

Dapagliflozyna (Forxiga[®]) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF > 40%

Analiza kliniczna

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
Słowa kluczowe.....	15
1 Cel analizy klinicznej.....	16
2 Analiza problemu decyzyjnego	17
2.1 Opis problemu zdrowotnego	17
2.1.1 Dane epidemiologiczne	17
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	18
3 Metody	21
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	21
3.1.1 Kryteria włączenia	21
3.1.2 Kryteria wykluczenia	22
3.2 Źródła danych.....	23
3.3 Strategie wyszukiwania badań	23
3.4 Selekcja informacji	26
3.5 Ocena wiarygodności badań	27
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	27
3.7 Analiza statystyczna	28
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	29
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	29
4.1.1 Lin 2022	29
4.1.2 Lou 2022	30
4.1.3 Ocena jakości opracowań wtórnych.....	30
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	32
4.2.1 Metody badań randomizowanych	34
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	36
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	37
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	39
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	41
4.2.6 Chorzy, którzy przerwali leczenie.....	43
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	44
5 Analiza skuteczności	45
5.1 Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej.....	51
5.2 Zgon niezależnie od przyczyny	56
5.3 Hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF.....	58

5.4	Hospitalizacja HF.....	61
5.5	Pilna wizyta HF	62
5.6	Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej.....	63
5.7	Złożony punkt końcowy dotyczący nerek	66
5.7.1	Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - definicja <i>post hoc</i> : utrzymujący się $\geq 50\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej.....	66
5.7.2	Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR: utrzymujący się $\geq 40\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej	70
5.7.3	Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR: nieutrzymujący się $\geq 40\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej ...	72
5.8	Zmiana eGFR w czasie	74
5.9	Jakość życia wg kwestionariusza KCCQ	75
6	Analiza bezpieczeństwa	80
6.1	Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	82
6.2	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	82
6.3	Zdarzenia niepożądane powodujące pominięcie dawki łącznie	83
6.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie.....	84
6.5	Poszczególne zdarzenia niepożądane	84
6.6	Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane	87
6.7	Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.....	95
6.8	Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia	102
7	Dodatkowe dowody naukowe	108
7.1	PRESERVED-HF	108
8	Analiza efektywności praktycznej	112
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	113
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 114	
9.2	Europejska Agencja Leków.....	114
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	116
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	116
10	Ograniczenia	118
11	Dyskusja.....	121
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań	126
13	Wnioski	132
14	Aneks	134
14.1	Definicje punktów końcowych w badaniu DELIVER	134
14.2	Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu PRESERVED-HF.....	139
14.3	Zestawienie punktów końcowych w badaniu PRESERVED-HF	142
14.4	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	143
14.5	Arkusze oceny wg skali Cochrane.....	144
14.6	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	146

14.7	Spis badań włączonych	151
14.8	Spis badań wykluczonych	154
14.9	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	158
14.10	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	161
Spis rysunków.....		163
Spis tabel		166
Bibliografia		169

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ACC/AHA	<i>American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines</i>
ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>)
AF	migotanie/trzepotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation/flutter</i>)
AFL	trzepotanie przedsionków (ang. <i>atrial flutter</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>)
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>B-type natriuretic peptide</i>)
CCB	blokery kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blockers</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
DAPA	dapagliflozyna
eGFR	współczynnik przesączenia kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HFmrEF	niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>)
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IRD	bezwzględna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate difference</i>)
IRR	względna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
LA	lewy przedsionek (ang. <i>left atrium</i>)
LV	lewa komora (ang. <i>left ventricular</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>Mean difference</i>).
MRA	agoniści receptora mineralokortykoidów (ang. <i>Mineralocorticoid Receptor Antagonists</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>Not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. <i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>)

NYHA	<i>New York Heart Association</i>
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLA	placebo
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
RCT	randomizowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WR	współczynnik zwycięstw (ang. <i>win ratio</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

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

W połączeniu ze wskazaniem już objętym refundacją, tj. przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%), **stosowanie dapagliflozyny będzie możliwe u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej lewej komory serca.**

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

Kryteria włączenia do badania DELIVER, a tym samym kryteria wnioskowanej populacji do refundacji, są zgodne z uniwersalnymi kryteriami diagnostycznymi (*European Society of Cardiology, ESC*) z 2021 roku.

Wyższe stężenie NT-proBNP (>300 pg/ml) związane jest z większym ryzykiem wystąpienia zgonu (NT-proBNP>300 pg/ml vs 125-300 pg/ml: 35,4% vs 16,2%),¹ a zatem **wnioskowana populacja obejmuje chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia.**

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia³ w marcu 2020 r., na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a zapadalność w Polsce szacuje się na 127 tys. nowych przypadków rocznie (dane na 2018 r.). Ponadto, w Polsce co roku umiera 142,4 tys. chorych na niewydolność serca, czyli więcej niż zgonów rocznie z powodu wszystkich nowotworów (około 100 tys. rocznie⁵). Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia (niezależnie od klasy NYHA) wynosi 59%.⁴ Dane opracowane przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia uznano za najbardziej wiarygodne dane epidemiologiczne w zakresie chorobowości i zapadalności na niewydolność serca w Polsce.

Liczba hospitalizacji w Polsce w 2018 r., zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia,⁴ wyniosła 278 897 (726 hospitalizacji na 100 tys. ludności). Najnowsze szacunki z 2020 roku wskazują, że pomimo pandemii i ograniczeń w dostępie do leczenia liczba hospitalizacji wzrosła i

wyniosła 293 tys. (765 hospitalizacji na 100 tys. ludności).⁶ Biorąc pod uwagę, że powyższe dane są najbardziej wiarygodne, można przyjąć, że liczba hospitalizacji na 100-pacjentolat w Polsce wynosi 23,6, przy uwzględnieniu liczby chorych na niewydolność serca na poziomie 1,242 mln chorych (dokładnie 1 242 129 chorych).

Z uwagi na brak innych refundowanych w Polsce technologii medycznych w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% w określonej populacji uznano, że odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny będzie kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów (tj. placebo), przy czym terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia (ang. „add-on”).

Metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia, przy uwzględnieniu że dapagliflozyna dodawana będzie jako do aktualnego leczenia).

Przy pomocy zastosowanych strategii poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych.

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

W celu uwzględnienia dodatkowych dowodów naukowych dla dapagliflozyny poszukiwano badań efektywności klinicznej u chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, bez względu na spełnienie pozostałych kryteriów określających analizowaną populację (w tym powiększenie lewego przedsionka lub przerost lewej komory oraz zdefiniowana wartość NT-proBNP), a także bez względu na analizowane punkty końcowe.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

Odnaleziono 2 opracowania wtórne, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: Lin 2022¹² oraz Lou 2022¹³.

W opracowaniu wtórnym Lin 2022¹² wykazano, że stosowanie leków z grup ARNI i ACEI lub inhibitorów SGLT2 (do których należy dapagliflozyna) związane jest z istotną statystycznie

redukcją ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, ale istotną statystycznie redukcję zdarzeń pogorszenia niewydolności serca (zdefiniowane jako nasilenie objawów przedmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca wymagające intensyfikacji leczenia) obserwowano jedynie dla inhibitorów SGLT2.

W opracowaniu wtórnym Lou 2022¹³ dowiedziono skuteczności klinicznej inhibitorów SGLT2 (w tym dapagliflozyny) w leczeniu chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową z cukrzycą lub bez w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca).

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do 2 stycznia 2023 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z ustabilizowaną niewydolnością serca (NYHA II-IV) oraz z frakcją wyrzutową lewej komory większą niż 40%, dowiedzioną strukturalną chorobą serca (przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) i podwyższonym poziomem peptydu natriuretycznego (NT-proBNP ≥ 300 pg/ml; w przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków NT-proBNP ≥ 600 pg/ml), spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

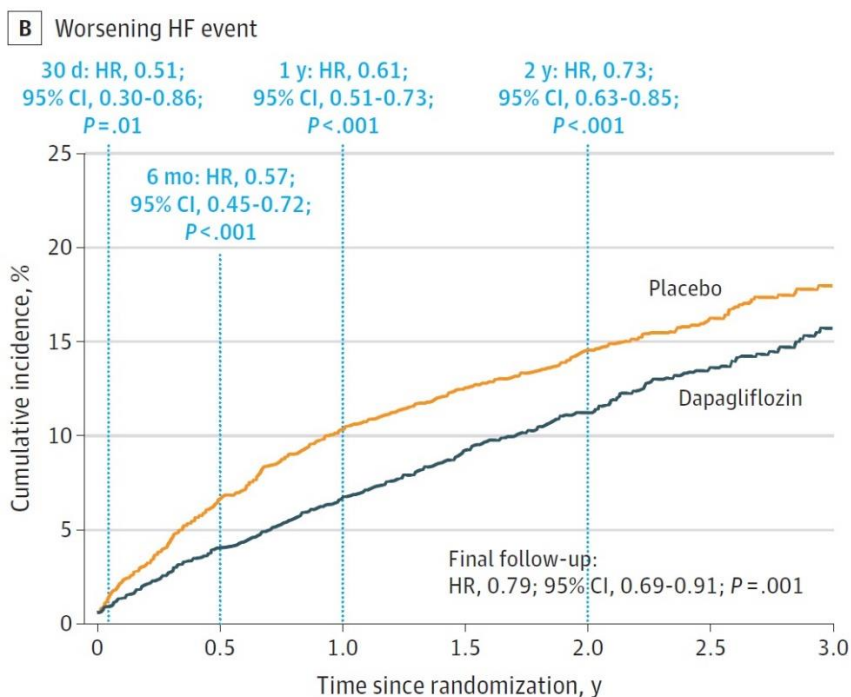
Badanie DELIVER to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia), charakteryzujące się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego zgodnie z oceną wg Cochrane.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu DELIVER jako badaniu przeprowadzonym w populacji w pełni zgodnej z analizowaną populacją. Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem, określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo. W badaniu oceniano skuteczność leczenia dapagliflozyny w oparciu o twarde punkty końcowe.

Analiza skuteczności na podstawie wyników populacji ITT badania DELIVER wykazała:

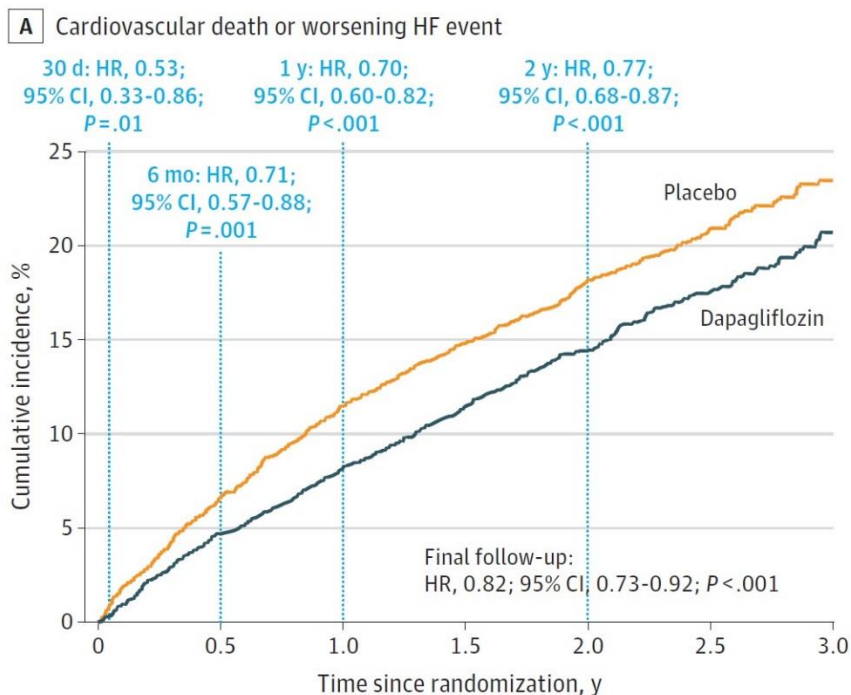
- **23% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca** (HR=0,77 [95%CI: 0,67; 0,89], $p < 0,05$);
 - hospitalizację z powodu niewydolności serca raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (OR=0,76 [95%CI: 0,65; 0,89], $p=0,0005$; RD=-0,03 [95%CI: -0,04; -0,01], $p=0,0005$; NNT_{2,3 roku}=36 [95%CI: 23; 82]);
 - czas do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla hospitalizacji z powodu HF wynosił 16 dni (HR=0,42 [95%CI: 0,18; 0,96], $p=0,04$). Różnica istotna statystycznie utrzymywała się od 16 dnia;
- **24% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka pilnej wizyty z powodu niewydolności serca**, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,76 [95%CI: 0,55; 1,07], $p=ns$);

- o **pilną wizytę z powodu niewydolności serca raportowano** z porównywalną częstością w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,76 [95%CI: 0,54; 1,08], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; 0,002], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na);
- **21% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca** (HR=0,79 [95%CI: 0,69; 0,91], p<0,001);
 - o hospitalizację z powodu HF lub pilną wizytę z powodu HF raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (OR=0,78 [95%CI: 0,68; 0,91], p=0,001; RD=-0,03 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,001; NNT_{2,3 roku}=37 [95%CI: 23; 91]);
 - o czas do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla pogorszenia niewydolności serca wynosił 16 dni (HR=0,45 [95%CI: 0,21; 0,96], p=0,04). Różnica istotna statystycznie utrzymywała się od 16 dnia (30 dni: HR=0,51 [0,30; 0,86], p=0,01; 1 rok: HR=0,61 [0,51; 0,73], p<0,001; 2 lata: HR=0,73 [0,63; 0,85], p<0,001);



- **18% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie pierwszego epizodu pogorszenia się niewydolności serca (hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca wymagająca leczenia dożylnego) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (HR=0,82 [95%CI: 0,73; 0,92], p<0,001);
 - o pierwszorzędowy złożony punkt końcowy raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (OR=0,81 [95%CI: 0,71; 0,92], p=0,001; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], p=0,001; NNT_{2,3 roku}=33 [95%CI: 20; 82]);

- o czas do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla pierwszorzędnego punktu końcowego (pogorszenie niewydolności serca lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej) wynosił 13 dni (HR=0,45 [95%CI: 0,20; 0,99], p=0,046), a różnica istotna statystycznie utrzymywała się od 15 dnia (30 dni: HR=0,53 [0,33; 0,86], p=0,01; 1 rok: HR=0,70 [0,60; 0,82], p<0,001; 2 lata: HR=0,77 [0,68; 0,87], p<0,001);



- **12% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej**, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,88 [95%CI:0,74; 1,05], p=ns);
 - o zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej raportowano z porównywalną częstością w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,88 [95%CI: 0,73; 1,05], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,004], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na);
- **6% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny**, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,94 [95%CI: 0,83; 2,07], p=ns);
 - o zgon niezależnie od przyczyny raportowano z porównywalną częstością w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,93 [95%CI: 0,82; 1,07], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na);

Ocena nerkowych punktów końcowych w badaniu DELIVER wykazała:

- porównywalne ryzyko wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego (utrzymujący się $\geq 50\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,49], p=ns);
 - o złożony punkt końcowy dotyczący nerek raportowano z porównywalną częstością w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,50], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na);

- poszczególne składowe złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek również występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach: $\geq 50\%$ spadek eGFR (OR=1,09 [95%CI: 0,78; 1,52], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na), schyłkowa niewydolność nerek (OR=0,70 [95%CI: 0,35; 1,39], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,002], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na), zgon z przyczyny nerkowej (OR=0,33 [95%CI: 0,03; 3,20], p=ns; RD=-0,0006 [95%CI: -0,002; 0,0006], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na);
- w grupie dapagliflozyny obserwowano początkowy (0-1 miesiąc terapii) ostry spadek eGFR, który był istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo (MD=-3,3 ml/min/1,73 m² [95%CI: -3,8; -2,7], p<0,001). Po tym czasie w okresie od 1 miesiąca do końca badania obserwowano istotnie statystycznie mniejszy spadek eGFR w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (MD=1,4 ml/min/1,73 m² [95%CI: 1,0; 1,8], p<0,001). W całym okresie trwania badania **stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnie statystycznie mniejszym spadkiem eGFR** (MD=0,5 ml/min/1,73 m² [95%CI: 0,1; 0,9], p=0,01).

W badaniu DELIVER przeprowadzono również ocenę pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego: pogorszenie niewydolności serca (hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej w podgrupach chorych, w tym u chorych z lub bez współistniejącej cukrzycy typu 2. **W badaniu wykazano redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w grupie dapagliflozyny o 17% u chorych z współistniejącą cukrzycą typu 2 (HR=0,83 [95%CI: 0,70; 0,97]) oraz o 19% u chorych bez współistniejącej cukrzycy typu 2 (HR=0,81 [95%CI: 0,68; 0,96]).**

Ponadto, zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 8 miesiącach wyniku kwestionariusza KCCQ TSS wskazywała na korzyść z leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo w odniesieniu do objawów niewydolności serca (WR=1,11 pkt [95%CI: 1,03; 1,21], p=0,009; skorygowana względem placebo średnia różnica między wartością początkową a uzyskaną po 8 miesiącach wśród chorych żywych: MD=2,4 pkt [95%CI: 1,5; 3,4], p<0,05). Podobne wyniki uzyskano dla kwestionariuszy KCCQ-Physical Limitation Score (MD=1,9 pkt [95%CI: 0,9; 3,0], p<0,001), KCCQ-Clinical Summary Score (MD=2,3 pkt [1,5; 3,2], p<0,001), KCCQ-Overall Summary Score (MD=2,1 pkt [95%CI: 1,3; 2,9], p<0,001).

Analiza bezpieczeństwa na podstawie wyników populacji oceny bezpieczeństwa badania DELIVER wykazała:

- porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,92 [95%CI: 0,84; 1,02], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,005], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na);
- porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=1,01 [95%CI: 0,81; 1,24], p=ns; RD=0,0003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na);
- istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do pominięcia dawki w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (OR=0,86 [95%CI: 0,75; 0,99], p=0,04; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,001], p=0,04; NNH_{2,3 roku}=na);

- porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,95 [95%CI: 0,83; 1,09], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na).

W wyniku wyszukiwania badań efektywności praktycznej nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniających stosowanie dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% (bez względu na obecność zmian strukturalnych w sercu i wartość NT-proBNP).

Wnioski

Wyniki zidentyfikowanego badania DELIVER jednoznacznie wykazują, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane jest z istotnie statystycznie mniejszym o 23% ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca, istotnie statystycznie mniejszym o 21% ryzykiem hospitalizacji lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca (złożony punkt końcowy), istotnie statystycznie mniejszym o 18% ryzykiem wystąpienia pogorszenia niewydolności serca (hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca) lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (złożony punkt końcowy). Oprócz redukcji ryzyka związanego z wystąpieniem typowo kardiologicznych punktów końcowych należy podkreślić, że w badaniu wykazano również redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny o 6%, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Co więcej, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z istotnie statystycznie mniejszą redukcją eGFR.

Korzystne efekty leczenia dapagliflozyną analizowanej populacji chorych można obserwować już po kilkunastu dniach terapii.

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2 i choroba ta występowała u prawie połowy chorych (45%) chorych z badania DELIVER, jednak dodatkowa analiza w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna jest równie skuteczna u chorych bez współistniejącej cukrzycy.

Dapagliflozyna ma ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2, przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, oraz dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, który został potwierdzony w populacji chorych z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową w badaniu DELIVER. Dapagliflozyna była dobrze tolerowana, a częstość zdarzeń niepożądanych była na poziomie grupy placebo.

Przyjęty schemat leczenia stosowany w przypadku niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową nie ma zastosowania u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową. W licznych badaniach klinicznych uwzględniających pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową nie wykazywano korzyści żadnej terapii w redukcji śmiertelności i chorobowości tej grupy. W związku z tym najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology, ESC*) z 2021 roku w populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową **podtrzymują jedynie zalecenia dotyczące stosowania leków moczopędnych w przypadku występowania objawów zastojów oraz terapii chorób współistniejących.**^{37,38,39} Dotychczas stosowane terapie ACEI/ARB, beta-adrenolitykami, MRA były stosowane w celu ograniczenia objawów i terapii chorób współistniejących, z powodu braku terapii dedykowanej do modyfikowania choroby.

Inhibitory SGLT2 zostały uwzględnione w wytycznych *American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines (ACC/AHA)* z 2022 roku (na podstawie wyników badania EMPEROR-Preserved⁴⁰ dla empagliflozyny), zgodnie z którymi u pacjentów z HFmrEF (niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową, ang. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*) i HFpEF (niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, ang. *heart failure with preserved ejection fraction*) stosowanie inhibitorów SGLT2 może być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.⁴¹ Wyniki badania DELIVER (włączone do niniejszego przeglądu, opublikowane po publikacji wytycznych ACC/AHA z 2022 roku) potwierdziły skuteczność inhibitorów SGLT-2 (dapagliflozyny) w populacji chorych z frakcją wyrzutową LVEF>40%, wykazując zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego uwzględniającego zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizację z powodu HF, zmniejszenie całkowitej liczby hospitalizacji i polepszenie jakości życia chorych wg kwestionariusza KCCQ. Wyniki dla dapagliflozyny były spójne niezależnie od poziomu LVEF.

Z uwagi na brak finansowania w Polsce substancji czynnych o udowodnionej skuteczności w leczeniu chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, **dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w wymiarze klinicznym.** W kontekście najwyższej w Europie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca na 100 tys. mieszkańców i ponad dwukrotnie częstszych hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż średnia europejska - 616 hospitalizacji w Polsce (według najnowszych danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia z marca 2020 r. - 726 hospitalizacji⁴²) w porównaniu do średniej europejskiej na poziomie 220 na 100 tys.,⁴³ dapagliflozyna przez 23% redukcję częstości hospitalizacji u chorych z frakcją wyrzutową LVEF>40% **stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną również w wymiarze ekonomicznym.** Wprowadzenie finansowania dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% zapewni dostęp do terapii o udowodnionej na twardych punktach końcowych wysokiej skuteczności oraz może stanowić podstawowy element terapii farmakologicznej w analizowanej populacji chorych.

Rozszerzenie wskazania refundacyjnego o chorych z frakcją wyrzutową powyżej 40% umożliwi uzyskanie udowodnionych korzyści klinicznych chorym z niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej serca.

Słowa kluczowe

dapagliflozyna, Forxiga, niewydolność serca, łagodnie obniżona lub zachowana frakcja wyrzutowa, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

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

W połączeniu ze wskazaniem już objętym refundacją, tj. przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$), **stosowanie dapagliflozyny będzie możliwe u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej lewej komory serca.**

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

Kryteria włączenia do badania DELIVER, a tym samym kryteria wnioskowanej populacji do refundacji, są zgodne z uniwersalnymi kryteriami diagnostycznymi (*European Society of Cardiology, ESC*) z 2021 roku.

Wyższe stężenie NT-proBNP (>300 pg/ml) związane jest z większym ryzykiem wystąpienia zgonu (NT-proBNP>300 pg/ml vs 125-300 pg/ml: 35,4% vs 16,2%),¹ a zatem **wnioskowana populacja obejmuje chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia.**

Jako komparator dla dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych wybrano kontynuację dotychczas stosowanej terapii standardowej. Terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████), Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED], Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA
Interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, [REDACTED])*
Komparator (C)	kontynuacja dotychczas stosowanej terapii standardowej (placebo)
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • zgon niezależnie od przyczyny, • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, • hospitalizacja z powodu niewydolności serca; • pilna wizyta z powodu niewydolności serca; • jakość życia, ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • poważne zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • zdarzenia niepożądane powodujące pominięcie dawki/zmianę dawkowania, • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, • poszczególne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

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

2.1 Opis problemu zdrowotnego

2.1.1 Dane epidemiologiczne

Niewydolność serca jest chorobą występującą w polskim społeczeństwie coraz częściej, a umieralność nią spowodowana rośnie. Tendencje są odwrotne w porównaniu z ogółem

chorób krążenia, w tym niedokrwienną chorobą serca czy chorobami naczyń mózgowych. Niekorzystnym trendem epidemiologicznym HF towarzyszy niska świadomość społeczna choroby, zarówno objawów, jak i konsekwencji zdrowotnych.²

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych chorobowość rejestrowana dla rozpoznania z grupy „Niewydolność serca” (przewlekła, kody ICD-10 I50, I50.0, I50.1, I50.9) w 2020 roku wynosiła 741 550, co w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców dało 1 937,93.³ Zapadalność rejestrowana dla rozpoznania z grupy „Niewydolność serca” w 2020 roku wyniosła 117 612 przypadków w Polsce. Natomiast współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności wyniósł 307,36.³

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia⁴ w marcu 2020 r., na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a zapadalność w Polsce szacuje się na 127 tys. nowych przypadków rocznie (dane na 2018 r.). Ponadto, w Polsce co roku umiera 142,4 tys. chorych na niewydolność serca, czyli więcej niż zgonów rocznie z powodu wszystkich nowotworów (około 100 tys. rocznie⁵). Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia (niezależnie od klasy NYHA) wynosi 59%.⁴ Dane opracowane przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia uznano za najbardziej wiarygodne dane epidemiologiczne w zakresie chorobowości i zapadalności na niewydolność serca w Polsce.

Liczba hospitalizacji w Polsce w 2018 r., zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia,⁴ wyniosła 278 897 (726 hospitalizacji na 100 tys. ludności). Najnowsze szacunki z 2020 roku wskazują, że pomimo pandemii i ograniczeń w dostępie do leczenia liczba hospitalizacji wzrosła i wyniosła 293 tys. (765 hospitalizacji na 100 tys. ludności).⁶ Biorąc pod uwagę, że powyższe dane są najbardziej wiarygodne, można przyjąć, że liczba hospitalizacji na 100-pacjento-lat w Polsce wynosi 23,6, przy uwzględnieniu liczby chorych na niewydolność serca na poziomie 1,242 mln chorych (dokładnie 1 242 129 chorych).

Szczegółowy opis dostępnych danych epidemiologicznych oraz danych dotyczących obciążenia chorobą (w tym liczby hospitalizacji oraz kosztów leczenia niewydolności serca) przedstawiono w osobnym dokumencie (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Aktualnie dapagliflozyna (Forxiga®) jest refundowana w Polsce w następujących wskazaniach:

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

3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
-wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;

- Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów;
- Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m², albuminurią ≥ 200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.⁷

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych⁷ obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej niewydolności serca dostępne są leki należące do następujących grup limitowych:

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

- cyleksetyl kandesartanu + hydrochlorotiazyd,
- losartan,
- losartan + amlodypina,
- losartan + hydrochlorotiazyd,
- telmisartan,
- telmisartan + amlodypina,
- telmisartan + hydrochlorotiazyd,
- walsartan,
- walsartan + hydrochlorotiazyd.
- niektóre leki należące do grupy 40.0. Leki beta-adrenolityczne:
 - karwedilol (poziom odpłatności - 30%),
 - nebiwolol (poziom odpłatności - ryczałt),
 - bisoprolol (poziom odpłatności - ryczałt).

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu niewydolności serca, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie dapagliflozyny jako terapii typu add-on do istniejącego schematu leczenia (do kontynuacji dotychczasowej terapii).

Biorąc pod uwagę, zawężenie kryteriów w zakresie populacji, w ramach wyszukiwania badań oceniających efektywność praktyczną, założono rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% (bez względu na obecność zmian strukturalnych w sercu i wartość NT-proBNP). Podobnie, w celu uwzględnienia dodatkowych dowodów naukowych dla dapagliflozyny poszukiwano badań efektywności klinicznej u chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, bez względu na spełnienie pozostałych kryteriów określających analizowaną populację (w tym powiększenie lewego przedsionka lub przerost lewej komory oraz zdefiniowana wartość NT-proBNP), a także bez względu na analizowane punkty końcowe.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:¹

- dorośli chorzy z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca (ang. *left ventricular*, LV) lub powiększeniem lewego przedsionka (ang. *left atrium*, LA) i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków [ang. *atrial fibrillation/flutter*, AF]) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA;

Interwencja:

- dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, dodawana do dotychczasowej terapii;

Komparatory:

- kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej;

Punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności:

- pierwszorzędowy (główny) punkt końcowy - punkt końcowy klinicznie istotny w leczeniu niewydolności serca lub złożony punkt końcowy uwzględniający istotne klinicznie punkty końcowe:
 - zgon niezależnie od przyczyny,
 - zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej,

¹ W ramach wyszukiwania badań oceniających efektywność praktyczną założono rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% (bez względu na obecność zmian strukturalnych w sercu i wartość NT-proBNP).

- hospitalizacja z powodu niewydolności serca,
- pilna wizyta z powodu niewydolności serca,
- nerkowe punkty końcowe,
- jakość życia;

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca w analizowanej populacji chorych. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.

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

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),

- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska,
- badania, w których liczebność populacji była mniejsza niż 20,
- nieadekwatny cel badania,
- badania przeprowadzone w populacji chorych innej niż wskazana, w kryteriach włączenia lub badania, w której na podstawie dostępnymi informacjami niemożliwe było określenie populacji chorych (np. brak informacji dotyczących populacji chorych lub typu niewydolności serca).

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 2 stycznia 2023 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 2 stycznia 2023 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 2 stycznia 2023 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 2 stycznia 2023 r.,

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 02 stycznia 2023 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the*

Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną dapagliflozyny zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano również ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 02.01.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Heart failure [mh]	143 097
#2	Heart failure [tw]	245 668
#3	Cardiac failure [tw]	12 813
#4	#1 OR #2 OR #3	254 402
#5	preserved [tw]	122 901
#6	mildly [tw] AND reduced [tw]	4 458
#7	#5 OR #6	127 047
#8	#4 AND #7	10 906
#9	Dapagliflozin [nm]	1 287
#10	dapagliflozin [tw]	2 386
#11	forxiga [tw] OR farxiga [tw]	53
#12	xigduo [tw]	10
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	2 390
#14	#8 AND #13	96

Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 02.01.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'Heart failure' /exp	626,263
#2	'Heart failure'	500,286
#3	'cardiac failure'	29,442
#4	#1 OR #2 OR #3	699,926
#5	'preserved'	173,279
#6	'mildly' AND 'reduced'	7,102
#7	#5 OR #6	179,806
#8	#4 AND #7	28,482
#9	'dapagliflozin' /exp	6,775
#10	'dapagliflozin'	7,088
#11	forxiga OR farxiga	259
#12	xigduo	44
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	7,095

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#14	#8 AND #13	346
#15	#14 AND [embase]/lim	336

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 02.01.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	10 671
#2	'Heart failure'	44 590
#3	'Cardiac failure'	20 101
#4	#1 OR #2 OR #3	47 399
#5	'preserved'	7 950
#6	'mildly' AND 'reduced'	747
#7	#5 OR #6	8 626
#8	#4 AND #7	2 255
#9	dapagliflozin	1 651
#10	forxiga OR farxiga	113
#11	xigduo	5
#12	#9 OR #10 OR #11	1 656
#13	#8 AND #12	53
#14	#13 in Cochrane Reviews	3
#15	#13 in Cochrane Trials	50

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 02.01.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	dapagliflozin	17
#2	forxiga or farxiga	2
#3	xigduo	0
#4	#1 OR #2 OR #3	17

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (■■■■).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu skali Jadad⁸ oraz COCHRANE,⁹ a opracowania wtórne przy użyciu skali AMSTAR 2 (patrz rozdz. 14.2, 14.5, 14.6).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 14.9 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■■■■) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),

- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniu klinicznym DELIVER włączonym do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. W przypadku analizy jakości życia wykorzystano współczynnik zwycięstw (ang. *win ratio*, WR), czyli liczba „zwycięzców” podzielona przez liczbę „przegranych”.¹⁰¹¹

Do oceny danych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD, ang. *Mean difference*).

Analizę liczby zdarzeń przeprowadzono z wykorzystaniem bezwzględnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate difference*, IRD) oraz względnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate ratio*, IRR). Wartości te wyznaczono zgodnie z następującymi wzorami:

$$IRD = \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Int}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Int}}} - \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Komp}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Komp}}}$$

$$IRR = \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Int}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Int}}} / \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Komp}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Komp}}}$$

Dla powyższych miar wyznaczono 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel wersja 2209. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.1.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 2 stycznia 2023 r. oraz strony wybranych agencji oceny technologii medycznych z data odcięcia 02 listopada 2022 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (co najmniej 2 autorów, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach, strategia wyszukiwania badań).

Strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 3.3.

W bazach przeszukiwanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 31 publikacji, spośród których 2 spełniły kryteria włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 14.8.). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Spis publikacji wykluczonych przedstawiono w rozdz. 14.7. Spis publikacji wykluczonych przedstawiono w rozdz. 14.8.

4.1.1 Lin 2022

Celem badania Lin 2022¹² było porównanie efektów leczenia różnych opcji terapeutycznych stosowanych u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w bazach *PubMed*, *ClinicalTrials* i *Cochrane Central Register* z datą odcięcia do dnia 30 maja 2022 r. oraz meta-analizę wyników badań. Poszukiwano badań randomizowanych, opublikowanych w języku angielskim, przeprowadzonych w populacji chorych z niewydolnością serca z LVEF $\geq 40\%$, w których badano stosowanie leków doustnych w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia. Włączono badania, w których oceniano zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacje z powodu niewydolności serca lub pogorszenie niewydolności serca (zdefiniowane jako nasilenie objawów przedmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca wymagające intensyfikacji leczenia).

Do opracowania włączono 15 badań, z których jedno spełnia kryteria włączenia do niniejszego raportu (publikacja Solomon 2022, opisująca badanie DELIVER: DAPA vs PLA). Interwencje w pozostałych badaniach obejmowały stosowanie: propranololu, kandesartanu, chinaprilu, perindoprilu, digoksyny, irbesartanu, ramiprilu, sakubitrylu/walsartanu, spironolaktonu, karwedilolu, vericiguatu i empagliflozyny. W opracowaniu Lin 2022

przedstawiono wyniki badania DELIVER, dotyczące zgonu niezależnie od przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji HF oraz hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF. Zaprezentowane wyniki są spójne z tymi uwzględnionymi w rozdziale 5.

W opracowaniu wtórnym Lin 2022 wykazano, że stosowanie leków z grup ARNI i ACEI lub inhibitorów SGLT2 (do których należy dapagliflozyna) związane jest z istotną statystycznie redukcją ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, ale istotną statystycznie redukcję zdarzeń pogorszenia niewydolności serca (zdefiniowane jako nasilenie objawów przedmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca wymagające intensyfikacji leczenia) obserwowano jedynie dla inhibitorów SGLT2.

4.1.2 Lou 2022

Celem opracowania wtórnego Lou 2022¹³ była ocena skuteczności stosowania inhibitorów SGLT2 w populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową.

W opracowaniu przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w bazach PubMed, Embase oraz Cochrane, z datą odcięcia do września 2022 r. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych, opublikowanych w języku angielskim, w których porównywano stosowanie inhibitora SGLT2 oraz innej opcji terapeutycznej, nie będącej inhibitorem SGLT2, w populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Włączono badania, w których oceniano złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizację z powodu niewydolności serca lub zgon z dowolnej przyczyny.

Do opracowania włączono 7 badań, w których uczestniczyło łącznie 11 604 chorych, leczonych inhibitorami SGLT2: dapagliflozyną, empagliflozyną, ertugliflozyną lub sotagliflozyną. Komparatorem we wszystkich włączonych badaniach było placebo. Tylko jedno z włączonych badań spełniało kryteria włączenia do niniejszego raportu i zostało włączone w jego dalszej części - badanie DELIVER. Przedstawione w badaniu Lou 2022 wyniki badania DELIVER są spójne z tymi zaprezentowanymi w rozdz. 5.

W opracowaniu wtórnym Lou 2022 dowiedziono skuteczności klinicznej inhibitorów SGLT2 w leczeniu chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową z cukrzycą lub bez w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca).

4.1.3 Ocena jakości opracowań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badanie wtórne oceniono między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Włączony do analizy przegląd systematyczny Lin 2022 charakteryzował się krytycznie niską jakością w skali AMSTAR 2. Zidentyfikowano 2 słabe punkty w krytycznych domenach (domena dotycząca uzasadnienia wykluczenia poszczególnych badań oraz uwzględnienia

ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu) oraz 3 słabe punkty w domenach niekrytycznych.

W przypadku opracowania wtórnego Lou 2022, jakość badania oceniono jako niską z uwagi na słaby punkt w krytycznej domenie, dotyczącej uzasadnienia wykluczenia poszczególnych badań) oraz 3 słabe punkty w niekrytycznych domenach.

Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 6. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Lin 2022	Lou 2022
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	tak	tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	nie	tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	nie	tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak	nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	tak	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Lin 2022	Lou 2022
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak
Ogólna ocena	krytycznie niska	niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Przy pomocy zastosowanych strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych (patrz rozdz. 0) oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono poniżej (Rys. 1).

Do 2 stycznia 2023 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu analizowanej populacji chorych, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne: DELIVER (11 publikacji pełnotekstowych).

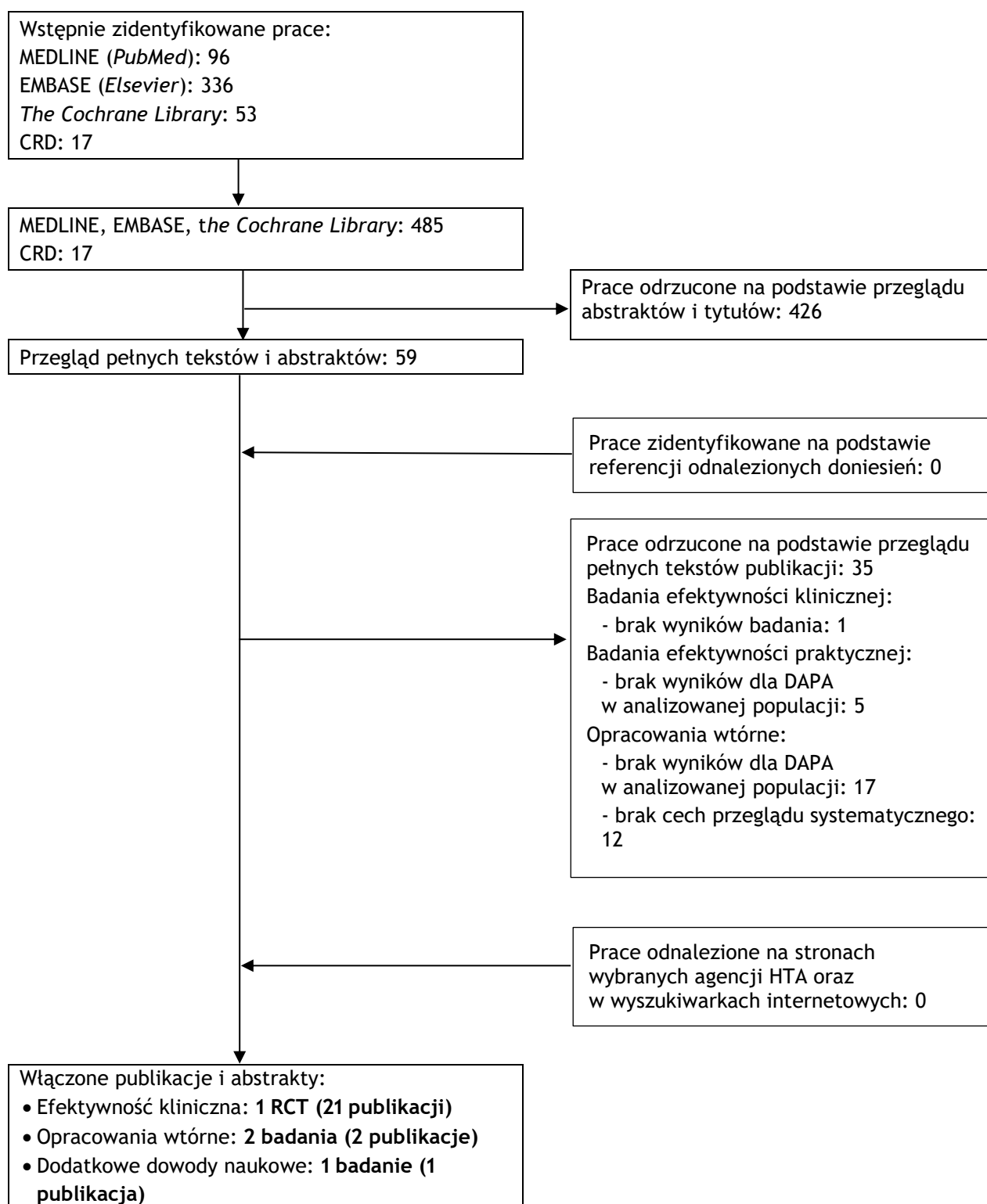
W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano badanie PRESERVED-HF.¹⁴ Badanie to nie zostało włączone do części właściwej przeglądu z uwagi na brak spełnienia kryteriów włączenia w zakresie definicji populacji docelowej. Nie wszyscy chorzy włączeni do badania PRESERVED-HF mieli powiększenie lewego przedsionka (LA) lub przerost lewej komory (LV). Dodatkowo do badania włączono chorych z NT-proBNP ≥ 225 pg/ml lub BNP ≥ 75 pg/ml (w przypadku chorych z migotaniem przedsionków NT-proBNP ≥ 375 pg/ml lub BNP ≥ 100 pg/ml). Z uwagi na różnice w definicji populacji, wyniki badania PRESERVED-HF przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów naukowych dotyczących populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją lewej komory (HFpEF).

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.6.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.8.

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dapagliflozyny (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny - badanie DELIVER: DAPA (+ terapia podstawowa) vs PLA (+ terapia podstawowa).

Badanie DELIVER¹⁵ było międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem randomizowanym i zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. W badaniu oceniano skuteczność leczenia w oparciu o twarde punkty końcowe.

Celem badania DELIVER była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny (w skojarzeniu z terapią standardową) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z terapią standardową) w populacji chorych z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory >40%.

Mediana okresu obserwacji w badaniu była równa 2,3 roku (przedział międzykwartylowy: 1,7; 2,8).

Pacjentów randomizowano do grup dapagliflozyny w dawce 10 mg/d lub placebo. Chorzy byli stratyfikowani pod względem współwystępowania cukrzycy typu 2 (stwierdzona cukrzyca typu 2, tzn. ustalona diagnoza lub poziom hemoglobiny glikowanej $\geq 6,5\%$ w momencie włączenia do badania). Analizowane interwencje były dodawane do terapii standardowej, w tym leczenia cukrzycy i nadciśnienia.

Do badania włączono 6 263 chorych, w tym 3 131 chorych randomizowanych do grupy dapagliflozyny (DAPA) i 3 132 chorych randomizowanych do grupy placebo (PLA). Zarówno w grupie DAPA, jak i PLA, 5 chorych nie otrzymało analozowanej interwencji (odpowiednio dapagliflozyny i placebo).

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Charakterystykę badania włączonego do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 7. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
DAPA vs PLA							
DELIVER	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	353 ośrodków w 20 krajach, w tym w Polsce	6 263, w tym: DAPA: 3 131; PLA: 3 132.	mediana okresu obserwacji 2,3 roku (przedział międzykwartylowy: 1,7; 2,8)	chorzy w wieku ≥ 40 lat z ustabilizowaną niewydolnością serca, z cukrzycą typu 2 lub bez oraz z: - LVEF>40%, - dowiedzioną strukturalną chorobą serca, - podwyższonym poziomem peptydu natriuretycznego.	<ul style="list-style-type: none"> DAPA (10 mg raz dziennie): 3 131; PLA (raz dziennie): 3 132

Tab. 8. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
DAPA vs PLA						
DELIVER	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez AstraZeneca.	Tak*	H: <i>superiority</i>	Tak

* ocena skuteczności - populacja ITT; ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.⁸ oraz zgodnie ze skalą Cochrane.⁹

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie DELIVER charakteryzowało się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad).

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania DELIVER włączonego do analizy charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.^{8,16}

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
DELIVER	2*	2	1	5	IIA

*randomizacja blokowa, stratyfikowana; interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej.

Tab. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.⁹

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

*szczegółowy dotyczący kryteriów (definicji) umieszczono w aneksie 14.1.

Legenda patrz aneks 14.5.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania DELIVER włączonego do analizy.

