

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

Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań

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

1	Aktualność przedstawionej dokumentacji	3
1.1	Uwaga 1.....	3
2	Analiza kliniczna (AK)	13
2.1	Uwaga 2.....	13
2.2	Uwaga 3.....	14
2.3	Uwaga 4.....	18
3	Analiza ekonomiczna (AE):.....	20
3.1	Uwaga 5.....	20
3.2	Uwaga 6.....	21
4	Analiza wpływu na budżet (BIA).....	24
4.1	Uwaga 7.....	24
5	Źródła danych.....	28
5.1	Uwaga 8.....	28
6	Aktualizacja analiz.....	29
	Spis tabel	31
	Spis rycin	32
	Bibliografia	33

1 Aktualność przedstawionej dokumentacji

1.1 Uwaga 1

Uwaga:

W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):

W analizach brak jest informacji na temat

Odpowiedź:

[Redacted response text]

Uwaga:

b) W analizach nie uwzględniono publikacji: Jhund 2022¹.

Ponadto proszę o uwzględnienie w analizach przeglądu systematycznego Benerjee 2023 oraz odniesienie się do wyników badania DELIVER raportowanych w publikacji Selvaraj 2023.

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono opis wymienionych publikacji.

Opracowanie Jhund 2022

Opracowanie Jhund 2022 zakładało przeprowadzenie zbiorczej, prospektywnej meta-analizy danych z badań DAPA-HF i DELIVER przeprowadzonych w populacji chorych z niewydolnością serca. W obydwu badaniach chorzy byli randomizowani do grupy dapagliflozyny 10 mg (przyjmowanej raz dziennie) lub do grupy placebo jako terapii dodanej do podstawowego leczenia. Celem analizy było dostarczenie dodatkowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny jako opcji terapeutycznej dla chorych z niewydolnością serca, a także ocena kluczowych składowych pierwszorzędowych punktów końcowych (przyjętych w poszczególnych badaniach) i istotnych drugorzędowych punktów końcowych, które wymagają potwierdzenia z większą mocą statystyczną niż wynika to z indywidualnych badań.

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36030328/>

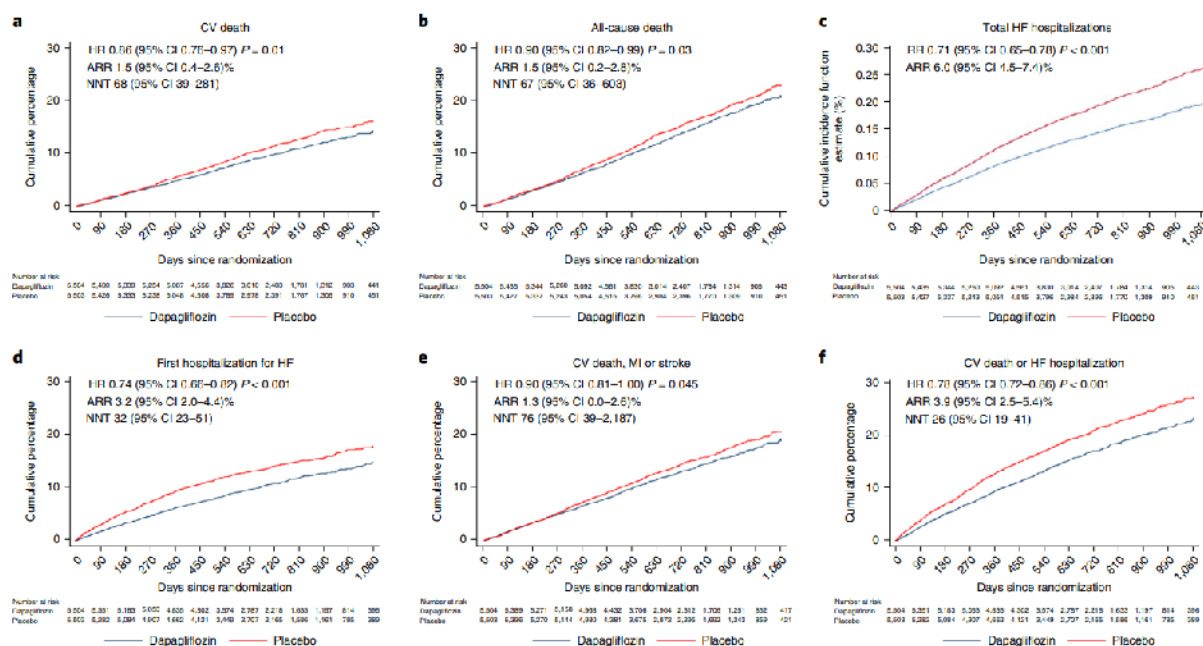
Wyniki badania DELIVER, uwzględnione w opracowaniu Jhund 2022, przedstawiono szczegółowo w raporcie *Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF >40%. Analiza kliniczna* (AK Forxiga 2023). Badanie DAPA-HF było z kolei przeprowadzone w populacji chorych z niewydolnością serca oraz LVEF ≤40%.

