et al., *Effect of Dapagliflozin Versus Placebo on Symptoms and 6-Minute Walk Distance in Patients With Heart Failure: The DETERMINE Randomized Clinical Trials*. Circulation, 2024. **149**(11): p. 825-838.
12. Ambrosy, A.P., et al., *Baseline kidney function and the effects of dapagliflozin on health status in heart failure in DEFINE-HF and PRESERVED-HF*. ESC Heart Fail, 2025. **12**(3): p. 1676-1681.
13. Nassif, M.E., et al., *Dapagliflozin Improves Heart Failure Symptoms and Physical Limitations Across the Full Range of Ejection Fraction: Pooled Patient-Level Analysis From DEFINE-HF and PRESERVED-HF Trials*. Circ Heart Fail, 2023. **16**(7): p. e009837.
14. Bhatt, A.S., et al., *Effect of dapagliflozin on health status and quality of life across the spectrum of ejection fraction: Participant-level pooled analysis from the DAPA-HF and DELIVER trials*. Eur J Heart Fail, 2023. **25**(7): p. 981-988.
15. Jhund, P.S., et al., *Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER*. Nat Med, 2022. **28**(9): p. 1956-1964.
16. Yang, M., et al., *Dapagliflozin and quality of life measured using the EuroQol 5-dimension questionnaire in patients with heart failure with reduced and mildly reduced/preserved ejection fraction*. Eur J Heart Fail, 2024. **26**(7): p. 1524-1538.
17. Addo, B., et al., *Dapagliflozin in Heart Failure: A Comprehensive Meta-analysis on Functional Capacity, Symptoms, and Safety Outcomes*. Am J Cardiovasc Drugs, 2024. **24**(6): p. 753-773.

18. Soleimani, H., et al., *Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors drugs among heart failure patients: a systematic review and meta-analysis*. ESC Heart Fail, 2024. **11**(2): p. 637-648.
19. Docherty, K.F., et al., *Extrapolating Long-term Event-Free and Overall Survival With Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis of a Phase 3 Randomized Clinical Trial*. JAMA Cardiol, 2021. **6**(11): p. 1298-1305.
20. Vaduganathan, M., et al., *Estimated Long-Term Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure*. J Am Coll Cardiol, 2022. **80**(19): p. 1775-1784.
21. Docherty, K.F., et al., *Benefit of early initiation of disease-modifying therapy in community-based patients with suspected heart failure*. Eur Heart J, 2025.
22. Severino, P., et al., *Early in-hospital use of SGLT2i in heart failure patients with ischemic etiology*. Cardiovasc Drugs Ther, 2025.
23. Kosiborod, M.N., et al., *Effect of Dapagliflozin on Health Status in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction*. J Am Coll Cardiol, 2023. **81**(5): p. 460-473.
24. Vaduganathan, M., et al., *SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials*. Lancet, 2022. **400**(10354): p. 757-767.
25. Jhund, P.S., et al., *Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: an individual patient level meta-analysis*. Lancet, 2024. **404**(10458): p. 1119-1131.
26. AstraZeneca Pharma Poland Sp.z.o.o, *FORXIGA™ (dapagliflozyna) 5 mg – usunięcie wskazania do stosowania w cukrzycy typu 1*. 2021: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,.
27. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *EMA/465597/2017-Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)*. 2017: European Medicines Agency,.
28. AstraZeneca, *Forxiga (dapagliflozin) 5mg should no longer be used for the treatment of Type 1 Diabetes Mellitus (DPHC)*. 2021: European Medicines Agency,.
29. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *EMA/505062/2024 - Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)*. 2024: European Medicines Agency,.
30. SwissMedic, *Summary of the Risk Management Plan (RMP) for Forxiga® (dapagliflozin)*. 2024.
31. AstraZeneca, *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FARXIGA® (AstraZeneca, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FARXIGA®*.