Tab. 11. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
DELIVER	<ul style="list-style-type: none"> możliwość wyrażenia świadomej zgody na piśmie; mężczyźni i kobiety w wieku 40 lat i powyżej; udokumentowana diagnoza objawowej niewydolności serca [klasa II-IV wg <i>New York Heart Association (NYHA)</i>] podczas włączenia, historia typowych objawów przedmiotowych/podmiotowych niewydolności serca ≥ 6 tygodni przed włączeniem przy obecności przynajmniej przerywanej potrzeby leczenia diuretykami (wymagane powtarzane, przerywane dawkowanie); frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $> 40\%$ i dowody strukturalnej choroby serca (tj. przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) udokumentowane w ostatnim badaniu echokardiograficznym, i/lub rezonansu magnetycznego serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem. W przypadku pacjentów z wcześniejszymi ostrymi zdarzeniami sercowymi lub procedurami mogącymi zmniejszać LVEF np. zdefiniowanymi w kryteriach wykluczenia, wymagane jest przeprowadzenie oceny kwalifikacyjnej za pomocą obrazowania przynajmniej 12 tygodni po procedurze/zdarzeniu. Choroba strukturalna serca można być zdefiniowana następująco: <ul style="list-style-type: none"> powiększenie lewego przedsionka oraz obecność przynajmniej 1 z poniższych: szerokość lewego przedsionka (średnica) $\geq 3,8$ cm lub długość lewego przedsionka $\geq 5,0$ cm, lub powierzchnia lewego przedsionka ≥ 20cm, lub objętość lewego przedsionka ≥ 55mL lub wskaźnik objętości ≥ 29mL/m; przerost lewej komory przy grubości przegrody lub ściany tylnej $\geq 1,1$ cm; 	<ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie inhibitorów SGLT2 w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub wcześniejsza nietolerancja inhibitorów SGLT2; cukrzyca typu I; eGFR < 25 mL/min/1,73 m² (wzór CKD-EPI) podczas pierwszej wizyty; ciśnienie skurczowe < 95 mmHg podczas dwóch kolejnych pomiarów w 5-minutowych przerwach na pierwszej lub drugiej wizycie; ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg w przypadku braku leczenia ≥ 3 lekami obniżającymi ciśnienie lub ≥ 180 mmHg niezależnie od leczenia, podczas dwóch kolejnych pomiarów w 5-minutowych przerwach na pierwszej lub drugiej wizycie; zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznicza bolesna, rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe), ablacja trzepotania/migotania przedsionków, naprawa/wymiana zastawki w ciągu 12 tygodni przed włączeniem. Przed włączeniem pacjenci o powyższej charakterystyce, muszą przejść kwalifikacyjne badanie echokardiograficzne i/lub badanie rezonansem magnetycznym serca co najmniej 12 tygodni po wydarzeniu; planowana rewaskularyzacja wieńcowa, ablacja trzepotania/migotania przedsionków i naprawa/wymiana zastawki; udar lub przemijający napad niedokrwienny w ciągu 12 tygodni przed włączeniem; prawdopodobne inne lub współistniejące diagnozy, które w opinii badacza mogłyby odpowiadać za objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca u pacjenta (np. niedokrwistość, niedoczynność tarczycy); wskaźnik masy ciała (BMI) > 50 kg/m²;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • NT-pro BNP ≥ 300 pg/ml podczas pierwszej wizyty u pacjentów bez obecnego migotania/trzepotania przedsionków. W przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków podczas pierwszej wizyty NT-pro BNP musi wynosić ≥ 600 pg/ml; • pacjenci ambulatoryjni lub hospitalizowani; nie mogą być w trakcie dożylnego leczenia niewydolności serca (łącznie z diuretykami) przez przynajmniej 12 godzin przed włączeniem i 24 godziny przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie płucne Grupy 1 Światowej Organizacji Zdrowia, przewlekła zatorowość płucna, ciężka choroba płuc, w tym POChP (tj. wymagająca tlenu w warunkach domowych, długotrwałego stosowania nebulizatora lub długotrwałej doustnej steroidoterapii lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP wymagającego wspomaganie oddychania w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem); • przebyty przeszczep serca lub złożona wrodzona wada serca. Planowana terapia resynchronizująca; • niewydolność serca spowodowana którymkolwiek z poniższych czynników: rozpoznana kardiomiopatia naciekająca (np. amyloidoza, sarkoidoza, chłoniak, włóknienie endomiokardialne), czynne zapalenie mięśnia sercowego, zaciskające zapalenie osierdzia, tamponada serca, rozpoznana genetyczna kardiomiopatia przerostowa lub kardiomiopatia przerostowa zwężająca, arytmogenna kardiomiopatia/dysplazja prawej komory lub nieskorygowana pierwotna choroba zastawkowa; • oczekiwana długość życia poniżej 2 lat z powodu dowolnej choroby o charakterze innym niż sercowo-naczyniowy w oparciu o ocenę kliniczną badacza; • brak możliwości zrozumienia i/lub przestrzegania przez pacjenta zasad dotyczących stosowania leków, procedur i/lub obserwacji w oparciu o opinię badacza LUB jakiejkolwiek warunki mogące doprowadzić do nieukończenia przez pacjenta badania w opinii badacza; • sktywna choroba nowotworowa wymagająca leczenia (z wyjątkiem podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego nowotworu skóry); • ostra lub przewlekła choroba wątroby z ciężkim uszkodzeniem jej funkcji (np. wodobrzusze, żylaki przetyku, koagulopatia); • kobiety mogące zajść w ciążę (tj. niepoddane chemicznej lub operacyjnej sterylizacji lub po menopauzie), które nie chcą

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>stosować medycznie zaakceptowanej formy antykoncepcji uznanej przez badacza za skuteczną LUB z pozytywnym wynikiem testu ciążowego w momencie randomizacji LUB kobiety karmiące piersią;</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaangażowanie w proces planowania i/lub prowadzenia badania (dotyczy zarówno pracowników firmy AstraZeneca, jak i ośrodka badawczego; • wcześniejsza randomizacja w trwającym obecnie badaniu; • udział w innym badaniu klinicznym z produktem lub wyrobem leczniczym w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem.

Kryteria włączenia i wykluczenia na podstawie załącznika do publikacji głównej badania DELIVER.

NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*); eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*).

4.2.4 Charakterystyka populacji

Celem badania DELIVER była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny (w skojarzeniu z terapią standardową) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z terapią standardową) w populacji chorych z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory >40%.

Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 40 lat z ustabilizowaną niewydolnością serca, z cukrzycą typu 2 lub bez oraz z:

- frakcją wyrzutową lewej komory większą niż 40%,
- dowiedzioną strukturalną chorobą serca,
- podwyższonym poziomem peptydu natriuretycznego.

Pacjenci, którzy mieli poprzednią frakcję wyrzutową lewej komory wynoszącą 40% lub mniej, kwalifikowali się pod warunkiem, że mieli frakcję wyrzutową większą niż 40% w momencie rejestracji.

Pacjenci mogli zostać włączeni do badania albo jako pacjenci ambulatoryjni, albo podczas hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Średnia wieku pacjentów w grupie dapagliflozyny wyniosła 71,8 roku, a w grupie placebo - 71,5 roku. Mężczyźni stanowili w badaniu większość: odpowiednio 56,4% i 55,8% w grupach dapagliflozyny i placebo.

Proces randomizacji w badaniu DELIVER był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej włączonego badania klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Populacja w badaniu DELIVER jest spójna z populacją opisaną analizowanym wskazaniem.

Tab. 12. Charakterystyka pacjentów w badaniu DELIVER (populacja całkowita).

Charakterystyka	DAPA 10 mg (n=3131)	Placebo (n=3132)
Średni wiek, w latach	71,8±9,6	71,5±9,5
Kobiety	1364 (43,6)	1383 (44,2)
Rasa^a:		
Biała	2214 (70,7)	2225 (71,0)
Żółta	630 (20,1)	644 (20,6)
Czarna	81 (2,6)	78 (2,5)
Inna	206 (6,6)	185 (5,9)
Historia choroby		
Wcześniejsza hospitalizacja z powodu HF	1270 (40,6)	1269 (40,5)
Cukrzyca typu 2	1401 (44,7)	1405 (44,9)
Migotanie/trzepotanie przedsionków	1758 (56,1)	1794 (57,3)
Początkowe EKG z AF/AFL	1327 (42,4)	1317 (42,1)
Średni eGFR, mL/min/1,73 m ²	61±19	61±19
eGFR <60 mL/min/1,73 m ²	1516 (48,4)	1554 (49,6)
Klasa czynnościowa NYHA:		
II	2314 (73,9)	2399 (76,6)
III	807 (25,8)	724 (23,1)
IV	10 (0,3)	8 (0,3)
Średnia LVEF, %	54,0±8,6	54,3±8,9
Grupa LVEF:		
≤49%	1067 (34,1)	1049 (33,5)
50-59%	1133 (36,2)	1123 (35,9)
≥60%	931 (29,7)	960 (30,7)

Charakterystyka	DAPA 10 mg (n=3131)	Placebo (n=3132)
Wcześniejsza LVEF ≤40%	572 (18,3)	579 (18,5)
Mediana NT-proBNP (IQR), pg/mL:		
Pacjenci bez AF/AFL	729 (472, 1299)	704 (467, 1265)
Pacjenci z AF/AFL	1408 (956, 2256)	1387 (965,5, 2180,5)
KCCQ-TSS ^b	70±23	70±22
Leczenie niewydolności serca		
Diuretyki pętlowe	2403 (76,7)	2408 (76,9)
ACEi	1144 (36,5)	1151 (36,7)
ARB	1133 (36,2)	1139 (36,4)
Sakubitryl-walsartan	165 (5,3)	136 (4,3)
Beta-blokery	2592 (82,8)	2585 (82,5)
MRA	1340 (42,8)	1327 (42,4)

Wartość ± oznacza średnią ± SD. Odsetki mogą nie sumować się do 100 ze względu na zaokrąglenia. Wszystkie dane przedstawiono jako n (%) o ile nie określono inaczej;

^aRaportowane przez badaczy; ^bDostępne dla 2903 pacjentów w grupie DAPA oraz 2892 pacjentów w grupie PLA;

AF - migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*), AFL - trzepotanie przedsionków (ang. *atrial flutter*); eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*); IQR - przedział międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); KCCQ-TSS - *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptom score*; ACEi - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); ARB - antagoniści receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*); MRA - agoniści receptora mineralokortykoidów (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*).

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu DELIVER włączonym do niniejszego opracowania.

Wszystkie potencjalne pogorszenia niewydolności serca i wszystkie zgony były oceniane zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami (patrz aneks 14.1) przez niezależną komisję ds. zdarzeń klinicznych, której członkowie nie znali przydziału do grup próbnych.

Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
DELIVER	<ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: pogorszenie HF (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; 	<ul style="list-style-type: none"> • całkowita liczba zdarzeń pogorszenia niewydolności serca lub zgonów sercowo-naczyniowych, • zmiana od wartości wyjściowej w całkowitej punktacji objawów w kwestionariuszu <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> (KCCQ) w 8. miesiącu, • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • zgon z jakiegokolwiek przyczyny; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia dapagliflozyną lub placebo • wybrane inne zdarzenia niepożądane.

KCCQ - *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (wyniki w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na mniej objawów i ograniczenia fizyczne).

4.2.6 Chorzy, którzy przerwali leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu DELIVER.

Tab. 14. Liczby chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu DELIVER.

Grupa	Populacja ITT, N	Chorzy, którzy otrzymali leczenie, n (%)	Chorzy, którzy nie otrzymali leczenia, n (%)	Przerwane leczenie, n (%)	Niepełna obserwacja pod kątem pierwszorzędowego punktu końcowego, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)
DAPA	3 131	3 126 (99,8)	5 (0,2)	444 (14,2)	29 (0,9)	2 (0,1)	0 (0,0)
PLA	3 132	3 127 (99,8)	5 (0,2)	442 (14,1)	23 (0,7)	1 (<0,1)	1 (<0,1)

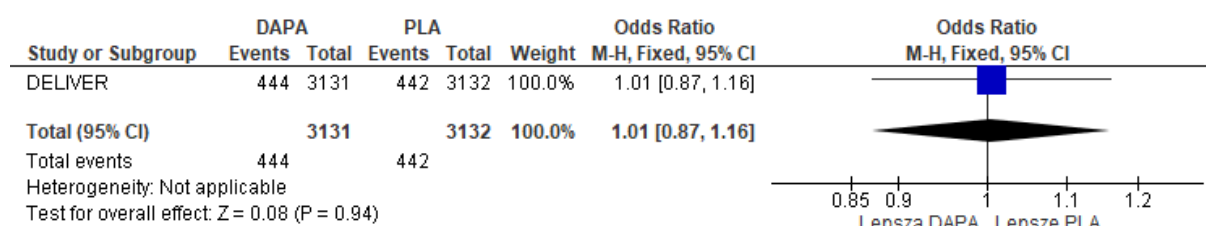
*5 chorych nie rozpoczęło leczenia DAPA; **3 chorych nie rozpoczęło leczenia.

Analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu DELIVER (OR=1,01 [95%CI: 0,87; 1,16], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na).

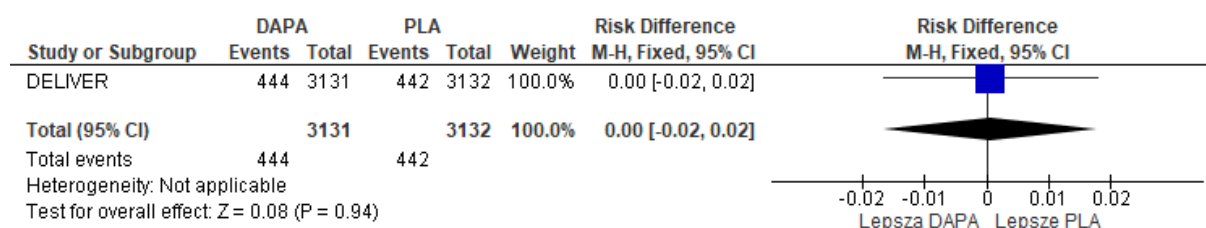
Tab. 15. Badanie DELIVER: DAPA VS PLA. Chorzy, którzy przerwali leczenie.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
DELIVER	3 126/ 3 127	1,01 [0,87; 1,16]	ns	0,001 [-0,02; 0,02]	ns	na

Rys. 2. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu DELIVER (OR).



Rys. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu DELIVER (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia zakończonych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w populacji dorosłych chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%.

Wyszukiwania przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „dapagliflozin and heart failure”.

Tab. 16. Wyniki przeglądu badań dostępnych na [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) - data ostatniego przeszukania: 03.01.2023 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT03619213	Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure. (DELIVER)	Badanie DELIVER włączone do opracowania
NCT03030235	Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure (PRESERVED-HF)	Badanie PRESERVED-HF włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych
NCT03877224	International, Multicentre, Parallel-group, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Effect of Dapagliflozin on Exercise Capacity in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction	Badanie nieopublikowane DETERMINE-preserved*
NCT04730947	Dapagliflozin (DAPA) Effects in HFpEF	Brak opublikowanych wyników badania

* badanie opisane w dyskusji.

Tab. 17. Wyniki przeglądu dostępnych na [Clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu) - data ostatniego przeszukania: 03.01.2023 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2018-000802-46	An International, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Reducing CV Death or Worsening Heart Failure in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF).	Badanie DELIVER włączone do opracowania
2018-003441-42	An International, Multicentre, Parallel-group, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the effect of Dapagliflozin on Exercise Capacity in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction (HFpEF)	Badanie nieopublikowane DETERMINE-preserved*

* badanie opisane w dyskusji.

5 Analiza skuteczności

Ocenę skuteczności dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca w analizowanej populacji chorych przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - DELIVER.

W analizie skuteczności uwzględniono następujące punkty końcowe:

- złożony punkt końcowy: pogorszenie HF (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej;
- hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF (złożony punkt końcowy);
- hospitalizacja z powodu HF;
- pilna wizyta z powodu HF;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-TSS od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach;
- złożony punkt końcowy dotyczący nerek;
- zmiana eGFR w czasie;
- zgon niezależnie od przyczyny.

W analizie skuteczności nie uwzględniono analizy wrażliwości badania DELIVER, w której wyniki badania cenzorowano w momencie wystąpienia COVID-19 u poszczególnych chorych (wyniki przedstawione w suplemencie publikacji Solomon 2022¹⁵).

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono na danych 6 263 pacjentów poddanych randomizacji w badaniu DELIVER, przedstawionych w publikacjach: Solomon 2022¹⁵, Vaduganathan 2022¹⁷, Kosiborod 2022¹⁸ oraz McCausland 2022¹⁹.

W ramach analizy skuteczności nie analizowano wyników w wybranych subpopulacjach chorych przedstawionych w publikacji Solomon 2022¹⁵ (subpopulacja chorych z LVEF<60%) oraz w pozostałych publikacjach z badania DELIVER włączonych do niniejszego opracowania (patrz rozdz. 14.7). Nie przedstawiono także oszacowań średniego przeżycia wolnego od zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego w różnych grupach wiekowych, zaprezentowanych w publikacji Vaduganathan 2022b.²⁰

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Tab. 18. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	DAPA (N=3 131)		PLA (N=3 132)		DAPA vs PLA	
	Wartość	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	Wartość	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	HR [95%CI]	P
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF* lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, n (%)	512 (16,4)	7,8	610 (19,5)	9,6	0,82 [0,73; 0,92]^	<0,001
Hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF, n (%)	368 (11,8)	5,6	455 (14,5)	7,2	0,79 [0,69; 0,91]^^	<0,001 ¹⁷
Hospitalizacja HF, n (%)	329 (10,5)	5,0	418 (13,3)	6,5	0,77 [0,67; 0,89]^^^	<0,05
Pilna wizyta HF, n (%)	60 (1,9)	0,9	78 (2,5)	1,1	0,76 [0,55; 1,07]	ns
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, n (%)	231 (7,4)	3,3	261 (8,3)	3,8	0,88 [0,74; 1,05]	ns
Drugorzędowe punkty końcowe						
Łączna liczba zdarzeń pogorszenia HF lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych	815	11,8	1057	15,3	IRR=0,77 [0,67; 0,89]	<0,001
Zgon niezależnie od przyczyny, n (%)	497 (15,9)	7,2	526 (16,8)	7,6	0,94 [0,83; 1,07]	ns
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek: zgon z przyczyny nerkowej, schyłkowa niewydolność nerek, ≥50% spadek eGFR, n (%) §	79 (2,5)	1,2	73 (2,3)	1,1	1,08 [0,79; 1,49]	ns
≥50% spadek eGFR, n (%)	74 (2,4)	1,1	68 (2,2)	1,0	1,09 [0,78; 1,51]	ns
Schyłkowa niewydolność nerek, n (%)	14 (0,4)	0,2	20 (0,6)	0,3	0,70 [0,35; 1,38]	ns
Zgon z przyczyny nerkowej, n (%)	1 (0,03)	na	3 (0,1)	na	na	na
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (nieutrzymujący się spadek eGFR) §						

Punkt końcowy	DAPA (N=3 131)		PLA (N=3 132)		DAPA vs PLA	
	Wartość	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	Wartość	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	HR [95%CI]	P
≥40% spadek eGFR	203 (6,5)	3,1	154 (4,9)	2,3	1,33 [1,08; 1,64]	<0,05
≥50% spadek eGFR	79 (2,5)	1,2	73 (2,3)	1,1	1,08 [0,79; 1,49]	ns
≥57% spadek eGFR	39 (1,2)	0,6	43 (1,4)	0,6	0,90 [0,59; 1,39]	ns
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (utrzymujący się spadek eGFR) §						
≥40% spadek eGFR	32 (1,0)	0,5	30 (1,0)	0,4	1,06 [0,65; 1,75]	ns
≥50% spadek eGFR	12 (0,4)	0,2	13 (0,4)	0,2	0,92 [0,42; 2,01]	ns
≥57% spadek eGFR	7 (0,2)	0,1	9 (0,3)	0,1	0,77 [0,29; 2,07]	ns
Zmiana eGFR w czasie §						
Zmiana eGFR (0-1 mies.), ml/min/1,73 m ² [95%CI]	-3,7 [-4,0; 3,3]	-	-0,4 [-0,8; 0]	-	MD=-3,3 [-3,8; -2,7]	<0,001
Zmiana eGFR (1-36 mies.), ml/min/1,73 m ² [95%CI]	0 [-0,2; 0,3]	-	-1,4 [-1,7; -1,1]	-	MD=1,4 [1,0; 1,8]	<0,001
Zmiana eGFR (0-36 mies.), ml/min/1,73 m ² [95%CI]	-1,0 [-1,3; -0,8]	-	-1,5 [-1,8; -1,2]	-	MD=0,5 [0,1; 0,9]	0,01
Jakość życia - wynik kwestionariusza KCCQ TSS						
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach#	-	-	-	-	WR=1,11 [1,03; 1,21]	0,009
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach u chorych żywych, średnia (SD)#	-	-	-	-	MD=2,4 [1,5; 3,4]	na
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Total Symptom Score od wartości	-	-	-	-	2,4 [1,5; 3,3]	<0,001

Punkt końcowy	DAPA (N=3 131)		PLA (N=3 132)		DAPA vs PLA	
	Wartość	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	Wartość	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	HR [95%CI]	P
wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach##						
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Physical Limitation Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach##	-	-	-	-	1,9 [0,9; 3,0]	<0,001
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Clinical Summary Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach##	-	-	-	-	2,3 [1,5; 3,2]	<0,001
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Overall Summary Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach##	-	-	-	-	2,1 [1,3; 2,9]	<0,001
Jakość życia - wynik kwestionariusza KCCQ-Total Symptom Score##						
Poprawa o co najmniej 5 punktów	51%		48%		OR=1,16 [1,03; 1,30]	<0,05
Poprawa o co najmniej 10 punktów	41%		38%		OR=1,15 [1,02; 1,30]	<0,05
Poprawa o co najmniej 15 punktów	31%		29%		OR=1,12 [0,99; 1,28]	ns
Pogorszenie o co najmniej 5 punktów	21%		26%		OR=0,76 [0,66; 0,88]	<0,05
Jakość życia - wynik kwestionariusza KCCQ-Physical Limitation Score##						
Poprawa o co najmniej 5 punktów	46%		42%		1,20 [1,06; 1,35]	<0,05

Punkt końcowy	DAPA (N=3 131)		PLA (N=3 132)		DAPA vs PLA	
	Wartość	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	Wartość	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	HR [95%CI]	P
Poprawa o co najmniej 10 punktów	37%		32%		1,24 [1,09; 1,41]	<0,05
Poprawa o co najmniej 15 punktów	28%		25%		1,19 [1,03; 1,36]	<0,05
Pogorszenie o co najmniej 5 punktów	26%		28%		0,94 [0,82; 1,08]	ns
Jakość życia - wynik kwestionariusza KCCQ-Clinical Summary Score##						
Poprawa o co najmniej 5 punktów	51%		47%		1,17 [1,04; 1,31]	<0,05
Poprawa o co najmniej 10 punktów	39%		35%		1,20 [1,06; 1,36]	<0,05
Poprawa o co najmniej 15 punktów	29%		26%		1,15 [1,01; 1,31]	<0,05
Pogorszenie o co najmniej 5 punktów	21%		26%		0,75 [0,65; 0,86]	<0,05
Jakość życia - wynik kwestionariusza KCCQ-Overall Summary Score##						
Poprawa o co najmniej 5 punktów	52%		49%		1,12 [0,99; 1,26]	<0,05
Poprawa o co najmniej 10 punktów	40%		36%		1,16 [1,03; 1,31]	<0,05
Poprawa o co najmniej 15 punktów	28%		25%		1,19 [1,04; 1,36]	<0,05
Pogorszenie o co najmniej 5 punktów	21%		25%		0,78 [0,68; 0,90]	<0,05

KCCQ-TSS - *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptom score*; * nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca; WR - współczynnik zwycięstw (ang. *win ratio*); ^ czas do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla pierwszorzędowego punktu końcowego (pogorszenie niewydolności serca lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej) wynosił 13 dni (HR=0,45 [95%CI: 0,20; 0,99], p=0,046), a różnica istotna statystycznie utrzymywała się od 15 dnia (30 dni: HR=0,53 [0,33; 0,86], p=0,01; 1 rok: HR=0,70 [0,60; 0,82], p<0,001; 2 lata: HR=0,77 [0,68; 0,87], p<0,001)¹⁷; ^^ czas do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla pogorszenia niewydolności serca wynosił 16 dni (HR=0,45 [95%CI: 0,21; 0,96], p=0,04), różnica

istotna statystycznie utrzymywała się od 16 dnia (30 dni: HR=0,51 [0,30; 0,86], p=0,01; 1 rok: HR=0,61 [0,51; 0,73], p<0,001; 2 lata: HR=0,73 [0,63; 0,85], p<0,001)¹⁷; ^^ czas do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla hospitalizacji z powodu HF wynosił 16 dni (HR=0,42 [95%CI: 0,18; 0,96], p=0,04), różnica istotna statystycznie utrzymywała się od 16 dnia¹⁷; \$ dla N=3 131 w obydwu grupach; # wyniki na podstawie Solomon 2022¹⁵; ## wyniki na podstawie Kosiborod 2022¹⁸.

5.1 Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej

Analiza skuteczności wykazała 18% redukcję ryzyka występowania pogorszenia niewydolności serca (zdefiniowanego jako hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca) lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=0,82 [95%CI: 0,73; 0,92], $p<0,001$) dla mediany okresu obserwacji 2,3 roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (OR=0,81 [95%CI: 0,71; 0,92], $p=0,001$; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], $p=0,001$; NNT_{2,3 roku}=33 [95%CI: 20; 82]).

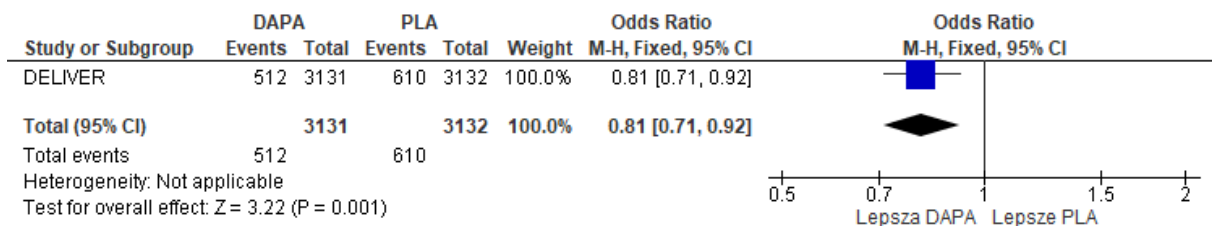
Czas do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla pierwszorzędowego punktu końcowego (pogorszenie niewydolności serca lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej) wynosił 13 dni (HR=0,45 [95%CI: 0,20; 0,99], $p=0,046$), a różnica istotna statystycznie utrzymywała się od 15 dnia (30 dni: HR=0,53 [0,33; 0,86], $p=0,01$; 1 rok: HR=0,70 [0,60; 0,82], $p<0,001$; 2 lata: HR=0,77 [0,68; 0,87], $p<0,001$).¹⁷

Tab. 19. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej.

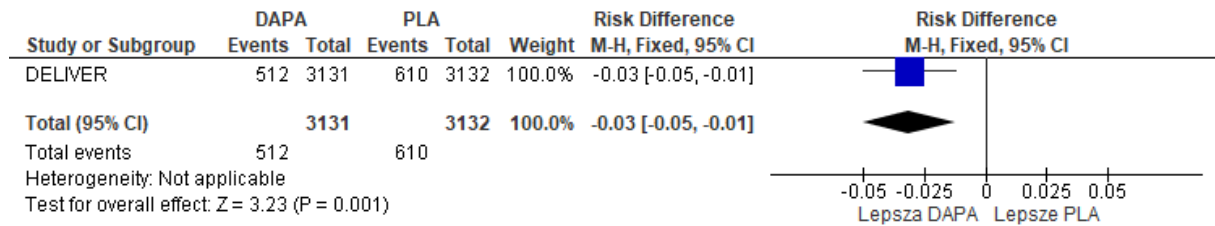
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej*	3131/3132	0,82 [0,73; 0,92] $p<0,001$	0,81 [0,71; 0,92]	0,001	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,001	33 [20; 82]
Analiza w różnych punktach czasowych							
30 dni	HR=0,53 [0,33; 0,86], $p=0,01$						
1 rok	HR=0,70 [0,60; 0,82], $p<0,001$						
2 lata	HR=0,77 [0,68; 0,87], $p<0,001$						

* dla mediany okresu obserwacji 2,3 roku.

Rys. 4. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (OR).

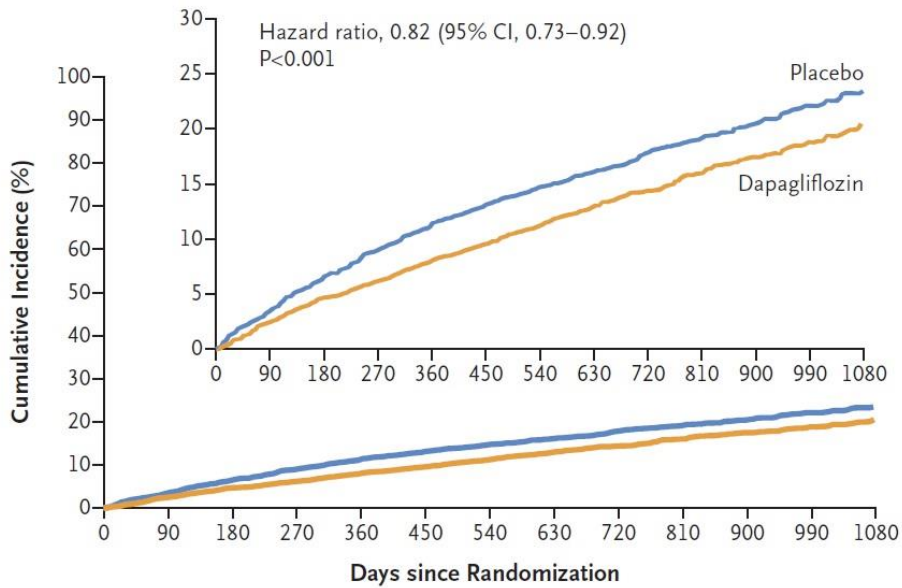


Rys. 5. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (RD).



Rys. 6. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR).⁹

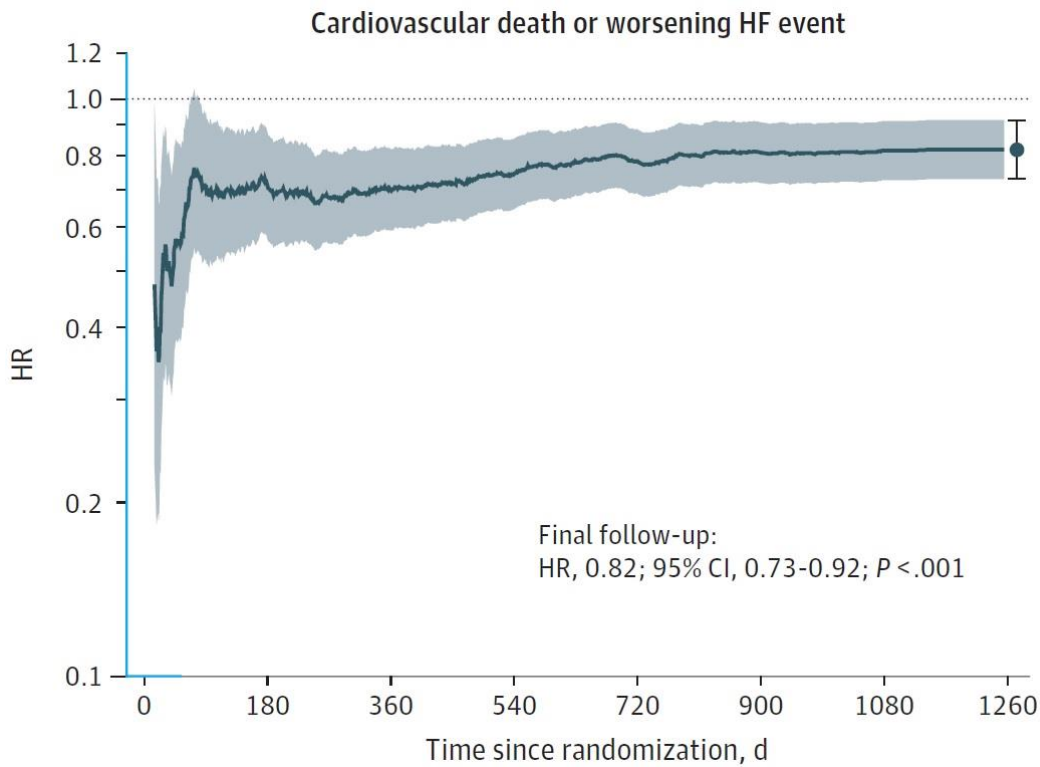
A Primary Outcome



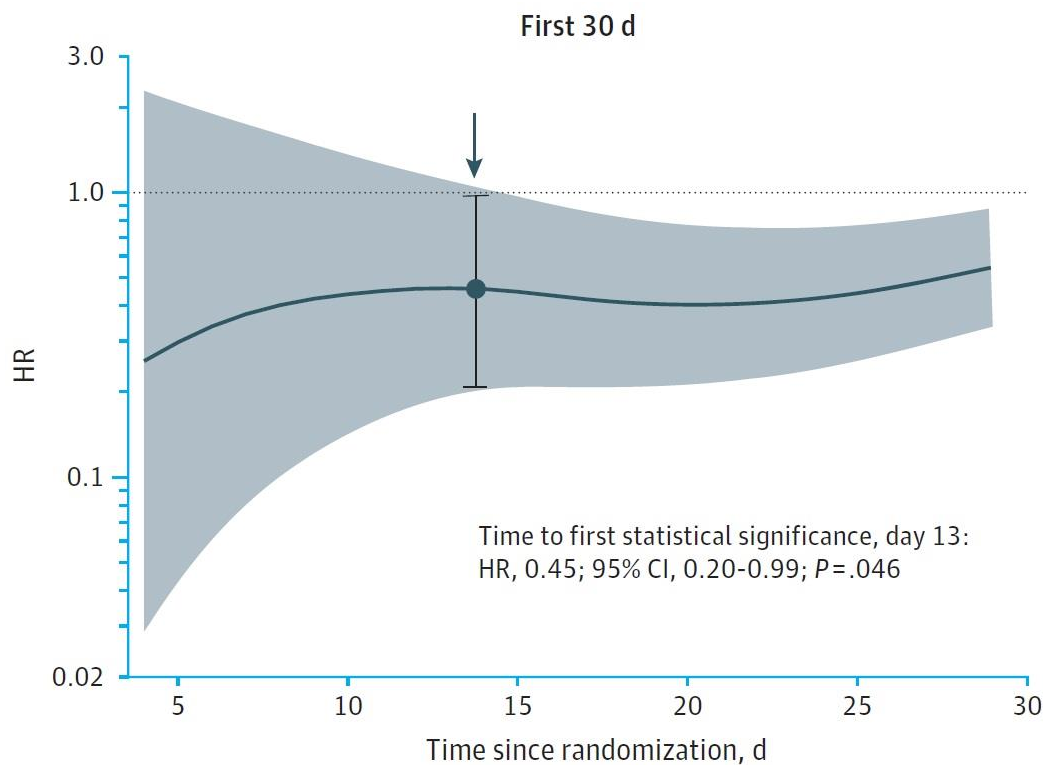
No. at Risk

Placebo	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383
Dapagliflozin	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389

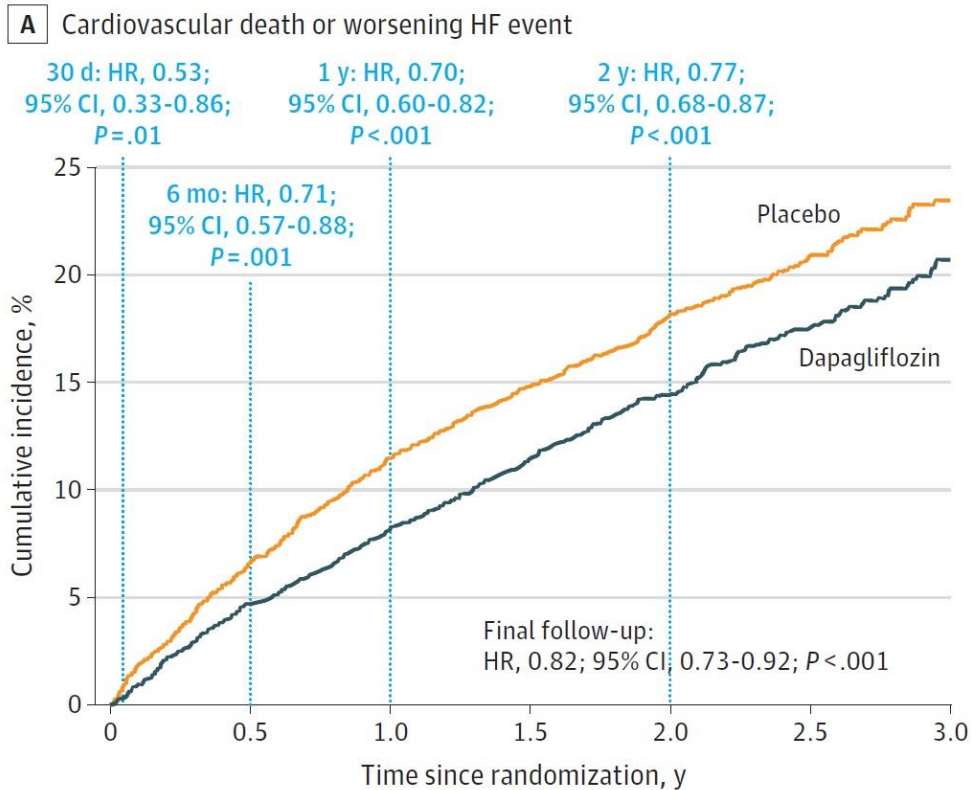
Rys. 7. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR).¹⁷



Rys. 8. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Czas do osiągnięcia istotności statystycznej dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR).¹⁷

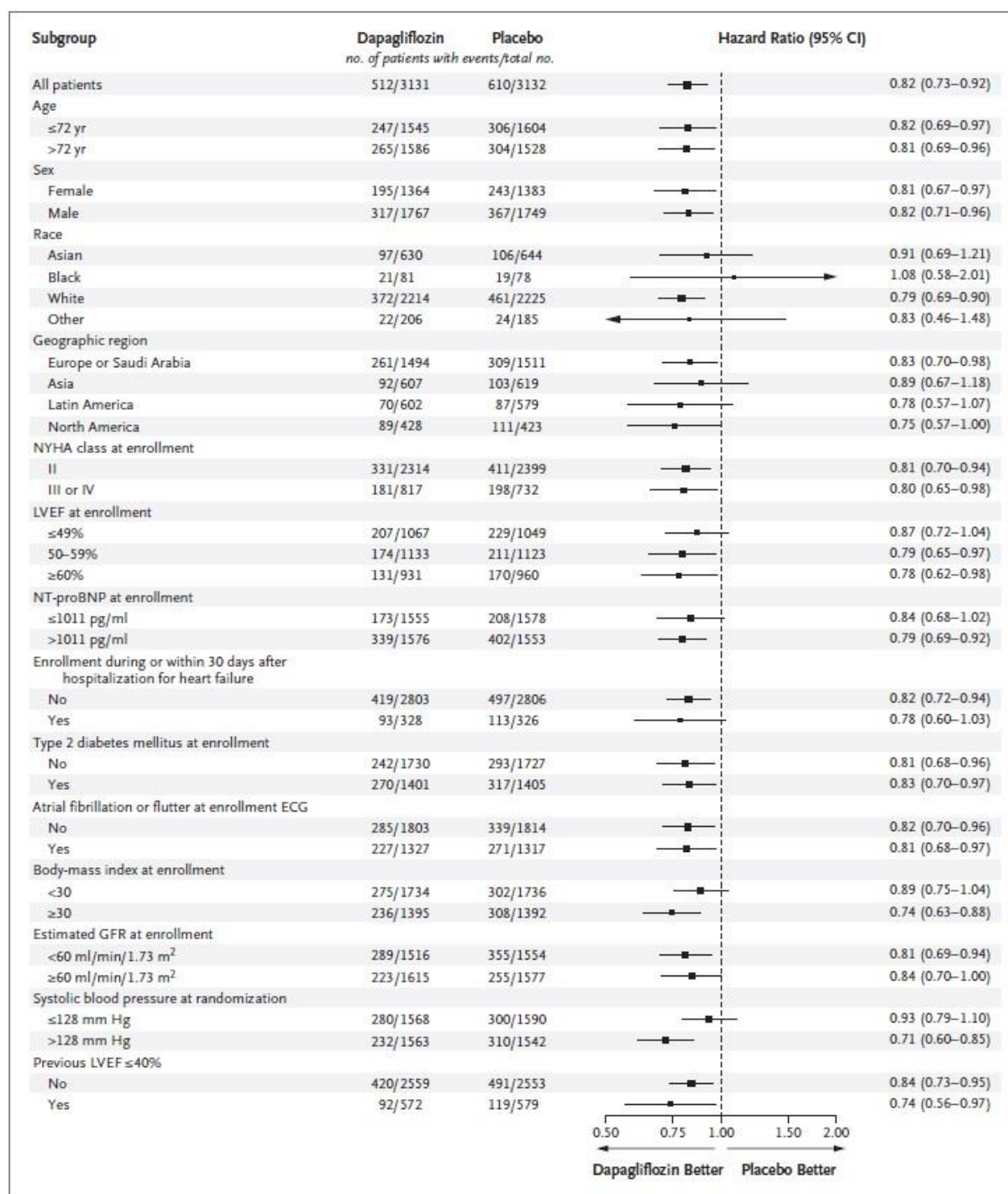


Rys. 9. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR) w różnych punktach czasowych.¹⁷



W badaniu DELIVER przeprowadzono ocenę pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej również w podgrupach chorych w zależności od m. in. wieku (≤ 72 lat, > 72 lat), płci (kobieta, mężczyzna), klasy NYHA (II, III lub IV), LVEF ($\leq 49\%$, $50-59\%$, $\geq 60\%$) czy współwystępowania cukrzycy typu 2 (tak, nie) (patrz wykres poniżej).

Wpływ dapagliflozyny na pierwszorzędowy punkt końcowy był spójny we wszystkich predefiniowanych podgrupach chorych (patrz wykres poniżej).

Rys. 10. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, analiza podgrup - badanie DELIVER (HR).⁹

Jeden pacjent z grupy placebo, z NYHA I na początku badania, nie został włączony do analizy klasy NYHA.

Pogorszenie niewydolności serca lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń pogorszenia HF lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
Pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	7,8	9,6	-0,02 [-0,10; 0,06]	p=ns	0,81 [0,32; 2,09)	p=ns

*założenie o rozkładzie normalnym

Liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz pierwszych i nawracających epizodów pogorszenia niewydolności serca - analiza liczby zdarzeń

Liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz pierwszych i nawracających epizodów pogorszenia niewydolności serca była mniejsza w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (0,77 [95%CI: 0,67; 0,89], $p<0,001$; wynik z publikacji z badania DELIVER¹⁵).

Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]**	P**
	DAPA	PLA				
Liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz pierwszych i nawracających epizodów pogorszenia HF	11,8	15,3	-0,04 [-0,14; 0,07]	p=ns	0,77 [0,67; 0,89]	<0,001

*założenie o rozkładzie normalnym; ** dane z publikacji z badania DELIVER¹⁵.

5.2 Zgon niezależnie od przyczyny

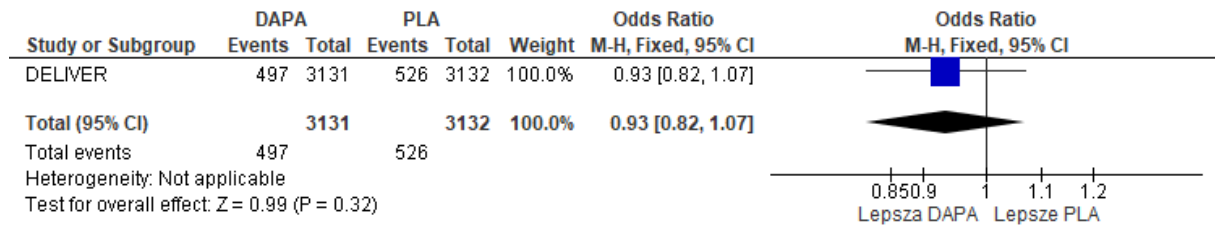
Analiza skuteczności wykazała 6% redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,94 [95%CI: 0,83; 2,07], $p=ns$).

Występowanie zgonu niezależnie od przyczyny raportowano z porównywalną częstością w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,93 [95%CI: 0,82; 1,07], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], $p=ns$; NNT_{2,3 roku}=na).

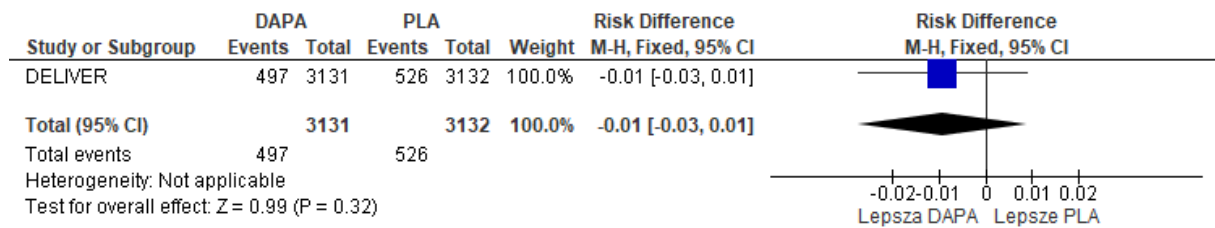
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon niezależnie od przyczyny	3131/3132	0,94 [0,83; 1,07] $p=ns$	0,93 [0,82; 1,07]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (OR).

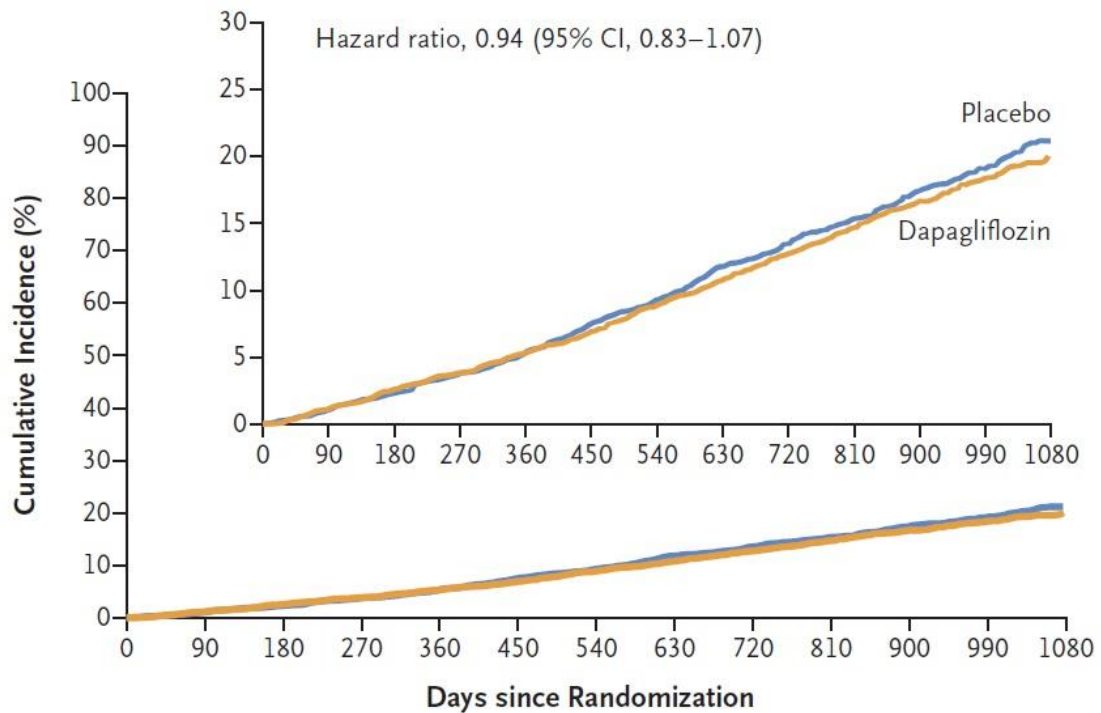


Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (RD).



Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR).⁹

D Death from Any Cause



No. at Risk

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

Zgon niezależnie od przyczyny - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej zgonów niezależnie od przyczyny na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny- analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
Zgon niezależnie od przyczyny	7,2	7,6	-0,004 [-0,08; 0,07]	p=ns	0,95 [0,34; 2,63]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

5.3 Hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF

Analiza skuteczności wykazała 21% redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=0,79 [95%CI: 0,69; 0,91], p<0,001) dla mediany okresu obserwacji 2,3 roku.

Występowanie hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (OR=0,78 [95%CI: 0,68; 0,91], p=0,001; RD=-0,03 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,001; NNT_{2,3 roku}=37 [95%CI: 23; 91]).

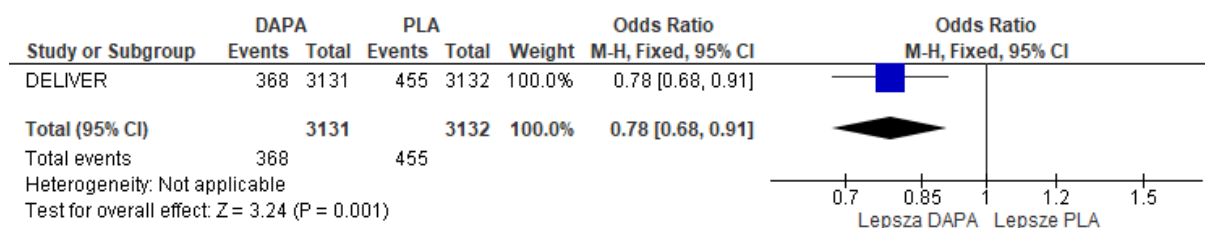
Czas do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla pogorszenia niewydolności serca wynosił 16 dni (HR=0,45 [95%CI: 0,21; 0,96], p=0,04). Różnica istotna statystycznie utrzymywała się od 16 dnia (30 dni: HR=0,51 [0,30; 0,86], p=0,01; 1 rok: HR=0,61 [0,51; 0,73], p<0,001; 2 lata: HR=0,73 [0,63; 0,85], p<0,001).¹⁷

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF.

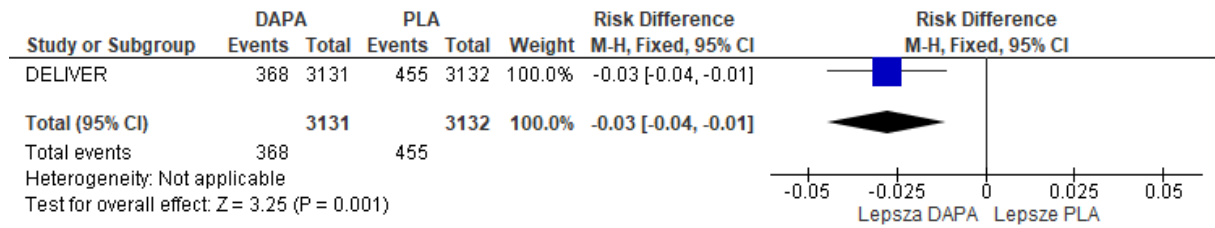
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF*	3131/3132	0,79 [0,69; 0,91] p<0,05	0,78 [0,68; 0,91]	0,001	-0,03 [-0,04; -0,01]	0,001	37 [23; 91]
Analiza w różnych punktach czasowych							
30 dni	HR=0,51 [0,30; 0,86], p=0,01						
1 rok	HR=0,61 [0,51; 0,73], p<0,001						
2 lata	HR=0,73 [0,63; 0,85], p<0,001						

* dla mediany okresu obserwacji 2,3 roku.

Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF (OR).

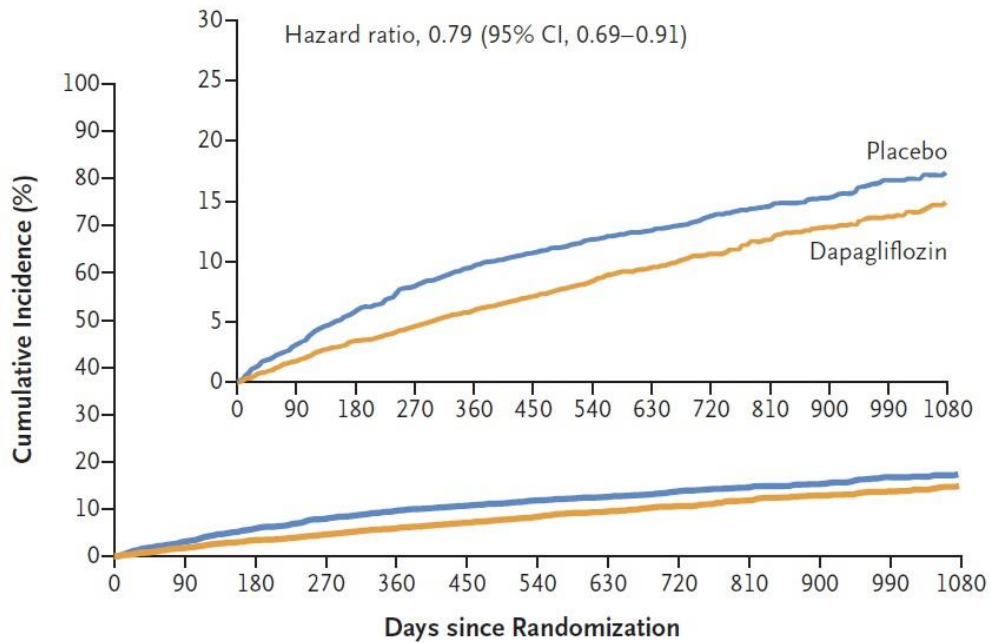


Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF (RD).



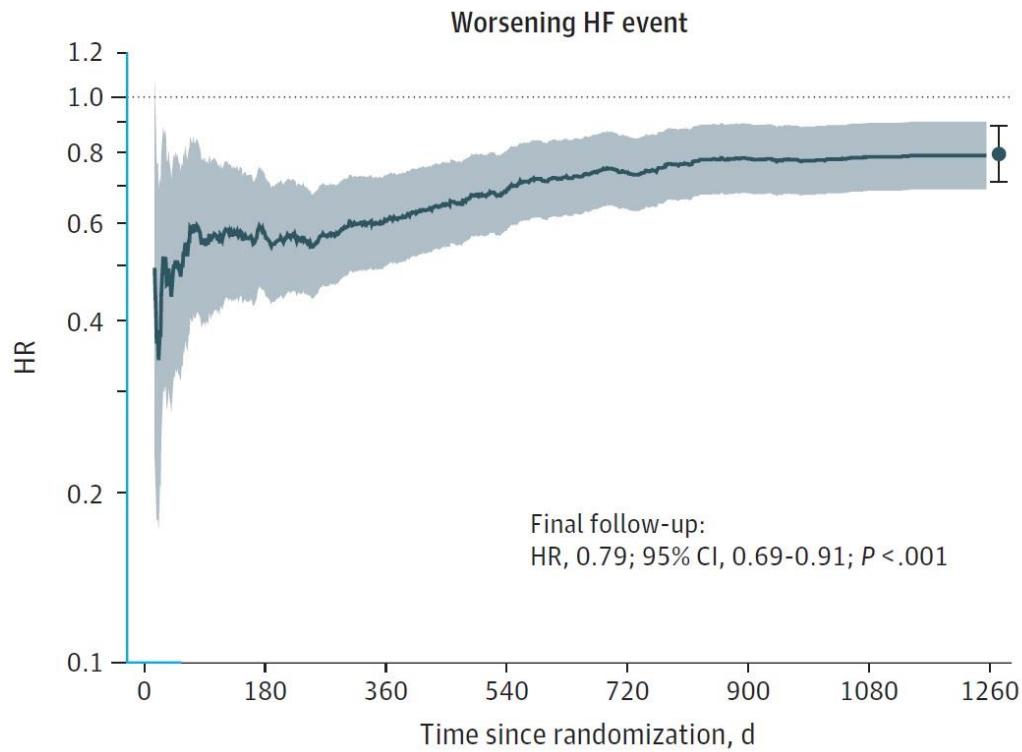
Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF (HR).⁹

B Worsening Heart Failure Event

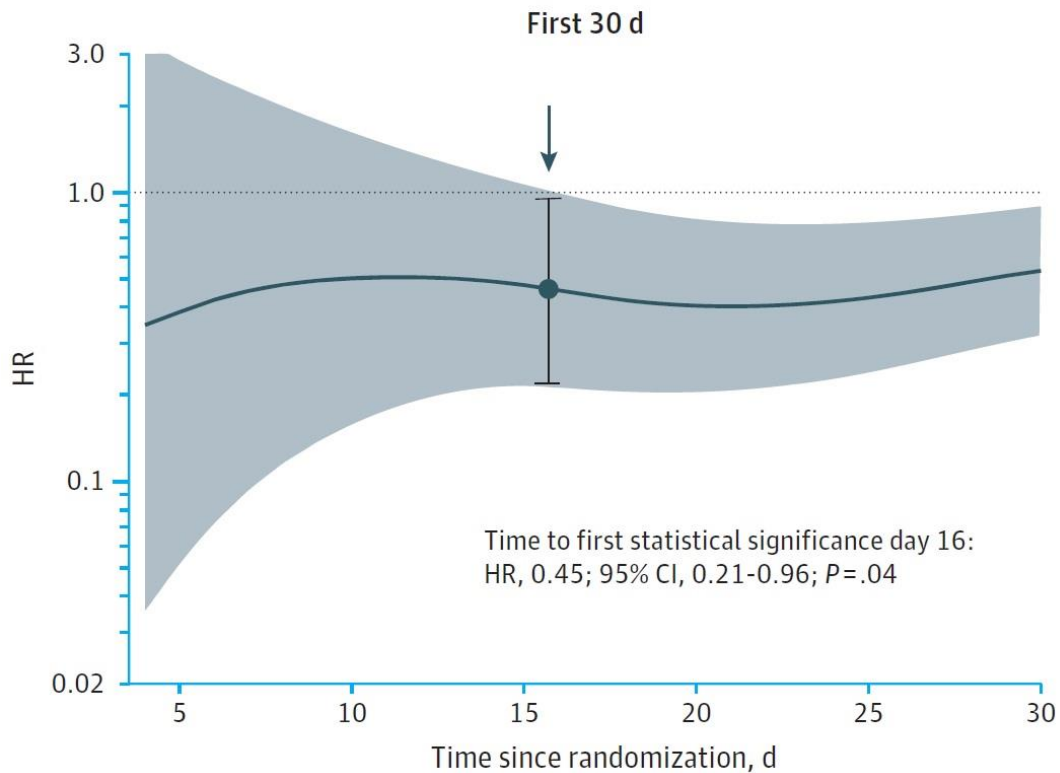


No. at Risk	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810	900	990	1080
Placebo	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383
Dapagliflozin	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389

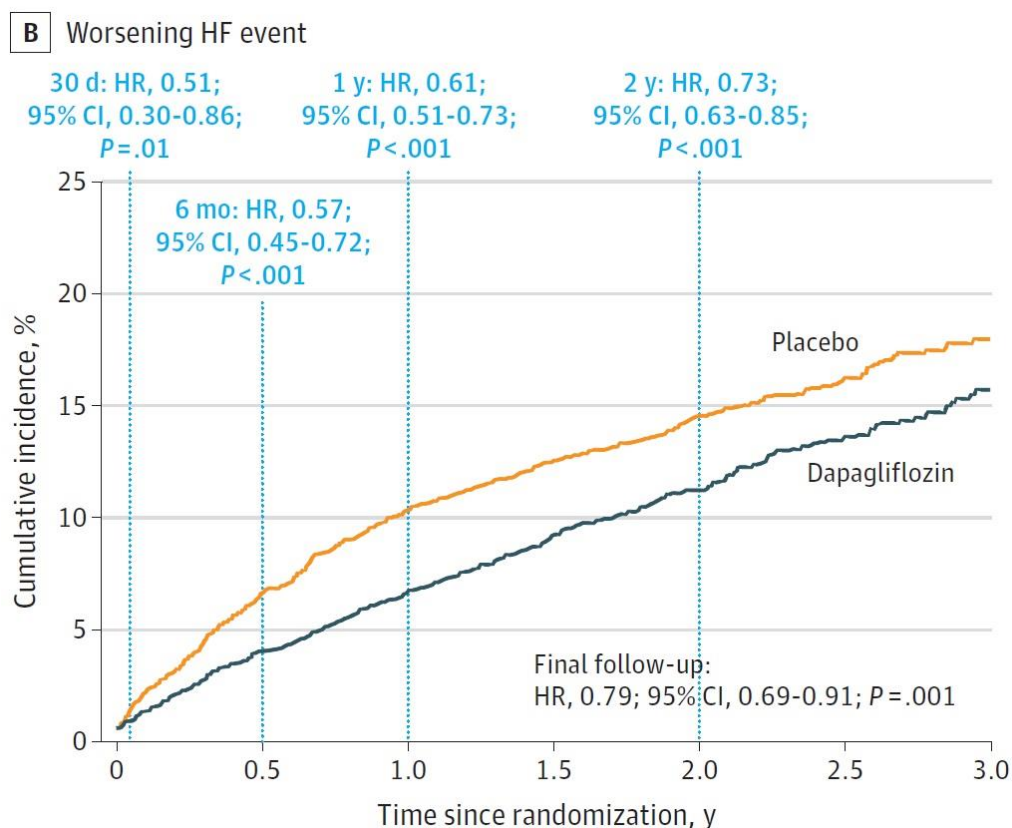
Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF (HR).⁹



Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Czas do osiągnięcia istotności statystycznej dla hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF (HR).¹⁷



Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF (HR) w różnych punktach czasowych.¹⁷



Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej hospitalizacji z powodu HF lub pilnych wizyt z powodu HF na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
Hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF	5,6	7,2	-0,02 [-0,09; 0,05]	p=ns	0,78 [0,26; 2,35)	p=ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

5.4 Hospitalizacja HF

Analiza skuteczności wykazała 23% redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu HF w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=0,77 [95%CI: 0,67; 0,89], p<0,05).

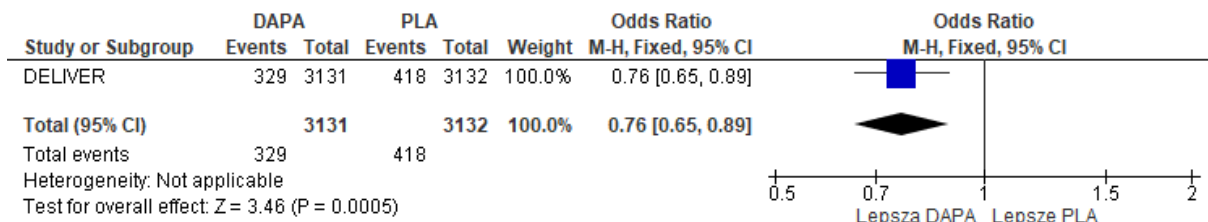
Występowanie hospitalizacji z powodu HF raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (OR=0,76 [95%CI: 0,65; 0,89], p=0,0005; RD=-0,03 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,0005; NNT_{2,3 roku}=36 [95%CI: 23; 82]).

Czas do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla hospitalizacji z powodu HF wyniósł 16 dni (HR=0,42 [95%CI: 0,18; 0,96], p=0,04). Różnica istotna statystycznie utrzymywała się od 16 dnia.¹⁷

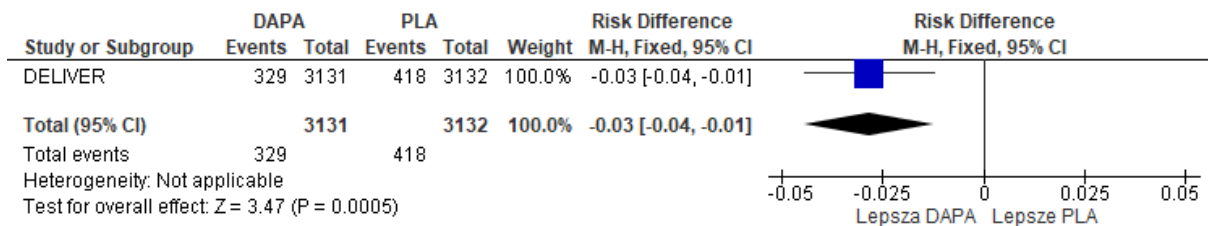
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Hospitalizacja HF	3131/3132	0,77 [0,67; 0,89] p<0,05	0,76 [0,65; 0,89]	0,0005	-0,03 [-0,04; -0,01]	0,0005	36 [23; 82]

Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF (OR).



Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF (RD).



Hospitalizacja z powodu HF- analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej hospitalizacji z powodu HF na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF- analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
Hospitalizacja HF	5,0	6,5	-0,02 [-0,08; 0,05]	p=ns	0,77 [0,24; 2,47]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

5.5 Pilna wizyta HF

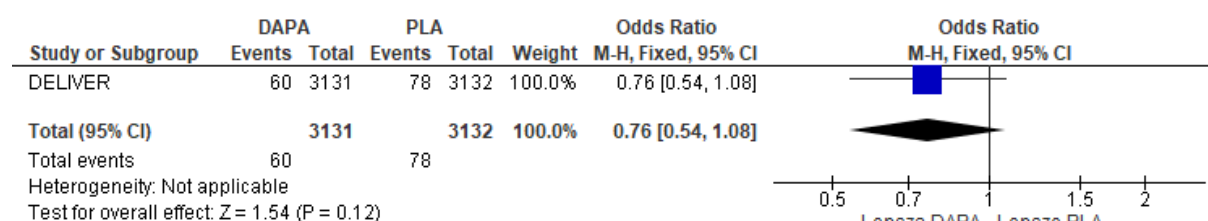
Analiza skuteczności wykazała 24% redukcję ryzyka pilnej wizyty z powodu HF w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,76 [95%CI: 0,55; 1,07], p=ns).

Występowanie pilnej wizyty z powodu HF raportowano z porównywalną częstością w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,76 [95%CI: 0,54; 1,08], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; 0,002], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na).

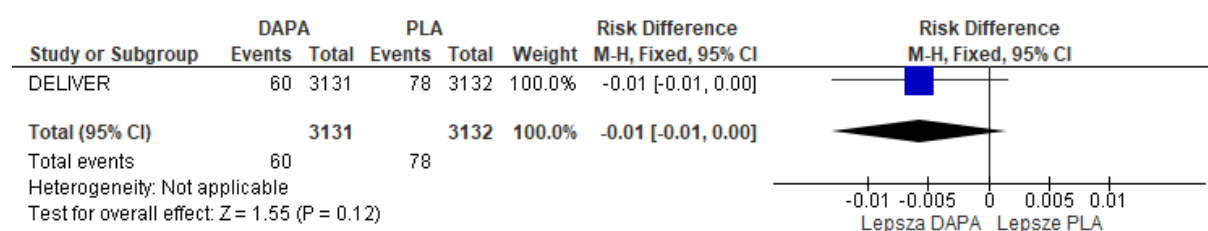
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pilna wizyta z powodu HF.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Pilna wizyta HF	3131/ 3132	0,76 [0,55; 1,07] p=ns	0,76 [0,54; 1,08]	ns	-0,01 [-0,01; 0,002]	ns	na

Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pilna wizyta z powodu HF (OR).



Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pilna wizyta z powodu HF (RD).



Pilna wizyta z powodu HF- analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej pilnych wizyt z powodu HF na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pilna wizyta z powodu HF- analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
Pilna wizyta HF	0,9	1,1	-0,002 [-0,03; 0,03]	p=ns	0,82 [0,05; 13,26]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

5.6 Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej

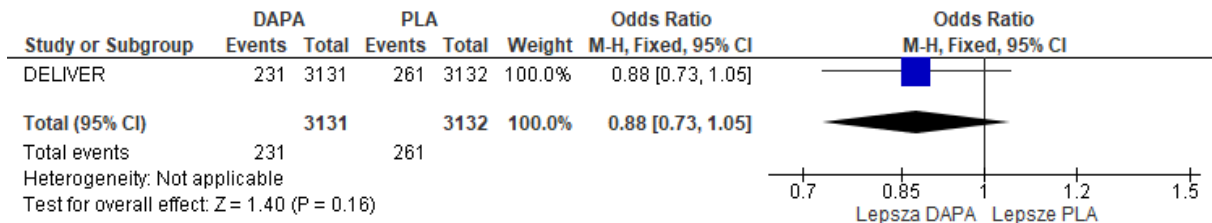
Analiza skuteczności wykazała 12% redukcję ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,88 [95%CI:0,74; 1,05], p=ns).

Występowanie zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej raportowano z porównywalną częstością w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,88 [95%CI: 0,73; 1,05], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,004], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na).

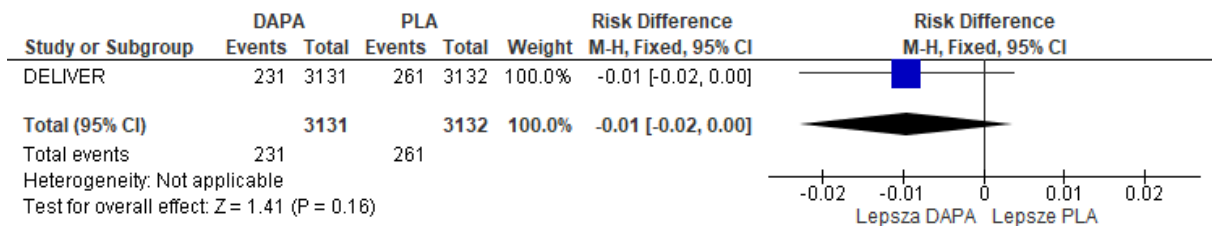
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	3131/3132	0,88 [0,74; 1,05] p=ns	0,88 [0,73; 1,05]	ns	-0,01 [-0,02; 0,004]	ns	na

Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (OR).

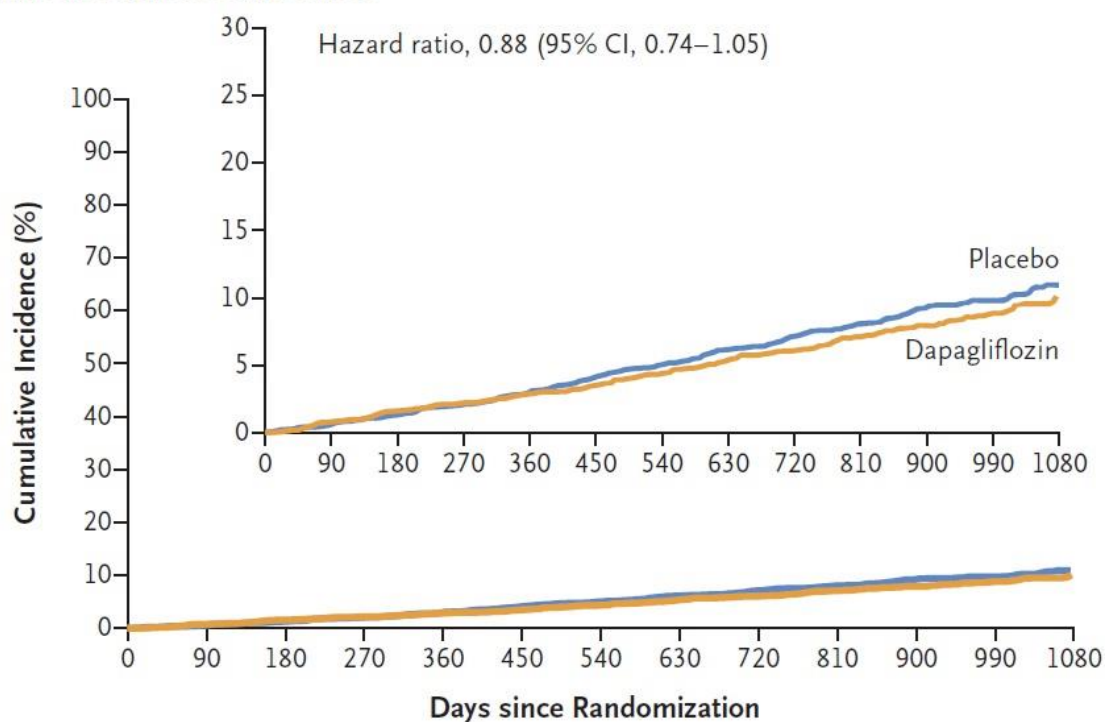


Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (RD).



Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR).⁹

C Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

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

Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej- analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej- analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLAC				
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	3,3	3,8	-0,01 [-0,06; 0,05]	p=ns	0,87 [0,20; 3,80]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

5.7 Złożony punkt końcowy dotyczący nerek

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

Złożony punkt końcowy dotyczący nerek w analizie *post hoc* zdefiniowano jako pierwsze wystąpienie co najmniej 50% spadku eGFR, schyłkowego stadium niewydolności nerek (od momentu zgłoszenia zdarzenia niepożądanego lub pierwszego spadku eGFR do poziomu <15 ml/min/1,73 m²) lub zgonu z przyczyny nerkowej.

Analiza skuteczności wykazała porównywalne ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek (zgodnie z powyżej przedstawioną definicją) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,49], p=ns) dla mediany okresu obserwacji 2,3 roku.

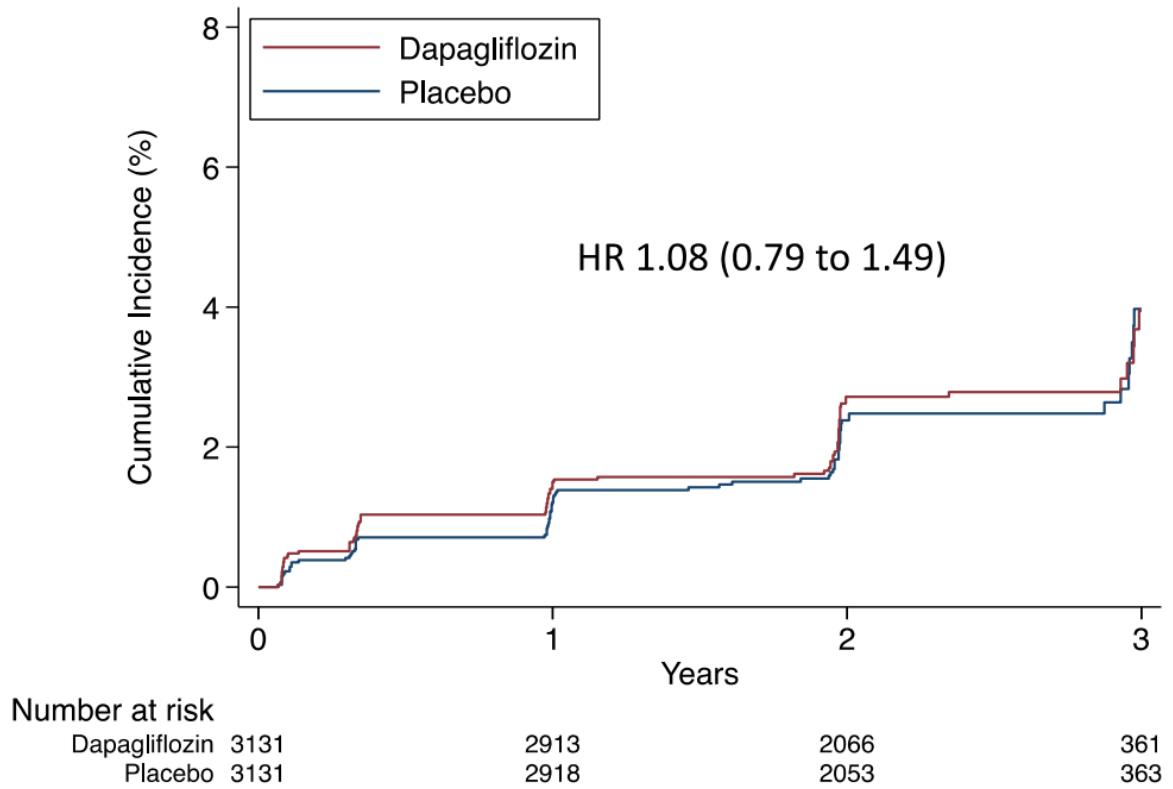
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek raportowano z porównywalną częstością w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,50], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na). Poszczególne składowe złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek również występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach:

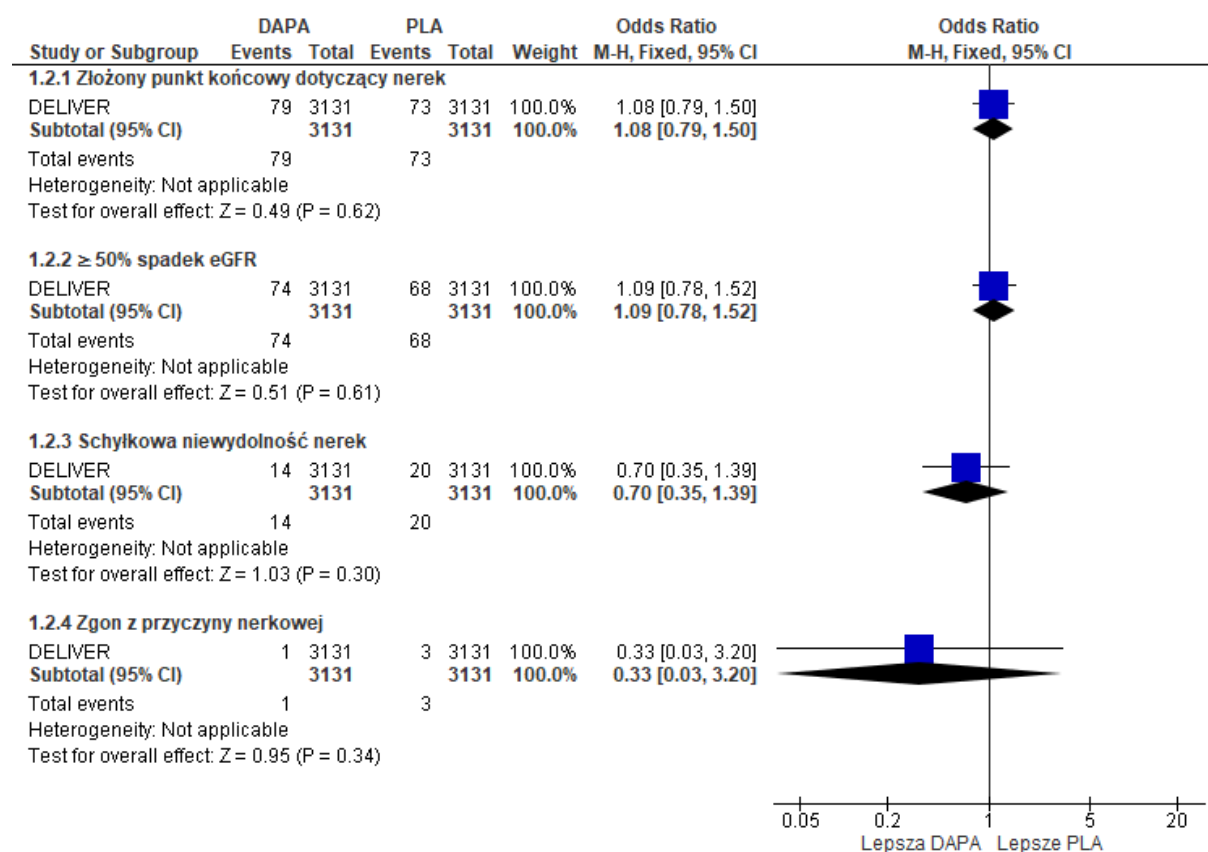
- $\geq 50\%$ spadek eGFR: OR=1,09 [95%CI: 0,78; 1,52], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na;
- schyłkowa niewydolność nerek: OR=0,70 [95%CI: 0,35; 1,39], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,002], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na;
- zgon z przyczyny nerkowej: OR=0,33 [95%CI: 0,03; 3,20], p=ns; RD=-0,0006 [95%CI: -0,002; 0,0006], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na.

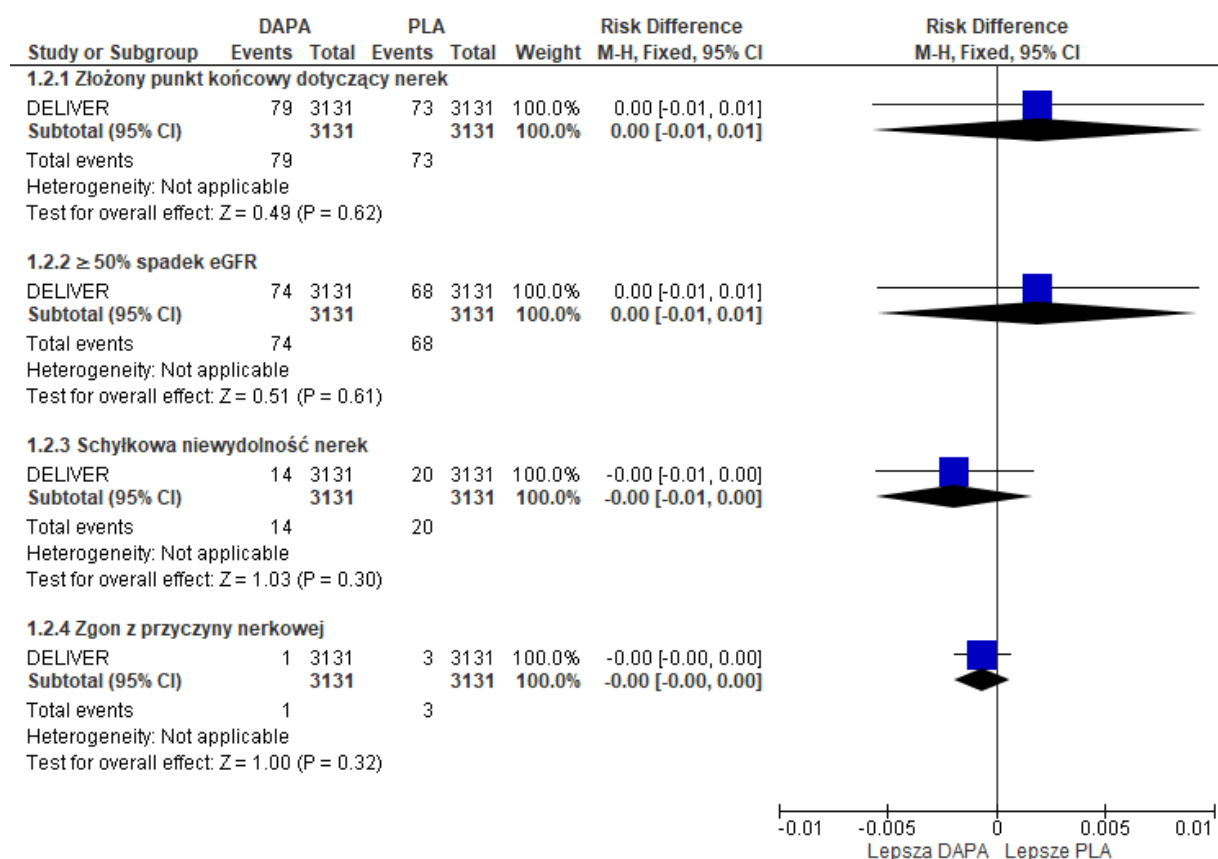
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (utrzymujący się $\geq 50\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej).

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek	3131/ 3131	1,08 [0,79; 1,49]	1,08 [0,79; 1,50]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
$\geq 50\%$ spadek eGFR, n (%)	3131/ 3131	1,09 [0,78; 1,51]	1,09 [0,78; 1,52]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Schyłkowa niewydolność nerek, n (%)	3131/ 3131	0,70 [0,35; 1,38]	0,70 [0,35; 1,39]	ns	-0,002 [-0,01; 0,002]	ns	na
Zgon z przyczyny nerkowej, n (%)	3131/ 3131	na	0,33 [0,03; 3,20]	ns	-0,0006 [-0,002; 0,0006]	ns	na

Rys. 27. Analiza Kaplana-Meiera - złożony punkt końcowy dotyczący nerek.



Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (OR).

Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (RD).**Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń**

W grupie dapagliflozyny oraz placebo obserwowano porównywalną liczbę zdarzeń obejmujących złożony punkt końcowy dotyczący nerek na 100 pacjento-lat.

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek	1,2	1,1	0,001 [-0,03; 0,03]	p=ns	1,09 [0,08; 14,50]	p=ns
≥50% spadek eGFR, n (%)	1,1	1,0	0,001 [-0,03; 0,03]	p=ns	1,10 [0,07; 16,50]	p=ns
Schyłkowa niewydolność nerek, n (%)	0,2	0,3	-0,001 [-0,01; 0,01]	p=ns	0,67 [0,002; 191,04]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalnym

5.7.2 Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR: utrzymujący się $\geq 40\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej

Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR) zdefiniowano jako pierwsze i nieutrzymujące się wystąpienie spadku eGFR ($\geq 40\%$, $\geq 50\%$ lub $\geq 57\%$), schyłkowego stadium niewydolności nerek (od momentu zgłoszenia zdarzenia niepożądanego lub pierwszego spadku eGFR do poziomu $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) lub zgonu z przyczyny nerkowej. Stwierdzenie występowania nieutrzymującego się spadku eGFR na odpowiednim poziomie wymagało spełnienia kryteriów danego poziomu eGFR podczas jednej wizyty lekarskiej.

Analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie większe o 33% ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek (nieutrzymujący się $\geq 40\%$ spadek eGFR) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=1,33 [95%CI: 1,08; 1,64], $p<0,05$) dla mediany okresu obserwacji 2,3 roku. W przypadku pozostałych poziomów spadku eGFR, ryzyko wystąpienia odpowiednio zdefiniowanego złożonego punktu końcowego było porównywalne w obydwu grupach:

- $\geq 50\%$ spadek eGFR: HR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,49], $p=ns$;
- $\geq 57\%$ spadek eGFR: HR=0,90 [95%CI: 0,59; 1,39], $p=ns$.

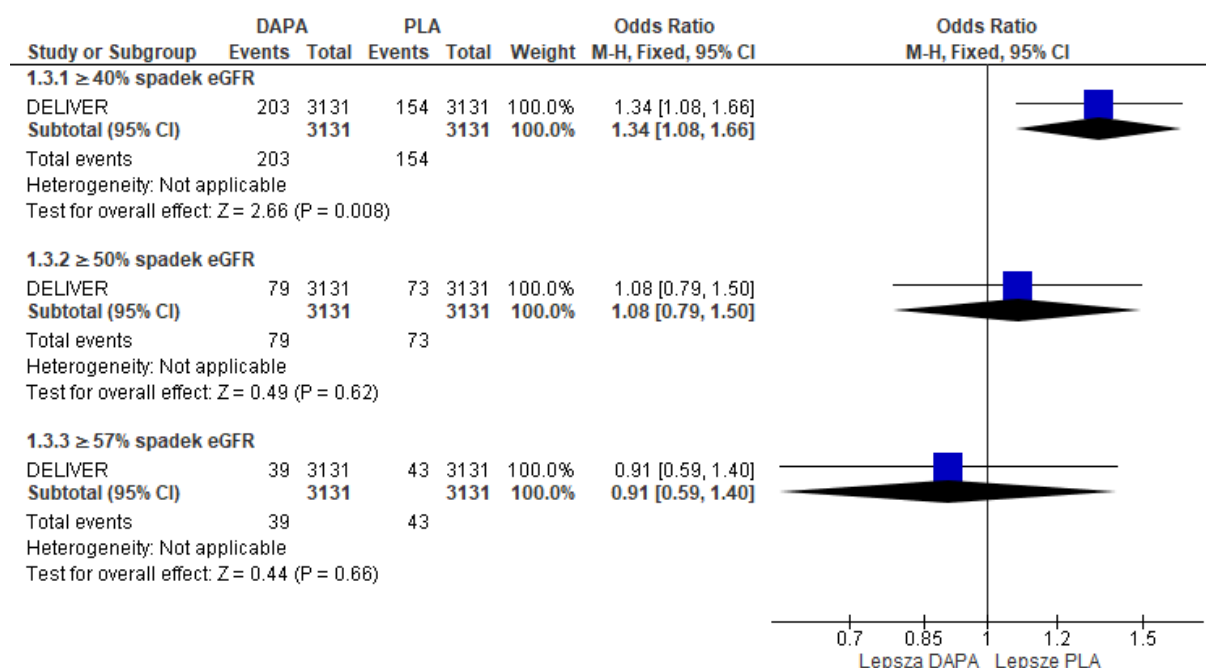
Na podstawie analizy skuteczności w badaniu DELIVER wykazano, że złożony punkt końcowy dotyczący nerek (z nieutrzymującym się $\geq 40\%$ spadkiem eGFR) występował istotnie statystycznie częściej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo (OR=1,34 [95%CI: 1,08; 1,66], $p=0,008$; RD=0,02 [95%CI: 0,004; 0,03], $p=0,008$; NNT_{2,3 roku}=64 [95%CI: 37; 240]). Dowiedziono również, że częstości występowania złożonych punktów końcowych dla pozostałych poziomów spadków eGFR były porównywalne w obydwu grupach:

- $\geq 50\%$ spadek eGFR: OR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,50], $p=ns$; RD=0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], $p=ns$; NNT_{2,3 roku}=na;
- $\geq 57\%$ spadek eGFR: OR=0,91 [95%CI: 0,59; 1,40], $p=ns$; RD=-0,001 [95%CI: -0,01; 0,0006], $p=ns$; NNT_{2,3 roku}=na.

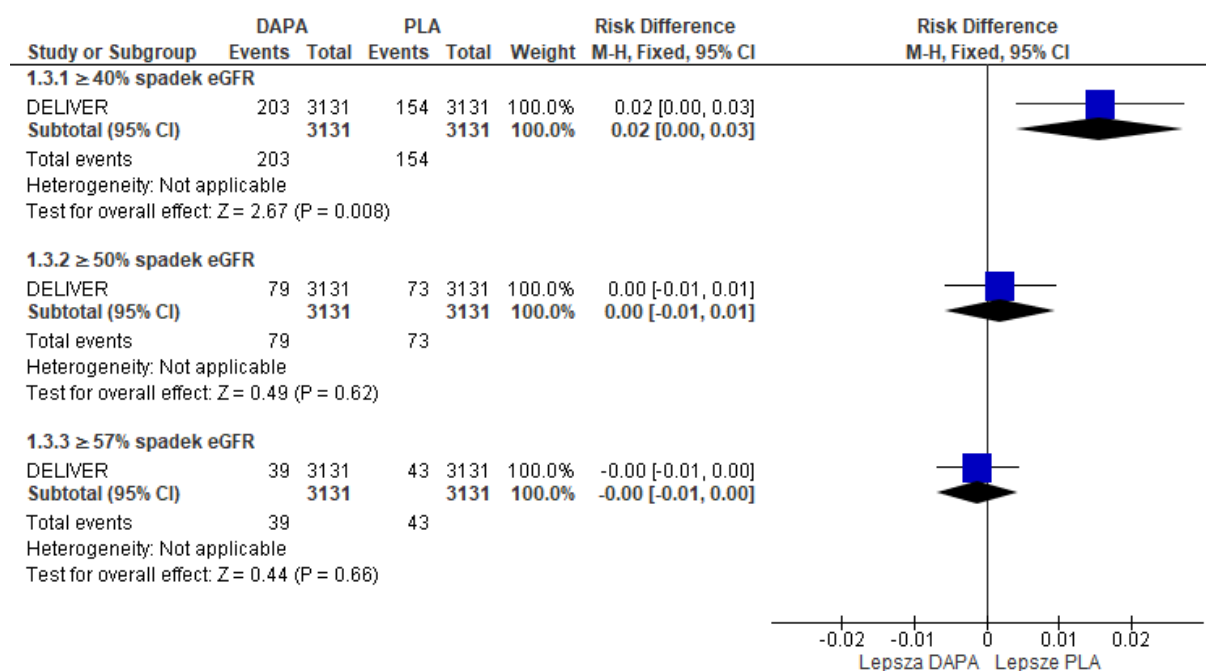
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 40\%$ spadek eGFR	3131/ 3131	1,33 [1,08; 1,64]	1,34 [1,08; 1,66]	0,008	0,02 [0,004; 0,03]	0,008	64 [37; 240]
$\geq 50\%$ spadek eGFR	3131/ 3131	1,08 [0,79; 1,49]	1,08 [0,79; 1,50]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
$\geq 57\%$ spadek eGFR	3131/ 3131	0,90 [0,59; 1,39]	0,91 [0,59; 1,40]	ns	-0,001 [-0,01; 0,0006]	ns	na

Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR) (OR).



Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR) (RD).

**Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR) - analiza liczby zdarzeń**

W grupach dapagliflozyny i placebo obserwowano porównywalną liczbę zdarzeń obejmujących złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR) na 100 pacjento-lat.

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR).

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
≥40% spadek eGFR	3,1	2,3	0,01 [-0,04; 0,05]	p=ns	1,35 [0,24; 7,42]	p=ns
≥50% spadek eGFR	1,2	1,1	0,001 [-0,03; 0,03]	p=ns	1,09 [0,08; 14,50]	p=ns
≥57% spadek eGFR	0,6	0,6	0,001 [-0,02; 0,02]	p=ns	1,09 [0,03; 39,07]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalnym

5.7.3 Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR: nieutrzymujący się ≥40% spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej

Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR) zdefiniowano jako pierwsze i utrzymujące się wystąpienie spadku eGFR (≥40%, ≥50% lub ≥57%), schyłkowego stadium niewydolności nerek (od momentu zgłoszenia zdarzenia niepożądanego lub pierwszego spadku eGFR do poziomu <15 ml/min/1,73 m²) lub zgonu z przyczyny nerkowej. Stwierdzenie występowania utrzymującego się spadku eGFR na odpowiednim poziomie wymagało spełnienia kryteriów danego poziomu eGFR podczas dwóch kolejnych wizyt lekarskich.

Na podstawie zidentyfikowanych danych dowiedziono, że ryzyko występowania złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek (z utrzymującym się spadkiem eGFR) było porównywalne w grupach dapagliflozyny i placebo dla wszystkich przyjętych poziomów eGFR:

- ≥40% spadek eGFR: HR=1,06 [95%CI: 0,65; 1,75], p=ns;
- ≥50% spadek eGFR: HR=0,92 [95%CI: 0,42; 2,01], p=ns;
- ≥57% spadek eGFR: HR=0,77 [95%CI: 0,29; 2,07], p=ns.