Skupiając się na metaanalizie włączonych badań - do analizy włączono łącznie 11 007 pacjentów z niewydolnością serca, z czego 4 744 chorych miało LVEF≤40%, a 6 263 miało LVEF>40%. 5 503 osoby zostały randomizowane do grupy placebo, a 5 504 do grupy dapagliflozyny. Średni poziom LVEF oraz mediana LVEF wynosiły 44%. Mediana czasu obserwacji obejmowała 22 miesiące.

Wszystkie wskaźniki dotyczące założonych uprzednio punktów końcowych były niższe w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo. **Stosowanie dapagliflozyny było związane m.in. z istotnie statystycznie większą redukcją ryzyka zgonu z przyczyn CV (HR=0,86 [95%CI: 0,76; 0,97], p=0,01), zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,90 [95%CI: 0,82; 0,99], p=0,03), całkowitej liczby hospitalizacji z powodu HF (RR=0,71 [95%CI: 0,65; 0,78], p<0,001) oraz ryzyka wystąpienia MACE² (HR=0,90 [95%CI: 0,81; 1,00], p=0,045) w porównaniu do placebo.**

Kluczowe wyniki przeprowadzonej metaanalizy ukazano na Rys. 1 oraz Rys. 2.

Rys. 1. Wpływ dapagliflozyny na kluczowe wyniki w metaanalizie Jhund 2022.

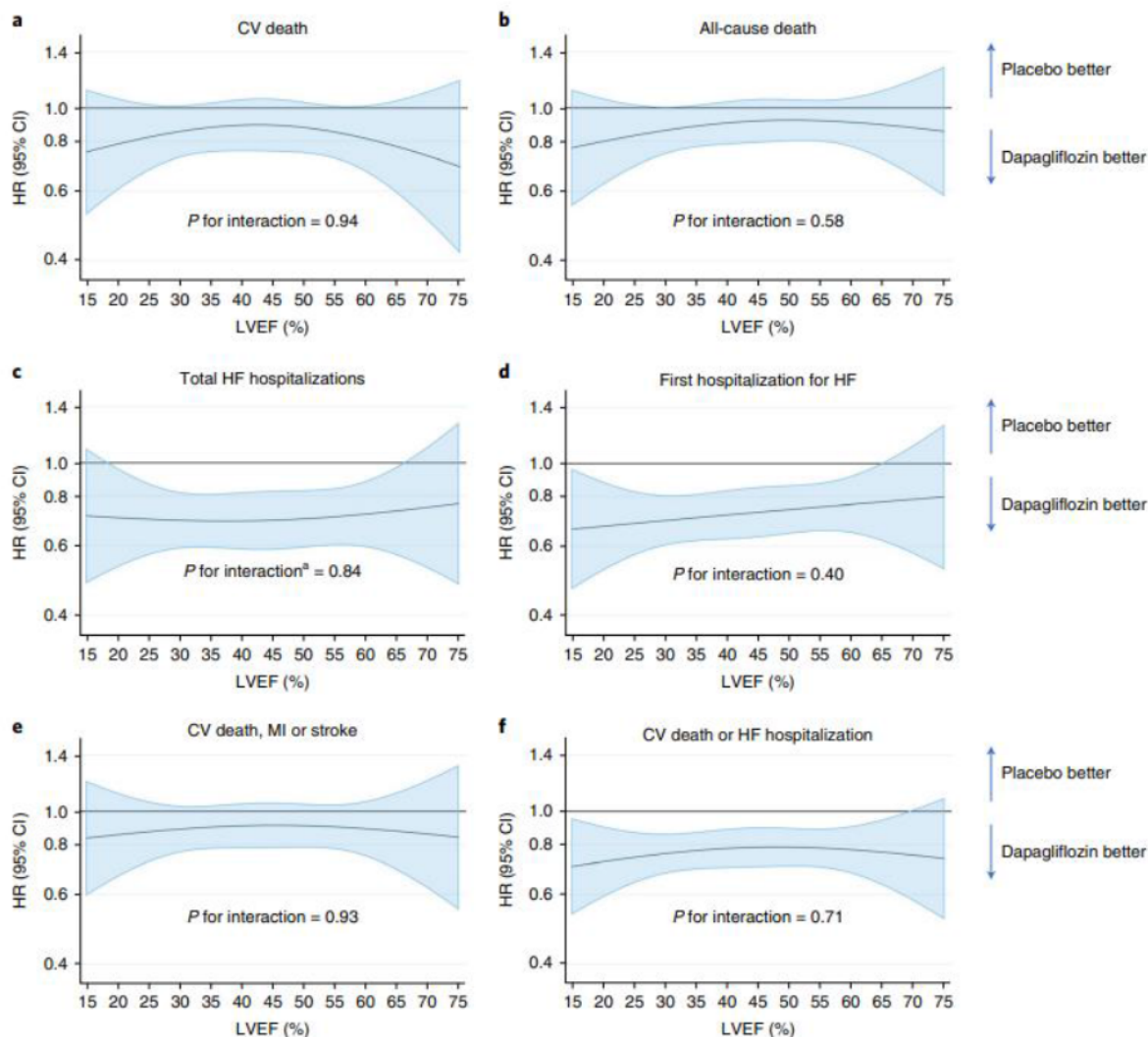


Częstość występowania a) zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV); b) zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; c) całkowita liczba przyjęć do szpitala z powodu HF; d) czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF; e) zgon z przyczyn CV, zawał mięśnia sercowego (MI) lub udar; f) zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF; chorzy przypisani do grupy dapagliflozyny są reprezentowani przez linię niebieską, ci reprezentowani do grupy placebo - przez linię czerwoną; wszystkie z przedstawionych rycin są krzywymi Kaplana-Meiera z HR i 95%CI oszacowanym na podstawie modelu Cox'a z dwustronnymi wartościami p z wyjątkiem całkowitej liczby przyjęć do szpitala z powodu HF, gdzie krzywa została nakreślona przy użyciu metody Goshy i Lin, uwzględniającej zgonu z przyczyn

² Pojęciem MACE (ang. *major adverse cardiovascular events*) rozumiano zgon z przyczyn CV, zapalenie mięśnia sercowego oraz udar.

CV; nie przeprowadzono korekty dla wielokrotnych porównań; NNT wskazuje liczbę pacjentów, których należy poddać leczeniu przez medianę czasu obserwacji, aby uniknąć jednego zdarzenia; nie możliwe było obliczenie NNT dla całkowitej liczby przyjęć do szpitala z powodu HF, ponieważ była to analiza oparta na epizodach, a nie na ilościach pacjentów (tzn, że pacjenci mogli mieć więcej niż jedno przyjęcie do szpitala); ARRs i NNTs pokazano dla 95%CI.

Rys. 2. Wpływ dapagliflozyny na wyniki metaanalizy Jhund 2022 w zależności od wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory.



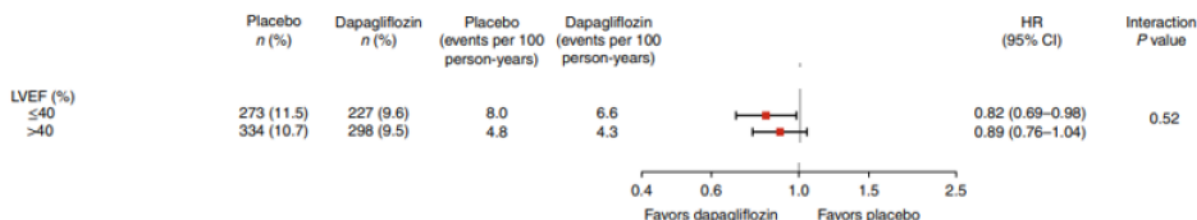
Wpływ dapagliflozyny na a) zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV); b) zgon z jakiegokolwiek przyczyny; c) całkowitą liczbę przyjęć do szpitala z powodu HF; d) czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF; e) zgon z przyczyn CV, zawał mięśnia sercowego (MI) lub udar; f) zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - w odniesieniu do wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory; niebieska linia wskazuje na ciągłą wielkość HR w całym zakresie LVEF, zaciemiony obszar wokół tej linii reprezentuje 95%CI z modelu Cox'a; całkowity efekt leczenia w połączonej populacji przedstawiono jako HR [95%CI] z dwustronną wartością p z modelu Cox'a dla testu interakcji Walda (leczenie - poziom LVEF); nie przeprowadzono korekty dla wielokrotnych porównań.

^a Ograniczone splajny sześciennic oraz interakcje wartości p otrzymane z modelu LWYY dla całkowitej liczby hospitalizacji z powodu HF.