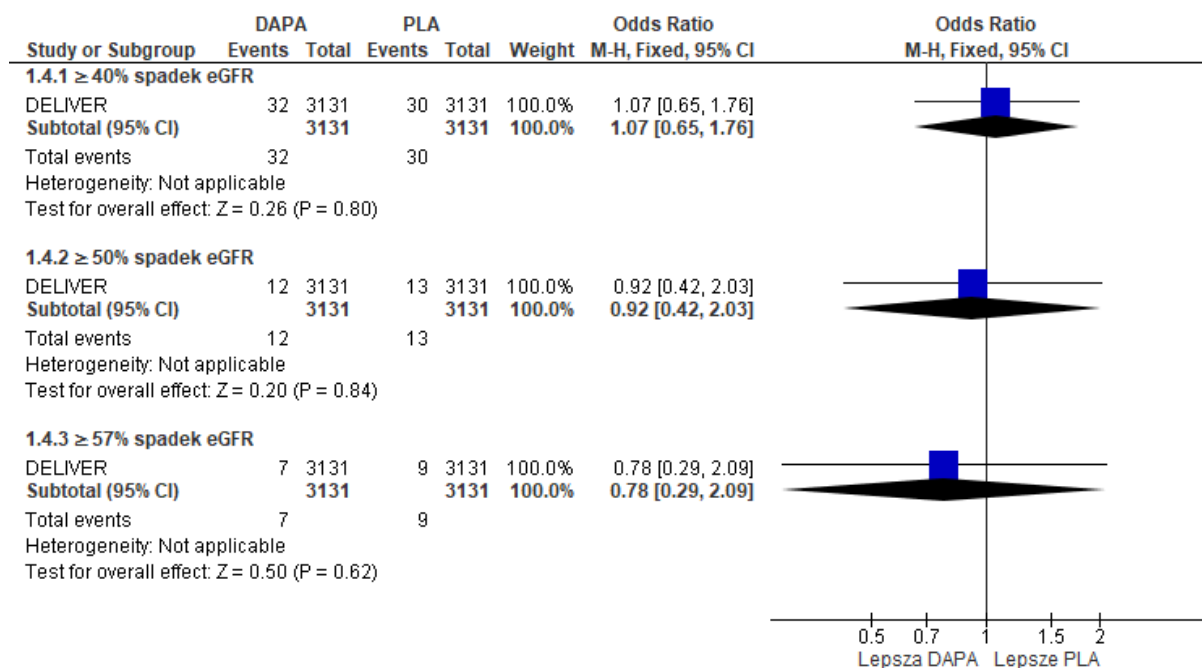
Analiza skuteczności wykazała zbliżoną częstość występowania złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek (zgodnie z powyżej przedstawioną definicją) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo dla poszczególnych nieutrzymujących się spadków eGFR:

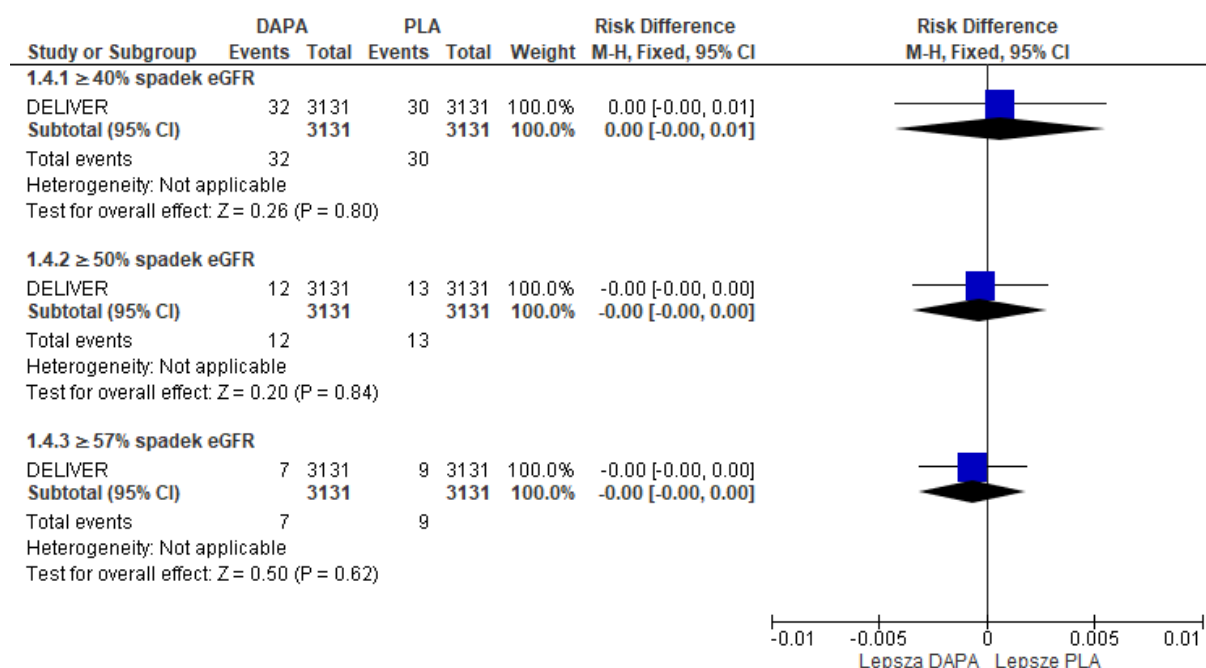
- ≥40% spadek eGFR: OR=1,07 [95%CI: 0,65; 1,76], p=ns; RD=0,0006 [95%CI: -0,004; 0,01], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na;
- ≥50% spadek eGFR: OR=0,92 [95%CI: 0,42; 2,03], p=ns; RD=-0,0003 [95%CI: -0,003; 0,003], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na;
- ≥57% spadek eGFR: OR=0,78 [95%CI: 0,29; 2,09], p=ns; RD=-0,0006 [95%CI: -0,003; 0,002], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na.

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
≥40% spadek eGFR	3131/ 3131	1,06 [0,65; 1,75]	1,07 [0,65; 1,76]	ns	0,0006 [-0,004; 0,01]	ns	na
≥50% spadek eGFR	3131/ 3131	0,92 [0,42; 2,01]	0,92 [0,42; 2,03]	ns	-0,0003 [-0,003; 0,003]	ns	na
≥57% spadek eGFR	3131/ 3131	0,77 [0,29; 2,07]	0,78 [0,29; 2,09]	ns	-0,0006 [-0,003; 0,002]	ns	na

Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR) (OR).



Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR) (RD).**Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR) - analiza liczby zdarzeń**

W grupie dapagliflozyny oraz placebo obserwowano porównywalną liczbę zdarzeń obejmujących złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR) na 100 pacjento-lat.

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR).

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
≥40% spadek eGFR	0,5	0,4	0,001 [-0,02; 0,02]	p=ns	1,25 [0,02; 79,91]	p=ns
≥50% spadek eGFR	0,2	0,2	0,00 [-0,01; 0,01]	p=ns	1,00 [0; 491,74]	p=ns
≥57% spadek eGFR	0,1	0,1	0,00 [-0,01; 0,01]	p=ns	1,00 [0; 6407,51]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalnym

5.8 Zmiana eGFR w czasie

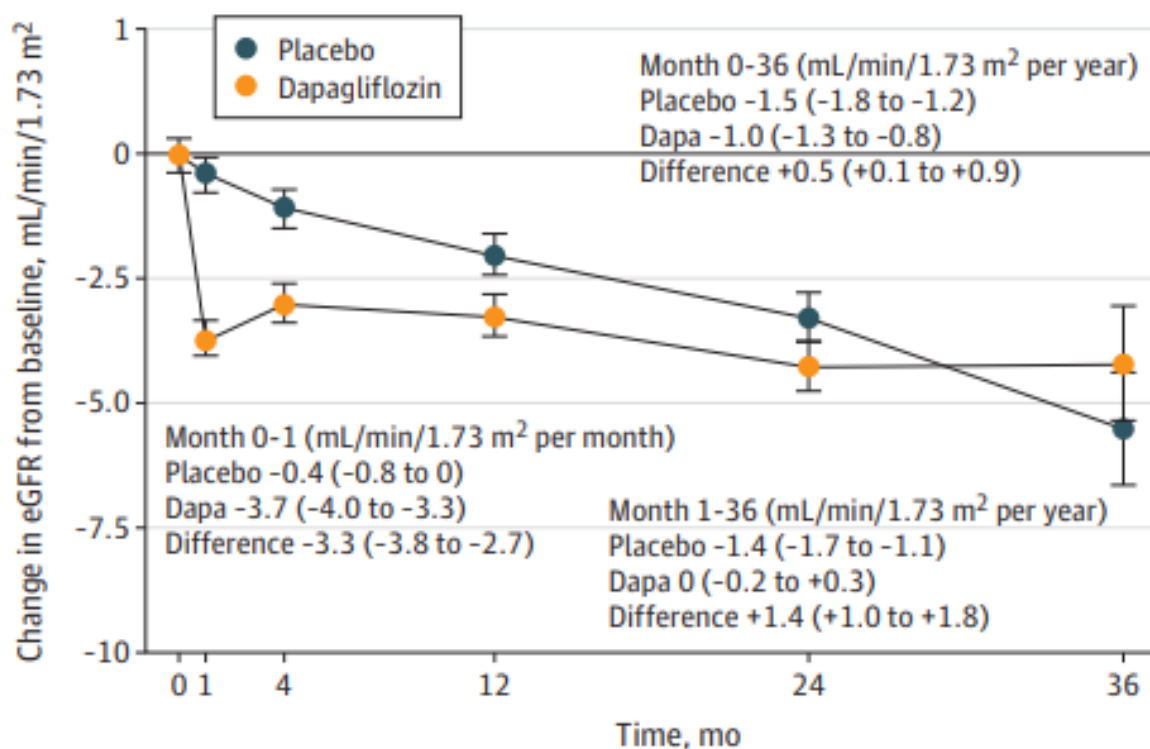
W grupie dapagliflozyny obserwowano początkowy (0-1 miesiąc terapii) ostry spadek eGFR, który był istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo (MD=-3,3 ml/min/1,73 m² [95%CI: -3,8; -2,7], p<0,001). Po tym czasie w okresie od 1 miesiąca do końca badania obserwowano istotnie statystycznie mniejszy spadek eGFR w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (MD=1,4 ml/min/1,73 m² [95%CI: 1,0; 1,8], p<0,001). W całym

okresie trwania badania stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnie statystycznie mniejszym spadkiem eGFR (MD=0,5 ml/min/1,73 m² [95%CI: 0,1; 0,9], p=0,01).

Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana eGFR (0-1 mies.), ml/min/1,73 m ²	3131/3131	MD=-3,3 [-3,8; -2,7]	<0,001
Zmiana eGFR (1-36 mies.), ml/min/1,73 m ²	3131/3131	MD=1,4 [1,0; 1,8]	<0,001
Zmiana eGFR (0-36 mies.), ml/min/1,73 m ²	3131/3131	MD=0,5 [0,1; 0,9]	0,01

Rys. 34. Zmiana funkcji nerek w czasie - zmiany w wartościach eGFR w przebiegu badania.



5.9 Jakość życia wg kwestionariusza KCCQ

Kwestionariusz KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) to 23-elementowy kwestionariusz do oceny stanu zdrowia pacjentów z niewydolnością serca, który pozwala na ilościowe przedstawienie istotnych parametrów. Kwestionariusz składa się z następujących domen: ograniczenia fizyczne, objawy (częstość, nasilenie oraz zmiany w czasie), wiedza na temat objawów niewydolności serca i umiejętności radzenia sobie z nimi, jakość życia oraz ograniczenia w funkcjonowaniu społecznym. Kwestionariusz wypełniany jest przez pacjenta. Punkty są sumowane, uśredniane oraz przedstawiane na 100-stopniowej skali (0-100). Wyższy wynik reprezentuje lepszy wynik, tj. mniej objawów i ograniczeń fizycznych związanych z HF. Zmiana wyniku w czasie o 5 punktów uznawana jest za zmianę istotną klinicznie.^{21,15,22}

Zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 8 miesiącach wyniku kwestionariusza KCCQ TSS wskazywała na korzyść z leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo w odniesieniu do objawów niewydolności serca (WR=1,11 pkt [95%CI: 1,03; 1,21], $p=0,009$; skorygowana względem placebo średnia różnica między wartością początkową a uzyskaną po 8 miesiącach wśród chorych żywych: MD=2,4 pkt [95%CI: 1,5; 3,4], $p<0,05$). Podobne wyniki uzyskano dla kwestionariuszy KCCQ-Physical Limitation Score (MD=1,9 pkt [95%CI: 0,9; 3,0], $p<0,001$), KCCQ-Clinical Summary Score (MD=2,3 pkt [1,5; 3,2], $p<0,001$), KCCQ-Overall Summary Score (MD=2,1 pkt [95%CI: 1,3; 2,9], $p<0,001$).

Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zmiana jakości życia od wartości wyjściowej do wartości uzyskanej po 8 miesiącach.

Punkt końcowy	Ni/Nk	WR [95%CI]	p
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach	3131/3132	1,11 [1,03; 1,21]	0,009

Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zmiana jakości życia od wartości wyjściowej do wartości uzyskanej po 8 miesiącach (MD).

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach u chorych żywych*	3131/3132	2,4 [1,5; 3,4]	<0,05
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Total Symptom Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach**	bd	2,4 [1,5; 3,3]	<0,001
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Physical Limitation Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach**	bd	1,9 [0,9; 3,0]	<0,001
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Clinical Summary Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach**	bd	2,3 [1,5; 3,2]	<0,001
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Overall Summary Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach**	bd	2,1 [1,3; 2,9]	<0,001

* na podstawie publikacji głównej Solomon 2022¹⁵; ** na podstawie publikacji Kosiborod 2022.¹⁸

Odsetki chorych z poprawą wyniku kwestionariusza KCCQ-Total Symptom Score, Physical Limitation Score, Clinical Summary Score oraz Overall Summary Score, zarówno o co najmniej 5, jak i co najmniej 10 punktów były istotnie statystycznie większe w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (patrz poniższa tabela). W przypadku poprawy o co najmniej 15 punktów istotną statystycznie różnicę na korzyść dapagliflozyny uzyskano w przypadku kwestionariuszy KCCQ-Physical Limitation Score, Clinical Summary Score oraz Overall Summary Score. W grupie dapagliflozyny z istotnie statystycznie mniejszą częstością

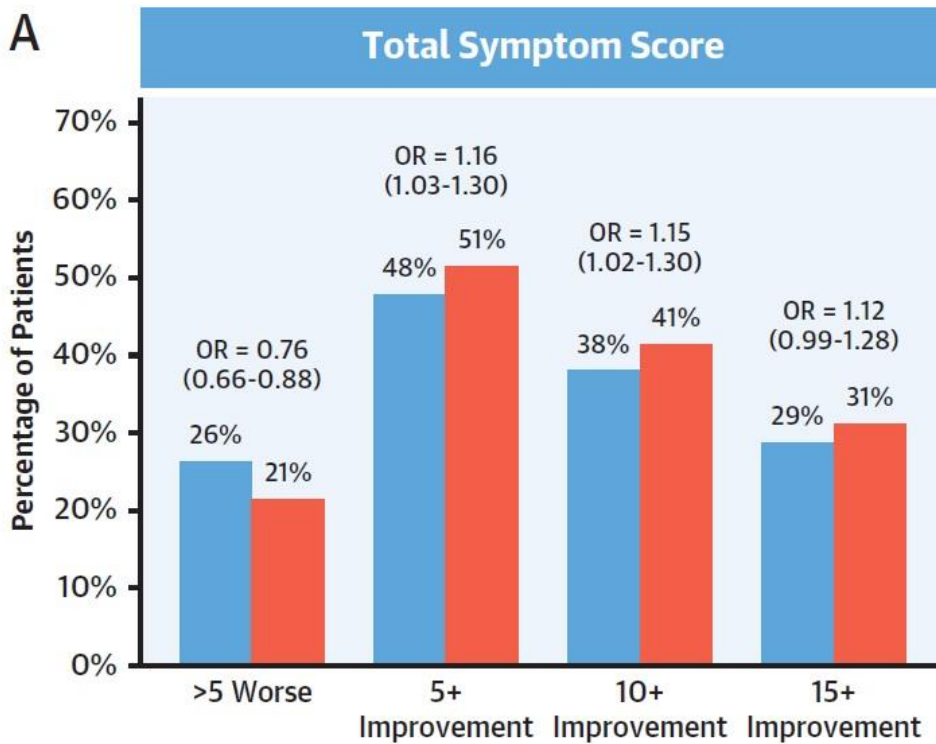
wystąpiło pogorszenie o co najmniej 5 punktów wyników kwestionariuszy KCCQ-*Total Symptom Score*, *Clinical Summary Score* oraz *Overall Summary Score*.

Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Chorzy z predefiniowaną zmianą wyniku kwestionariusza KCCQ.

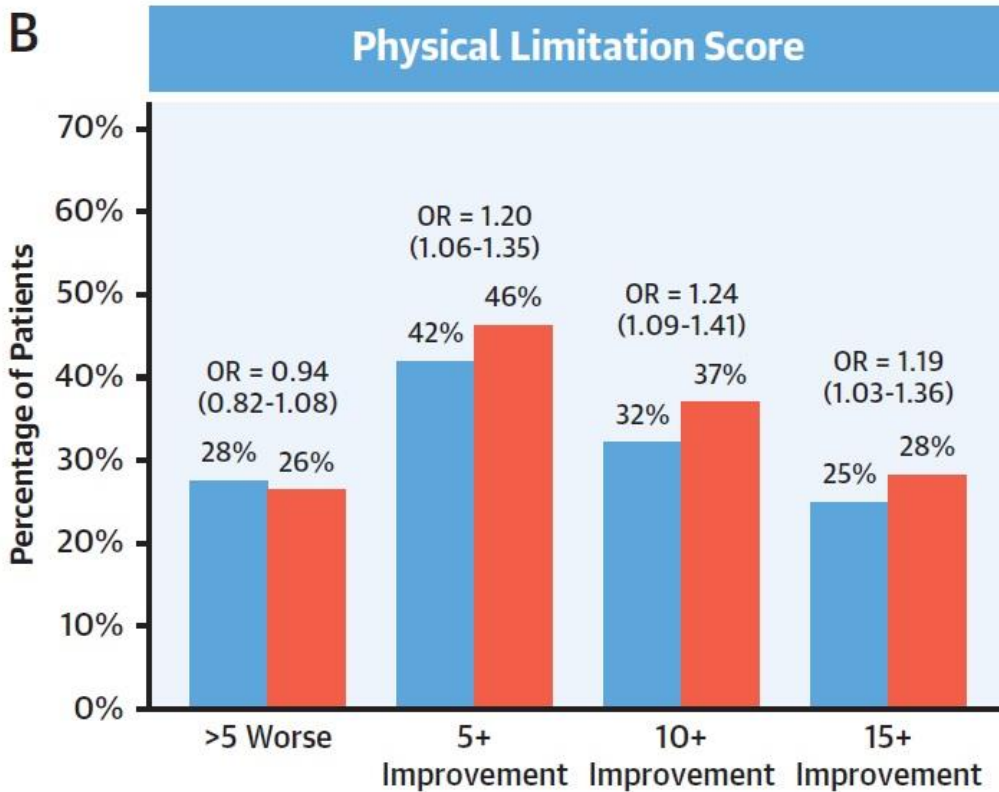
Punkt końcowy*	OR [95%CI]	p
KCCQ-Total Symptom Score		
Poprawa o co najmniej 5 punktów	1,16 [1,03; 1,30]	<0,05
Poprawa o co najmniej 10 punktów	1,15 [1,02; 1,30]	<0,05
Poprawa o co najmniej 15 punktów	1,12 [0,99; 1,28]	ns
Pogorszenie o co najmniej 5 punktów	0,76 [0,66; 0,88]	<0,05
KCCQ-Physical Limitation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

* na podstawie publikacji Kosiborod 2022.¹⁸

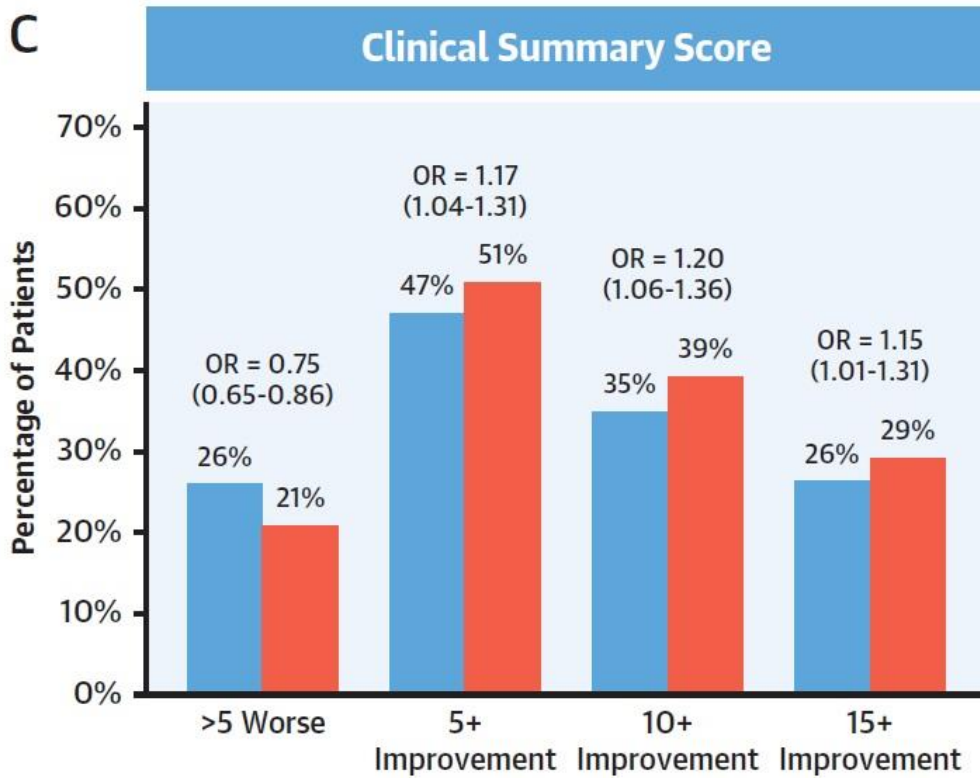
Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Chorzy z predefiniowaną zmianą wyniku kwestionariusza KCCQ-Total Symptom Score (OR).



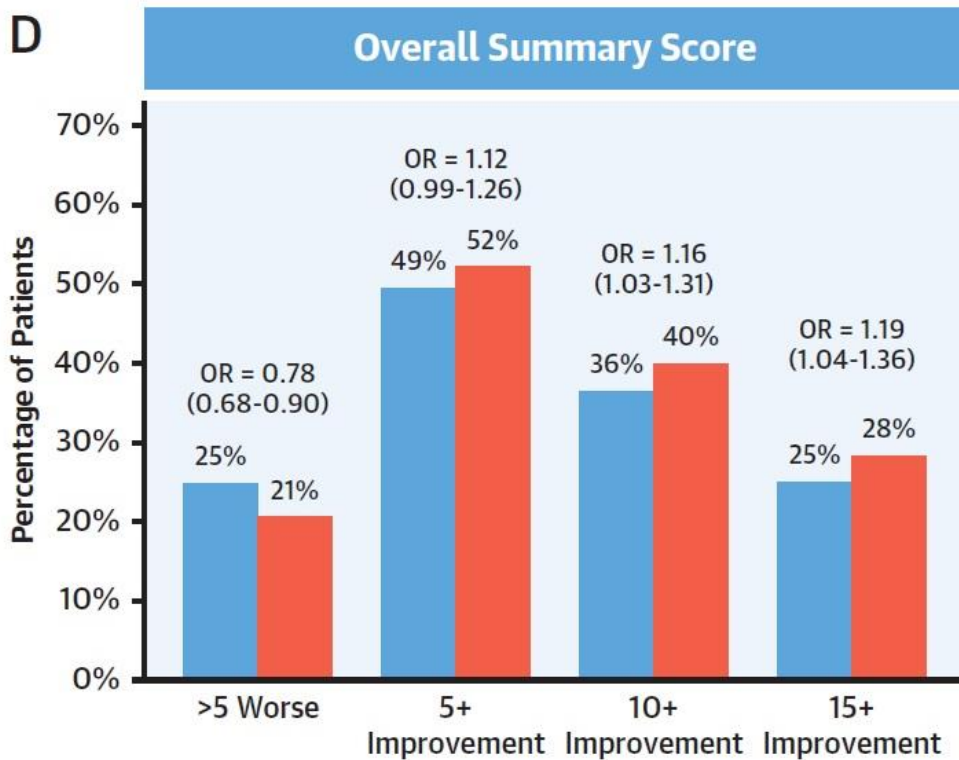
Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Chorzy z predefiniowaną zmianą wyniku kwestionariusza KCCQ-Physical Limitation Score (OR).



Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Chorzy z predefiniowaną zmianą wyniku kwestionariusza KCCQ-Clinical Summary Score (OR).



Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Chorzy z predefiniowaną zmianą wyniku kwestionariusza KCCQ-Overall Summary Score (OR).



6 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca w analizowanej populacji chorych przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - DELIVER.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane powodujące pominięcie dawki/zmianę dawkowania,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na danych 6 253 pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowane wyniki pochodzą z publikacji Solomon 2022.¹⁵

Tab. 42. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	Badanie DELIVER	
	DAPA (N=3 126), n (%)	PLA (N=3 127), n (%)
Poważne ZN łącznie	1 361 (43,5)	1 423 (45,5)
ZN powodujące przerwanie leczenia łącznie	182 (5,8)	181 (5,8)
ZN powodujące pominięcie dawki łącznie	436 (13,9)	494 (15,8)
ZN prowadzące do zgonu łącznie	507 (16,2)	529 (16,9)
Poszczególne zdarzenia niepożądane		
Amputacja	19 (0,6)	25 (0,8)
ZN potencjalnie narażające na ryzyko amputacji kończyny dolnej	188 (6,0)	199 (6,4)
Stwierdzona lub prawdopodobna cukrzycowa kwasica ketonowa	2 (0,1)	0 (0,0)
Poważna hipoglikemia	6 (0,2)	7 (0,2)
Zmniejszenie objętości płynów - poważne lub powodujące przerwanie leczenia	42 (1,3)	32 (1,0)
Nerkowe ZN - poważne lub powodujące przerwanie leczenia	73 (2,3)	79 (2,5)
Zgorzel Fourniera	0 (0,0)	0 (0,0)
Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane^{*,**}		
Niewydolność serca	262 (8,4)	343 (11,0)
COVID-19	165 (5,3)	131 (4,2)
Zapalenie płuc	97 (3,1)	96 (3,1)
COVID-19 zapalenie płuc	78 (2,5)	81 (2,6)
Udar niedokrwienny	66 (2,1)	60 (1,9)
Migotanie przedsionków	57 (1,8)	47 (1,5)

Punkt końcowy	Badanie DELIVER	
	DAPA (N=3 126), n (%)	PLA (N=3 127), n (%)
Ostry zawał mięśnia sercowego	51 (1,6)	58 (1,9)
Zastoinowa niewydolność serca	51 (1,6)	73 (2,3)
Ostra niewydolność serca	47 (1,5)	55 (1,8)
Ostre uszkodzenie nerek	46 (1,5)	50 (1,6)
Niestabilna dławica piersiowa	43 (1,4)	59 (1,9)
Zgon	36 (1,2)	38 (1,2)
Zapalenie tkanki łącznej	31 (1,0)	18 (0,6)
Zakażenie dróg moczowych	30 (1,0)	32 (1,0)
Nagły zgon sercowy	23 (0,7)	30 (1,0)
Przewlekła niewydolność serca	22 (0,7)	24 (0,8)
Zarostowa choroba tętnic obwodowych	22 (0,7)	14 (0,4)
Bezobjawowy COVID-19	21 (0,7)	19 (0,6)
Nagły zgon	20 (0,6)	18 (0,6)
Dławica piersiowa	17 (0,5)	19 (0,6)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	17 (0,5)	16 (0,5)
Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu^{*,***}		
Niewydolność serca	61 (2,0)	61 (2,0)
Zgon	54 (1,7)	52 (1,7)
COVID-19 zapalenie płuc	42 (1,3)	36 (1,2)
Nagły zgon sercowy	26 (0,8)	37 (1,2)
Nagły zgon	24 (0,8)	26 (0,8)
COVID-19	23 (0,7)	16 (0,5)
Zapalenie płuc	20 (0,6)	17 (0,5)
Zatrzymanie akcji serca	17 (0,5)	15 (0,5)
Udar niedokrwienny	17 (0,5)	15 (0,5)
Wstrząs septyczny	13 (0,4)	12 (0,4)
Ostra niewydolność oddechowa	9 (0,3)	6 (0,2)
Ostry zawał mięśnia sercowego	8 (0,3)	8 (0,3)
Zawał mięśnia sercowego	8 (0,3)	12 (0,4)
Sepsa	8 (0,3)	12 (0,4)
Ostra niewydolność serca	7 (0,2)	4 (0,1)
Podejrzenie COVID-19	7 (0,2)	5 (0,2)
Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia^{*,^}		
Zakażenie układu moczowego	11 (0,4)	6 (0,2)
Zaburzenia czynności nerek	10 (0,3)	7 (0,2)
Niewydolność serca	9 (0,3)	20 (0,6)
Ostre uszkodzenie nerek	7 (0,2)	8 (0,3)
Przewlekła choroba nerek	6 (0,2)	8 (0,3)
Niedociśnienie	6 (0,2)	1 (<0,0)
COVID-19	5 (0,2)	2 (0,1)
Niewydolność nerek	5 (0,2)	3 (0,1)

Punkt końcowy	Badanie DELIVER	
	DAPA (N=3 126), n (%)	PLA (N=3 127), n (%)
Astenia	4 (0,1)	1 (<0,1)
Udar krwotoczny	4 (0,1)	2 (0,1)
Udar niedokrwienny	4 (0,1)	5 (0,2)

ZN - zdarzenia niepożądane; * zdarzenia występujące od momentu podania pierwszej dawki leku do 30 dni po zakończeniu leczenia; ** zdarzenia występujące u $\geq 0,5\%$ chorych w grupie dapagliflozyny; *** zdarzenia występujące u $\geq 0,2\%$ chorych w grupie dapagliflozyny; ^ zdarzenia występujące u $\geq 0,1\%$ chorych w grupie dapagliflozyny.

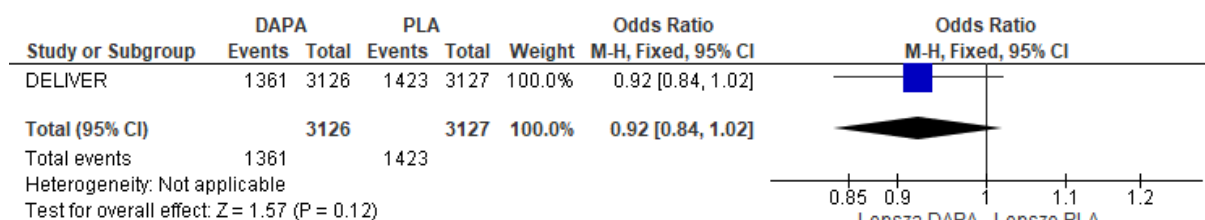
6.1 Poważne zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu DELIVER wykazano porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,92 [95%CI: 0,84; 1,02], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,005], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na).

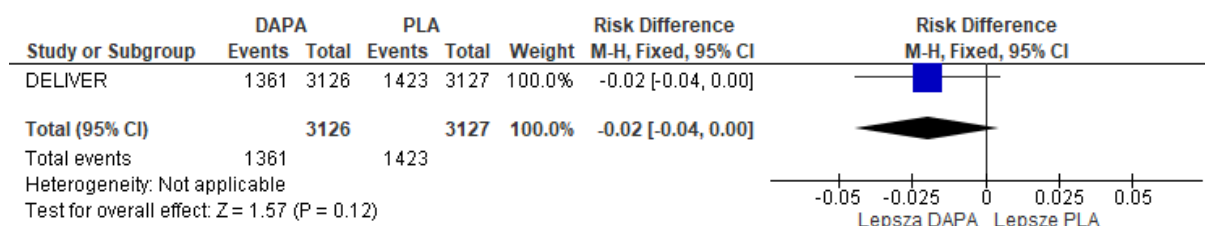
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
DELIVER	3 126/ 3 127	0,92 [0,84; 1,02]	ns	-0,02 [-0,04; 0,005]	ns	na

Rys. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Rys. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



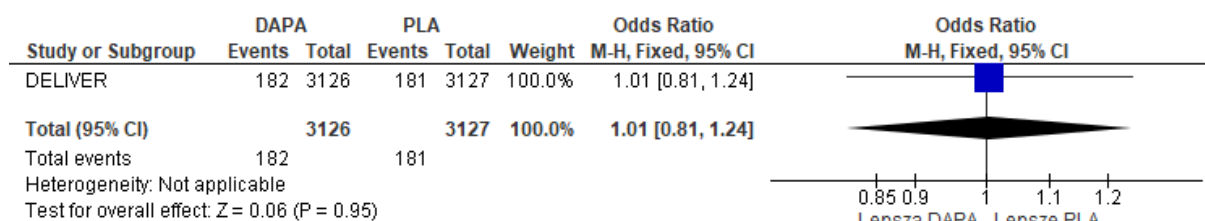
6.2 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia były zbliżone w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=1,01 [95%CI: 0,81; 1,24], p=ns; RD=0,0003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na).

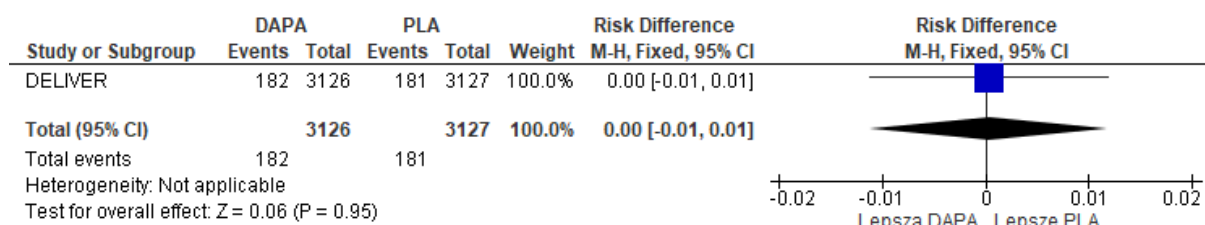
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
DELIVER	3 126/ 3 127	1,01 [0,81; 1,24]	ns	0,0003 [-0,01; 0,01]	ns	na

Rys. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie (OR).



Rys. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie (RD).



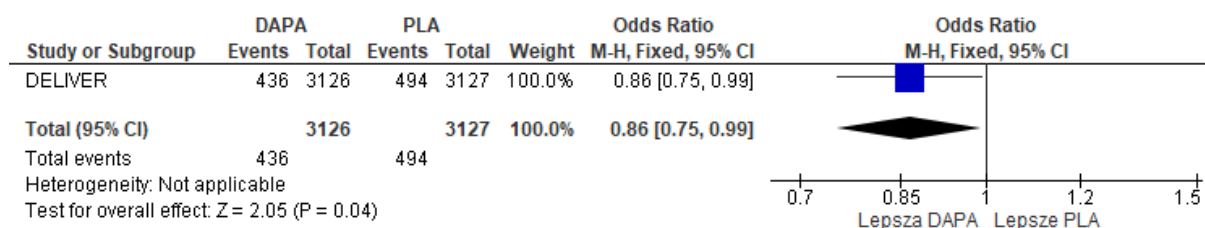
6.3 Zdarzenia niepożądane powodujące pominięcie dawki łącznie

W grupie dapagliflozyny zdarzenia niepożądane powodujące pominięcie dawki występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością niż w grupie placebo (OR=0,86 [95%CI: 0,75; 0,99], p=0,04; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,001], p=0,04; NNH_{2,3 roku}=na).

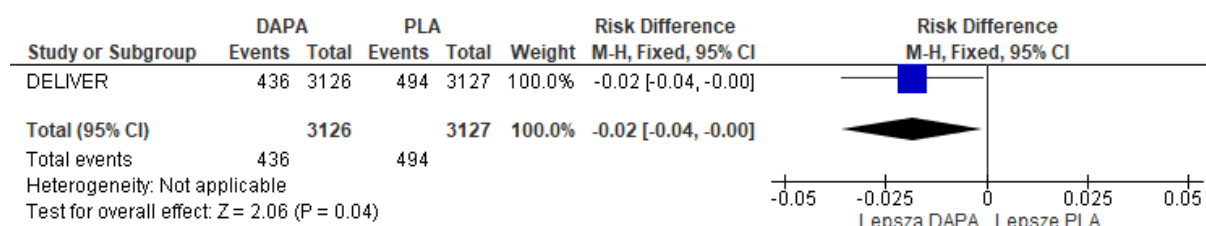
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące pominięcie dawki łącznie.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
DELIVER	3 126/ 3 127	0,86 [0,75; 0,99]	0,04	-0,02 [-0,04; -0,001]	0,04	na

Rys. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące pominięcie dawki łącznie (OR).



Rys. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące pominięcie dawki łącznie (RD).



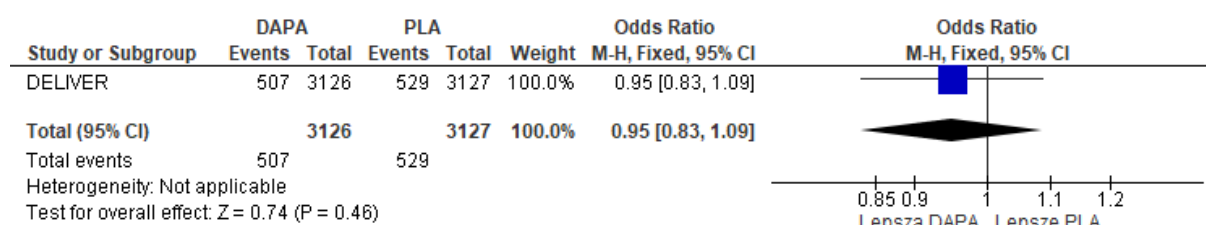
6.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie

Wykazano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,95 [95%CI: 0,83; 1,09], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH_{2,3} roku=na).

Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
DELIVER	3 126/ 3 127	0,95 [0,83; 1,09]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

Rys. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie (OR).



Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie (RD).



6.5 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w publikacji Solomon 2022 występowały z porównywalną częstością w grupach dapagliflozyny i placebo:

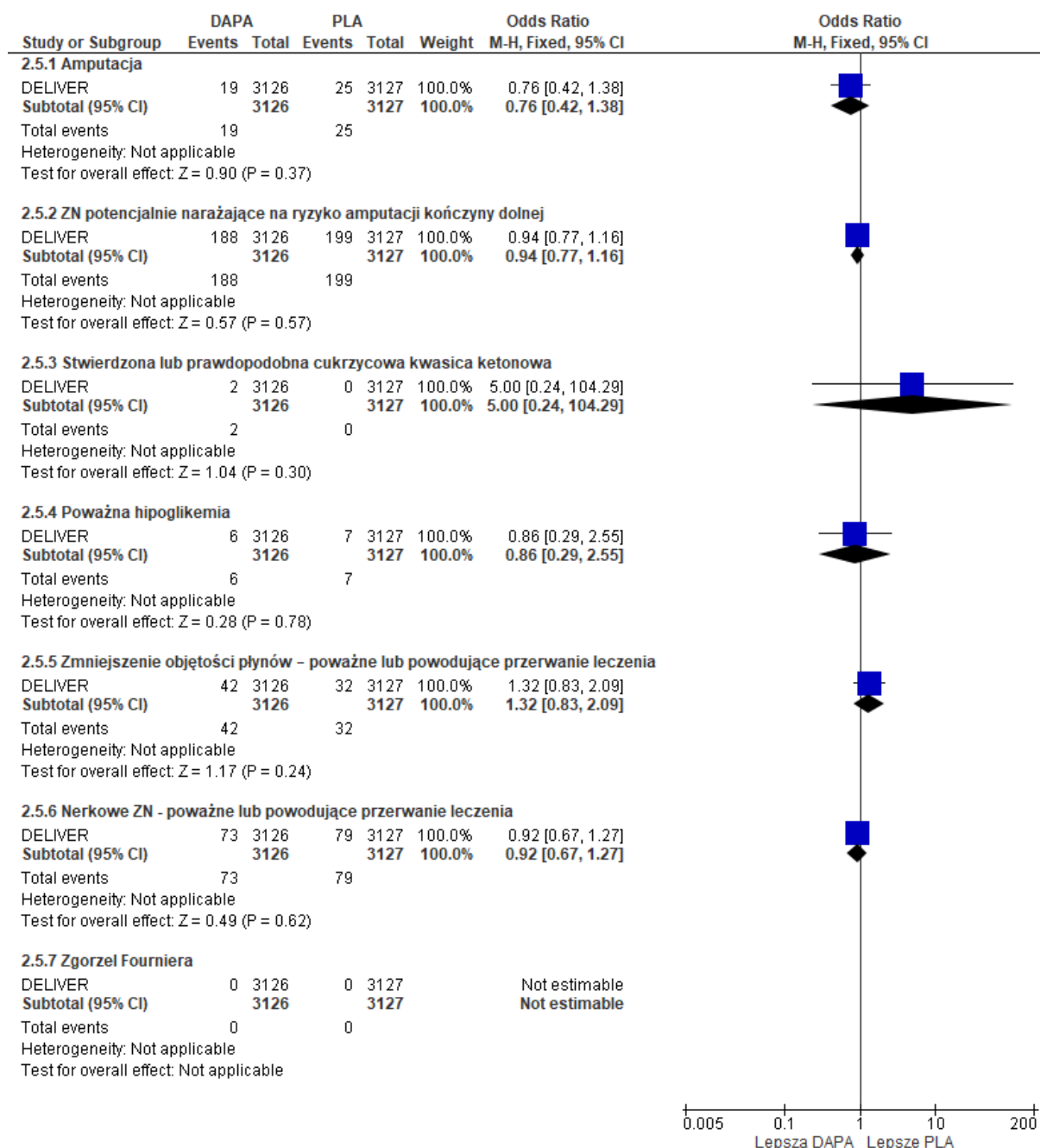
- amputacja: OR=0,76 [95%CI: 0,42; 1,38], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,002], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- zdarzenia niepożądane potencjalnie narażające na ryzyko amputacji kończyny dolnej: OR=0,94 [95%CI: 0,77; 1,16], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- stwierdzona lub prawdopodobna cukrzycowa kwasica ketonowa: OR= [95%CI: 0,24; 104,29], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,0004; 0,002], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- poważna hipoglikemia: OR=0,86 [95%CI: 0,29; 2,55], p=ns; RD=-0,0003 [95%CI: -0,003; 0,002], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- zmniejszenie objętości płynów - poważne lub powodujące przerwanie leczenia : OR=1,32 [95%CI: 0,83; 2,09], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,002; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- nerkowe ZN - poważne lub powodujące przerwanie leczenia: OR=[95%CI: 0,67; 1,27], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- zgorzel Fourniera: RD=0,00 [95%CI: -0,001; 0,001], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na.

Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane.

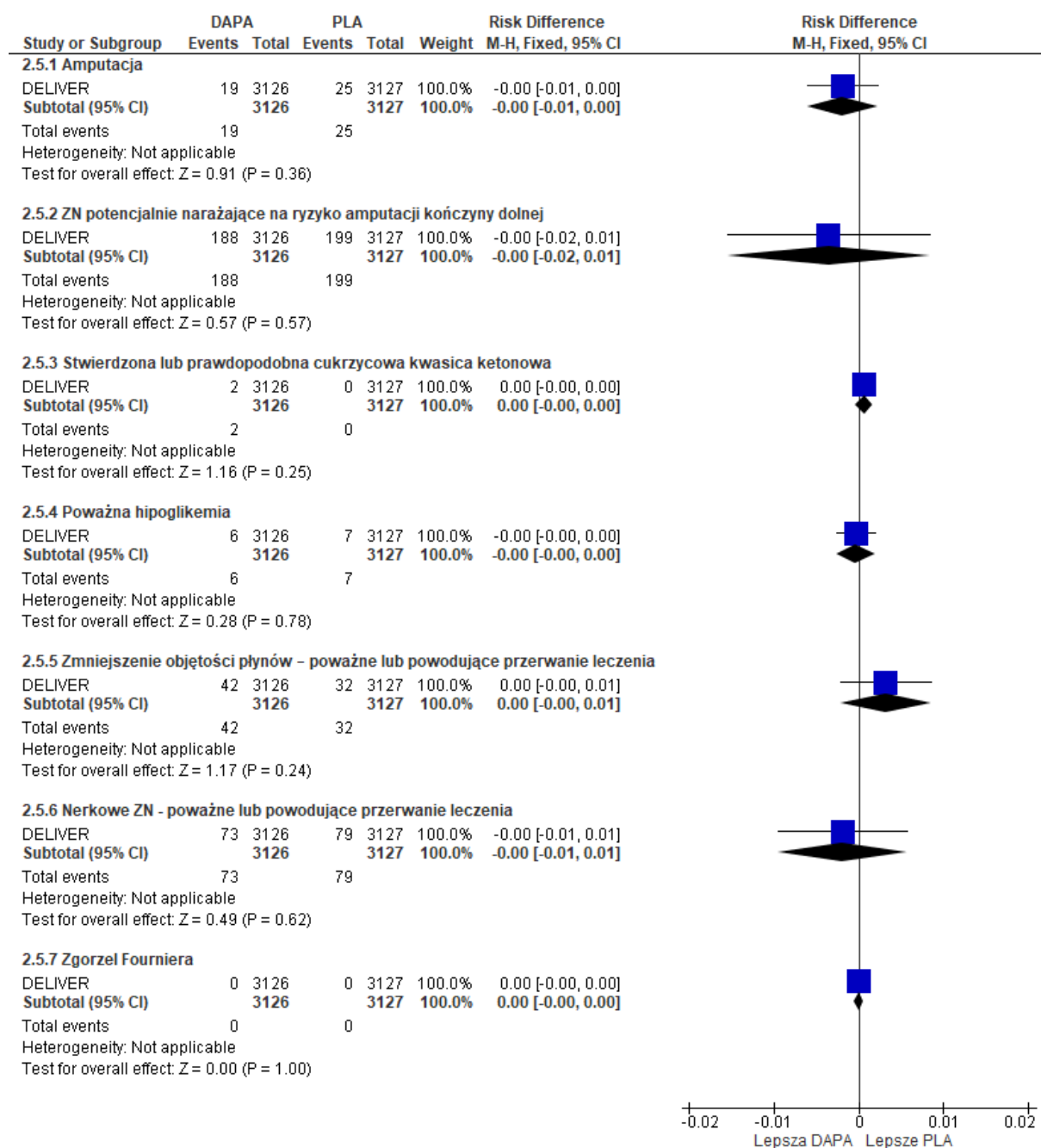
Zdarzenie niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Amputacja	3 126/ 3 127	0,76 [0,42; 1,38]	ns	-0,002 [-0,01; 0,002]	ns	na
ZN potencjalnie narażające na ryzyko amputacji kończyny dolnej	3 126/ 3 127	0,94 [0,77; 1,16]	ns	-0,003 [-0,02; 0,01]	ns	na
Stwierdzona lub prawdopodobna cukrzycowa kwasica ketonowa	3 126/ 3 127	5,00 [0,24; 104,29]	ns	0,001 [-0,0004; 0,002]	ns	na
Poważna hipoglikemia	3 126/ 3 127	0,86 [0,29; 2,55]	ns	-0,0003 [-0,003; 0,002]	ns	na
Zmniejszenie objętości płynów - poważne lub powodujące przerwanie leczenia	3 126/ 3 127	1,32 [0,83; 2,09]	ns	0,003 [-0,002; 0,01]	ns	na
Nerkowe ZN - poważne lub powodujące przerwanie leczenia	3 126/ 3 127	0,92 [0,67; 1,27]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na

Zdarzenie niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgorzel Fourniera	3 126/ 3 127	na	ns	0,00 [-0,001; 0,001]	ns	na

Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).