W opracowaniu Jhund 2022 przeprowadzono również analizę wyników w odniesieniu do specyficznych subpopulacji chorych. W niniejszym raporcie nie uwzględniono jednak tych wyników z uwagi na ich znikome (w ocenie analityka) znaczenie w kontekście analizowanego

wskazania. Jedyna, z punktu widzenia niniejszego raportu, interesująca subpopulacja obejmowała chorych z LVEF >40%, gdzie oszacowano, że ryzyko zgonu z przyczyn CV jest mniejsze w grupie dapagliflozyny, jednakże wynik nie osiągnął istotności statystycznej: HR=0,89 [95%CI: 0,76; 1,04], p=ns (patrz Rys. 3).

Rys. 3. Fragment analizy ryzyka zgonów z przyczyn CV w subpopulacjach o różnych poziomach LVEF zawartych w metaanalizie Jhund 2022.



Podsumowując, na podstawie metaanalizy Jhund 2022 wykazano, że stosowanie dapagliflozyny prowadzi do istotnie statystycznie większej redukcji ryzyka zgonu z przyczyn CV i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, a także mniejszego ryzyka wystąpienia MACE niezależnie od LVEF. Dodatkowo wyniki wskazują na większą skuteczność w zakresie redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF niż w zakresie śmiertelności, co również było spójne w całym zakresie LVEF. Na podstawie otrzymanych wyników można więc wnioskować, że większość pacjentów z HF, niezależnie od frakcji wyrzutowej, odniesie korzyść wynikającą z leczenia inhibitorem SGLT-2.

Banerjee 2023

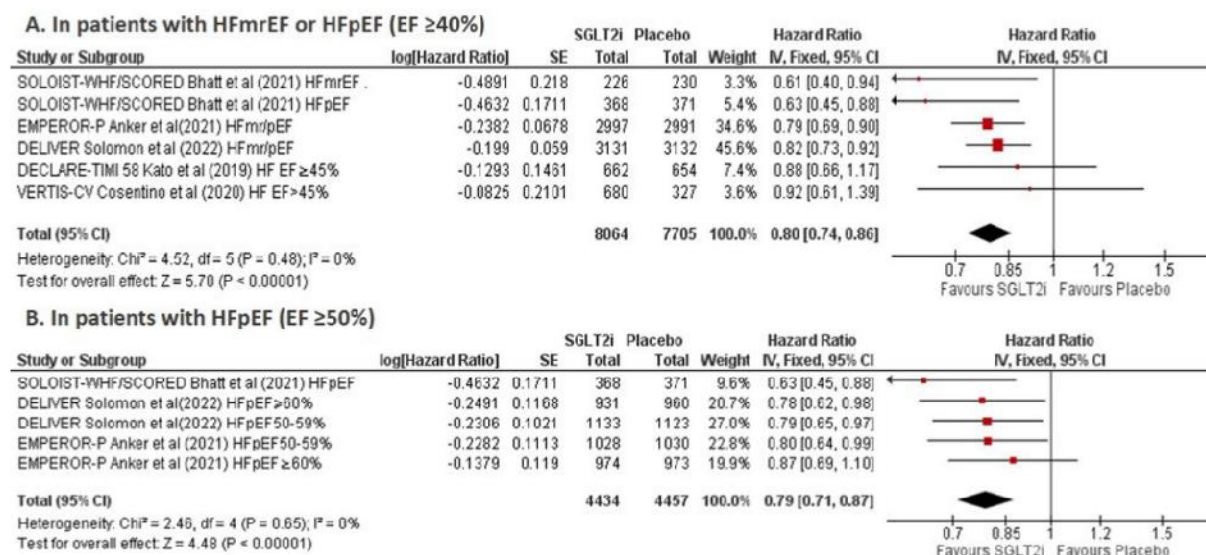
Celem przeglądu systematycznego oraz metaanalizy Banerjee 2023 była łączna ocena wpływu inhibitorów SGLT-2 na wyniki sercowo-naczyniowe u chorych z niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF $\geq 50\%$) i/lub nieznacznie zredukowaną EF (HFmrEF: 41-49%) niezależnie od wyjściowej cukrzycy. 28 sierpnia 2022 przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach PubMed/MEDLINE, Embase, *Web of Science* i rejestrach badań klinicznych przy użyciu słów kluczowych. Jego celem była identyfikacja badań RCT lub analiz typu *post-hoc* na podstawie RCTs, uwzględniających zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (CVD) i/lub pilne wizyty lekarskie/hospitalizacje z powodu niewydolności serca (HHF) u chorych z HFmrEF/HFpEF, przyjmujących SGLT vs. placebo.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 6 RCT, spełniających odpowiednio zdefiniowane kryteria włączenia. Włączone badania obejmowały łącznie 15 769 pacjentów z HFmrEF/ HFpEF.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że w porównaniu z placebo, **stosowanie inhibitorów SGLT-2 jest związane z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń związanych z CVD/HHF** u chorych z HFmrEF/ HFpEF (łączne HR=0,80 [95%CI: 0,74; 0,86], $p<0,001$). Wyniki związane z CVD/HHF analizowane wyłącznie w populacji chorych z HFpEF również wiązały się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia wspomnianych zdarzeń w populacji leczonej SGLT-2i w odniesieniu do placebo (HR=0,79 [95%CI: 0,71; 0,87], $p<0,001$). W szczególności zauważalna była poprawa dotycząca **złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń CV, a konkretnie w zakresie HHF** (HR=0,76 [95%CI: 0,68; 0,84], $p<0,001$). Zaobserwowano trend w kierunku redukcji zgonów z przyczyn CV u chorych przyjmujących SGLT-2i. W odniesieniu do subpopulacji chorych, u których na początku badania nie występowała cukrzyca, wyniki dotyczące zdarzeń związanych z CVD/HHF

również wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność SGLT-2i w porównaniu do placebo (HR=0,80 [95%CI: 0,70; 0,91], $p<0,001$). Analogiczny wniosek dotyczy chorych, u których na początku badania występowała cukrzyca (HR=0,79 [95%CI: 0,72; 0,88], $p<0,001$).

Rys. 4. Ryzyko wystąpienia złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z HFpEF oraz HFmEF i HFmrEF, przyjmujących SGLT-2i vs. placebo.



Podsumowując, wyniki przedstawionej metaanalizy pozwoliły na określenie miejsca terapeutycznego inhibitorów SGLT-2 - jako terapii podstawowej - w populacji chorych z niewydolnością serca oraz zachowaną i nieznacznie zredukowaną frakcją wyrzutową niezależnie od występowania cukrzycy.

Selvaraj 2023

Celem badania Selvaraj 2023 była ocena zależności pomiędzy SBP (ang. *systolic blood pressure*) a wpływem leczenia dapagliflozyną na SBP i wyniki sercowo-naczyniowe na podstawie badania DELIVER. Badanie DELIVER zostało szczegółowo scharakteryzowane w raporcie *Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF >40%. Analiza kliniczna* (AK Forxiga 2023).

W opracowaniu Selvaraj 2023 przeprowadzono analizę skuteczności w odniesieniu do poszczególnych poziomów SBP na początku badania (SBP <120 mm Hg, 120-129 mm Hg, 130-139 mm Hg i ≥140 mm Hg). Autorzy omawianego opracowania twierdzą, że wyjściowy poziom SBP nie jest związany uzyskaniem istotności statystycznej pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego ($p=ns$). Ryzyko zgonu z przyczyn CV oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny malało wraz ze wzrostem wyjściowego poziomu SBP (patrz Rys. 5).

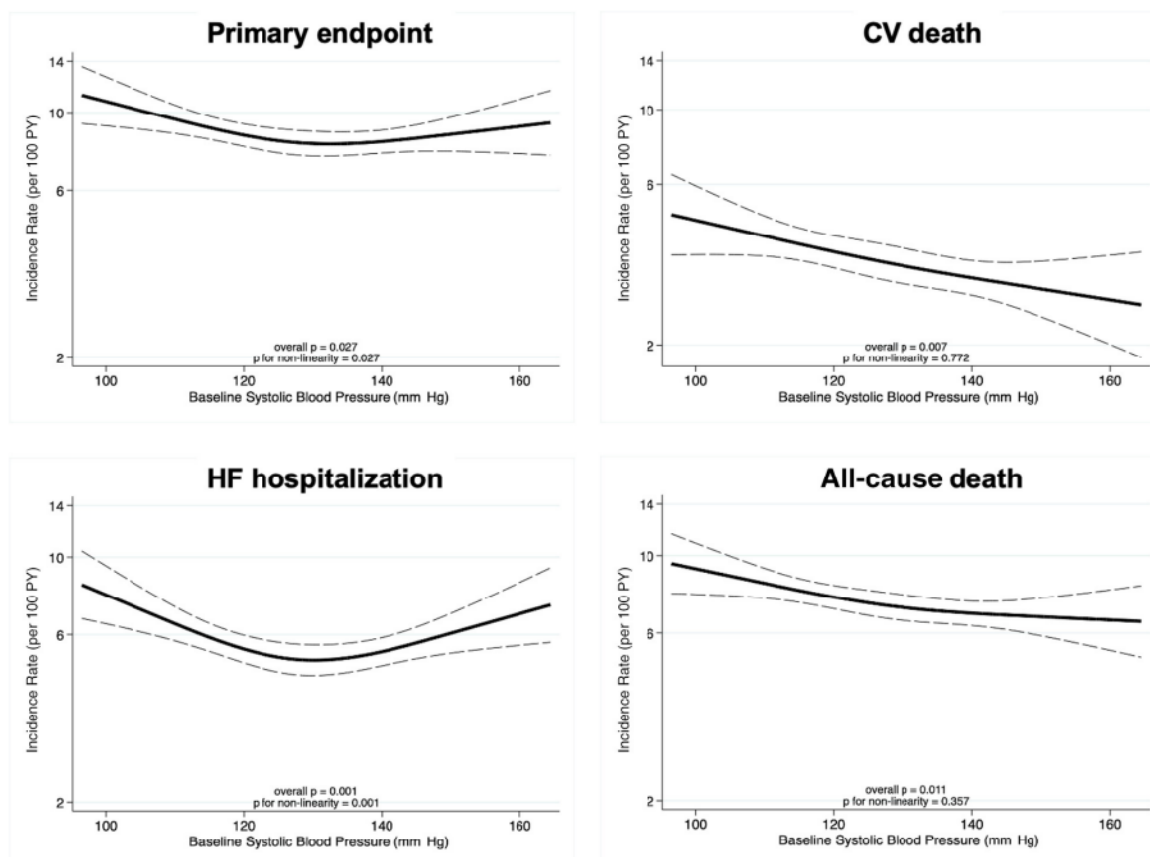
Rys. 5. Wskaźniki liczby zdarzeń oraz surowe i skorygowane wartości HR, dotyczące kluczowych wyników skuteczności w podziale na poszczególne poziomy SBP w badaniu DELIVER.

	SBP <120 mm Hg (n = 1,809)	SBP 120-129 mm Hg (n = 1,535)	SBP 130-139 mm Hg (n = 1,514)	SBP ≥140 mm Hg (n = 1,405)
Primary composite				
Number of events	348	260	269	245
Event rate, per 100 PY	9.7	8.2	8.5	8.2
Unadjusted HR (95% CI) (overall P = 0.202)	Ref.	0.85 (0.73-1.00); P = 0.057	0.89 (0.76-1.04); P = 0.150	0.87 (0.74-1.03); P = 0.101
Adjusted HR (95% CI) (overall P = 0.329)	Ref.	0.89 (0.75-1.05); P = 0.154	0.90 (0.77-1.06); P = 0.222	0.87 (0.73-1.03); P = 0.099
CV death				
Number of events	168	121	112	91
Event rate, per 100 PY	4.4	3.6	3.3	2.8
Unadjusted HR (95% CI) (overall P = 0.001)	Ref.	0.77 (0.61-0.98); P = 0.031	0.70 (0.55-0.90); P = 0.004	0.62 (0.48-0.80); P < 0.001
Adjusted HR (95% CI) (overall P = 0.004)	Ref.	0.81 (0.64-1.03); P = 0.082	0.72 (0.56-0.92); P = 0.008	0.64 (0.50-0.84); P < 0.001
HF hospitalization				
Number of events	240	160	176	171
Event rate, per 100 PY	6.7	5.0	5.5	5.7
Unadjusted HR (95% CI) (overall P = 0.137)	Ref.	0.79 (0.64-0.96); P = 0.020	0.88 (0.72-1.08); P = 0.220	0.91 (0.75-1.11); P = 0.376
Adjusted HR (95% CI) (overall P = 0.257)	Ref.	0.81 (0.66-1.00); P = 0.045	0.90 (0.74-1.10); P = 0.303	0.90 (0.74-1.11); P = 0.330
All-cause death				
Number of events	318	243	251	211
Event rate, per 100 PY	8.3	7.1	7.4	6.5
Unadjusted HR (95% CI) (overall P = 0.006)	Ref.	0.81 (0.68-0.96); P = 0.014	0.82 (0.69-0.96); P = 0.017	0.75 (0.63-0.89); P = 0.001
Adjusted HR (95% CI) (overall P = 0.013)	Ref.	0.84 (0.71-0.99); P = 0.037	0.82 (0.69-0.97); P = 0.021	0.76 (0.63-0.91); P = 0.002

Wartości HR, uwzględniające wiele zmiennych, były zbliżone do surowych wartości HR. Analiza z zastosowaniem splajnów pozwoliła na zaobserwowanie związku w kształcie litery U w odniesieniu do zależności SBP od ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego i hospitalizacji z powodu HF (patrz Rys. 6). Wzrost SBP był liniowo związany z niższymi wskaźnikami wystąpienia chorób CV i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ($p < 0,05$). Korzystny wpływ dapagliflozyny wykazano również w ocenie stanu zdrowia związanego z HF, ocenianego za pomocą kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, gdzie wyniki poszczególnych domen były spójne pomiędzy poziomami SBP. Zdarzenia niepożądane w zależności od ocenianego ramienia oraz poziomu SBP były generalnie zbliżone (patrz Rys. 7). Korzystne efekty wynikające z leczenia dapagliflozyną były niezależne od zmian BP.