6.6 Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane

Spośród poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie dapagliflozyny raportowano istotnie statystycznie większą częstość wystąpienia COVID-19 w porównaniu z grupą placebo (OR=1,27 [95%CI: 1,01; 1,61], p=0,04; RD=0,01 [95%CI: 0,0004; 0,02], p=0,04; NNH_{2,3 roku}=91 [95%CI: 46, 2732]) oraz istotnie statystycznie mniejsze częstości wystąpienia niewydolności serca (w zakresie parametru bezwzględnej; OR=0,74 [0,63; 0,88], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,0005; NNH_{2,3 roku}=na) i zastoinowej niewydolności serca (OR=0,69 [95%CI: 0,48; 0,996], p=0,05; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,0001], p=0,05; NNH_{2,3 roku}=na).

Częstości występowania pozostałych poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych były zbliżone w grupach dapagliflozyny i placebo:

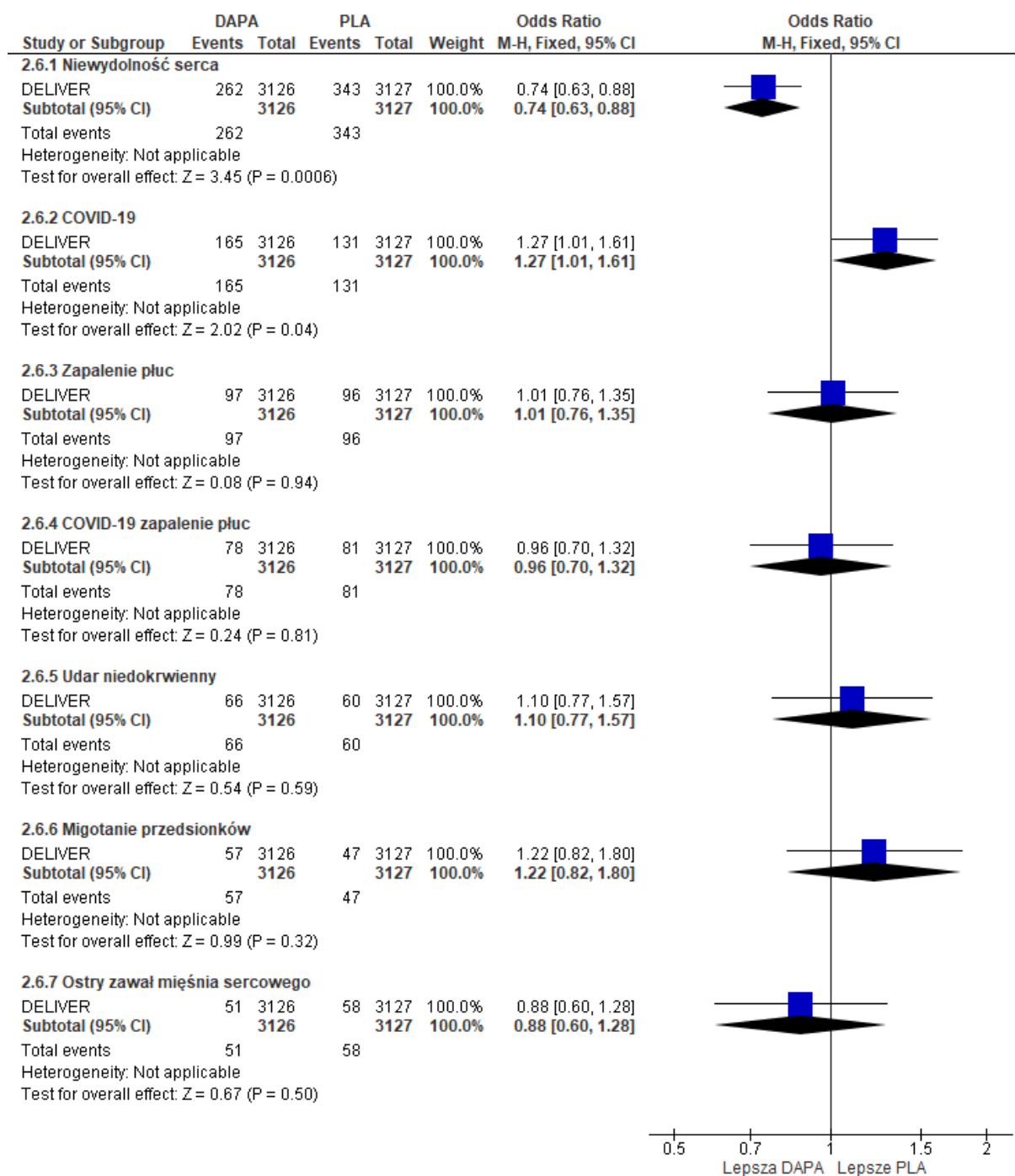
- zapalenie płuc: OR=1,01 [95%CI: 0,76; 1,35], p=ns; RD=0,0003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- COVID-19 zapalenie płuc: OR=0,96 [95%CI: 0,70; 1,32], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- udar niedokrwienny: OR=1,10 [95%CI: 0,77; 1,57], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- migotanie przedsionków: OR=1,22 [95%CI: 0,82; 1,80], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,003; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- ostry zawał mięśnia sercowego: OR=0,88 [95%CI: 0,60; 1,28], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,004], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- ostra niewydolność serca: OR=0,85 [95%CI: 0,58; 1,26], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,01; 0,004], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- ostre uszkodzenie nerek: OR=0,92 [95%CI: 0,61; 1,38], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,01; 0,005], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- niestabilna dławica piersiowa: OR=0,73 [95%CI: 0,49; 1,08], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; 0,001], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- zgon: OR=0,95 [95%CI: 0,60; 1,50], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,01; 0,005], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- zapalenie tkanki łącznej: OR=1,73 [95%CI: 0,97; 3,10], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,0002; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- zakażenie dróg moczowych: OR=0,94 [95%CI: 0,57; 1,55], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,01; 0,004], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- nagły zgon sercowy: OR=0,77 [95%CI: 0,44; 1,32], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,002], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- przewlekła niewydolność serca: OR=0,92 [95%CI: 0,51; 1,64], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,005; 0,004], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- zarostowa choroba tętnic obwodowych: OR=1,58 [95%CI: 0,80; 3,09], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,001; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- bezobjawowy COVID-19: OR=1,11 [95%CI: 0,59; 2,06], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,003; 0,005], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- nagły zgon: OR=1,11 [95%CI: 0,59; 2,11], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,003; 0,005], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- dławica piersiowa: OR=0,89 [95%CI: 0,46; 1,72], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,004; 0,003], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- przewlekła obturacyjna choroba płuc: OR=1,06 [95%CI: 0,54; 2,11], p=ns; RD=0,0003 [95%CI: -0,003; 0,004], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na.

Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane.

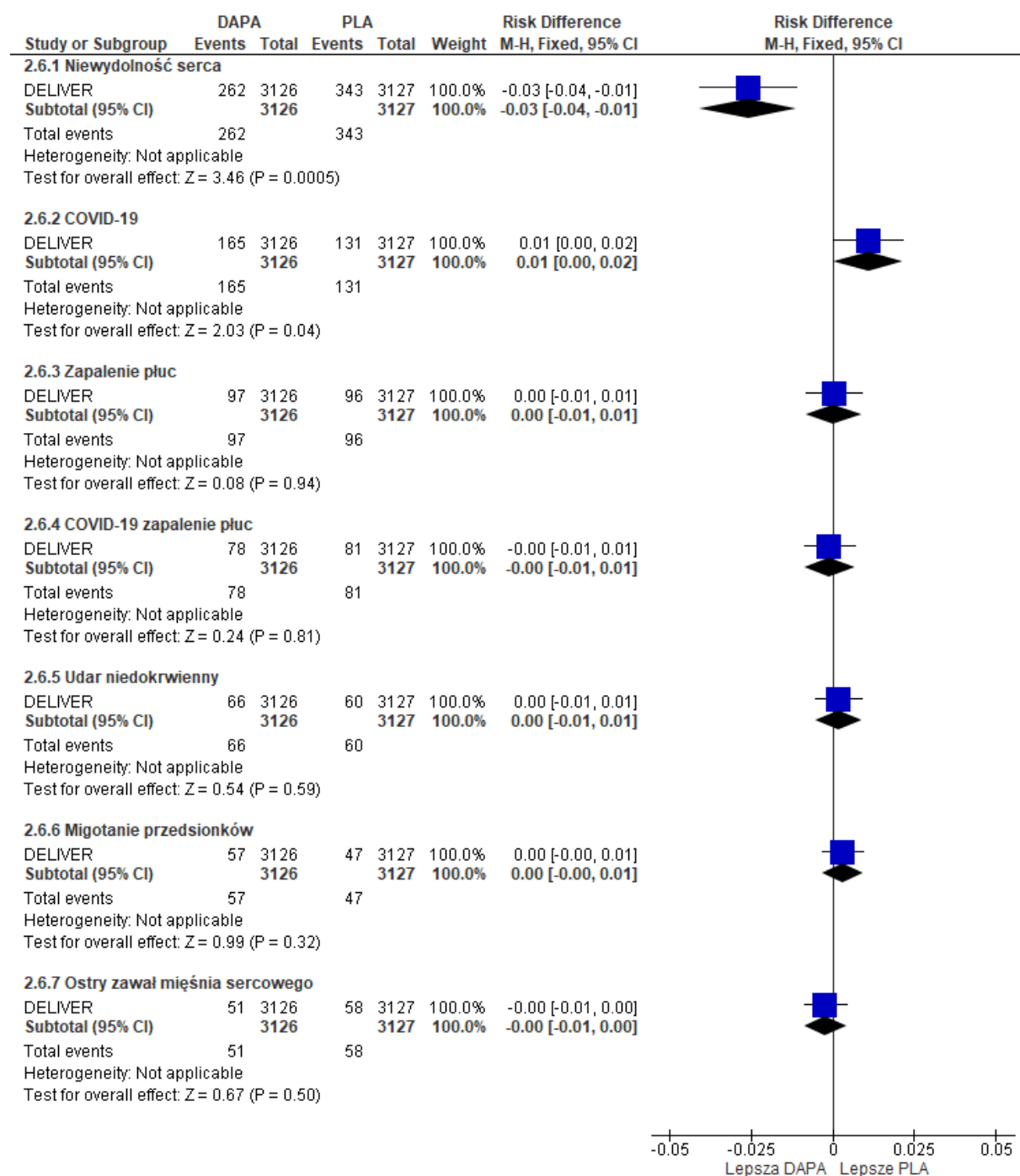
Zdarzenie niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Niewydolność serca	3 126/ 3 127	0,74 [0,63; 0,88]	ns	-0,03 [-0,04; -0,01]	0,0005	na
COVID-19	3 126/ 3 127	1,27 [1,01; 1,61]	0,04	0,01 [0,0004; 0,02]	0,04	91 [46, 2732]
Zapalenie płuc	3 126/ 3 127	1,01 [0,76; 1,35]	ns	0,0003 [-0,01; 0,01]	ns	na
COVID-19 zapalenie płuc	3 126/ 3 127	0,96 [0,70; 1,32]	ns	-0,001 [-0,01; 0,01]	ns	na
Udar niedokrwienny	3 126/ 3 127	1,10 [0,77; 1,57]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Migotanie przedsionków	3 126/ 3 127	1,22 [0,82; 1,80]	ns	0,003 [-0,003; 0,01]	ns	na
Ostry zawał mięśnia sercowego	3 126/ 3 127	0,88 [0,60; 1,28]	ns	-0,002 [-0,01; 0,004]	ns	na
Zastoinowa niewydolność serca	3 126/ 3 127	0,69 [0,48; 0,996]	0,05	-0,01 [-0,01; -0,0001]	0,05	na
Ostra niewydolność serca	3 126/ 3 127	0,85 [0,58; 1,26]	ns	-0,003 [-0,01; 0,004]	ns	na
Ostre uszkodzenie nerek	3 126/ 3 127	0,92 [0,61; 1,38]	ns	-0,001 [-0,01; 0,005]	ns	na
Niestabilna dławica piersiowa	3 126/ 3 127	0,73 [0,49; 1,08]	ns	-0,01 [-0,01; 0,001]	ns	na
Zgon	3 126/ 3 127	0,95 [0,60; 1,50]	ns	-0,001 [-0,01; 0,005]	ns	na
Zapalenie tkanki łącznej	3 126/ 3 127	1,73 [0,97; 3,10]	ns	0,004 [-0,0002; 0,01]	ns	na
Zakażenie dróg moczowych	3 126/ 3 127	0,94 [0,57; 1,55]	ns	-0,001 [-0,01; 0,004]	ns	na
Nagły zgon sercowy	3 126/ 3 127	0,77 [0,44; 1,32]	ns	-0,002 [-0,01; 0,002]	ns	na
Przewlekła niewydolność serca	3 126/ 3 127	0,92 [0,51; 1,64]	ns	-0,001 [-0,005; 0,004]	ns	na
Zarostowa choroba tętnic obwodowych	3 126/ 3 127	1,58 [0,80; 3,09]	ns	0,003 [-0,001; 0,01]	ns	na
Bezobjawowy COVID-19	3 126/ 3 127	1,11 [0,59; 2,06]	ns	0,001 [-0,003; 0,005]	ns	na
Nagły zgon	3 126/ 3 127	1,11 [0,59; 2,11]	ns	0,001 [-0,003; 0,005]	ns	na

Zdarzenie niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Dławica piersiowa	3 126/ 3 127	0,89 [0,46; 1,72]	ns	-0,001 [-0,004; 0,003]	ns	na
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	3 126/ 3 127	1,06 [0,54; 2,11]	ns	0,0003 [-0,003; 0,004]	ns	na

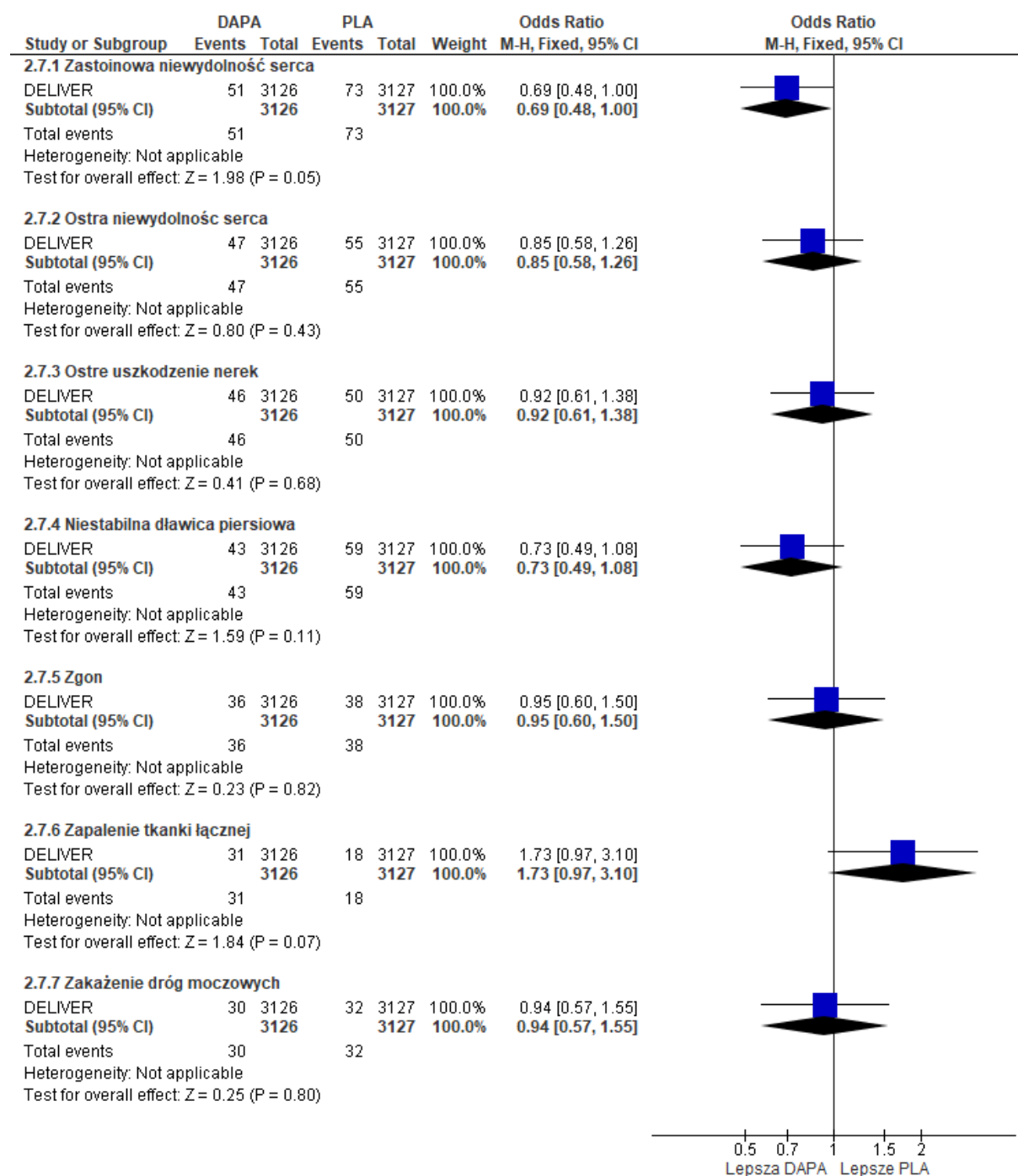
Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (OR) - cz.1.



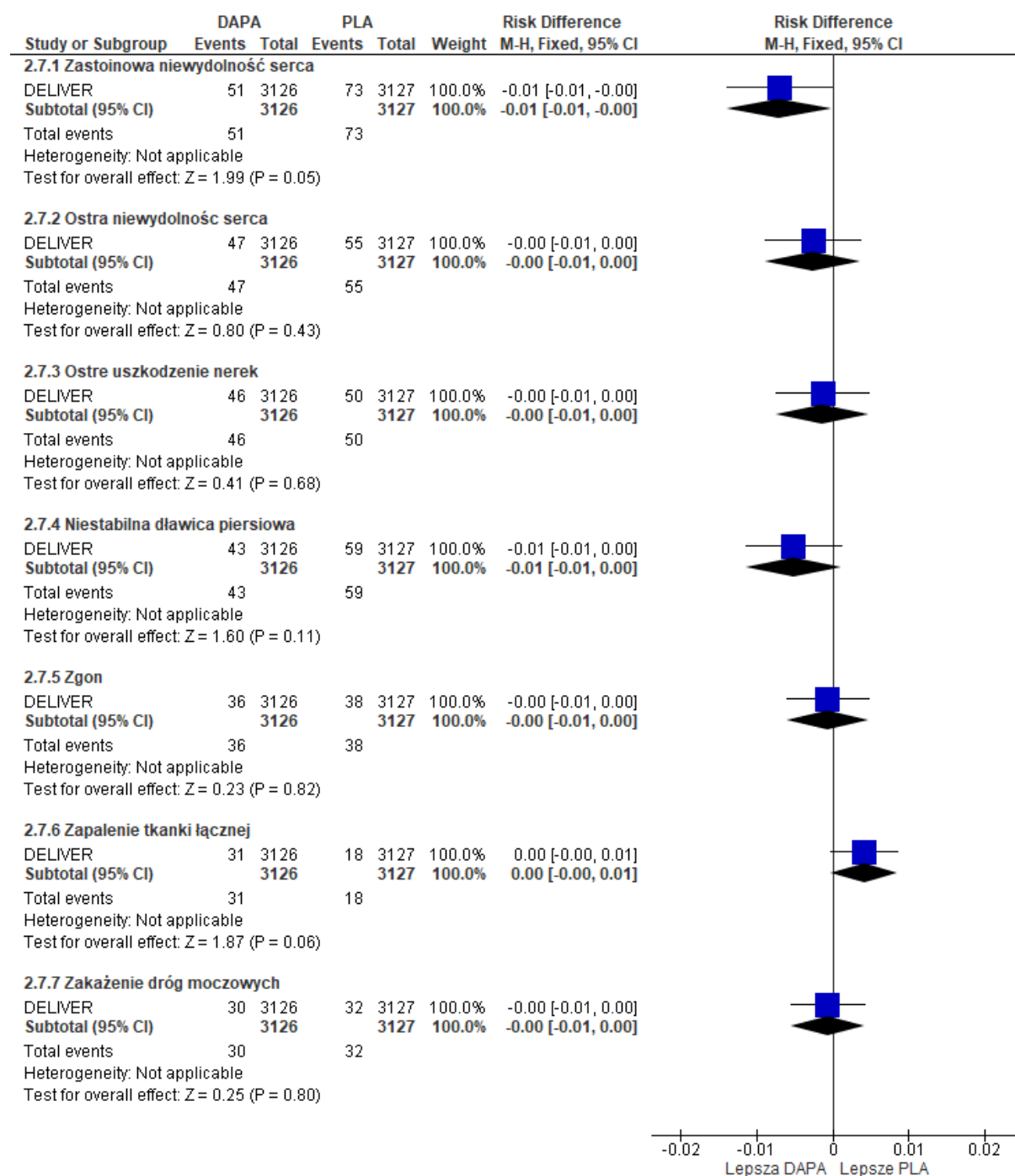
Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (RD) - cz.1.



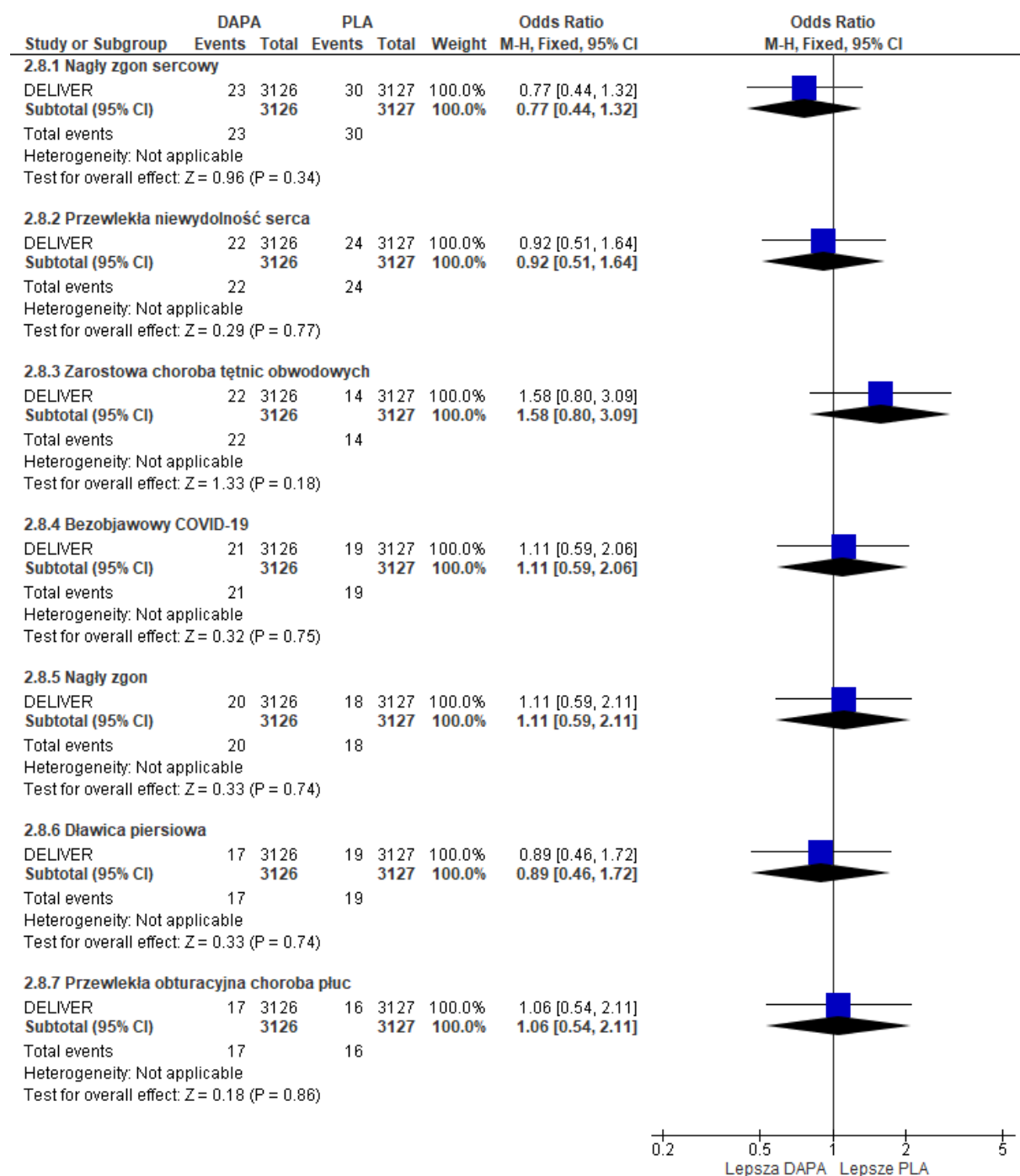
Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (OR) - cz.2.



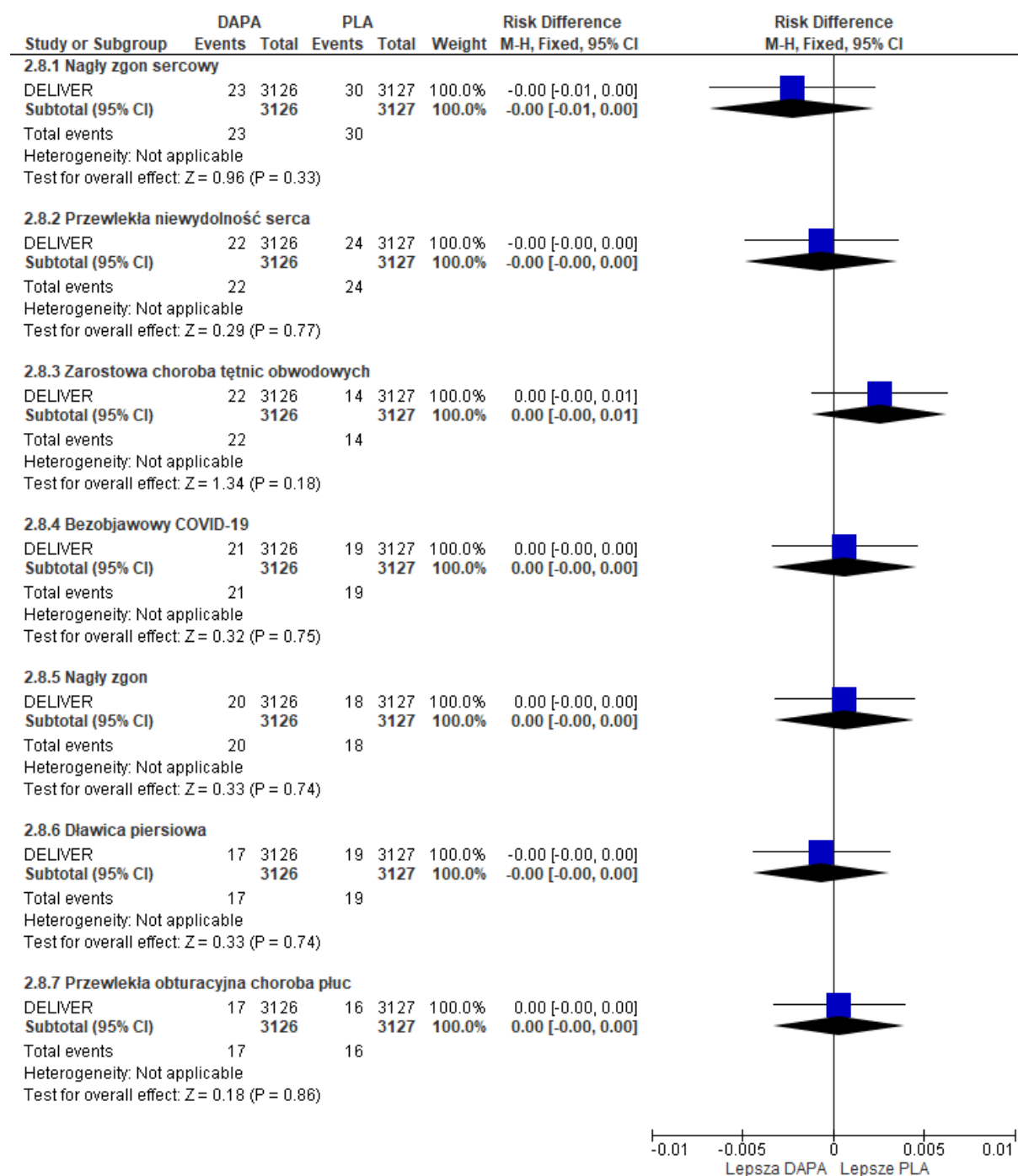
Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (RD) - cz.2.



Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (OR) - cz.3.



Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (RD) - cz.3.



6.7 Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W grupach dapagliflozyny i placebo obserwowano porównywalne częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu:

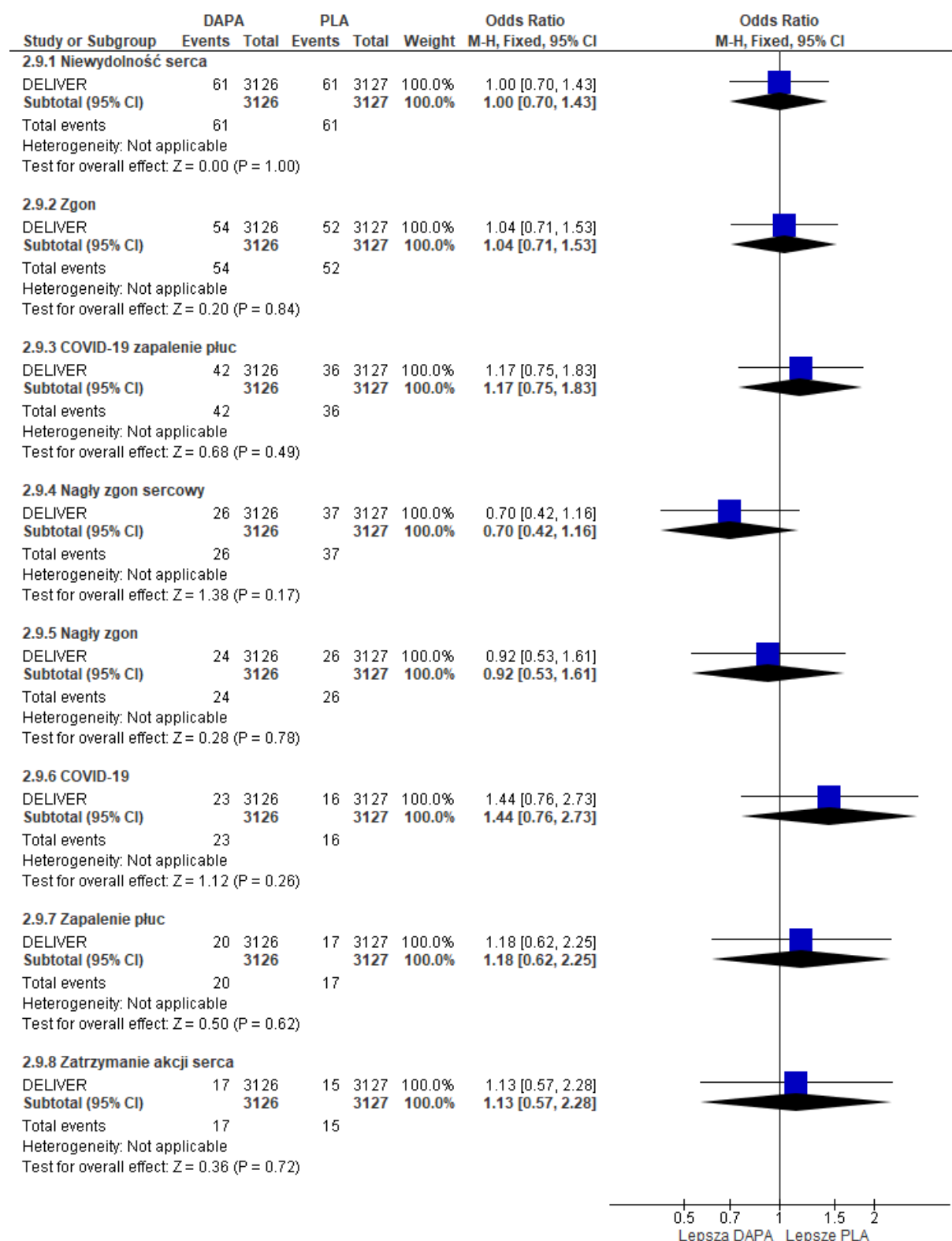
- niewydolność serca: OR=1,0003 [95%CI: 0,70; 1,43], p=ns; RD=0,00001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- zgon: OR=1,04 [95%CI: 0,71; 1,53], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- COVID-19 zapalenie płuc: OR=1,17 [95%CI: 0,75; 1,83], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,004; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- nagły zgon sercowy: OR=0,70 [95%CI: 0,42; 1,16], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; 0,001], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- nagły zgon: OR=0,92 [95%CI: 0,53; 1,61], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,01; 0,004], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- COVID-19: OR=1,44 [95%CI: 0,76; 2,73], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,002; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- zapalenie płuc: OR=1,18 [95%CI: 0,62; 2,25], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,003; 0,005], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- zatrzymanie akcji serca: OR=1,13 [95%CI: 0,57; 2,28], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,003; 0,004], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- udar niedokrwienny: OR=1,13 [95%CI: 0,57; 2,28], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,003; 0,004], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- wstrząs septyczny: OR=1,08 [95%CI: 0,49; 2,38], p=ns; RD=0,0003 [95%CI: -0,003; 0,003], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- ostra niewydolność oddechowa: OR=1,50 [95%CI: 0,53; 4,22], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,001; 0,003], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- ostry zawał mięśnia sercowego: OR=1,00 [95%CI: 0,37; 2,67], p=ns; RD=0,000001 [95%CI: -0,003; 0,003], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- zawał mięśnia sercowego: OR=0,67 [95%CI: 0,27; 1,63], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,004; 0,002], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- sepsa: OR=0,67 [95%CI: 0,27; 1,63], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,004; 0,002], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- ostra niewydolność serca: OR=1,75 [95%CI: 0,51; 5,99], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,001; 0,003], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- podejrzenie COVID-19: OR=1,40 [95%CI: 0,44; 4,42], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,002; 0,003], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na.

Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

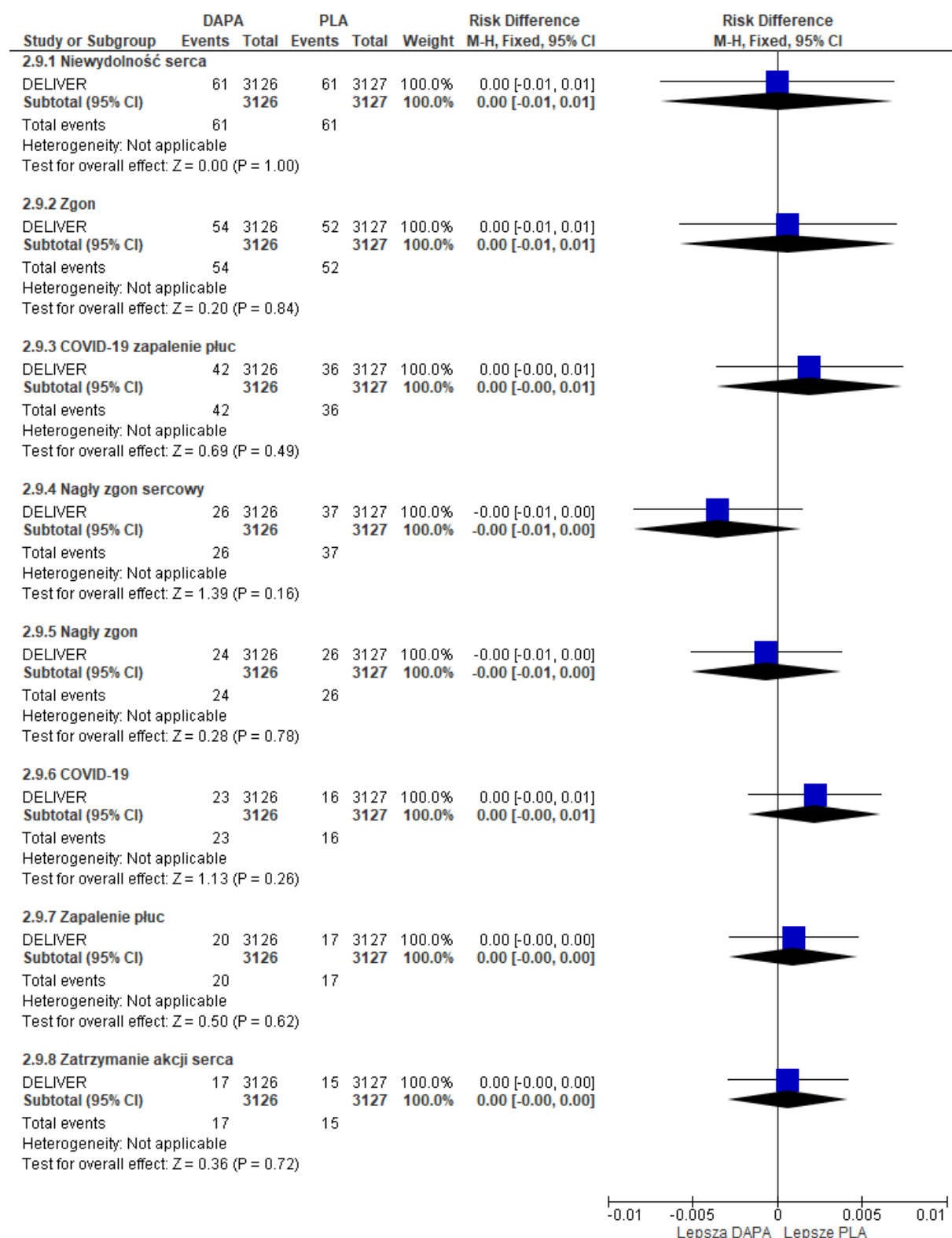
Zdarzenie niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Niewydolność serca	3 126/ 3 127	1,0003 [0,70; 1,43]	ns	0,00001 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zgon	3 126/ 3 127	1,04 [0,71; 1,53]	ns	0,001 [-0,01; 0,01]	ns	na

Zdarzenie niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
COVID-19 zapalenie płuc	3 126/ 3 127	1,17 [0,75; 1,83]	ns	0,002 [-0,004; 0,01]	ns	na
Nagły zgon sercowy	3 126/ 3 127	0,70 [0,42; 1,16]	ns	-0,004 [-0,01; 0,001]	ns	na
Nagły zgon	3 126/ 3 127	0,92 [0,53; 1,61]	ns	-0,001 [-0,01; 0,004]	ns	na
COVID-19	3 126/ 3 127	1,44 [0,76; 2,73]	ns	0,002 [-0,002; 0,01]	ns	na
Zapalenie płuc	3 126/ 3 127	1,18 [0,62; 2,25]	ns	0,001 [-0,003; 0,005]	ns	na
Zatrzymanie akcji serca	3 126/ 3 127	1,13 [0,57; 2,28]	ns	0,001 [-0,003; 0,004]	ns	na
Udar niedokrwienny	3 126/ 3 127	1,13 [0,57; 2,28]	ns	0,001 [-0,003; 0,004]	ns	na
Wstrząs septyczny	3 126/ 3 127	1,08 [0,49; 2,38]	ns	0,0003 [-0,003; 0,003]	ns	na
Ostra niewydolność oddechowa	3 126/ 3 127	1,50 [0,53; 4,22]	ns	0,001 [-0,001; 0,003]	ns	na
Ostry zawal mięśnia sercowego	3 126/ 3 127	1,00 [0,37; 2,67]	ns	0,000001 [-0,003; 0,003]	ns	na
Zawal mięśnia sercowego	3 126/ 3 127	0,67 [0,27; 1,63]	ns	-0,001 [-0,004; 0,002]	ns	na
Sepsa	3 126/ 3 127	0,67 [0,27; 1,63]	ns	-0,001 [-0,004; 0,002]	ns	na
Ostra niewydolność serca	3 126/ 3 127	1,75 [0,51; 5,99]	ns	0,001 [-0,001; 0,003]	ns	na
Podejrzanie COVID-19	3 126/ 3 127	1,40 [0,44; 4,42]	ns	0,001 [-0,002; 0,003]	ns	na

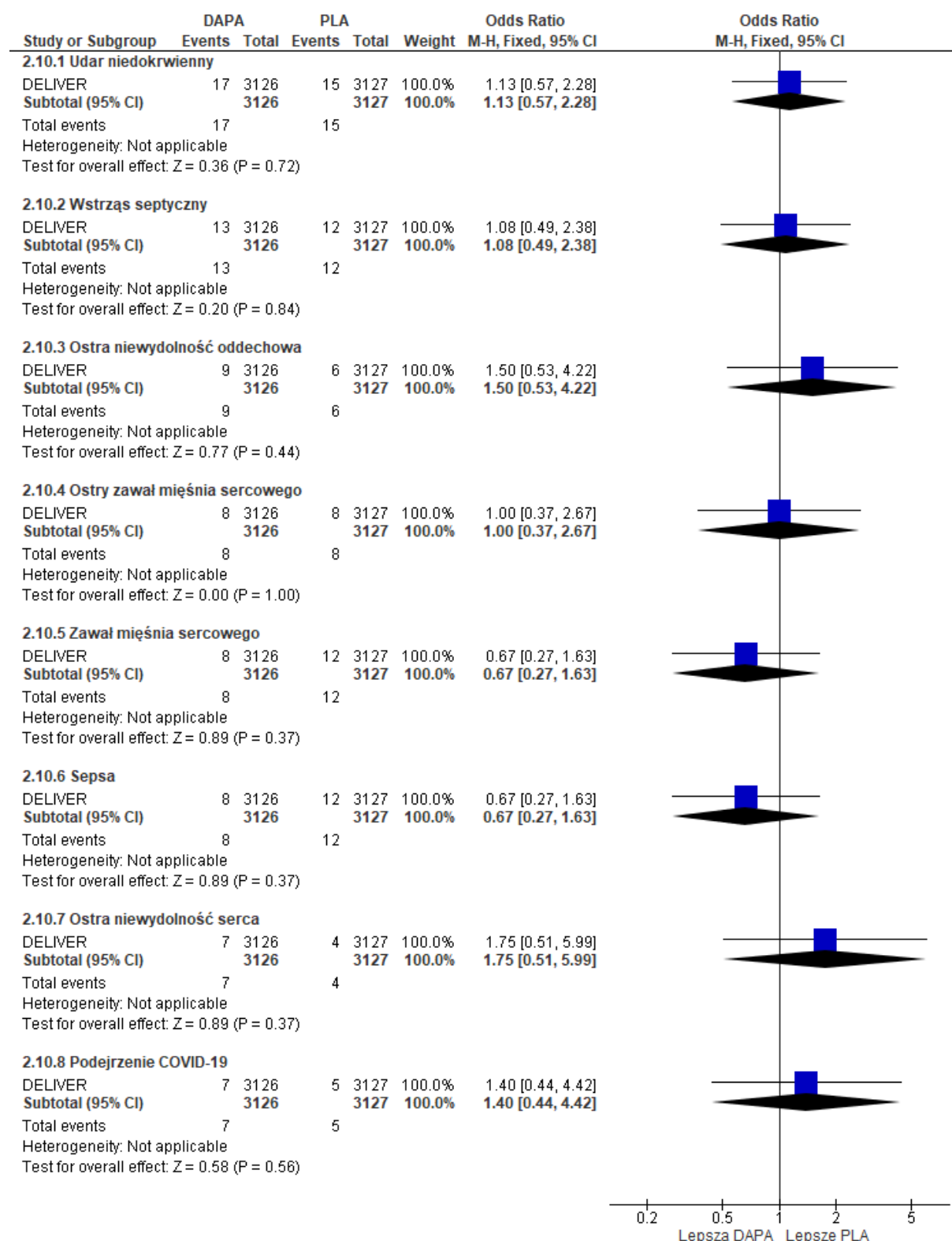
Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (OR) - cz.1.



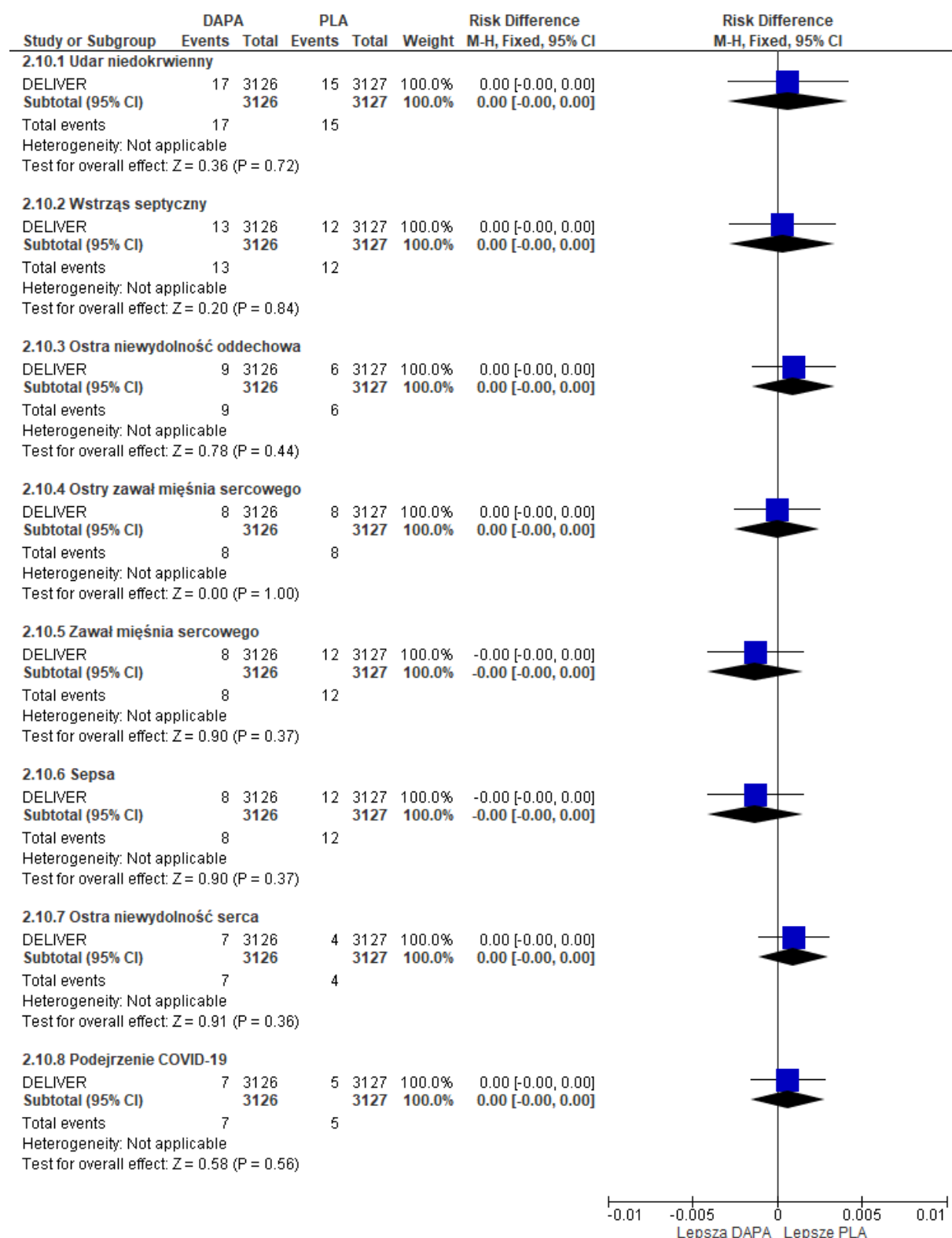
Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (RD) - cz.1.



Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (OR) - cz.2.



Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (RD) - cz.2.



6.8 Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia

Stosowanie dapagliflozyny w badaniu DELIVER związane było z istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie placebo częstością wystąpienia niewydolności serca prowadzącej do trwałego przerwania leczenia (OR=0,45 [95%CI: 0,20; 0,99], p=0,05; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; -0,0002], p=0,04; NNH_{2,3 roku}=na).

Częstości występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia były zbliżone w grupach dapagliflozyny i placebo:

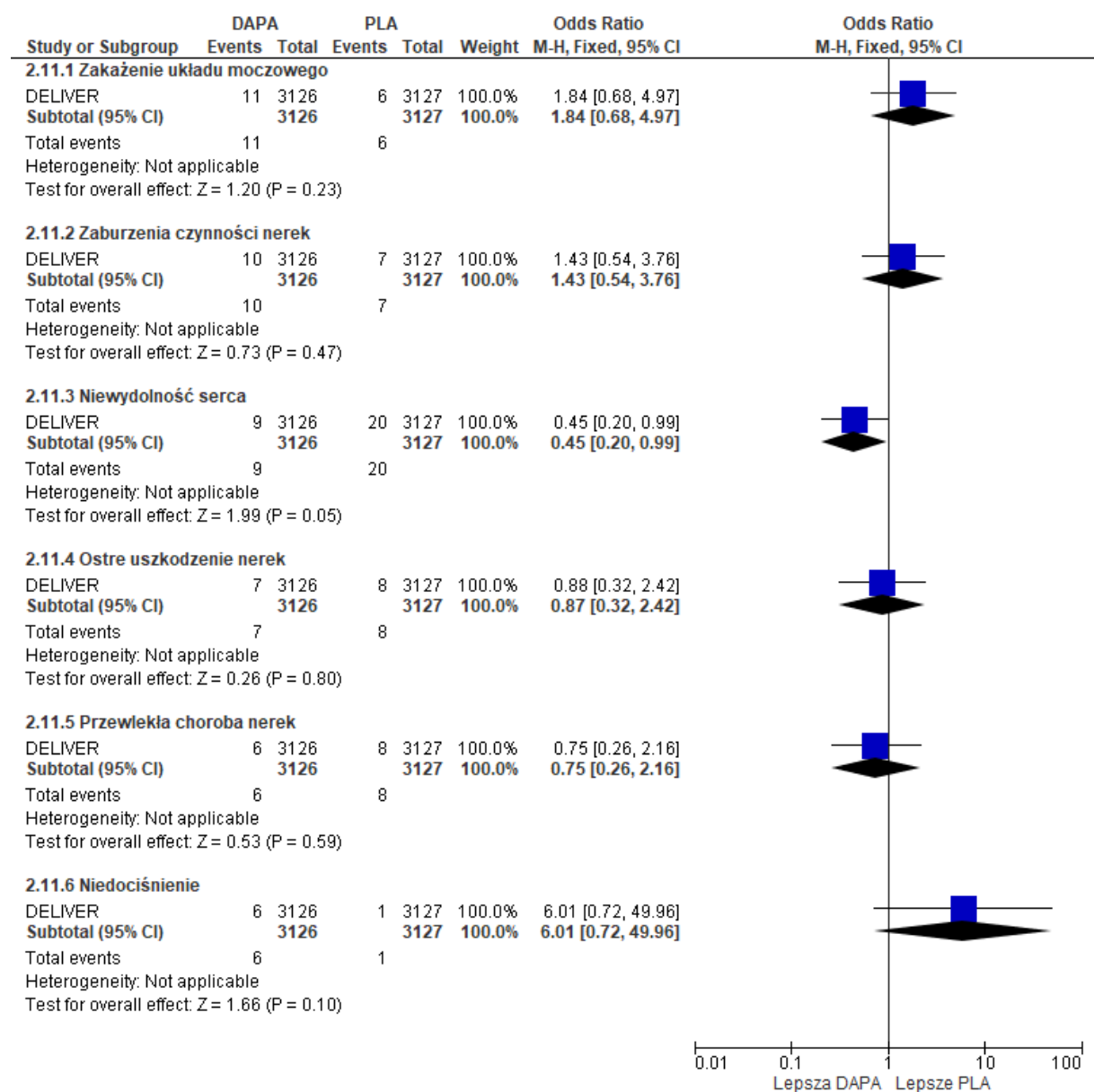
- zakażenie układu moczowego: OR=1,84 [95%CI: 0,68; 4,97], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,001; 0,004], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- zaburzenia czynności nerek: OR=1,43 [95%CI: 0,54; 3,76], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,002; 0,004], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- ostre uszkodzenie nerek: OR=0,87 [95%CI: 0,32; 2,42], p=ns; RD=-0,0003 [95%CI: -0,003; 0,002], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- przewlekła choroba nerek: OR=0,75 [95%CI: 0,26; 2,16], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,003; 0,002], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- niedociśnienie: OR=6,01 [95%CI: 0,72; 49,96], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,0001; 0,003], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- COVID-19: OR=2,50 [95%CI: 0,49; 12,91], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,001; 0,003], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- niewydolność nerek: OR=1,67 [95%CI: 0,40; 6,99], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,001; 0,002], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- astenia: OR=4,01 [95%CI: 0,45; 35,85], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,0004; 0,002], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- udar krwotoczny: OR=2,00 [95%CI: 0,37; 10,94], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,001; 0,002], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na;
- udar niedokrwienny: OR=0,80 [95%CI: 0,21; 2,98], p=ns; RD=-0,0003 [95%CI: -0,002; 0,002], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na.

Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia.

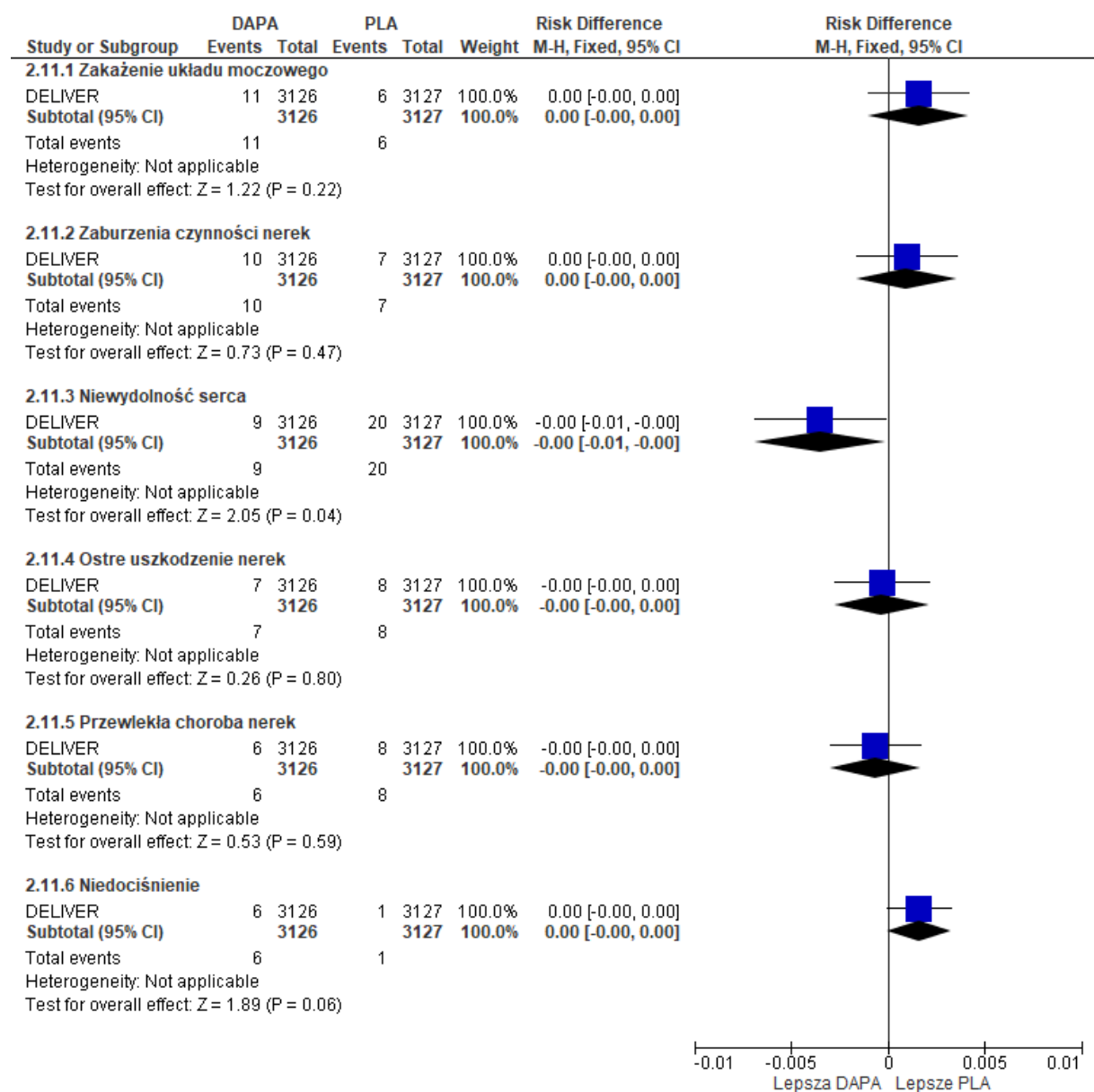
Zdarzenie niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zakażenie układu moczowego	3 126/ 3 127	1,84 [0,68; 4,97]	ns	0,002 [-0,001; 0,004]	ns	na
Zaburzenia czynności nerek	3 126/ 3 127	1,43 [0,54; 3,76]	ns	0,001 [-0,002; 0,004]	ns	na
Niewydolność serca	3 126/ 3 127	0,45 [0,20; 0,99]	0,05	-0,004 [-0,01; - 0,0002]	0,04	na

Zdarzenie niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ostre uszkodzenie nerek	3 126/ 3 127	0,87 [0,32; 2,42]	ns	-0,0003 [-0,003; 0,002]	ns	na
Przewlekła choroba nerek	3 126/ 3 127	0,75 [0,26; 2,16]	ns	-0,001 [-0,003; 0,002]	ns	na
Niedociśnienie	3 126/ 3 127	6,01 [0,72; 49,96]	ns	0,002 [-0,0001; 0,003]	ns	na
COVID-19	3 126/ 3 127	2,50 [0,49; 12,91]	ns	0,001 [-0,001; 0,003]	ns	na
Niewydolność nerek	3 126/ 3 127	1,67 [0,40; 6,99]	ns	0,001 [-0,001; 0,002]	ns	na
Astenia	3 126/ 3 127	4,01 [0,45; 35,85]	ns	0,001 [-0,0004; 0,002]	ns	na
Udar krwotoczny	3 126/ 3 127	2,00 [0,37; 10,94]	ns	0,001 [-0,001; 0,002]	ns	na
Udar niedokrwienny	3 126/ 3 127	0,80 [0,21; 2,98]	ns	-0,0003 [-0,002; 0,002]	ns	na

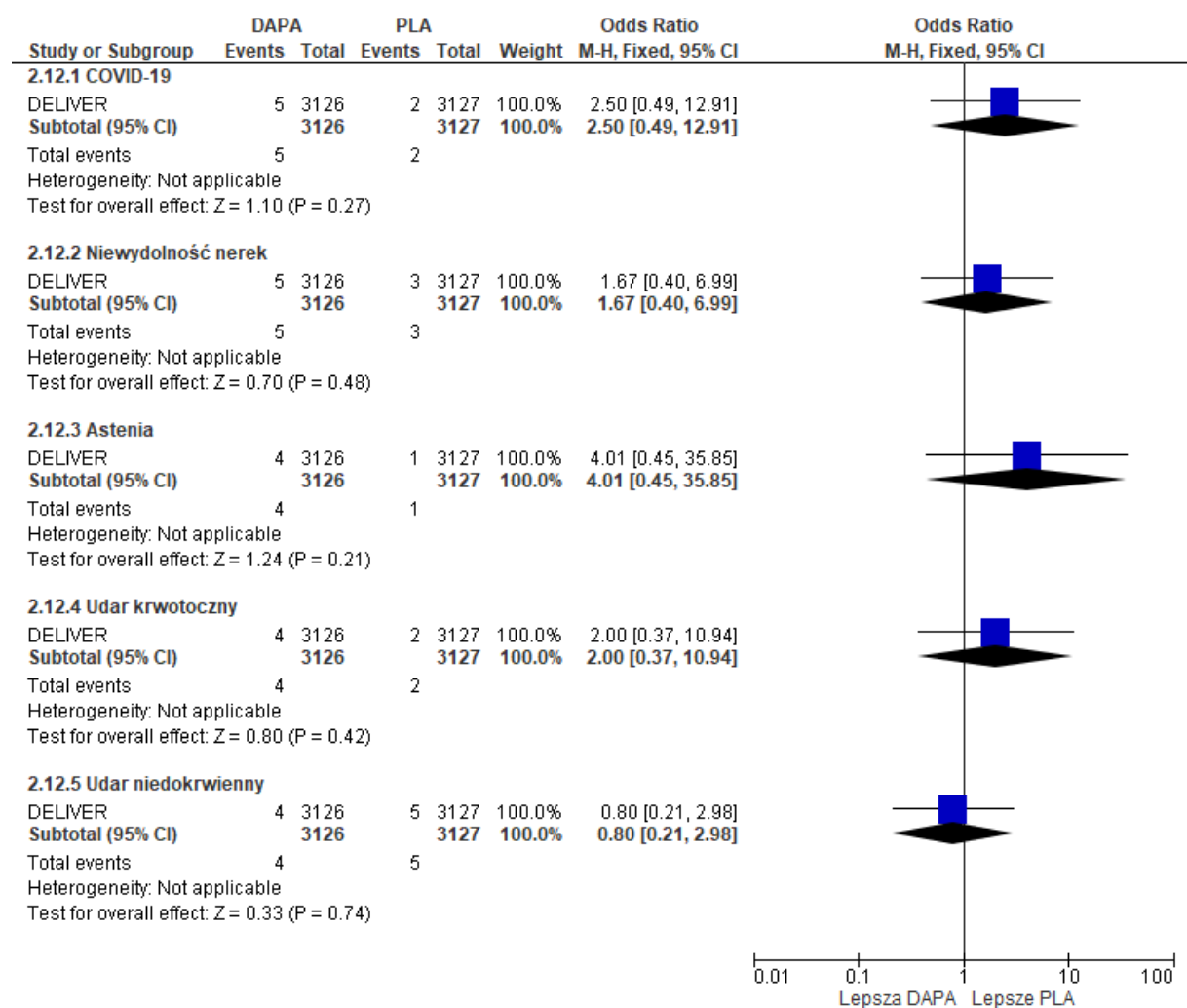
Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia (OR) - cz.1.



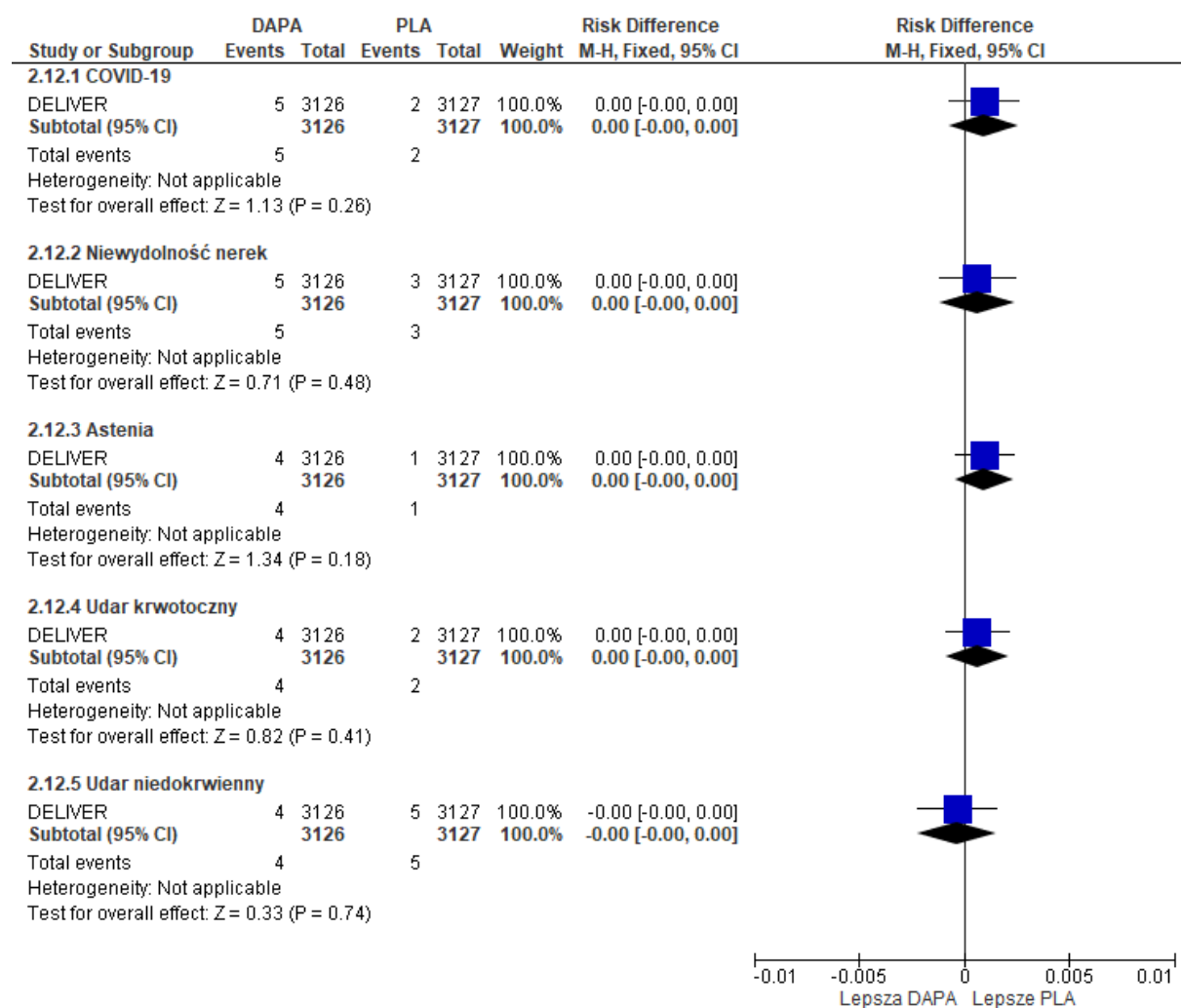
Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia (RD) - cz.1.



Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia (OR) - cz.2.



Rys. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia (RD) - cz.2.



7 Dodatkowe dowody naukowe

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

W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano 1 badanie: PRESERVED-HF. Badanie to nie zostało włączone do części właściwej przeglądu z uwagi na brak spełnienia kryteriów włączenia w zakresie definicji populacji docelowej.

Do badania PRESERVED-HF włączono dorosłych chorych z niewydolnością serca z NYHA II-IV i LVEF \geq 45%. Powiększenie lewego przedsionka lub przerost lewej komory stanowiły jednak jedne z możliwych kryteriów włączenia w badaniu (brak podanych odsetków chorych z powiększeniem LA lub przerostem LV w badaniu). Dodatkowo do badania włączono chorych z NT-proBNP \geq 225 pg/ml lub BNP \geq 75 pg/ml (w przypadku chorych z migotaniem przedsionków NT-proBNP \geq 375 pg/ml lub BNP \geq 100 pg/ml). Z uwagi na różnice w definicji populacji, wyniki badania PRESERVED-HF przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów naukowych dotyczących populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją lewej komory (HFpEF).

7.1 PRESERVED-HF

Badanie PRESERVED-HF jest wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją lewej komory (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF).

Do badania włączono dorosłych chorych z niewydolnością serca z NYHA II-IV, LVEF \geq 45%, NT-proBNP \geq 225 pg/ml lub BNP \geq 75 pg/ml (w przypadku chorych z migotaniem przedsionków NT-proBNP \geq 375 pg/ml lub BNP \geq 100 pg/ml) oraz m.in. spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- hospitalizacja z powodu zdekompensowanej HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy;
- doraźne leczenie HF dożylnym diuretykiem pętlowym lub hemofiltracją w ciągu ostatnich 12 miesięcy;
- średnie ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych \geq 15 mmHg lub ciśnienie końcoworozkurczowe LV (LVEDP) \geq 15 mmHg udokumentowane podczas cewnikowania w spoczynku lub ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych lub LVEDP \geq 25 mmHg udokumentowane podczas cewnikowania z wysiłkiem;
- strukturalna choroba serca potwierdzona co najmniej jednym z następujących wyników badania echokardiograficznego (wszelkie miejscowe pomiary wykonane w ciągu 24 miesięcy przed wizytą przesiewową):

- o powiększenie lewego przedsionka (LA) zdefiniowane przez co najmniej jedno z poniższych: szerokość $LA \geq 3,8$ cm lub długość $LA \geq 5,0$ cm lub powierzchnia $LA \geq 20$ cm² lub objętość $LA \geq 55$ ml lub wskaźnik objętości $LA \geq 29$ ml/m²;
- o LUB przerost lewej komory (LVH) zdefiniowany przez grubość przegrody lub grubość ściany tylnej $\geq 1,1$ cm.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu PRESERVED-HF była zmiana wyniku kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score* (KCCQ-CS) po 12 tyg. Pozostałe punkty końcowe stanowiły m.in. zmiana wyników kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, zmiana NT-proBNP, zmiana BNP, zmiana dystansu 6-minutowego marszu, zmiana masy ciała, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar oraz zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane. Zestawienie punktów końcowych analizowanych w badaniu przedstawiono szczegółowo w rozdz. 14.3.

Do badania włączono 324 chorych, których randomizowano do grupy dapagliflozyny (N=162 chorych) lub do grupy placebo (N=162 chorych). Średnia wieku chorych wyniosła 70 lat, a kobiety stanowiły 56,8%. 68% chorych w badaniu to przedstawiciele rasy kaukaskiej. Średni czas trwania HF u chorych wyniósł 3,0 lata, a prawie 56% wszystkich chorych było hospitalizowanych z powodu HF co najmniej raz przed włączeniem do badania. Cukrzycę typu 2 zdiagnozowano u prawie 56% chorych, natomiast migotanie przedsionków - u 53%.

Pacjentów randomizowano do grup dapagliflozyny w dawce 10 mg/d lub placebo. Analizowane interwencje były dodawane do terapii standardowej, która obejmowała m.in. stosowanie antagonistów mineralokortykoidów (MRA) u 36%, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), blokerów receptora angiotensyny II (ARB) lub inhibitora neprylizyny receptora angiotensyny (ARNI) u 62% oraz diuretyków pętlowych u 88% pacjentów (pozostali otrzymywali diuretyki tiazydowe, diuretyki oszczędzające potas lub oba).

Pacjenci stosowali odpowiednie leczenie przez 12 tygodni.

Wyniki

Stosowanie dapagliflozyny w badaniu PRESERVED-HF związane było z poprawą objawów związanych z HF i ograniczeń fizycznych mierzonych za pomocą kwestionariusza KCCQ-CS już po 12 tygodniach leczenia (MD=5,8 pkt [95%CI: 2,3; 9,2], p=0,001). Wielkość korzyści była istotna klinicznie i statystycznie oraz spójna we wszystkich predefiniowanych podgrupach, w tym u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy oraz z frakcją wyrzutową powyżej i poniżej 60% (wyniki przedstawione w publikacji z badania). Pacjenci leczeni dapagliflozyną wykazywali również znaczącą, klinicznie istotną poprawę dystansu w teście 6-minutowego marszu o 20 m (MD=20,1 [95%CI: 5,6; 34,7], p=0,007).

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki skuteczności uzyskane w badaniu PRESERVED-HF.

Tab. 51. Analiza skuteczności w badaniu PRESERVED-HF: DAPA VS PLA. Ciągłe punkty końcowe.

Punkt końcowy	DAPA, N=162 średnia [95%CI]	PLA, N=162 średnia [95%CI]	MD [95%CI]	p
KCCQ-CS, pkt	68,6 [66,2; 71,0]	62,8 [60,4; 65,3]	5,8 [2,3; 9,2]	0,001
KCCQ-OS, pkt	68,9 [66,5; 71,3]	64,5 [62,1; 66,8]	4,5 [1,1; 7,8]	0,009
KCCQ-TS, pkt	-	-	5,8 [2,0; 9,6]	0,003

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

KCCQ-CS - *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score*;

KCCQ-OS - *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score*;

KCCQ-TS - *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score* (ocean objawów);

KCCQ-PL - *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Physical Limitations* (ocean ograniczeń fizycznych);

6MWT - test 6-minutowego marszu (ang. *6-minutes walking test*);

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

Tab. 52. Analiza skuteczności w badaniu PRESERVED-HF: DAPA VS PLA. Dychotomiczne punkty końcowe.

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

Hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF wystąpiła łącznie u 9 chorych (5,6%) w każdej z grup w badaniu.

Raportowano 1 zgon w grupie dapagliflozyny i 2 zgony w grupie placebo. Wszystkie zgony zostały uznane jako z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PRESERVED-HF.

Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PRESERVED-HF: DAPA VS PLA.

Punkt końcowy	DAPA, N=162 n (%)	PLA, N=162 n (%)
ZN łącznie	44 (27,2)	38 (23,5)
Poważne ZN	31 (19,1)	22 (13,6)
ZN powodujące przerwanie leczenia	18 (11,1)	15 (9,3)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	7 (4,3)	8 (4,9)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	1 (0,6)	2 (1,2)
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	0 (0,0)	1 (0,6)
Udar	0 (0,0)	1 (0,6)
Ostre uszkodzenie nerek	5 (3,1)	5 (3,1)
Cukrzycowa kwasica ketonowa	0 (0,0)	0 (0,0)
Zmniejszenie objętości płynów	11 (6,8)	7 (4,3)
Ciężka hipoglikemia	0 (0,0)	0 (0,0)
Amputacje kończyn dolnych	0 (0,0)	0 (0,0)

Dodatkowe nieopublikowane wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu PRESERVED-HF przedstawiono na <https://clinicaltrials.gov/>.²³

Stosowanie dapagliflozyny w badaniu PRESERVED-HF związane było z istotnym złagodzeniem objawów, ograniczeń fizycznych i poprawą obiektywnie mierzonej funkcji wysiłkowej u pacjentów z HFpEF. Wielkość korzyści z leczenia była duża, istotna klinicznie i statystycznie oraz spójna we wszystkich predefiniowanych podgrupach.

8 Analiza efektywności praktycznej

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

W celu odnalezienia badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% przeszukiwano bazy PubMed (MEDLINE), EMBASE i *the Cochrane library* z datą odcięcia 2 stycznia 2023 r. (patrz rozdz. 3.3).

Zidentyfikowano 3 publikacje, które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono w rozdz. 4.2.

Żadna z odnalezionych publikacji nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu. Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.8.

W wyniku wyszukiwania badań efektywności praktycznej nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniających stosowanie dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% (bez względu na obecność zmian strukturalnych w sercu i wartość NT-proBNP).

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

We wniosku złożonym 11 lipca 2013 r. do FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) ocenę bezpieczeństwa dapagliflozyny przeprowadzono na podstawie odpowiednio 19 i 21 badań klinicznych, w których okres obserwacji obejmował 30 miesięcy.²⁴

W procesie oceny przez FDA nowych dowodów naukowych wykluczono możliwość wpływu terapii dapagliflozyną na zwiększenie ryzyka występowania raka piersi. W analizie wykazano również, że stosowanie dapagliflozyny nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z stosowaniem dapagliflozyny w trakcie badań klinicznych obejmowało występowanie zakażeń grzybiczych układu płciowego oraz działania niepożądane związane ze zmniejszeniem wolemii, w tym niewydolność nerek. W populacji badanej, powyższe zdarzenia najczęściej nie były istotne klinicznie, a odpowiednim postępowaniem zmniejszającym ich częstość jest zamieszczenie stosownych informacji na ulotce dla chorego i monitorowanie.

Uznano za mało prawdopodobny wpływ dapagliflozyny na częstość występowania raka pęcherza moczowego, jednocześnie zalecając dalsze monitorowanie nowych przypadków w badaniach IV fazy w celu wykluczenia związku pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a częstością występowania raka pęcherza moczowego. Analiza wyników rutynowego monitorowania aktywności enzymów wątrobowych oraz analiza przyczyn w przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby i zaburzeń czynności wątroby potwierdziła, że dapagliflozyna nie ma działania hepatotoksycznego (potencjalnie poważny przypadek polekowego uszkodzenia wątroby ostatecznie uznano za autoimmunologiczne zapalenie wątroby).

Wyniki przeprowadzonych analiz potwierdziły profil bezpieczeństwa leku, ale zgodnie z polityką FDA określoną dla badań postmarketingowych i klinicznych (FDCA505(o)3) zalecono monitorowanie długofalowego profilu bezpieczeństwa (zakończenie badań jest planowane na 2024 rok), w tym przeprowadzenie następujących badań IV fazy:

- badanie oceniające ryzyko promocji ortotopowych guzów pęcherza moczowego w modelu zwierzęcym (badanie na gryzoniach);
- ocena i analiza spontanicznie zgłaszanych (zagranicznych i krajowych) ciężkich zdarzeń wątrobowych i zdarzeń dotyczących kobiet w ciąży; program zwiększonego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii powinien trwać 5 lat;
- podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne oceniające ryzyko występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular events* - MACE) podczas stosowania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu drugiego - badanie DECLARE.
- długofalowa obserwacja chorych po zakończeniu fazy właściwej badania DECLARE w celu ocena ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego związanego ze stosowaniem dapagliflozyny.²⁴

W raporcie Komitetu ds. Produktów Leczniczych (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) Europejskiej Agencji ds. Leków podano najczęściej obserwowane działania niepożądane dapagliflozyny, tj. infekcje narządów płciowych, zawroty głowy, wysypka, ból pleców, dyzuria i wielomocz. Ponadto, u chorych z cukrzycą typu 2 obserwowano zwiększoną częstość występowania hipoglikemii przy jednoczesnym stosowaniu dapagliflozyny i pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny. W charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta zawarto zalecenia i środki ostrożności, których powinni przestrzegać pracownicy służby zdrowia i pacjenci w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Forxiga. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków, dane dotyczące stosowania leku Forxiga są stale monitorowane. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania leku Forxiga są dokładnie oceniane i podejmowane są wszelkie niezbędne działania w celu ochrony pacjentów. Komitet ds. Produktów Leczniczych EMA uznał, że **korzyści związane ze stosowaniem dapagliflozyny przewyższają ryzyko i 12 listopada 2012 roku dopuścił dapagliflozynę do obrotu na terenie Unii Europejskiej.**²⁵

Zgodnie z komunikatem z dnia 29 października 2021 roku opublikowanym na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), **od dnia 25.10.2021 r. produkt Forxiga (dapagliflozyna) 5 mg nie jest już zarejestrowany do stosowania w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i nie należy go już podawać w tej populacji chorych.** Wynika to z decyzji firmy AstraZeneca na skutek zwiększonej częstości występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej i konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla pracowników ochrony zdrowia i dla pacjentów.²⁶

W kolejnych rozdziałach przedstawiono aktualne informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Informacji dotyczących bezpieczeństwa dapagliflozyny skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*), Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre* – dostęp 02.01.2023 r.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% - dostęp: 02.01.2023 r. Odnaleziono jedynie komunikat dotyczący usunięcia wskazania w leczeniu cukrzycy typu 1 dla dapagliflozyny w dawce 5 mg z powodu zwiększonej częstości występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej i konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla pracowników ochrony zdrowia i dla pacjentów.²⁶

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%. Odnaleziono jedynie komunikat dotyczący usunięcia wskazania

w leczeniu cukrzycy typu 1 dla dapagliflozyny w dawce 5 mg z powodu zwiększonej częstości występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej i konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla pracowników ochrony zdrowia i dla pacjentów.²⁷

Dodatkowo, biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące dwóch przypadków kanalikowo-śródmiąższowego zapalenia nerek pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu dapagliflozyny do obrotu oraz biorąc pod uwagę, że kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek zostało już zidentyfikowane dla innych inhibitorów SGLT2, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) uważa, że związek przyczynowy między dapagliflozyną a kanalikowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek jest co najmniej możliwy. PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierających dapagliflozynę.²⁸

W świetle dostępnych danych oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, sugerującego możliwy wzrost klirensu litu przez dapagliflozynę, PRAC uważa, że interakcja między dapagliflozyną a litem jest co najmniej możliwa. PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierających dapagliflozynę.²⁸

Komitetu ds. Produktów Leczniczych EMA zgadza się z wnioskami naukowymi PRAC. Na podstawie wniosków naukowych dotyczących dapagliflozyny CHMP jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających dapagliflozynę pozostaje niezmienny, z zastrzeżeniem proponowanych zmian w drukach informacyjnych.²⁸

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę - dostęp: 02.01.2023 r.

Tab. 54. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	135	23	158
Zaburzenia serca	522	184	706
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	71	11	82
Zaburzenia ucha i błędnika	45	25	70
Zaburzenia endokrynologiczne	36	16	52
Zaburzenia oka	128	96	224
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 323	391	1 714
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 304	548	1 852
Zaburzenia wątroby	175	31	206
Zaburzenia układu immunologicznego	87	37	124
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 817	491	3 308
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	661	427	1 088
Nieprawidłowe wyniki badań	1 644	575	2 219
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 804	436	4 240

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Łącznie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	433	192	625
Choroby nowotworowe	228	97	325
Zaburzenia układu nerwowego	1 061	362	1 423
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2	1	3
Problemy związane z produktem	9	37	46
Zaburzenia psychiczne	241	130	371
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 649	378	2 027
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	734	183	917
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	378	119	497
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	831	207	1 038
Sytuacje społeczne	9	17	26
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	112	49	161
Zaburzenia naczyniowe	393	133	526
Łącznie	11 106	1 997	13 193

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 02.01.2023 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Nie analizowano doniesień sprzed ostatniej daty aktualizacji charakterystyki na stronie FDA, tj. 10.2022 r., w której w ostrzeżeniach wymieniano następujące zdarzenia niepożądane:

- kwasicę ketonową,
- zmniejszenie objętości płynów,
- urosepsa i odmiedniczkowe zapalenie nerek,
- gangrenę Fournier’a,
- zakażenia grzybicze narządów płciowych.²⁹

Odnaleziono nowe zgłoszenie, nieuwzględnione w charakterystyce, dotyczące kanalikowo-śródmiąższowego zapalenia nerek, dla którego FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych.³⁰

Ponadto odnaleziono zgłoszenie, dotyczące możliwości wystąpienia interakcji międzylekowych tj. dapagliflozyny z lekami zawierającymi lit, dla których FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych.³¹

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozyny odnalezione w bazie *VigiAccess*TM (WHO-UMC) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp: 02.01.2023 r.³²

Tab. 55. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	149
Zaburzenia serca	742
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	74
Zaburzenia ucha i błędnika	125
Zaburzenia endokrynologiczne	57
Zaburzenia oka	391
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3 000
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	3 851
Zaburzenia wątroby	191
Zaburzenia układu immunologicznego	236
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	5 062
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	1 520
Nieprawidłowe wyniki badań	3 754
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 252
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 130
Choroby nowotworowe	339
Zaburzenia układu nerwowego	2 314
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	5
Problemy związane z produktem	202
Zaburzenia psychiczne	689
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2 913
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1 520
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	759
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 289
Sytuacje społeczne	93
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	193
Zaburzenia naczyniowe	617
Łącznie	21 807

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 02.01.2023 r.

10 Ograniczenia

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

Biorąc pod uwagę, zawężenie kryteriów w zakresie populacji, w ramach wyszukiwania badań oceniających efektywność praktyczną, założono rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% (bez względu na obecność zmian strukturalnych w sercu i wartość NT-proBNP). Podobnie, w celu uwzględnienia dodatkowych dowodów naukowych dla dapagliflozyny poszukiwano badań efektywności klinicznej u chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, bez względu na spełnienie pozostałych kryteriów określających analizowaną populację (w tym powiększenie lewego przedsionka lub przerost lewej komory oraz zdefiniowana wartość NT-proBNP), a także bez względu na analizowane punkty końcowe.

Wnioskowana populacja jest zgodna z populacją chorych włączonych do badania klinicznego DELIVER. Do badania zostali włączeni chorzy w wieku co najmniej 40 lat z ustabilizowaną niewydolnością serca (NYHA II-IV) oraz z frakcją wyrzutową lewej komory większą niż 40%, dowiedzioną strukturalną chorobą serca (przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) i podwyższonym poziomem peptydu natriuretycznego (NT-proBNP ≥ 300 pg/ml; w przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków NT-proBNP ≥ 600 pg/ml).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Z uwagi na brak innych refundowanych w Polsce technologii medycznych w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% w określonej populacji uznano, że odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny będzie kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów (tj. placebo), przy czym terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, do dnia 2 stycznia 2023 r., odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (+terapia standardowa) w porównaniu z placebo (+ terapia standardowa) w leczeniu chorych z ustabilizowaną niewydolnością serca (NYHA II-IV) oraz z frakcją wyrzutową lewej komory większą niż 40%, dowiedzioną strukturalną chorobą serca (przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) i podwyższonym poziomem peptydu natriuretycznego (NT-proBNP ≥ 300 pg/ml; w przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków NT-proBNP ≥ 600 pg/ml), spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. W związku z tym analiza skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu DELIVER jako badaniu przeprowadzonym w populacji odpowiadającej populacji wnioskowanej.

Włączone do analizy badanie to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo

dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia), charakteryzujące się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad). Zgodnie z oceną jakości randomizowanych badań klinicznych wg Cochrane, badanie DELIVER charakteryzowało się niskim ryzykiem błędów systematycznych w zakresie wszystkich domen.

Proces randomizacji w badaniu DELIVER był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup. W analizie uwzględniono oba ramiona badania.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Badanie było badaniem przeprowadzonym na licznej populacji chorych (N=6 263) co dodatkowo uwiarygodnia otrzymane wyniki.

Badanie należy uznać za wiarygodne i wolne od istotnych ograniczeń. Zidentyfikowanym ograniczeniem całej analizy klinicznej jest brak innych dowodów naukowych w analizowanej populacji dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z: NYHA II-IV, LVEF \geq 40%, powiększeniem lewego przedsionka lub przerostem lewej komory, oraz NT-proBNP \geq 300 pg/ml (w przypadku obecności migotania przedsionków: \geq 600 pg/ml).

W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano 1 badanie: PRESERVED-HF. Badanie to nie zostało włączone do części właściwej przeglądu z uwagi na brak spełnienia kryteriów włączenia w zakresie definicji populacji docelowej. Do badania PRESERVED-HF włączono dorosłych chorych z niewydolnością serca z NYHA II-IV i LVEF \geq 45%. Powiększenie lewego przedsionka lub przerost lewej komory stanowiły jednak jedno z możliwych kryteriów włączenia w badaniu (brak podanych odsetków chorych z powiększeniem LA lub przerostem LV w badaniu). Dodatkowo do badania włączono chorych z NT-proBNP \geq 225 pg/ml lub BNP \geq 75 pg/ml (w przypadku chorych z migotaniem przedsionków NT-proBNP \geq 375 pg/ml lub BNP \geq 100 pg/ml). Z uwagi na różnice w definicji populacji, wyniki badania PRESERVED-HF przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów naukowych dotyczących populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją lewej komory (HFpEF).

W toku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, poza badaniami włączonymi do przeglądu (DELIVER - badanie włączone do części właściwej przeglądu, PRESERVED-HF - badanie włączone jako dodatkowe dowody naukowe) odnaleziono nieopublikowane zakończone badanie DETERMINE-preserved. Celem tego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją lewej komory. Do badania włączono chorych wieku \geq 40 lat z niewydolnością serca z NYHA II-IV, LVEF>40%, strukturalną chorobą serca (powiększeniem lewego przedsionka lub przerostem lewej komory), z NT-proBNP \geq 250 pg/ml (w przypadku chorych z migotaniem przedsionków NT-proBNP \geq 500 pg/ml).³³ Badania nie włączono do niniejszej analizy z uwagi na brak spełnienia kryteriów włączenia w zakresie populacji docelowej (inna niż wnioskowana wartość NT-proBNP) oraz brak publikacji pełnotekstowej.

W przypadku analizy efektywności praktycznej, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% (bez względu na obecność

zmian strukturalnych w sercu i wartość NT-proBNP) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Brak niezależnych badań obserwacyjnych na tym etapie jest naturalną konsekwencją oczekiwania na upowszechnienie terapii po rejestracji leku w danym wskazaniu.

11 Dyskusja

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

Z uwagi na brak innych refundowanych w Polsce technologii medycznych w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% w określonej populacji uznano, że odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny będzie kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów (tj. placebo), przy czym terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia.

W ramach analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Do 2 stycznia 2023 r. odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie dapagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z: NYHA II-IV, LVEF $\geq 40\%$, powiększeniem lewego przedsionka lub przerostem lewej komory, oraz NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (w przypadku obecności migotania przedsionków: ≥ 600 pg/ml). (badanie DELIVER).

Włączone do analizy badanie DELIVER to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia) u dorosłych chorych (wiek ≥ 40 lat) z ustabilizowaną niewydolnością serca (NYHA II-IV) oraz z frakcją wyrzutową lewej komory większą niż 40%, dowiedzioną strukturalną chorobą serca (przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) i podwyższonym poziomem peptydu natriuretycznego (NT-proBNP ≥ 300 pg/ml; w przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków NT-proBNP ≥ 600 pg/ml).

Kryteria włączenia w badaniu DELIVER odpowiadają kryteriom refundacyjnym, a populacja docelowa w badaniu odpowiada populacji wnioskowanej.

Badanie DELIVER charakteryzowało się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego zgodnie z oceną jakości randomizowanych badań klinicznych wg Cochrane. W badaniu oceniano twarde punkty końcowe, dając możliwość jednoznacznego wnioskowania o przewadze jednej technologii nad drugą co jest zgodne z rekomendacjami EMA (*European Medicine Agency*).³⁴

Wg odnalezionych wytycznych EMA z 2017 r.³⁴ dotyczących badań klinicznych produktów leczniczych w leczeniu przewlekłej niewydolności serca głównym celem leczenia przewlekłej niewydolności serca jest zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zapobieganie pogorszeniu stanu klinicznego i hospitalizacjom. Śmiertelność uważana jest za

pierwszorzędowy punkt końcowy samodzielnie lub jako składowa złożonego punktu końcowego razem z punktami końcowymi związanymi z pogorszeniem niewydolności serca. Jako pogorszenie niewydolności serca można kwalifikować przyjęcie pilne przyjęcie pacjenta w szpitalu lub w trybie ambulatoryjnym. Czas do wystąpienia hospitalizacji z powodu HF może być uwzględniony jako część pierwszorzędowego lub drugorzędowego punktu końcowego w badaniach klinicznych. Istotnym celem u wybranych pacjentów może być również poprawa zdolności funkcjonalnej. Wpływ terapeutyczny na objawy i jakość życia ma również duże znaczenia dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, ale są trudniejsze do zmierzenia i mają mniejszą odtwarzalność. Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs, ang. *patient reported outcomes*) mogą obejmować poprawę objawów (wg klasyfikacji NYHA) i jakość życia. Poprawa objawów musi być klinicznie istotna, osiągalna i stabilna przez dłuższy czas leczenia. PROs mierzone są zazwyczaj jako drugorzędowe punkty końcowe i powinny być rozpatrywane jako pomocnicze.³⁴ W badaniu DELIVER włączonym do analizy oceniano wymienione w wytycznych europejskich następujące punkty końcowe: pogorszenie niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych jako pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, składowe pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF, hospitalizacja z powodu HF, pilna wizyta z powodu HF oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo (tj. kontynuacją dotychczas stosowanej terapii) w zakresie większości punktów końcowych analizowanych w badaniu DELIVER. Stosowanie dapagliflozyny związane było m. in. z:

- mniejszym o 23% ryzykiem wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu do placebo (HR=0,77 [95%CI: 0,67; 0,89], $p<0,05$);
- mniejszym o 21% ryzykiem wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca w porównaniu do placebo (HR=0,79 [95%CI: 0,69; 0,91], $p<0,001$);
- mniejszym o 18% ryzykiem wystąpienia pogorszenia niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu do placebo (HR=0,82 [95%CI: 0,73; 0,92], $p<0,001$);
- mniejszym o 12% ryzykiem wystąpienia występowanie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu do placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,88 [95%CI:0,74; 1,05], $p=ns$);
- mniejszym o 6% ryzykiem wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny w porównaniu do placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,94 [95%CI: 0,83; 2,07], $p=ns$).