Autorzy analizy Selvaraj 2023 wnioskuje, że SBP <120 mm Hg było na ogół związane z wyższym ryzykiem wystąpienia HF i zgonu, aczkolwiek ryzyko amputacji i udaru rosło wraz ze wzrostem SBP. Dapagliflozyna nieznacznie zmniejszyła SBP w porównaniu z placebo. Wspomniany SGLT-2i zapewniał spójne korzyści terapeutyczne w całym zakresie wyjściowego poziomu SBP w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych i stanu zdrowia związanego z HF, a także wykazał się zbliżonym profilem bezpieczeństwa nawet wśród uczestników przyporządkowanych do najniższej kategorii SBP (w odniesieniu do placebo).

Rys. 6. Zależności pomiędzy początkowym SBP a wynikami poszczególnych punktów końcowych w badaniu DELIVER.



Rys. 7. Zdarzenia niepożądane w zależności od wyjściowego poziomu SBP w badaniu DELIVER.

	SBP <120 mm Hg (n = 1,809)	SBP 120-129 mm Hg (n = 1,535)	SBP 130-139 mm Hg (n = 1,514)	SBP ≥140 mm Hg (n = 1,405)	P Value
Any SAE (including outcome = death)	807 (44.6)	658 (43.0)	656 (43.4)	663 (47.3)	0.08
Any AE leading to discontinuation of IP	117 (6.5)	76 (5.0)	96 (6.4)	74 (5.3)	0.17
Any AE leading to interruption of IP	278 (15.4)	217 (14.2)	225 (14.9)	210 (15.0)	0.81
Any amputation	5 (0.3)	7 (0.5)	15 (1.0)	17 (1.2)	0.005
Any potential risk factor AE for amputation affecting lower limbs	114 (6.3)	96 (6.3)	83 (5.5)	94 (6.7)	0.58
Any definite or probable diabetic ketoacidosis	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0.10
Any MI	27 (1.5)	40 (2.6)	33 (2.2)	39 (2.8)	0.06
Any stroke	51 (2.8)	44 (2.9)	47 (3.1)	65 (4.6)	0.017
Any major hypoglycemic event	5 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.3)	3 (0.2)	0.19
Any SAE or DAE suggestive of volume depletion	27 (1.5)	17 (1.1)	15 (1.0)	15 (1.1)	0.54
Any renal SAE or DAE	51 (2.8)	28 (1.8)	34 (2.3)	39 (2.8)	0.22

Uwaga:

Zasadne jest też uwzględnienie aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Forxiga.

Odpowiedź:

Zidentyfikowano następujące zmiany w najnowszej ChPL w porównaniu do poprzedniej wersji, mające wpływ na prezentowane w raporcie treści:

1. Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca (w poprzedniej wersji ChPL wskazanie to było ograniczone do pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową), co zaimplementowano w raporcie na podstawie decyzji CHMP z dnia 15 grudnia 2022 r.
2. Dapagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1, o czym pisano w rozdziale poświęconym komunikatom bezpieczeństwa w ramach Analizy klinicznej.
3. Kardiomiopatia w przebiegu chorób naciekowych - pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu chorób naciekowych nie byli badani.
4. Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Hipoglikemia

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

Niedobór płynów

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa w cukrzycy typu 2

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

Zakażenia układu moczowego

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

Wzrost wartości kreatyniny

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

5. Mechanizm działania

[...] Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz na zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała [...].

Uwaga:

- c) W analizie ekonomicznej nie uwzględniono wskaźników inflacji za lata 2021 i 2022.

Odpowiedź:

W raporcie HTA nie zaimplementowano współczynników inflacji do 2022 r. (tj. łącznie z danymi za 2021 r na poziomie 5,10%). Poniżej przedstawiano wyniki analizy po uwzględnieniu współczynników inflacji wg GUS za 2022 r. (14,4%). Współczynnik inflacji uwzględniono przy kosztach analizowanych stanów zdrowia i zdarzeń które szacowano na podstawie danych historycznych.

Korekta o współczynnik inflacji za 2022 r. nie wpłynęła na wyniki analiz. Wyniki z perspektywy płatnika publicznego zmieniły się o █████ a z perspektywy wspólnej o █████

Tab. 1. Koszty niewydolności serca w poszczególnych klasach NYHA z pominięciem kosztów hospitalizacji na podstawie wyników badania POLKARD oraz koszt amputacji po uwzględnieniu inflacji z 2022 r.