W badaniu DELIVER wykazano, że czas do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla pierwszorzędowego punktu końcowego wynosił 13 dni (HR=0,45 [95%CI: 0,20; 0,99], $p=0,046$), a różnica istotna statystycznie utrzymywała się od 15 dnia (30 dni: HR=0,53 [0,33; 0,86], $p=0,01$; 1 rok: HR=0,70 [0,60; 0,82], $p<0,001$; 2 lata: HR=0,77 [0,68; 0,87], $p<0,001$).

Podobne wyniki uzyskano dla pogorszenia niewydolności serca (czas do pierwszego osiągnięcia i utrzymania istotności statystycznej wynosił 16 dni: HR=0,45 [95%CI: 0,21; 0,96], p=0,04) i dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca (czas do pierwszego osiągnięcia i utrzymania istotności statystycznej wynosił 16 dni: HR=0,42 [95%CI: 0,18; 0,96], p=0,04).

Analiza skuteczności w subpopulacjach chorych z lub bez współistniejącej cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna była tak samo skuteczna u 55% chorych bez cukrzycy typu 2 jak u osób z cukrzycą. Stosowanie dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% z współistniejącą cukrzycą związane było z mniejszym o 17% ryzykiem wystąpienia pogorszenia niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w porównaniu do placebo (HR=0,83 [95%CI: 0,70; 0,97]), natomiast u chorych bez cukrzycy typu 2 - z ryzykiem mniejszym o 19% (HR=0,81 [95%CI: 0,68; 0,96]).

Ocena nerkowych punktów końcowych w badaniu DELIVER wykazała w większości porównywalne ryzyko wystąpienia zarówno złożonych nerkowych punktów końcowych, jak i poszczególnych składowych, w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo, w tym m.in. złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako utrzymujący się $\geq 50\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej (HR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,49], p=ns). Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść dapagliflozyny obserwowano jedynie dla złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako nieutrzymujący się $\geq 40\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej (HR=1,33 [95%CI: 1,08; 1,64], p<0,05). Stwierdzenie występowania nieutrzymującego się spadku eGFR na odpowiednim poziomie wymagało jednak spełnienia kryteriów danego poziomu eGFR podczas tylko jednej wizyty lekarskiej. Co więcej wyniki złożonego nerkowego punktu końcowego dla pozostałych analizowanych nieutrzymujących się spadków eGFR nie wykazały różnicy istotnej statystycznie ($\geq 50\%$ spadek eGFR: HR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,49], p=ns; $\geq 57\%$ spadek eGFR: HR=0,90 [95%CI: 0,59; 1,39], p=ns).

W badaniu DELIVER oceniano również jakość życia chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%. Zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 8 miesiącach wyniku kwestionariusza KCCQ TSS wskazywała na korzyść z leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo w odniesieniu do objawów niewydolności serca (WR=1,11 pkt [95%CI: 1,03; 1,21], p=0,009; skorygowana względem placebo średnia różnica między wartością początkową a uzyskaną po 8 miesiącach wśród chorych żywych: MD=2,4 pkt [95%CI: 1,5; 3,4], p<0,05). Podobne wyniki uzyskano dla kwestionariuszy KCCQ-Physical Limitation Score (MD=1,9 pkt [95%CI: 0,9; 3,0], p<0,001), KCCQ-Clinical Summary Score (MD=2,3 pkt [1,5; 3,2], p<0,001), KCCQ-Overall Summary Score (MD=2,1 pkt [95%CI: 1,3; 2,9], p<0,001).

Analiza bezpieczeństwa również została oparta na wynikach badania DELIVER. Stosowanie dapagliflozyny związane było z porównywalną lub istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania większości zdarzeń niepożądanych (w tym poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń niepożądanych powodujących pominięcie dawki i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu), co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory w analizowanej populacji chorych.

Biorąc pod uwagę, zawężenie kryteriów w zakresie populacji, w ramach wyszukiwania badań oceniających efektywność praktyczną, założono rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w populacji chorych

z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% (bez względu na obecność zmian strukturalnych w sercu i wartość NT-proBNP). Podobnie, w celu uwzględnienia dodatkowych dowodów naukowych dla dapagliflozyny poszukiwano badań efektywności klinicznej u chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, bez względu na spełnienie pozostałych kryteriów określających analizowaną populację (w tym powiększenie lewego przedsionka lub przerost lewej komory oraz zdefiniowana wartość NT-proBNP), a także bez względu na analizowane punkty końcowe.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano 1 badanie: PRESERVED-HF. Do badania PRESERVED-HF włączono dorosłych chorych z niewydolnością serca z NYHA II-IV i LVEF \geq 45%. Powiększenie lewego przedsionka lub przerost lewej komory stanowiły jednak jedne z możliwych kryteriów włączenia w badaniu (brak podanych odsetków chorych z powiększeniem LA lub przerostem LV w badaniu). Dodatkowo do badania włączono chorych z NT-proBNP \geq 225 pg/ml lub BNP \geq 75 pg/ml (w przypadku chorych z migotaniem przedsionków NT-proBNP \geq 375 pg/ml lub BNP \geq 100 pg/ml). Z uwagi na różnice w definicji populacji, wyniki badania PRESERVED-HF przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów naukowych dotyczących populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją lewej komory (HFpEF).

Wyniki badania PRESERVED-HF wykazały, że stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnym złagodzeniem objawów, ograniczeń fizycznych i poprawą obiektywnie mierzonej funkcji wysiłkowej u pacjentów z HFpEF. Wielkość korzyści z leczenia była duża, istotna klinicznie i statystycznie oraz spójna we wszystkich predefiniowanych podgrupach.

W toku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, poza badaniami włączonymi do przeglądu (DELIVER - badanie włączone do części właściwej przeglądu, PRESERVED-HF - badanie włączone jako dodatkowe dowody naukowe) odnaleziono nieopublikowane zakończone badanie DETERMINE-preserved. Celem tego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją lewej komory. Do badania włączono chorych wieku \geq 40 lat z niewydolnością serca z NYHA II-IV, LVEF >40%, strukturalną chorobą serca (powiększeniem lewego przedsionka lub przerostem lewej komory), z NT-proBNP \geq 250 pg/ml (w przypadku chorych z migotaniem przedsionków NT-proBNP \geq 500 pg/ml).³³ Badania nie włączono do niniejszej analizy z uwagi na brak spełnienia kryteriów włączenia w zakresie populacji docelowej (inna niż wnioskowana wartość NT-proBNP) oraz brak publikacji pełnotekstowej. Do badania włączono łącznie 504 chorych, których randomizowano do grup dapagliflozyny (N=253) oraz placebo (N=251). W badaniu oceniano m.in. zmianę wyników kwestionariusza KCCQ, zmianę dystansu 6-minutowego marszu oraz bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane), a okres obserwacji w badaniu wynosił 16 tygodni. Wyniki badania wskazują na korzyści ze stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo m.in. w zakresie zmiany wyników kwestionariusza KCCQ-TS po 16 tygodniach (mediana 5,21 pkt [przedział międzykwartylowy: -3,13; 12,50] vs mediana 1,04 pkt [przedział międzykwartylowy: -5,73; 15,10]).^{35,36}

Przyjęty schemat leczenia stosowany w przypadku niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową nie ma zastosowania u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową. W licznych badaniach klinicznych uwzględniających pacjentów z HFpEF **nie wykazywano korzyści żadnej terapii w redukcji śmiertelności i chorobowości tej grupy**. Uważa się, że niepowodzenie prowadzonych badań wynika z heterogeniczności tej populacji oraz różnie przyjętej definicji HFpEF. W związku z tym najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa

Kardiologicznego (*European Society of Cardiology, ESC*) z 2021 roku w populacji HFpEF podtrzymują jedynie zalecenia dotyczące stosowania leków moczopędnych w przypadku występowania objawów zastojów (preferowane są diuretyki pętlowe, chociaż diuretyki tiazydowe mogą być przydatne w przypadku występowania NT w hipokaliemii) oraz terapii chorób współistniejących.^{37,38,39}

Inhibitory SGLT2 zostały uwzględnione w wytycznych *American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines (ACC/AHA)* z 2022 roku (na podstawie wyników badania EMPEROR-Preserved⁴⁰ dla empagliflozyny), zgodnie z którymi u pacjentów z HFmrEF i HFpEF stosowanie inhibitorów SGLT2 może być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.⁴¹ Wyniki badania DELIVER dla dapagliflozyny (włączone do niniejszego przeglądu, opublikowane po publikacji wytycznych ACC/AHA z 2022 roku) potwierdziły skuteczność inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych z frakcją wyrzutową LVEF>40%, wykazując zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego uwzględniającego zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizację z powodu HF, zmniejszenie całkowitej liczby hospitalizacji i polepszenie jakości życia chorych wg kwestionariusza KCCQ. Wyniki dla dapagliflozyny były spójne niezależnie od poziomu LVEF.

We włączonym do analizy opracowaniu wtórnym Lin 2022¹² wykazano, że stosowanie leków z grup ARNI i ACEI lub inhibitorów SGLT2 (do których należy dapagliflozyna) związane jest z istotną statystycznie redukcją ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, ale istotną statystycznie redukcję zdarzeń pogorszenia niewydolności serca (zdefiniowane jako nasilenie objawów przedmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca wymagające intensyfikacji leczenia) obserwowano jedynie dla inhibitorów SGLT2.

Podsumowując, stosowanie dapagliflozyny związane jest z istotną statystycznie redukcją twardych punktów końcowych, w tym z redukcją ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako pogorszenie niewydolności serca (hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca wymagająca leczenia dożylnego) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także poprawą jakości życia, dzięki czemu stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno w wymiarze klinicznym, jak i wymiarze ekonomicznym. Efekty leczenia dapagliflozyną analizowanej populacji chorych można obserwować już po kilkunastu dniach terapii.

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia, przy uwzględnieniu że dapagliflozyna dodawana będzie jako do aktualnego leczenia).

Przy pomocy zastosowanych strategii poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych.

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

W celu uwzględnienia dodatkowych dowodów naukowych dla dapagliflozyny poszukiwano badań efektywności klinicznej u chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, bez względu na spełnienie pozostałych kryteriów określających analizowaną populację (w tym powiększenie lewego przedsionka lub przerost lewej komory oraz zdefiniowana wartość NT-proBNP), a także bez względu na analizowane punkty końcowe.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

Odnaleziono 2 opracowania wtórne, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: Lin 2022¹² oraz Lou 2022¹³.

W opracowaniu wtórnym Lin 2022¹² wykazano, że stosowanie leków z grup ARNI i ACEI lub inhibitorów SGLT2 (do których należy dapagliflozyna) **związane jest z istotną statystycznie redukcją ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, ale istotną statystycznie redukcję zdarzeń pogorszenia niewydolności serca (zdefiniowane jako nasilenie objawów przedmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca wymagające intensyfikacji leczenia) obserwowano jedynie dla inhibitorów SGLT2.**

W opracowaniu wtórnym Lou 2022¹³ **dowodzono skuteczności klinicznej inhibitorów SGLT2 (w tym dapagliflozyny) w leczeniu chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową z cukrzycą lub bez w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca).**

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do 2 stycznia 2023 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono **jedno randomizowane badanie kliniczne** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z ustabilizowaną niewydolnością serca (NYHA II-IV) oraz z frakcją wyrzutową lewej komory większą niż 40%, dowiedzioną strukturalną chorobą serca (przerost lewej komory lub powiększenie lewego

przedsionka) i podwyższonym poziomem peptydu natriuretycznego (NT-proBNP ≥ 300 pg/ml; w przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków NT-proBNP ≥ 600 pg/ml), spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (badanie DELIVER).

Badanie DELIVER to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia), charakteryzujące się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego zgodnie z oceną wg Cochrane.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu DELIVER jako badaniu przeprowadzonym w populacji w pełni zgodnej z populacją wnioskowaną. Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem, określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo. W badaniu oceniano skuteczność leczenia dapagliflozyny w oparciu o twarde punkty końcowe.

Analiza skuteczności na podstawie wyników populacji ITT badania DELIVER wykazała:

- **23% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca** (HR=0,77 [95%CI: 0,67; 0,89], $p<0,05$);
 - hospitalizację z powodu niewydolności serca raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (OR=0,76 [95%CI: 0,65; 0,89], $p=0,0005$; RD=-0,03 [95%CI: -0,04; -0,01], $p=0,0005$; NNT_{2,3 roku}=36 [95%CI: 23; 82]);
 - czas do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla hospitalizacji z powodu HF wynosił 16 dni (HR=0,42 [95%CI: 0,18; 0,96], $p=0,04$). Różnica istotna statystycznie utrzymywała się od 16 dnia;
- **24% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka pilnej wizyty z powodu niewydolności serca**, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,76 [95%CI: 0,55; 1,07], $p=ns$);
 - pilną wizytę z powodu niewydolności serca raportowano z porównywalną częstością w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,76 [95%CI: 0,54; 1,08], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; 0,002], $p=ns$; NNT_{2,3 roku}=na);
- **21% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca** (HR=0,79 [95%CI: 0,69; 0,91], $p<0,001$);
 - hospitalizację z powodu HF lub pilną wizytę z powodu HF raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (OR=0,78 [95%CI: 0,68; 0,91], $p=0,001$; RD=-0,03 [95%CI: -0,04; -0,01], $p=0,001$; NNT_{2,3 roku}=37 [95%CI: 23; 91]);
 - czas do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla pogorszenia niewydolności serca wynosił 16 dni (HR=0,45 [95%CI: 0,21; 0,96], $p=0,04$). Różnica istotna statystycznie utrzymywała się od 16 dnia (30 dni: HR=0,51

[0,30; 0,86], $p=0,01$; 1 rok: HR=0,61 [0,51; 0,73], $p<0,001$; 2 lata: HR=0,73 [0,63; 0,85], $p<0,001$);

- **18% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie pierwszego epizodu pogorszenia się niewydolności serca (hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca wymagająca leczenia dożylnego) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (HR=0,82 [95%CI: 0,73; 0,92], $p<0,001$);
 - pierwszorzędowny złożony punkt końcowy raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (OR=0,81 [95%CI: 0,71; 0,92], $p=0,001$; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], $p=0,001$; NNT_{2,3 roku}=33 [95%CI: 20; 82]);
 - czas do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla pierwszorzędownego punktu końcowego (pogorszenie niewydolności serca lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej) wynosił 13 dni (HR=0,45 [95%CI: 0,20; 0,99], $p=0,046$), a różnica istotna statystycznie utrzymywała się od 15 dnia (30 dni: HR=0,53 [0,33; 0,86], $p=0,01$; 1 rok: HR=0,70 [0,60; 0,82], $p<0,001$; 2 lata: HR=0,77 [0,68; 0,87], $p<0,001$);
- **12% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej**, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,88 [95%CI: 0,74; 1,05], $p=ns$);
 - zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej raportowano z porównywalną częstością w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,88 [95%CI: 0,73; 1,05], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,004], $p=ns$; NNT_{2,3 roku}=na);
- **6% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny**, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,94 [95%CI: 0,83; 2,07], $p=ns$);
 - zgon niezależnie od przyczyny raportowano z porównywalną częstością w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,93 [95%CI: 0,82; 1,07], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], $p=ns$; NNT_{2,3 roku}=na);

W badaniu DELIVER przeprowadzono również ocenę pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego: pogorszenie niewydolności serca (hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej w podgrupach chorych, w tym u chorych z lub bez współistniejącej cukrzycy typu 2. **W badaniu wykazano redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego w grupie dapagliflozyny o 17% u chorych z współistniejącą cukrzycą typu 2 (HR=0,83 [95%CI: 0,70; 0,97]) oraz o 19% u chorych bez współistniejącej cukrzycy typu 2 (HR=0,81 [95%CI: 0,68; 0,96]).**

Ocena nerkowych punktów końcowych w badaniu DELIVER wykazała:

- porównywalne ryzyko wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego (utrzymujący się $\geq 50\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,49], $p=ns$);

- złożony punkt końcowy dotyczący nerek raportowano z porównywalną częstością w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,50], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na);
- poszczególne składowe złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek również występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach: ≥50% spadek eGFR (OR=1,09 [95%CI: 0,78; 1,52], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na), schyłkowa niewydolność nerek (OR=0,70 [95%CI: 0,35; 1,39], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,002], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na), zgon z przyczyny nerkowej (OR=0,33 [95%CI: 0,03; 3,20], p=ns; RD=-0,0006 [95%CI: -0,002; 0,0006], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na);
- w przypadku pozostałych poziomów utrzymującego się spadku eGFR, ryzyko wystąpienia odpowiednio zdefiniowanego złożonego punktu końcowego było porównywalne w obydwu grupach: ≥40% spadek eGFR (HR=1,06 [95%CI: 0,65; 1,75], p=ns), ≥57% spadek eGFR (HR=0,77 [95%CI: 0,29; 2,07], p=ns);
 - częstości występowania złożonych punktów końcowych dla pozostałych poziomów spadków eGFR były porównywalne w obydwu grupach: ≥40% spadek eGFR (OR=1,07 [95%CI: 0,65; 1,76], p=ns; RD=0,0006 [95%CI: -0,004; 0,01], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na), ≥57% spadek eGFR (OR=0,78 [95%CI: 0,29; 2,09], p=ns; RD=-0,0006 [95%CI: -0,003; 0,002], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na);
- **istotnie statystycznie większe o 33% ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek (nieutrzymujący się ≥40% spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=1,33 [95%CI: 1,08; 1,64], p<0,05);**
 - **złożony nerkowy punkt końcowy (nieutrzymujący się ≥40% spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej) występował istotnie statystycznie częściej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo (OR=1,34 [95%CI: 1,08; 1,66], p=0,008; RD=0,02 [95%CI: 0,004; 0,03], p=0,008; NNT_{2,3 roku}=64 [95%CI: 37; 240]);**
- w przypadku pozostałych poziomów nieutrzymującego się spadku eGFR, ryzyko wystąpienia odpowiednio zdefiniowanego złożonego punktu końcowego było porównywalne w obydwu grupach: ≥50% spadek eGFR (HR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,49], p=ns), ≥57% spadek eGFR (HR=0,90 [95%CI: 0,59; 1,39], p=ns);
 - częstości występowania złożonych punktów końcowych dla pozostałych poziomów spadków eGFR były porównywalne w obydwu grupach: ≥50% spadek eGFR (OR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,50], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na), ≥57% spadek eGFR (OR=0,91 [95%CI: 0,59; 1,40], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,01; 0,0006], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na);
- w grupie dapagliflozyny obserwowano początkowy (0-1 miesiąc terapii) ostry spadek eGFR, który był istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo (MD=-3,3 ml/min/1,73 m² [95%CI: -3,8; -2,7], p<0,001). Po tym czasie w okresie od 1 miesiąca do końca badania obserwowano istotnie statystycznie mniejszy spadek eGFR w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (MD=1,4 ml/min/1,73 m² [95%CI: 1,0; 1,8], p<0,001). W całym okresie trwania badania stosowanie dapagliflozyny związane

było z istotnie statystycznie mniejszym spadkiem eGFR (MD=0,5 ml/min/1,73 m² [95%CI: 0,1; 0,9], p=0,01).

Ponadto, zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 8 miesiącach wyniku kwestionariusza KCCQ TSS wskazywała na korzyść z leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo w odniesieniu do objawów niewydolności serca (WR=1,11 pkt [95%CI: 1,03; 1,21], p=0,009; skorygowana względem placebo średnia różnica między wartością początkową a uzyskaną po 8 miesiącach wśród chorych żywych: MD=2,4 pkt [95%CI: 1,5; 3,4], p<0,05). Podobne wyniki uzyskano dla kwestionariuszy KCCQ-Physical Limitation Score (MD=1,9 pkt [95%CI: 0,9; 3,0], p<0,001), KCCQ-Clinical Summary Score (MD=2,3 pkt [1,5; 3,2], p<0,001), KCCQ-Overall Summary Score (MD=2,1 pkt [95%CI: 1,3; 2,9], p<0,001).

Odsetki chorych z poprawą wyniku kwestionariusza KCCQ-Total Symptom Score, Physical Limitation Score, Clinical Summary Score oraz Overall Summary Score, zarówno o co najmniej 5, jak i co najmniej 10 punktów były istotnie statystycznie większe w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo. W przypadku poprawy o co najmniej 15 punktów istotną statystycznie różnicę na korzyść dapagliflozyny uzyskano w przypadku kwestionariuszy KCCQ-Physical Limitation Score, Clinical Summary Score oraz Overall Summary Score. W grupie dapagliflozyny z istotnie statystycznie mniejszą częstością wystąpiło pogorszenie o co najmniej 5 punktów wyników kwestionariuszy KCCQ-Total Symptom Score, Clinical Summary Score oraz Overall Summary Score.

Analiza liczby zdarzeń w zakresie analizy skuteczności na podstawie wyników populacji ITT badania DELIVER wykazała, że w grupie dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń pogorszenia HF lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej na 100 pacjento-lat, mniej hospitalizacji z powodu HF lub pilnych wizyt z powodu HF na 100 pacjento-lat, mniej hospitalizacji z powodu HF na 100 pacjento-lat, mniej pilnych wizyt z powodu HF na 100 pacjento-lat, mniej zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat, mniej hospitalizacji z powodu HF lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat oraz obserwowano mniej zgonów niezależnie od przyczyny na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie wyników populacji oceny bezpieczeństwa badania DELIVER wykazała:

- porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,92 [95%CI: 0,84; 1,02], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,005], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na);
- porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=1,01 [95%CI: 0,81; 1,24], p=ns; RD=0,0003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na);
- istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do pominięcia dawki w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (OR=0,86 [95%CI: 0,75; 0,99], p=0,04; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,001], p=0,04; NNH_{2,3 roku}=na);
- porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,95 [95%CI: 0,83; 1,09], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH_{2,3 roku}=na).

Wyniki przeglądu badań efektywności praktycznej

W wyniku wyszukiwania badań efektywności praktycznej nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniających stosowanie dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% (bez względu na obecność zmian strukturalnych w sercu i wartość NT-proBNP).

13 Wnioski

Wyniki zidentyfikowanego badania DELIVER jednoznacznie wykazują, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane jest z istotnie statystycznie mniejszym o 23% ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca, istotnie statystycznie mniejszym o 21% ryzykiem hospitalizacji lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca (złożony punkt końcowy), istotnie statystycznie mniejszym o 18% ryzykiem wystąpienia pogorszenia niewydolności serca (hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca) lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (złożony punkt końcowy). Oprócz redukcji ryzyka związanego z wystąpieniem typowo kardiologicznych punktów końcowych należy podkreślić, że w badaniu wykazano również redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny o 6%, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Co więcej, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z istotnie statystycznie mniejszą redukcją eGFR.

Korzystne efekty leczenia dapagliflozyną analizowanej populacji chorych można obserwować już po kilkunastu dniach terapii.

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2 i choroba ta występowała u prawie połowy chorych (45%) chorych z badania DELIVER, jednak dodatkowa analiza w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna jest równie skuteczna u chorych bez współistniejącej cukrzycy.

Dapagliflozyna ma ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2, przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, oraz dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, który został potwierdzony w populacji chorych z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową w badaniu DELIVER. Dapagliflozyna była dobrze tolerowana, a częstość zdarzeń niepożądanych była na poziomie grupy placebo.

Przyjęty schemat leczenia stosowany w przypadku niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową nie ma zastosowania u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową. W licznych badaniach klinicznych uwzględniających pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową nie wykazywano korzyści żadnej terapii w redukcji śmiertelności i chorobowości tej grupy. W związku z tym najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology*, ESC) z 2021 roku w populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową podtrzymują jedynie zalecenia dotyczące stosowania leków moczopędnych w przypadku występowania objawów zastoiny oraz terapii chorób współistniejących.^{37,38,39} Dotychczas stosowane terapie ACEI/ARB, beta-adrenolitykami, MRA były stosowane w celu ograniczenia objawów i terapii chorób współistniejących, z powodu braku terapii dedykowanej do modyfikowania choroby.

Inhibitory SGLT2 zostały uwzględnione w wytycznych *American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines* (ACC/AHA) z 2022 roku (na podstawie wyników badania EMPEROR-Preserved⁴⁰ dla empagliflozyny), zgodnie z którymi u pacjentów z HFmrEF i HFpEF stosowanie inhibitorów SGLT2 może być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.⁴¹ Wyniki badania DELIVER dla dapagliflozyny (włączone do niniejszego przeglądu, opublikowane po publikacji wytycznych ACC/AHA z 2022 roku) potwierdziły skuteczność inhibitorów SGLT-2

w populacji chorych z frakcją wyrzutową LVEF>40%, wykazując zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego uwzględniającego zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacje z powodu HF, zmniejszenie całkowitej liczby hospitalizacji i polepszenie jakości życia chorych wg kwestionariusza KCCQ. Wyniki dla dapagliflozyny były spójne niezależnie od poziomu LVEF.

Z uwagi na brak finansowania w Polsce substancji czynnych o udowodnionej skuteczności w leczeniu chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, **dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w wymiarze klinicznym.** W kontekście najwyższej w Europie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca na 100 tys. mieszkańców i ponad dwukrotnie częstszych hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż średnia europejska - 616 hospitalizacji w Polsce (według najnowszych danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia z marca 2020 r. - 726 hospitalizacji⁴²) w porównaniu do średniej europejskiej na poziomie 220 na 100 tys.,⁴³ dapagliflozyna przez 23% redukcję częstości hospitalizacji u chorych z frakcją wyrzutową LVEF>40% **stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną również w wymiarze ekonomicznym.** Wprowadzenie finansowania dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% zapewni dostęp do terapii o udowodnionej na twardych punktach końcowych wysokiej skuteczności oraz może stanowić podstawowy element terapii farmakologicznej w analizowanej populacji chorych.

Rozszerzenie wskazania refundacyjnego o chorych z frakcją wyrzutową powyżej 40% umożliwi uzyskanie udowodnionych korzyści klinicznych chorym z niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej serca.

14 Aneks

14.1 Definicje punktów końcowych w badaniu DELIVER

Zgon

A. Zgon sercowo-naczyniowy

Zgon sercowo-naczyniowy obejmuje zgon zaklasyfikowany do każdej z poniższych kategorii:

1. Zgon w wyniku ostrego zawału mięśnia sercowego odnosi się do zgonu przez dowolny mechanizm sercowo-naczyniowy (np. arytmia, nagły zgon, niewydolność serca, udar, zator płucny, choroba tętnic obwodowych) \leq 30 dni po zawale mięśnia sercowego, związany z natychmiastowymi skutkami zawału serca, takimi jak postępująca niewydolność serca lub oporna arytmia. Zauważono, że mogą istnieć możliwe do oszacowania mechanizmy zgonu sercowo-naczyniowego w tym okresie ale dla uproszczenia zgony mające miejsce \leq 30 dni po zawale mięśnia sercowego będą uznawane za spowodowane zawałem mięśnia sercowego.

Zawał mięśnia sercowego powinien być zweryfikowany w zakresie jaki umożliwiają kryteria diagnostyczne zawału mięśnia sercowego lub przez wykazanie w wyniku sekcji zwłok świeżego zawału mięśnia sercowego lub świeżej zakrzepicy naczyń wieńcowych.

Zgon spowodowany zastosowaniem procedury z intencją leczenia zawału mięśnia sercowego [przezskórna interwencja wieńcowa (PCI), pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG)] lub leczenia powikłania wynikającego z zawału mięśnia sercowego, również powinien być uznany za zgon spowodowany ostrym zawałem mięśnia sercowego.

Zgon spowodowany planowym zabiegiem wieńcowym w celu leczenia niedokrwienia mięśnia sercowego (tj. przewlekłej stabilnej duszniczy bolesnej) lub zgon spowodowany zawałem mięśnia sercowego, który wystąpił w wyniku badania/procedury/operacji w obrębie układu sercowo-naczyniowego powinien być uznawany za zgon spowodowany procedurą w obrębie układu sercowo-naczyniowego.

2. Nagły zgon sercowy odnosi się do niespodziewanego zgonu mającego miejsce po 30 dniach od ostrego zawału mięśnia sercowego. Nagły zgon sercowy obejmuje następujące scenariusze:
 - a. Zgon przy świadkach bez nowych objawów lub pogorszenia istniejących;
 - b. Zgon przy świadkach w ciągu 60 minut od wystąpienia nowych objawów lub pogorszenia objawów sercowych, o ile objawy nie wskazują na ostry zawał mięśnia sercowego;
 - c. Zgon przy świadkach określony jako spowodowany rozpoznaną arytmia (np. wychwyconą podczas rejestracji EKG, obserwowaną na monitorze lub

nieobserwowaną ale wykrytą podczas przeglądu wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora);

- d. Zgon po nieudanej resuscytacji z powodu zatrzymania akcji serca (np. nagły zgon sercowy z braku odpowiedzi wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora, zatrzymanie krążenia w wyniku aktywności elektrycznej bez tętna);
- e. Zgon po udanej resuscytacji z powodu zatrzymania akcji serca i bez zidentyfikowanej określonej etiologii związanej lub nie związanej z sercem;
- f. Zgon bez świadków u pacjenta obserwowanego żywego i w klinicznie stabilnym stanie ≤ 24 godzin przed jego znalezieniem po zgonie, bez dowodów wspierających określoną nie sercowo-naczyniową przyczynę zgonu (jeżeli dostępne są informacje dotyczące klinicznego stanu pacjenta przed zgonem, powinny być przedstawione).

Ogólne zasady

O ile dodatkowa informacja nie wskazuje na inną określoną przyczynę zgonu (np. zgon z powodu innych przyczyn sercowo-naczyniowych), jeżeli pacjent był widziany żywy ≤ 24 godzin przed znalezieniem go po zgonie, należy założyć nagły zgon sercowy (kryterium 2f). W odniesieniu do pacjentów, którzy nie byli widziani żywi w ciągu 24 godzin przed zgonem należy założyć nieokreśloną przyczynę zgonu (np. pacjent znaleziony martwy w łóżku ale nie widziany przez rodzinę >24 godzin).

- 3. Zgon z powodu niewydolności serca dotyczy zgonu z obecnością klinicznie pogarszających się objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych niewydolności serca niezależnie od jej etiologii. Zgony z powodu niewydolności serca mogą mieć różną etiologię, łącznie z jednorazowym lub powtórny zawałem mięśnia sercowego, kardiomiopatią niedokrwienią lub bez niedokrwienia, nadciśnieniem lub zastawkową chorobą serca.
- 4. Zgon z powodu udaru oznacza zgon po udarze, będący bezpośrednim skutkiem udaru lub powikłaniem udaru. Ostry udar należy zweryfikować w możliwym zakresie kryteriami diagnostycznymi dla udaru.
- 5. Zgon z powodu procedur sercowo-naczyniowych dotyczy zgonu spowodowanego powikłaniami bezpośrednio po przeprowadzeniu procedury.
- 6. Zgon z powodu krwawienia sercowo-naczyniowego dotyczy zgonu związanego z krwawieniem takim jak krwotok wewnątrzczaszkowy, niebędącym udarem (np. krwiak podtwardówkowy), krwawieniem z przyczyn innych niż wywołane procedurą lub wywołanym nieurazowym pęknięciem naczyń (np. tętniak aorty) lub krwawienie powodujące tamponadę serca.
- 7. Zgon z innych sercowo-naczyniowych przyczyn dotyczy zgonu sercowo-naczyniowego nieuwzględnionego w powyższych kategoriach ale z określonej znanej przyczyny (np. zatorowości płucnej lub choroby tętnic obwodowych).

B. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe

Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe jest zdefiniowany jako każdy zgon z określonej przyczyny niemającej charakteru sercowo-naczyniowego. Zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe będą klasyfikowane w następujących kategoriach:

- Zgon z przyczyn płucnych
- Zgon z przyczyn nerkowych spowodowany ESRD, przy celowo wstrzymanych dializach (nie zostały rozpoczęte lub zostały przerwane) z dowolnej przyczyny, np. pacjent odmówił przyjęcia dializy, lekarz prowadzący uznał dializę za bezskuteczną lub dializa była niedostępna. Zgony związane z innymi przyczynami, niż nerkowe, nie będą przypisane do kategorii zgonu z przyczyn nerkowych.
- Zgon z przyczyn związanych z nieprawidłowościami w układzie pokarmowym niezwiązanymi z wątrobą i trzustką.
- Zgon z przyczyn wątrobowo-żółciowych - związany z pierwotnymi nieprawidłowościami w obrębie wątroby lub woreczka żółciowego.
- Zgon z przyczyn trzustkowych z powodu ostrych lub przewlekłych powikłań zaburzeń związanych z trzustką.
- Infekcja (łącznie z sepsą).
- Zgon z przyczyn zapalnych [np. Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS)/ przyczyny immunologiczne (również autoimmunologiczne) (może obejmować wstrząs anafilaktyczny wywołany czynnikami środowiskowymi (np. alergię pokarmową)].
- Krwawienie z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe i udar.
- Procedura lub operacja niezwiązana z układem sercowo-naczyniowym.
- Wypadek/uraz (łącznie z zabójstwem).
- Samobójstwo.
- Reakcja na leki stosowane bez recepty lub ich przedawkowanie.
- Reakcja na leki stosowane na receptę lub ich przedawkowanie (może obejmować wstrząs anafilaktyczny).
- Zgon z przyczyn neurologicznych (nie sercowo-naczyniowych) (z wyłączeniem zgonu sercowo-naczyniowego w wyniku udaru niedokrwiennego, udaru krwotocznego lub nieokreślonej przyczyny zgonu lub krwawienia sercowo-naczyniowego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego).
- Choroba złośliwa (np. białaczka, chłoniak lub inna choroba złośliwa).
- Inna niezwiązana z układem sercowo-naczyniowym, wymaga określenia:
.....

C. Nieokreślony zgon

Kategoria dotyczy każdego zgonu, którego przyczyn nie można przypisać do powyższych kategorii zgonu sercowo-naczyniowego lub przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (np. ze względu na brak danych jak w sytuacji, gdy jedyną dostępną informacją jest „zgon pacjenta”). Oczekuje się dołożenia wszelkich starań aby zapewnić komisji orzekającej dane

wystarczające do przypisania zgonu do przyczyny sercowo-naczyniowej lub nie sercowo-naczyniowej, aby ograniczyć wykorzystanie kategorii „nieokreślony zgon” do jak najmniejszej liczby pacjentów.

Zdarzenia związane z niewydolnością serca

Hospitalizacja w wyniku niewydolności serca jest zdefiniowana jako zdarzenie spełniające wszystkie poniższe kryteria:

1. Pacjent jest przyjęty do szpitala z pierwotną diagnozą niewydolności serca (w opinii CEA);
2. Długość pobytu w szpitalu wynosi przynajmniej 24 godziny (lub obejmuje zmianę daty jeżeli dokładne godziny przyjęcia i wypisu nie są dostępne);
3. Pacjent wykazuje udokumentowane nowe objawy lub pogorszenie objawów spowodowane niewydolnością serca, obejmujące przynajmniej 1 z poniższych:
 - a. Duszność (duszność wysiłkowa, duszność spoczynkowa, orthopnoe, napadowa duszność nocna);
 - b. Zmniejszona tolerancja wysiłku;
 - c. Zmęczenie;
 - d. Inne objawy pogorszenia perfuzji końcowych narządów (np. pogorszenie objawów w postaci uczucia pełności brzucha lub dyskomfortu w jamie brzusznej uważane za związane z hipoperfuzją);
 - e. Inne objawy przeciążenia objętościowego (np. nasilenie obrzęku kończyn dolnych, zwiększenie obwodu brzucha, przyrost masy ciała uważany za związany z pogarszającymi się zatorami)
4. Obecność obiektywnych dowodów nowej lub pogarszającej się niewydolności serca, w postaci co najmniej DWÓCH dowodów z badania fizykalnego LUB jednego wyniku badania fizykalnego i co najmniej JEDNEGO kryterium laboratoryjnego), włączając:
 - a. Dowody z badania fizykalnego uważane za wywołane niewydolnością serca, obejmujące nowe wystąpienia lub pogorszenie:
 - I. obrzęku obwodowego
 - II. zwiększenia wzdęcia brzucha lub wodobrzusza (w przypadku braku pierwotnej choroby wątroby)
 - III. Szmerów/trzasków/trzeszczenia płucnego
 - IV. Podwyższonego ciśnienia w żyłę szyjnej i/lub objawu wątrobowo-szyjnego
 - V. Cwału komorowego z obecnością III tonu
 - VI. Klinicznie istotnego lub nagłego zwiększenia masy ciała uznanego za związane z zatrzymaniem płynów
 - b. Dowody laboratoryjne wystąpienia nowej lub pogorszenia niewydolności serca, o ile zostały uzyskane w ciągu 24 godzin od wystąpienia:
 - I. Zwiększonego stężenia peptydów natriuretycznych typu B (BNP)/N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) zgodnego

z dekompensacją niewydolności serca (taką jak BNP > 500 pg/ml lub NT-proBNP > 2000 pg/ml). U pacjentów z przewlekle podwyższonym stężeniem peptydów natriuretycznych, znaczny wzrost powinien być odnotowany powyżej wartości początkowej. W populacjach z przewlekle niskim stężeniem peptydów natriuretycznych (np. pacjenci otyli), można zastosować niższe progi dla niewydolności serca w oparciu o decyzję osoby dokonującej kwalifikacji zdarzeń klinicznych;

- II. Dowodów radiologicznych zatoru płuc;
- III. Nieinwazyjnych dowodów diagnostycznych klinicznie istotnie zwiększonego ciśnienia wypełnienia lewej lub prawej komory lub mały rzut serca. Dla przykładu kryteria echokardiograficzne mogą obejmować: przegrodowe i boczne E/e' odpowiednio > 15 lub > 12; żylny napływ płucny z przewagą wzorca rozkurczowego; plethoric dolna żyła główna z minimalnym zapadnięciem podczas wdechu; lub zmniejszona droga odpływu lewej komory (LVOT) minute stroke distance [całka przepływu prędkości w czasie (TVI)];

OR

- IV. Inwazyjnych dowodów diagnostycznych z cewnikowaniem prawego serca z obecnością ciśnienia zaklinowania w naczyniach włosowatych płucnych (ciśnienie niedrożności tętnicy płucnej) na poziomie ≥ 18 mmHg, ośrodkowe ciśnienie żyłne ≥ 12 mm Hg lub wskaźnik sercowy $< 2,2$ l/min/m².
5. Pacjent otrzymuje przynajmniej jeden rodzaj leczenia na niewydolność serca:
- a. Istotne zwiększenie przyjmowanego doustnie leczenia diuretykami (np. podwojenie dawki diuretyku pętlowego, rozpoczęcie leczenia podtrzymującego diuretykami pętlowymi, rozpoczęcie złożonej terapii diuretykami);
 - b. Rozpoczęcie leczenia dożylnego diuretykami (nawet pojedynczej dawki) lub lekami wazoaktywnymi (np. inotropem, wazopresorem, wazodylatorami);
 - c. Interwencja mechaniczna lub chirurgiczna, z uwzględnieniem:
 - I. Mechanicznego wspomaganie krążenia (np. pompa balonowa wewnątrzortalna, urządzenie wspierające pracę komór serca, pozaustrojowe utlenowanie krwi, sztuczne serce);
 - II. Mechaniczne usuwanie płynu (np. ultrafiltracja, hemofiltracja, dializa).

Pilna wizyta z powodu niewydolności serca dotyczy zdarzenia spełniającego następujące kryteria:

- 1. Nagła, niezaplanowana wizyta administracyjna/lecnicza lub w oddziale ratunkowym w związku z pierwotną diagnozą niewydolności serca przy jednoczesnym niespełnianiu kryteriów hospitalizacji z powodu niewydolności serca;
- 2. Pacjent spełnia kryteria w zakresie wszystkich objawów podmiotowych i przedmiotowych hospitalizacji z powodu niewydolności serca [tj. 3) objawy 4) wyniki badania fizykalnego/dowody laboratoryjne nowego wystąpienia lub pogorszenia niewydolności serca, zgodnie z powyższymi zapisami];

3. Pacjent otrzymuje przynajmniej jedną z poniższych terapii na niewydolność serca:
 - a. Rozpoczęcie leczenia dożylnego diuretykami lub środkami wazoaktywnymi (np. inotropem, wazopresorem, wazodylatorami)²;
 - b. Interwencja mechaniczna lub chirurgiczna, z uwzględnieniem:
 - I. Mechanicznego wspomaganie krążenia (np. pompa balonowa wewnątrzortalna, urządzenie wspierające pracę komór serca, pozaustrojowe utlenowanie krwi, sztuczne serce);
 - II. Mechaniczne usuwanie płynu (np. ultrafiltracja, hemofiltracja, dializa).

Ogólne zasady (nagła wizyta związana z niewydolnością serca)

Wizyty kliniczne w celu planowego podania terapii lub procedur w związku z niewydolnością serca (np. dożylnie podanie diuretyków, środków wazoaktywnych lub mechaniczne usunięcie płynu) nie kwalifikują się jako zdarzenia niehospitalizowanej niewydolności serca.

14.2 Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu PRESERVED-HF

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania PRESERVED-HF włączonego do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Tab. 56. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu PRESERVED-HF.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
PRESERVED-HF	<ul style="list-style-type: none"> • wiek >18 i <120 lat na wizycie przesiewowej; • objawy duszności (klasa II-IV wg NYHA) bez dowodów na pozasercowe lub niedokrwienne wyjaśnienie duszności; • frakcja wyrzutowa (EF) \geq 45%, w badaniu obrazowym w ciągu 24 miesięcy od włączenia bez zmiany stanu klinicznego sugerującego możliwość pogorszenia funkcji skurczowej; • podwyższona wartość NT-proBNP (\geq225 pg/ml) lub BNP (\geq75 pg/ml);[^] • stabilna terapia niewydolności serca przez 15 dni określona przez: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak dodawania lub usuwania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), blokerów receptora angiotensyny (ARB), walsartanu/sakubitrylu, beta- 	<ul style="list-style-type: none"> • niewyrównana HF (hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ciągu 7 dni przed badaniem przesiewowym); • historia cukrzycy typu 1; • historia cukrzycowej kwasicy ketonowej; • szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)<20 podczas wizyty przesiewowej według zmodyfikowanego równania MDRD $GFR (ml/min/1,73 m^2) = 175 \times (Scr)^{-1,154} \times (wiek)^{-0,203} \times (0,742 w przypadku kobiet) \times (1,210 w przypadku Afroamerykanów)$; • przyjęcie z powodu ostrego zespołu wieńcowego (zawał serca z uniesieniem odcinka ST, zawał serca bez uniesienia odcinka ST lub niestabilna dławica piersiowa), przezskórna interwencja wieńcowa lub operacja kardiochirurgiczna w

² istotne zwiększenie doustnego leczenia diuretykami nie jest wystarczające do spełnienia kryteriów nagłej wizyty w związku z niewydolnością serca.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>blokerów, blokerów kanału wapniowego (CCB) lub antagonistów aldosteronu</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ brak istotnych zmian w dawkowaniu (wzrost lub spadek o 100% lub większy od dawki wyjściowej) ACEI, ARB, beta-blokerów, CCB lub antagonistów aldosteronu <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie leków moczopędnych ≥ 15 dni przed wizytą przesiewową i stabilna terapia moczopędna przez 7 dni • co najmniej jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ hospitalizacja z powodu zdekompensowanej HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy; ○ doraźne leczenie HF dożylnym diuretykiem pętlowym lub hemofiltracją w ciągu ostatnich 12 miesięcy; ○ średnie ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych ≥ 15 mmHg lub ciśnienie końcoworozkurczowe LV (LVEDP) ≥ 15 mmHg udokumentowane podczas cewnikowania w spoczynku lub ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych lub LVEDP ≥ 25 mmHg udokumentowane podczas cewnikowania z wysiłkiem; ○ strukturalna choroba serca potwierdzona co najmniej jednym z następujących wyników badania echokardiograficznego (wszelkie miejscowe pomiary wykonane w ciągu 24 miesięcy przed wizytą przesiewową): <ul style="list-style-type: none"> - powiększenie lewego przedsionka (LA) zdefiniowane przez co najmniej jedno z poniższych: 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; - LUB przerost lewej komory (LVH) zdefiniowany przez 	<p>ciągu 30 dni przed wizytą przesiewową;</p> <ul style="list-style-type: none"> • przyjęcie do terapii resynchronizującej serca (CRT) w ciągu 90 dni przed wizytą przesiewową; • planowana rewaskularyzacja sercowo-naczyniowa (interwencja przezskórna lub chirurgiczna) lub duży zabieg kardiologiczny (pomostowanie tętnic wieńcowych, wymiana zastawki, urządzenie wspomagające komorę, przeszczep serca lub jakiegokolwiek inna operacja wymagająca torakotomii lub przezcewnikowej wymiany zastawki aortalnej) lub CRT w ciągu 90 dni po wizycie przesiewowej; • udział w jakimkolwiek interwencyjnym badaniu klinicznym (z badanym lekiem lub urządzeniem) niebędącym rejestracją obserwacyjnym w ciągu 15 dni od wizyty przesiewowej; • historia nadwrażliwości na dapagliflozynę; • dla kobiet w wieku rozrodczym*: ciąża lub planowana ciąża lub okres laktacji; • średnia spodziewana długość życia < 1 rok na wizycie przesiewowej; • chorzy z niedoborem objętości na podstawie badania fizykalnego w czasie wizyty przesiewowej lub randomizacyjnej; • BNP < 75 pg/ml i NT-proBNP < 225 pg/ml na wizycie przesiewowej;** • chorzy obecnie leczeni jakimkolwiek inhibitorem SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna) lub otrzymujący jakiegokolwiek inhibitor SGLT-2 w ciągu 12 tygodni przed wizytą przesiewową; • średnie skurczowe ciśnienie krwi w pozycji leżącej < 100 mmHg podczas wizyty przesiewowej lub randomizacyjnej; • aktualna historia raka pęcherza moczowego; • dawstwo krwi lub szpiku 12 tygodni przed wizytą przesiewową i brak planowanych donacji w okresie badania;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	grubość przegrody lub grubość ściany tylnej $\geq 1,1$ cm.	<ul style="list-style-type: none"> • HF spowodowana kardiomiopatią restrykcyjną/naciekową, czynnym zapaleniem mięśnia sercowego, zaciskającym zapaleniem osierdzia, ciężką zastawką zwężeniową i kardiomiopatią przerostową z obturacją; • HF spowodowana ciężką niedomykalnością zastawki aortalnej lub mitralnej; • ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) uważana za główną przyczynę duszności; • izolowana niewydolność prawokomorowa spowodowana chorobą płuc; • aktywne i znaczne niedokrwienie uważane za główny czynnik przyczyniający się do duszności; • dokumentacja poprzedniego EF < 45%, w stabilnych warunkach, w ciągu ostatnich 36 miesięcy; • złożona wrodzona wada serca; • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, definiowane jako skurczowe ciśnienie krwi ≥ 200 mmHg podczas wizyty przesiewowej (średnia wartość z trzech pomiarów ciśnienia krwi uzyskanych w pozycji leżącej); • wszelkie inne warunki, które w ocenie badacza mogłyby zagrozić uczestnictwu pacjenta w badaniu lub mogące kolidować z interpretacją danych z badania lub jeśli uważa się, że pacjent nie będzie przestrzegał procedur, ograniczeń i wymagań dotyczących badania; • operacja bariatryczna w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub planowana operacja bariatryczna w czasie trwania badania; • wszczepienie urządzenia CardioMems w ciągu ostatnich 4 tygodni lub planowana implantacja CardioMems w okresie badania; • <u>wyłącznie do dodatkowego badania echa</u>: pacjenci z rytmem komorowym lub blokiem lewej odnogi pęczka Hisa na najnowszym dostępnym klinicznie 12-odprowadzeniowym elektrokardiogramie; • <u>wyłącznie do dodatkowego badania echa</u>: trwałe migotanie przedsionków

NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natiuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*); BNP - peptyd natiuretyczny typu B (ang. *B-type natriuretic peptide*); ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*); ARB - blokery receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blockers*), CCB - blokery kanału wapniowego (ang. *calcium channel blockers*); eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*);

^ w przypadku chorych z trwałym migotaniem przedsionków NT-proBNP \geq 375 pg/ml lub BNP \geq 100 pg/ml;

* Kobiety w wieku rozrodczym definiuje się jako każdą kobietę, która przeżyła pierwszą miesiączkę i która nie jest trwale bezpłodna lub po menopauzie. Po menopauzie definiuje się jako 12 kolejnych miesięcy bez miesiączki bez alternatywnej przyczyny medycznej. Kobiety w wieku rozrodczym, które są aktywne seksualnie, muszą wyrazić zgodę na stosowanie medycznie akceptowanej metody kontroli urodzeń w czasie trwania badania. Dopuszczalne metody kontroli urodzeń obejmują: (1) sterylizację chirurgiczną (np. histerektomię lub obustronne podwiązanie jajowodów), (2) hormonalne środki antykoncepcyjne z progesteronem (tabletki lub implanty antykoncepcyjne), (3) stosowane metody barierowe (takie jak prezerwatywa lub diafragma). środkiem plemnikobójczym lub (4) wkładką domaciczną (IUD). Kobiety w wieku rozrodczym będą miały wykonany test ciążyowy z moczu przy każdej wizycie w poradni, którego wynik musi być negatywny, aby kontynuować udział w badaniu.

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

14.3 Zestawienie punktów końcowych w badaniu PRESERVED-HF

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu PRESERVED-HF włączonym do niniejszego opracowania jako dodatkowe dowody naukowe.

Tab. 57. Zestawienie punktów końcowych badania PRESERVED-HF.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
PRESERVED-HF	<ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku kwestionariusza <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Summary Score</i> (KCCQ-CS) po 12 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku kwestionariusza <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Summary Score Overall Summary</i> (KCCQ-OS) po 12 tyg.; zmiana NT-proBNP po 12 tyg.; zmiana BNP po 12 tyg.; zmiana dystansu 6-minutowego marszu po 12 tyg.; odsetek chorych z \geq5 pkt. poprawą wyniku kwestionariusza KCCQ-CS; odsetek chorych z \geq5 pkt. poprawą wyniku kwestionariusza KCCQ-OS; odsetek chorych z \geq20% zmniejszeniem NT-proBNP; odsetek chorych z \geq5 pkt. poprawą wyniku kwestionariusza KCCQ i \geq20% zmniejszeniem NT-proBNP; zmiana HbA1c; zmiana masy ciała; zmiana skurczowego ciśnienia krwi; zgon z jakiegokolwiek przyczyny; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • udar; • ostre uszkodzenie nerek (zdefiniowane jako podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RIFLE) • zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane.*

KCCQ - *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (wyniki w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na mniej objawów i ograniczenia fizyczne);

* zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu obejmują cukrzycową kwasicę ketonową, zmniejszenie objętości płynów (definiowane jako niedociśnienie, omdlenie, hipotonia ortostatyczna lub odwodnienie), ciężką hipoglikemię i amputację kończyn dolnych.

14.4 Arkusze oceny badania wg Jadad

Tab. 58. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)			

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

14.5 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selekttywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.6 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 59. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizi/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język).

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

Ocena jakości badań wtórnych
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieukrytej alokacji, oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> czynników zakłócających, oraz błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz <p>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp: 29.10.2020 r.]

14.7 Spis badań włączonych

Tab. 60. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	DELIVER	<p>Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Jhund P.S., Belohlavek J., Chiang C.-E., Borleffs C.J.W., Comin-Colet J., Dobreanu D., Drozd J., Fang J.C., Alcocer-Gamba M.A., Al Habeeb W., Han Y., Cabrera Honorio J.W., Janssens S.P., Katova T., Kitakaze M., Merkely B., O'Meara E., Saraiva J.F.K., Tereshchenko S.N., Thierer J., Vaduganathan M., Vardeny O., Verma S., Pham V.N., Wilderäng U., Zaozerska N., Bachus E., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. <i>The New England journal of medicine</i> 2022 387:12 (1089-1098).</p> <p>Solomon S.D., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Lindholm D., Wilderäng U., Öhrn F., Claggett B., Langkilde A.M., Petersson M., McMurray J.J.V. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. <i>European Journal of Heart Failure</i> 2021 23:7 (1217-1225).</p> <p>Solomon S.D., Vaduganathan M., Claggett B.L., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Belohlavek J., Chiang C.-E., Willem Borleffs C.J., Comin-Colet J., Dobreanu D., Drozd J., Fang J.C., Alcocer Gamba M.A., Al Habeeb W., Han Y., Cabrera Honorio J.W., Janssens S.P., Katova T., Kitakaze M., Merkely B., O'Meara E., Kerr Saraiva J.F., Tereschchenko S.N., Thierer J., Vardeny O., Verma S., Vinh P.N., Wilderäng U., Zaozerska N., Lindholm D., Petersson M., McMurray J.J.V. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. <i>JACC: Heart Failure</i> 2022 10:3 (184-197).</p> <p>Adamson C., Kondo T., Jhund P., de Boer R.A., Honorio J.W.C., Claggett B., Desai A.S., Gamba M.A.A., Al Habeeb W., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Langkilde A.M., Lindholm D., Bachus E., Litwin S.E., Martinez F., Petersson M., Shah S.J., Vaduganathan M., Vinh P.N., Wilderäng U., Solomon S.D., McMurray J.J. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial. <i>European heart journal</i> 2022.</p> <p>Butt J.H., Jhund P.S., Belohlávek J., de Boer R.A., Chiang C.-E., Desai A.S., Drożdż J., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Katova T., Kitakaze M., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Maria Langkilde A., Lindholm D., Bachus E., Martinez F., Merkely B., Petersson M., Saraiva J.F.K., Shah S.J., Vaduganathan M., Vardeny O., Wilderäng U., Claggett B.C., Solomon S.D., McMurray J.J.V. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. <i>Circulation</i> 2022 146:16 (1210-1224).</p> <p>Butt, J. H., et al. Dapagliflozin, atrial fibrillation, and heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction in DELIVER. <i>J Am Coll Cardiol.</i> (2022).</p> <p>Butt J.H., Kondo T., Jhund P.S., Comin-Colet J., de Boer R.A., Desai A.S., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Janssens S.P., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Langkilde A.M., Lindholm D., Martinez F., Petersson M., Shah S.J., Thierer J., Vaduganathan M., Verma S., Wilderäng U., Claggett</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		B.C., Solomon S.D., McMurray J.J.V. Atrial Fibrillation and Dapagliflozin Efficacy in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2022 80:18 (1705-1717).
		Cunningham J.W., Vaduganathan M., Claggett B.L., Kulac I.J., Desai A.S., Jhund P.S., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., McGrath M.M., O'Meara E., Wilderäng U., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2022 80:14 (1302-1310).
		Desai A.S., Jhund P.S., Claggett B.L., Vaduganathan M., Miao Z.M., Kondo T., Barkoudah E., Brahim A., Connolly E., Finn P., Lang N.N., Mc Causland F.R., McGrath M., Petrie M.C., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Effect of Dapagliflozin on Cause-Specific Mortality in Patients with Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction: A Participant-Level Pooled Analysis of DAPA-HF and DELIVER. <i>JAMA Cardiology</i> 2022 7:12 (1227-1234)
		Inzucchi S.E., Claggett B.L., Vaduganathan M., Desai A.S., Jhund P.S., de Boer R.A., Hernandez A.F., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Verma S., Han Y., Kerr Saraiva J.F., Bengtsson O., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> 2022 10:12 (869-881)
		Kosiborod M.N., Bhatt A.S., Claggett B.L., Vaduganathan M., Kulac I.J., Lam C.S.P., Hernandez A.F., Martinez F.A., Inzucchi S.E., Shah S.J., de Boer R.A., Jhund P.S., Desai A.S., Fang J.C., Han Y., Comin-Colet J., Vardeny O., Lindholm D., Wilderäng U., Bengtsson O., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Effect of Dapagliflozin on Health Status in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2022.
		Mc Causland F.R., Claggett B.L., Vaduganathan M., Desai A.S., Jhund P., de Boer R.A., Docherty K., Fang J., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Saraiva J.F.K., McGrath M.M., Shah S.J., Verma S., Langkilde A.M., Petersson M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. <i>JAMA cardiology</i> 2022.
		Myhre P.L., Vaduganathan M., Claggett B.L., Miao Z.M., Jhund P.S., de Boer R.A., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Influence of NT-proBNP on Efficacy of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. <i>JACC: Heart Failure</i> 2022 10:12 (902-913)
		Ostrominski J.W., Vaduganathan M., Claggett B.L., de Boer R.A., Desai A.S., Dobreanu D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Jhund P.S., Kosiborod M., Lam C.S.P., Langkilde A.M., Lindholm D., Martinez F.A., O'Meara E., Petersson M., Shah S.J., Thierer J., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Dapagliflozin and New York Heart Association functional class in heart

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. <i>European Journal of Heart Failure</i> 2022.</p> <p>Peikert A., Martinez F.A., Vaduganathan M., Claggett B.L., Kulac I.J., Desai A.S., Jhund P.S., De Boer R.A., Demets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Shah S.J., Katova T., Merkely B., Vardeny O., Wilderäng U., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. <i>Circulation: Heart Failure</i> 2022 15:10 (E010080-).</p> <p>Peters A.E., Ogunniyi M.O., Hegde S.M., Bianco C., Ghafghazi S., Hernandez A.F., DeVore A.D. A multicenter program for electronic health record screening for patients with heart failure with preserved ejection fraction: Lessons from the DELIVER-EHR initiative. <i>Contemporary Clinical Trials</i> 2022 121 Article Number 106924.</p> <p>Selvaraj S., Vaduganathan M., Claggett B.L., Miao Z.M., Fang J.C., Vardeny O., Desai A.S., Shah S.J., Lam C.S.P., Martinez F.A., Inzucchi S.E., de Boer R.A., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Blood Pressure and Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: DELIVER. <i>JACC: Heart Failure</i> 2023 11:1 (76-89)</p> <p>Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM, McMurray JJV, Solomon SD. Estimated Event-Free Survival Benefits with Dapagliflozin in HF with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2022 Aug 24;S0735-1097(22)06611-6.</p> <p>Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P., De Boer R.A., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Hegde S.M., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin in Patients with Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Secondary Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiology</i> 2022 7:12 (1259-1263).</p> <p>Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P., de Boer R.A., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Estimated Long-Term Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2022 80:19 (1775-1784).</p> <p>Yang M., Butt J.H., Kondo T., Jering K.S., Docherty K.F., Jhund P.S., de Boer R.A., Claggett B.L., Desai A.S., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Langkilde A.M., Martinez F.A., Petersson M., Shah S.J., Vaduganathan M., Wilderäng U., Solomon S.D., McMurray J.J.V. Dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction treated with a mineralocorticoid receptor antagonist or sacubitril/valsartan. <i>European Journal of Heart Failure</i> 2022.</p>
Opracowania wtórne		
1	Lin 2022	Lin Y., Cai Z., Yuan J., Liu H., Pang X., Chen Q., Tang X., Geng Q., Dong S. Effect of pharmacological treatment on outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Cardiovascular Diabetology</i> 2022 21:1 Article Number 237.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
2	Lou 2022	Lou Y., Yang Q., Zhang W., Yu Y., Huang J. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Reviews in Cardiovascular Medicine</i> 2022 23:11 Article Number 374
Dodatkowe dowody naukowe		
1	PRESERVED-HF	Nassif M.E., Windsor S.L., Borlaug B.A., Kitzman D.W., Shah S.J., Tang F., Khariton Y., Malik A.O., Khumri T., Umpierrez G., Lamba S., Sharma K., Khan S.S., Chandra L., Gordon R.A., Ryan J.J., Chaudhry S.-P., Joseph S.M., Chow C.H., Kanwar M.K., Pursley M., Siraj E.S., Lewis G.D., Clemson B.S., Fong M., Kosiborod M.N. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. <i>Nature Medicine</i> 2021 27:11 (1954-1960)

14.8 Spis badań wykluczonych

Tab. 61. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Scheffer M., Driessen-Waaijer A., Hamdani N., Landzaat J.W.D., Jonkman N.H., Paulus W.J., van Heerebeek L. Stratified Treatment of Heart Failure with preserved Ejection Fraction: rationale and design of the STADIA-HFpEF trial. <i>ESC Heart Failure</i> 2020 7:6 (4478-4487).	Brak wyników badania
Badanie pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Li W., Katamreddy A., Kataria R., Myerson M.L., Taub C.C. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Use is Associated with a Reduced Risk of Heart Failure Hospitalization in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Type 2 Diabetes Mellitus: A Real-World Study on a Diverse Urban Population. <i>Drugs - Real World Outcomes</i> 2022 9:1 (53-62)	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych
2	Maltês S., Cunha G.J.L., Rocha B.M.L., Presume J., Guerreiro R., Henriques C., Rodrigues C., Araújo I., Fonseca C. Dapagliflozin in a Real-World Chronic Heart Failure Population: How Many Are Actually Eligible? <i>Cardiology (Switzerland)</i> 2021 146:2 (201-206).	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych
3	Talha K.M., Butler J., Greene S.J., Aggarwal R., Anker S.D., Claggett B.L., Solomon S.D., McMurray J.J.V., Vaduganathan M., Fonarow G.C. Population-Level Implications of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the US. <i>JAMA cardiology</i> 2022.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych
4	Thorvaldsen T., Ferrannini G., Mellbin L., Benson L.I.N.A., Cosentino F., McMurray J.J.V., Dahlström U.L.F., Lund L.H., Savarese G. Eligibility for Dapagliflozin and Empagliflozin in a Real-world Heart Failure Population. <i>Journal of Cardiac Failure</i> 2022 28:7 (1050-1062).	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych
5	Becher P.M., Schrage B., Ferrannini G., Benson L., Butler J., Carrero J.J., Cosentino F., Dahlström U., Mellbin L., Rosano G.M.C., Sinagra G., Stolfo D., Lund L.H., Savarese G. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus: data from the Swedish	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Heart Failure Registry. European Journal of Heart Failure 2021 23:6 (1012-1022).	
Opracowania wtórne		
1	Al-Abdoun A., Mhanna M., Barbarawi M., Abusnina W., Gupta V.A. A Meta-Analysis of the Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. American Journal of Cardiology 2022 164 (138-141).	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
2	Ali M.U., Mancini G.B.J., Fitzpatrick-Lewis D., Lewis R., Jovkovic M., Zieroth S., O'Meara E., Connelly K.A., Sherifali D. The Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Cardiorenal Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. Canadian Journal of Cardiology 2022 38:8 (1201-1210).	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
3	Borovac J.A., Kurir T.T., Mustapic I., Kumric M., Bozic J., Glavas D., D'Amaro D. SGLT2 inhibitors and the risk of urinary tract infections in patients with heart failure: A pooled analysis examining safety endpoints. Kardiologia Polska 2022 80:2 (202-204).	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
4	Cardoso R., Graffunder F.P., Ternes C.M.P., Fernandes A., Rocha A.V., Fernandes G., Bhatt D.L. SGLT2 inhibitors decrease cardiovascular death and heart failure hospitalizations in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. eClinicalMedicine 2021 36 Article Number 100933.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
5	Fukuta H., Hagiwara H., Kamiya T. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. IJC Heart and Vasculature 2022 42 Article Number 101103.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
6	Green J.B., McCullough P.A. Roles for SGLT2 Inhibitors in Cardiorenal Disease. Cardiorenal medicine 2022 12:3 (81-93).	Brak cech przeglądu systematycznego
7	Gulsin G.S., Graham-Brown M.P.M., Squire I.B., Davies M.J., McCann G.P. Benefits of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors across the spectrum of cardiovascular diseases. Heart 2022 108:1 (16-21).	Brak cech przeglądu systematycznego
8	Jain V., Al Rifai M., Mahtta D., Liu J., Hussain A., Virani S.S. Highlights from Studies Presented at the Virtual American College of Cardiology Scientific Sessions 2021: Staying Updated with the Latest Advancements in Prevention. Current Atherosclerosis Reports 2021 23:9 Article Number 50.	Brak cech przeglądu systematycznego
9	Kanie T., Mizuno A., Takaoka Y., Suzuki T., Yoneoka D., Nishikawa Y., Tam W.W.S., Morze J., Rynkiewicz A., Xin Y., Wu O., Providencia R., Kwong J.S.W. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021 2021:10 Article Number CD013650.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
10	Keller D.M., Ahmed N., Tariq H., Walgamage M., Walgamage T., Mohammed A., Chou J.T.-T., Kałużna-Oleksy M., Lesiak M., Straburzyńska-Migaj E. SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure—A Concise Review. Journal of Clinical Medicine 2022 11:6 Article Number 1470.	Brak cech przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
11	Lu Y., Li F., Fan Y., Yang Y., Chen M., Xi J. Effect of SGLT-2 inhibitors on cardiovascular outcomes in heart failure patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>European Journal of Internal Medicine</i> 2021 87 (20-28).	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
12	March K.L., Lukas J.G., Berei T.J., Shah S.P., Cave B.E. SGLT-2 Inhibitor Use in Heart Failure: A Review for Nurses. <i>Critical Care Nursing Quarterly</i> 2022 45:2 (189-198).	Brak cech przeglądu systematycznego
13	Mohananey D., Mewhort H., Shekhar S., Mohananey A., Chaudhary R., Gaglianella N., Ramakrishna H. Heart Failure Trial Update—Analysis of Recent Data. <i>Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia</i> 2021 35:9 (2792-2800).	Brak cech przeglądu systematycznego
14	Morillas H., Galcera E., Alania E., Seller J., Larumbe A., Nunez J., Valle A. Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Acute Heart Failure: A Review of the Available Evidence and Practical Guidance on Clinical Use. <i>Reviews in Cardiovascular Medicine</i> 2022 23:4 Article Number 139.	Brak cech przeglądu systematycznego
15	Norre T., Grimm D., Simonsen U. Sacubitril/valsartan, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and vericiguat for congestive heart failure therapy. <i>Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology</i> 2022 130:4 (425-438).	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
16	Palaguachi G.I., Frishman W. A Review of the Role of Type 2 Diabetes Mellitus and Sodium-Glucose Cotransporter-1 Inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. <i>Cardiology in Review</i> 2022 30:5 (274-278).	Brak cech przeglądu systematycznego
17	Rasalam R., Atherton J.J., Deed G., Molloy-Bland M., Cohen N., Sindone A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor effects on heart failure hospitalization and cardiac function: systematic review. <i>ESC Heart Failure</i> 2021 8:5 (4093-4118).	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
18	Savarese G., Butler J., Lund L.H., Bhatt D.L., Anker S.D. Cardiovascular effects of non-insulin glucose-lowering agents: A comprehensive review of trial evidence and potential cardioprotective mechanisms. <i>Cardiovascular Research</i> 2022 118:10 (2231-2252).	Brak cech przeglądu systematycznego
19	Sharma A., Ezekowitz J.A. Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition in the Treatment of Adults With Heart Failure. <i>Canadian Journal of Diabetes</i> 2020 44:1 (103-110).	Brak cech przeglądu systematycznego
20	Shen X., Shen X. Promise of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure with mildly reduced ejection fraction. <i>ESC Heart Failure</i> 2022 9:4 (2239-2248).	Brak cech przeglądu systematycznego
21	Singh A.K., Singh R. Heart failure hospitalization with SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled and observational studies. <i>Expert Review of Clinical Pharmacology</i> 2019 12:4 (299-308).	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
22	Singh A.K., Singh R. Cardiovascular Outcomes with SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure with or without type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews</i> 2021 15:1 (351-359).	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
23	Täger T., Frankenstein L., Atar D., Agewall S., Frey N., Grundtvig M., Clark A.L., Cleland J.G.F., Fröhlich H. Influence of receptor selectivity on benefits from SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and head-to-	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	head comparative efficacy network meta-analysis. <i>Clinical Research in Cardiology</i> 2022 111:4 (428-439).	
24	Talha K.M., Butler J. Breakthroughs in the treatment of heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction. <i>Clinical Cardiology</i> 2022 45:S1 (S31-S39).	Brak cech przeglądu systematycznego
25	Tsai W.-C., Hsu S.-P., Chiu Y.-L., Yang J.-Y., Pai M.-F., Ko M.-J., Tu Y.-K., Hung K.-Y., Chien K.-L., Peng Y.-S., Wu H.-Y. Cardiovascular and renal efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. <i>BMJ Open</i> 2022 12:10 Article Number e060655	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
26	Yang D., Zhang Y., Yan J., Liu M., An F. SGLT-2 inhibitors on prognosis and health-related quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. <i>Frontiers in Cardiovascular Medicine</i> 2022 9 Article Number 942125.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
27	Younes A.M., Salem M., Maraey A., Nomigolzar S., Sewell K., Khalil M., Elzanaty A., Saeyeldin A., Dar M. Safety outcomes of SGLT2i in the heart failure trials: A systematic review and Meta-analysis. <i>International Journal of Cardiology</i> 2022 366 (51-56).	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
28	Zhao L., Guo W., Huang W., Wang L., Huang S. Benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on survival outcome is related to the type of heart failure: A meta-analysis. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 2022 187 Article Number 109871.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
29	Zheng C., Lin M., Chen Y., Xu H., Yan L., Dai H. Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on cardiovascular, renal, and safety outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Cardiovascular Diabetology</i> 2021 20:1 Article Number 83.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji

14.9 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 62. Krytyczna ocena badania DELIVER.

DELIVER					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	353 ośrodków w 20 krajach, w tym w Polsce	chorzy w wieku ≥ 40 lat z ustabilizowaną niewydolnością serca, z cukrzycą typu 2 lub bez oraz z: - LVEF>40%, - dowiedzioną strukturalną chorobą serca, - podwyższonym poziomem peptydu natriuretycznego. (mediana okresu obserwacji 2,3 roku, przedział międzykwartylowy: 1,7; 2,8)	<ul style="list-style-type: none"> DAPA (10 mg raz dziennie): 3 131; PLA (raz dziennie): 3 132 	<ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: pogorszenie HF (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; całkowita liczba zdarzeń pogorszenia niewydolności serca lub zgonów sercowo-naczyniowych, zmiana od wartości wyjściowej w całkowitej punktacji objawów w kwestionariuszu <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</i> w 8. miesiącu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; zgon z jakiegokolwiek przyczyny; poważne zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia dapagliflozyną lub placebo wybrane inne zdarzenia niepożądane. 	AOTMiT: IIA Jadad: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> możliwość wyrażenia świadomej zgody na piśmie; mężczyźni i kobiety w wieku 40 lat i powyżej; udokumentowana diagnoza objawowej niewydolności serca [klasa II-IV wg <i>New York Heart Association (NYHA)</i>] podczas włączenia, historia typowych objawów przedmiotowych/podmiotowych niewydolności serca ≥ 6 tygodni przed włączeniem przy obecności przynajmniej przerywanej potrzeby leczenia diuretykami (wymagane powtarzane, przerywane dawkowanie); frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) > 40% i dowody strukturalnej choroby serca (tj. przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) udokumentowane w ostatnim badaniu echokardiograficznym, i/lub rezonansu magnetycznego serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem. W przypadku pacjentów z wcześniejszymi ostrymi zdarzeniami sercowymi lub procedurami mogącymi zmniejszać LVEF np. zdefiniowanymi w kryteriach wykluczenia, wymagane jest przeprowadzenie oceny kwalifikacyjnej za pomocą obrazowania 			<ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie inhibitorów SGLT2 w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub wcześniejsza nietolerancja inhibitorów SGLT2; cukrzyca typu I; eGFR <25 mL/min/1,73 m² (wzór CKD-EPI) podczas pierwszej wizyty; ciśnienie skurczowe < 95 mmHg podczas dwóch kolejnych pomiarów w 5-minutowych przerwach na pierwszej lub drugiej wizycie; ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg w przypadku braku leczenia ≥ 3 lekami obniżającymi ciśnienie lub ≥ 180 mmHg niezależnie od leczenia, podczas dwóch kolejnych pomiarów w 5-minutowych przerwach na pierwszej lub drugiej wizycie; zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna, rewaskularyzacja wieńcowa (przeszkórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe), ablacja trzepotania/migotania przedsionków, naprawa/wymiana zastawki w ciągu 12 tygodni przed włączeniem. Przed włączeniem pacjenci o powyższej charakterystyce, muszą przejść kwalifikacyjne badanie echokardiograficzne i/lub badanie rezonansem magnetycznym serca co najmniej 12 tygodni po wydarzeniu; planowana rewaskularyzacja wieńcowa, ablacja trzepotania/migotania przedsionków i naprawa/wymiana zastawki; 		

DELIVER	
<p>przynajmniej 12 tygodni po procedurze/zdarzeniu. Choroba strukturalna serca można być zdefiniowana następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - powiększenie lewego przedsionka oraz obecność przynajmniej 1 z poniższych: szerokość lewego przedsionka (średnica) $\geq 3,8$ cm lub długość lewego przedsionka $\geq 5,0$ cm, lub powierzchnia lewego przedsionka ≥ 20cm, lub objętość lewego przedsionka ≥ 55mL lub wskaźnik objętości ≥ 29mL/m; - przerost lewej komory przy grubości przegrody lub ściany tylnej $\geq 1,1$ cm; <ul style="list-style-type: none"> • NT-pro BNP ≥ 300 pg/ml podczas pierwszej wizyty u pacjentów bez obecnego migotania/trzepotania przedsionków. W przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków podczas pierwszej wizyty NT-pro BNP musi wynosić ≥ 600 pg/ml; • pacjenci ambulatoryjni lub hospitalizowani; nie mogą być w trakcie dożylnego leczenia niewydolności serca (łącznie z diuretykami) przez przynajmniej 12 godzin przed włączeniem i 24 godziny przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> • udar lub przemijający napad niedokrwienny w ciągu 12 tygodni przed włączeniem; • prawdopodobne inne lub współistniejące diagnozy, które w opinii badacza mogłyby odpowiadać za objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca u pacjenta (np. niedokrwistość, niedoczynność tarczycy); • wskaźnik masy ciała (BMI) > 50 kg/m; • nadciśnienie płucne Grupy 1 Światowej Organizacji Zdrowia, przewlekła zatorowość płucna, ciężka choroba płuc, w tym POChP (tj. wymagająca tlenu w warunkach domowych, długotrwałego stosowania nebulizatora lub długotrwałej doustnej steroidoterapii lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP wymagającego wspomaganie oddychania w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem); • przebyty przeszczep serca lub złożona wrodzona wada serca. Planowana terapia resynchronizująca; • niewydolność serca spowodowana którymkolwiek z poniższych czynników: rozpoznana kardiomiopatia naciekająca (np. amyloidoza, sarkoidoza, chłoniak, włóknienie endomiokardialne), czynne zapalenie mięśnia sercowego, zaciskające zapalenie osierdzia, tamponada serca, rozpoznana genetyczna kardiomiopatia przerostowa lub kardiomiopatia przerostowa zwięzająca, arytmogenna kardiomiopatia/dysplazja prawej komory lub nieskorygowana pierwotna choroba zastawkowa; • oczekiwana długość życia poniżej 2 lat z powodu dowolnej choroby o charakterze innym niż sercowo-naczyniowy w oparciu o ocenę kliniczną badacza; • brak możliwości zrozumienia i/lub przestrzegania przez pacjenta zasad dotyczących stosowania leków, procedur i/lub obserwacji w oparciu o opinię badacza LUB jakiegokolwiek warunki mogące doprowadzić do nieukończenia przez pacjenta badania w opinii badacza; • sktywna choroba nowotworowa wymagająca leczenia (z wyjątkiem podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego nowotworu skóry); • ostra lub przewlekła choroba wątroby z ciężkim uszkodzeniem jej funkcji (np. wodobrzusze, żylaki przetyku, koagulopatia); • kobiety mogące zajść w ciążę (tj. niepoddane chemicznej lub operacyjnej sterylizacji lub po menopauzie), które nie chcą stosować medycznie zaakceptowanej formy antykoncepcji uznanej przez badacza za skuteczną LUB z pozytywnym wynikiem testu ciążyowego w momencie randomizacji LUB kobiety karmiące piersią; • zaangażowanie w proces planowania i/lub prowadzenia badania (dotyczy zarówno pracowników firmy AstraZeneca, jak i ośrodka badawczego); • wcześniejsza randomizacja w trwającym obecnie badaniu; • udział w innym badaniu klinicznym z produktem lub wyrobem leczniczym w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem.
<p>Komentarz:</p> <p>-</p>	

KCCQ - *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; Kryteria włączenia i wykluczenia na podstawie załącznika do publikacji głównej badania DELIVER.

NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*); eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*).

Tab. 63. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Lin 2022.

Lin 2022				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne	chorzy z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF \geq 40%)	Leki doustne, w tym leki z grup ARNI, ACEI, inhibitory SGLT2 w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • zgon z jakiegokolwiek przyczyny, • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, • hospitalizacje z powodu niewydolności serca, • pogorszenie niewydolności serca (zdefiniowane jako nasilenie objawów przedmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca wymagające intensyfikacji leczenia).
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, ClinicalTrials i Cochrane Central Register z datą odcięcia do dnia 30 maja 2022 r.			15 badań, w tym badanie DELIVER uwzględnione w niniejszej analizie	

Tab. 64. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Lou 2022.

Lou 2022				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne	chorzy z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF \geq 40%)	Inhibitory SGLT-2	<ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca), • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, • hospitalizacja z powodu niewydolności serca, • zgon z dowolnej przyczyny.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, Embase oraz Cochrane, z datą odcięcia do września 2022 r.			7 badań, w tym badanie DELIVER uwzględnione w niniejszej analizie	

14.10 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 65. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia.⁴⁴

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z wyszczególnieniem refundowanych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 14.7	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi lub innymi technologiami opcjonalnymi, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	1, 2.2, 5, 6	Ze względu na brak zidentyfikowanych refundowanych technologii medycznych, przeprowadzono porównanie z placebo.
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.7	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	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,	4.2	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	Tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6, 7	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6	Tak
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dapagliflozyny (diagram QUOROM/PRISMA).....	33
Rys. 2. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu DELIVER (OR).....	43
Rys. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu DELIVER (RD).....	43
Rys. 4. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (OR).	51
Rys. 5. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (RD).	52
Rys. 6. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR). ⁹	52
Rys. 7. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR). ¹⁷	53
Rys. 8. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Czas do osiągnięcia istotności statystycznej dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR). ¹⁷	53
Rys. 9. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR) w różnych punktach czasowych. ¹⁷	54
Rys. 10. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, analiza podgrup - badanie DELIVER (HR). ⁹	55
Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (OR).....	57
Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (RD).	57
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR). ⁹	57
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF (OR).	58
Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF (RD).....	59
Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF (HR). ⁹	59
Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF (HR). ⁹	60
Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Czas do osiągnięcia istotności statystycznej dla hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF (HR). ¹⁷	60
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF (HR) w różnych punktach czasowych. ¹⁷	61
Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF (OR).....	62
Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF (RD).	62

Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pilna wizyta z powodu HF (OR).....	63
Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pilna wizyta z powodu HF (RD).....	63
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (OR).	64
Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (RD).	64
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR). ⁹	65
Rys. 27. Analiza Kaplana-Meiera - złożony punkt końcowy dotyczący nerek.....	67
Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (OR).	68
Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (RD).	69
Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR) (OR).	71
Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR) (RD).	71
Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR) (OR).	73
Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR) (RD).	74
Rys. 34. Zmiana funkcji nerek w czasie - zmiany w wartościach eGFR w przebiegu badania.	75
Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Chorzy z predefiniowaną zmianą wyniku kwestionariusza KCCQ-Total Symptom Score (OR).	78
Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Chorzy z predefiniowaną zmianą wyniku kwestionariusza KCCQ-Physical Limitation Score (OR).....	78
Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Chorzy z predefiniowaną zmianą wyniku kwestionariusza KCCQ-Clinical Summary Score (OR).....	79
Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Chorzy z predefiniowaną zmianą wyniku kwestionariusza KCCQ-Overall Summary Score (OR).	79
Rys. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	82
Rys. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	82
Rys. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie (OR).	83
Rys. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie (RD).	83
Rys. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące pominięcie dawki łącznie (OR).	83

Rys. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące pominięcie dawki łącznie (RD).	84
Rys. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie (OR).....	84
Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie (RD).....	84
Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR).....	86
Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).	87
Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (OR) - cz.1.	90
Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (RD) - cz.1.	91
Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (OR) - cz.2.....	92
Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (RD) - cz.2.....	93
Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (OR) - cz.3.....	94
Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (RD) - cz.3.....	95
Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (OR) - cz.1.....	98
Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (RD) - cz.1.....	99
Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (OR) - cz.2.	100
Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (RD) - cz.2.	101
Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia (OR) - cz.1.	104
Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia (RD) - cz.1.	105
Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia (OR) - cz.2.....	106
Rys. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia (RD) - cz.2.	107

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	17
Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 02.01.2023 r.	24
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 02.01.2023 r.	24
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 02.01.2023 r.	26
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 02.01.2023 r.	26
Tab. 6. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	31
Tab. 7. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	35
Tab. 8. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	35
Tab. 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT. ⁸	36
Tab. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ⁹	36
Tab. 11. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	37
Tab. 12. Charakterystyka pacjentów w badaniu DELIVER (populacja całkowita).	40
Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.	42
Tab. 14. Liczby chorych, którzy przegrali leczenie w badaniu DELIVER.	43
Tab. 15. Badanie DELIVER: DAPA VS PLA. Chorzy, którzy przegrali leczenie.	43
Tab. 16. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 03.01.2023 r.	44
Tab. 17. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 03.01.2023 r.	44
Tab. 18. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA.	46
Tab. 19. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej.	51
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej - analiza liczby zdarzeń.	56
Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej - analiza liczby zdarzeń.	56
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny.	56
Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny- analiza liczby zdarzeń.	58

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF.	58
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF - analiza liczby zdarzeń.	61
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF.	62
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF- analiza liczby zdarzeń.	62
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pilna wizyta z powodu HF.	63
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Pilna wizyta z powodu HF- analiza liczby zdarzeń.	63
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo- naczyniowej.	64
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo- naczyniowej- analiza liczby zdarzeń.	65
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (utrzymujący się $\geq 50\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej).	66
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń.	69
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR).	70
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR).	72
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR).	73
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR).	74
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie. ..	75
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zmiana jakości życia od wartości wyjściowej do wartości uzyskanej po 8 miesiącach.	76
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zmiana jakości życia od wartości wyjściowej do wartości uzyskanej po 8 miesiącach (MD).	76
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Chorzy z predefiniowaną zmianą wyniku kwestionariusza KCCQ.	77
Tab. 42. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA.	80
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.	82
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie.	83
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące pominięcie dawki łącznie.	83

Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie.	84
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane.	85
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane.	89
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.	96
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER: DAPA VS PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia.	102
Tab. 51. Analiza skuteczności w badaniu PRESERVED-HF: DAPA VS PLA. Ciągłe punkty końcowe.	109
Tab. 52. Analiza skuteczności w badaniu PRESERVED-HF: DAPA VS PLA. Dychotomiczne punkty końcowe.	110
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PRESERVED-HF: DAPA VS PLA.	111
Tab. 54. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.	115
Tab. 55. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.	117
Tab. 56. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu PRESERVED-HF.	139
Tab. 57. Zestawienie punktów końcowych badania PRESERVED-HF.	142
Tab. 58. Arkusz oceny badania wg Jadad.	143
Tab. 59. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	146
Tab. 60. Spis badań włączonych do przeglądu.	151
Tab. 61. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	154
Tab. 62. Krytyczna ocena badania DELIVER.	158
Tab. 63. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Lin 2022.	160
Tab. 64. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Lou 2022.	160
Tab. 65. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia.	161

Bibliografia

- ¹ Rudolf H., Mügge A., Trampisch H.J., Scharnagl H., März W., Kara K. NT-proBNP for risk prediction of cardiovascular events and all-cause mortality: The getABI-study. *IJC Heart and Vasculature* 2020 29 Article Number 100553.
- ² Łyszczarz B. i in. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Instytut Innowacyjna Gospodarka, Warszawa, lipiec 2017.
- ³ Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2020. *Epidemiologia - wersja polska (GUS i NFZ)*. <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gus-i-nfz/> [dostęp 13.09.2022 r.]
- ⁴ Analiza problemów zdrowotnych - Niewydolność Serca. Departament Analiz i Strategii MZ. <http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/niewydolnoscserca> [dostęp: 13.09.2022 r.]
- ⁵ Dane GUS i Krajowego Rejestru Nowotworów za 2015 r. <https://www.medonet.pl/narodowy-test-zdrowia-polakow/nowotwory,rak-w-liczbach--przybywa-chorych-na-nowotwory-w-polsce--infografika-,artykul,03977567.html> [dostęp: 14.09.2022 r.]
- ⁶ NFZ. Zdrowe dane. Informacje o liczbie pacjentów, dla których sprawozdano hospitalizacje z rozpoznaniem niewydolności serca wg świadczeniodawcy Dane za lata 2019-2020 (z wyłączeniem grudnia 2020). <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/hospitalizacje-z-rozpoznaniem-niewydolnosc-serca-wg-swiadczeniodawcy> [dostęp 10.11.2022 r.]
- ⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [dostęp 03.01.2023 r.]
- ⁸ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- ⁹ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- ¹⁰ Wang D., Pocock S. A win ratio approach to comparing continuous non-normal outcomes in clinical trials. *Pharmaceutical Statistics* 2016 15:3 (238-245).
- ¹¹ Gasparyan S.B., Folkvaljon F., Bengtsson O., Buenconsejo J., Koch G.G. Adjusted win ratio with stratification: Calculation methods and interpretation. *Statistical Methods in Medical Research* 2021 30:2 (580-611).
- ¹² Lin Y., Cai Z., Yuan J., Liu H., Pang X., Chen Q., Tang X., Geng Q., Dong S. Effect of pharmacological treatment on outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovascular Diabetology* 2022 21:1 Article Number 237.
- ¹³ Lou Y., Yang Q., Zhang W., Yu Y., Huang J. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2022 23:11 Article Number 374.
- ¹⁴ Nassif M.E., Windsor S.L., Borlaug B.A., Kitzman D.W., Shah S.J., Tang F., Khariton Y., Malik A.O., Khumri T., Umpierrez G., Lamba S., Sharma K., Khan S.S., Chandra L., Gordon R.A., Ryan J.J., Chaudhry S.-P., Joseph S.M., Chow C.H., Kanwar M.K., Pursley M., Siraj E.S., Lewis G.D., Clemson B.S., Fong M., Kosiborod M.N. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nature Medicine* 2021 27:11 (1954-1960).
- ¹⁵ Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Jhund P.S., Belohlavek J., Chiang

C.-E., Borleffs C.J.W., Comin-Colet J., Dobreanu D., Drozd J., Fang J.C., Alcocer-Gamba M.A., Al Habeeb W., Han Y., Cabrera Honorio J.W., Janssens S.P., Katova T., Kitakaze M., Merkely B., O'Meara E., Saraiva J.F.K., Tereshchenko S.N., Thierer J., Vaduganathan M., Vardeny O., Verma S., Pham V.N., Wilderäng U., Zaozerska N., Bachus E., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2022 387:12 (1089-1098).

¹⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

¹⁷ Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P., De Boer R.A., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Hegde S.M., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin in Patients with Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Secondary Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2022 7:12 (1259-1263).

¹⁸ Kosiborod M.N., Bhatt A.S., Claggett B.L., Vaduganathan M., Kulac I.J., Lam C.S.P., Hernandez A.F., Martinez F.A., Inzucchi S.E., Shah S.J., de Boer R.A., Jhund P.S., Desai A.S., Fang J.C., Han Y., Comin-Colet J., Vardeny O., Lindholm D., Wilderäng U., Bengtsson O., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Effect of Dapagliflozin on Health Status in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2022.

¹⁹ Mc Causland F.R., Claggett B.L., Vaduganathan M., Desai A.S., Jhund P., de Boer R.A., Docherty K., Fang J., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Saraiva J.F.K., McGrath M.M., Shah S.J., Verma S., Langkilde A.M., Petersson M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology* 2022.

²⁰ Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P., de Boer R.A., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Estimated Long-Term Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2022 80:19 (1775-1784).

²¹ Green C. P., Porter C. B., Bresnahan D. R., Spertus J. A., Development and Evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: A New Health Status Measure for Heart Failure, *Journal of the American College of Cardiology*, 2000, 35, 5, 1245-1255.

²² Butler J., Khan M.S., Mori C., Filippatos G.S., Ponikowski P., Comin-Colet J., Roubert B., Spertus J.A., Anker S.D. Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure* 2020 22:6 (999-1005).

²³ PRESERVED-HF. Wyniki.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03030235?cond=dapagliflozin+and+heart+failure&draw=2&rank=2> [dostęp 03.11.2022 r.]

²⁴ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. APPLICATION NUMBER: 202293Orig1s000. Summary Review.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf [dostęp 09.11.2021 r.].

²⁵ European Medicines Agency (EMA).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf [dostęp: 02.01.2023 r.]

²⁶ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat. FORXIGA™ (dapagliflozyna) 5 mg - usunięcie wskazania do stosowania w cukrzycy typu 1. urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Forxiga%205%20mg%20%2029.10.2021.pdf [dostęp 02.01.2023 r.].

²⁷ European Medicines Agency (EMA). Forxiga (dapagliflozin) 5mg should no longer be used for the treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct->

healthcare-professional-communication-dhpc-forxiga-dapagliflozin-5mg-should-no-longer-be-used_en.pdf [dostęp 02.01.2023 r.].

²⁸ EMA. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). 19 May 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/forxiga-h-c-psusa-00010029-202110-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf [dostęp 02.01.2023 r.]

²⁹ FDA. Farxiga Label. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/202293s028lbl.pdf [dostęp 02.01.2023 r.]

³⁰ FDA. July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp 02.01.2023 r.]

³¹ FDA. January-March 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 02.01.2023 r.]

³² WHO Uppsala Monitoring Center. <https://www.vigiaccess.org/> [dostęp 02.01.2023 r.]

³³ DETERMINE-preserved. Protokół. https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D169EC00001/45f3cba7-8c50-41b7-a77f-d2639dc48d00/2552a682-064a-409c-8650-159c6c1702ea/d169ec00001-csp-v3_Redacted-v1.pdf [dostęp 03.11.2022 r.]

³⁴ European Medicines Agency. Clinical efficacy and safety: cardiovascular system: heart failure. Clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic heart failure. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure> [dostęp: 16.09.2022 r.]

³⁵ DETERMINE-preserved. Wyniki. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03877224?cond=dapagliflozin+and+heart+failure&draw=3&rank=19> [dostęp 03.11.2022 r.]

³⁶ DETERMINE-preserved. Wyniki. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003441-42/results> [dostęp 03.11.2022 r.]

³⁷ Jędrusik P. Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska 1/2022.

³⁸ McDonagh TA, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Maria G Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.

³⁹ Niewydolność serca. Współczesne spojrzenie. Red. Balsam P. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2022.

⁴⁰ Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Bocchi E., Böhm M., Brunner-La Rocca H.-P., Choi D.-J., Chopra V., Chuquiure-Valenzuela E., Giannetti N., Gomez-Mesa J.E., Janssens S., Januzzi J.L., Gonzalez-Juanatey J.R., Merkely B., Nicholls S.J., Perrone S.V., Piña I.L., Ponikowski P., Senni M., Sim D., Spinar J., Squire I., Taddei S., Tsutsui H., Verma S., Vinereanu D., Zhang J., Carson P., Ping Lam C.S., Marx N., Zeller C., Sattar N., Jamal W., Schnaidt S., Schnee J.M., Brueckmann M., Pocock S.J., Zannad F., Packer M. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 2021 385:16 (1451-1461).

⁴¹ Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Deswal A., Drazner M.H., Dunlay S.M., Evers L.R., Fang J.C., Fedson S.E., Fonarow G.C., Hayek S.S., Hernandez A.F.,

Khazanie P., Kittleson M.M., Lee C.S., Link M.S., Milano C.A., Nnacheta L.C., Sandhu A.T., Stevenson L.W., Vardeny O., Vest A.R., Yancy C.W. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2022 79:17 (e263-e421).

⁴² Analiza problemów zdrowotnych - Niewydolność Serca. Departament Analiz i Strategii MZ. <http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/niewydolnoscserca> [dostęp: 13.09.2022 r.]

⁴³ OECD (2021), Health at a Glance 2021: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris, https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2021_ae3016b9-en. [dostęp: 16.09.2022 r.]

⁴⁴ Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> [dostęp 02.01.2023 r.]