Stan zdrowia	Koszt roczny z perspektywy NFZ (SE), PLN (bez korekty inflacyjnej na 2023 r.)	Koszt roczny z perspektywy NFZ (SE), PLN (z korektą inflacyjną na 2023 r.)
NYHA I = KCCQ-TSS Q4 (najlepszy stan)	684,93 (68,49)	783,56 (78,35)
NYHA II = KCCQ-TSS Q3	682,44 (68,24)	780,72 (78,07)
NYHA III = KCCQ-TSS Q2	861,97 (86,20)	986,09 (98,60)
NYHA IV = KCCQ-TSS Q1 (najgorszy stan)	1121,80 (112,18)	1283,34 (128,33)
Amputacja	12 445,86 (1 244,59)	14 238,06 (1 423,80)

Tab. 2. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

Tab. 3. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG

2 Analiza kliniczna (AK)

2.1 Uwaga 2

Uwaga:

AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Jako komparator w analizach przyjęto kontynuację dotychczasowej terapii standardowej (SoC), w tym stosowanie diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i betaadrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów. Opis SoC należy uzupełnić o szczegółowe dane dotyczące leczenia otrzymywanego przez chorych w badaniu DELIVER oraz ocenę czy powyższe postępowanie znajduje odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych.

Odpowiedź:

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące leczenia otrzymywanego przez chorych w badaniu DELIVER oraz przykładowe leki refundowane w Polsce w ramach poszczególnych grup lekowych.

Poniżej wskazana terapia standardowa stosowana w badaniu DELIVER jest zgodna z wytycznymi opisanymi w rozdziale 2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne oraz w rozdziale 2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne (patrz Analiza problemu decyzyjnego).

Tab. 4. Zestawione leków stosowanych w ramach leczenia standardowego w badaniu DELIVER.

Leki	DAPA	PLA	Refundacja	Przykładowe preparaty*	Wskazanie refundacyjne
Betaadrenolityk	82,8%	82,5%	tak	propranolol, sotalol,	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Diuretyk pętlowy	76,7%	76,9%	tak	furosemide, torasemid	
Antagonista receptora mineralokortykoidowego	42,8%	42,4%	tak	spironolakton, eplerenon	
ACE inhibitor	36,5%	36,7%	tak	ramipryl, enalapryl, lizynopryl, peryndopryl	
ARB	36,2%	36,4%	tak	losartan, walsartan, kandesartan, telmisartan	
Sakubitryl/walsartan	5,3%	4,3%	nie	sakubitryl/walsartan	-

*niezależnie od refundacji.

2.2 Uwaga 3

Uwaga:

AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).

Analizę kliniczną należy uzupełnić o szerszy opis charakterystyki i wyników przeglądów systematycznych.

Odpowiedź:

Uzupełnienie opisu przeglądów systematycznych:

Lin 2022

Celem badania Lin 2022 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). Z przeglądu wykluczano: badania obejmujące subpopulacje, duplikaty publikacji oraz publikacje, w których nie było informacji o punkcie końcowym.

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 wyniku metaanalizy dowiedziono, że ACEis, ARNis i SGLT-2i są istotnie statystycznie skuteczniejsze w zakresie częstości hospitalizacji z powodu HF (odpowiednio: OR=0,64 [95%CI: 0,43; 0,96], $p<0,05$; OR=0,73 [95%CI: 0,61; 0,86], $p<0,05$; OR=0,74 [95%CI: 0,66; 0,83], $p<0,05$). Tylko inhibitory SGLT-2 wykazały istotną statystycznie redukcję w częstości zdarzeń, dotyczących zaostrzenia niewydolności serca (OR=0,75 [95%CI: 0,67; 0,83], $p<0,05$). Wykresy rangogramu SUCRA dla pierwszorzędnego punktu końcowego wykazały, że najlepszym sposobem leczenia (poprzedzającym stosowanie ACEis, ARNis i SGLT-2) w zakresie redukcji ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny były B-adrenolityki, jednakże żadna strategia terapeutyczna nie różniła się istotnie od placebo.

W metaanalizie uwzględniono następujące wyniki skuteczności, dotyczące włączonego w niniejszym raporcie badania DELIVER - patrz Tab. 5.

Tab. 5. Wyniki skuteczności badania DELIVER uwzględnione w opracowaniu Lin 2022.

	Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	Zgon z przyczyn CV	Hospitalizacje związane z HF	Zaostrzenie HF
DELIVER: DAPA vs PLA	497 vs 526	231 vs 261	329 vs 418	368 vs 455

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.

Lou 2022

Celem opracowania wtórnego Lou 2022 była ocena skuteczności stosowania inhibitorów SGLT2 w populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową.

Autorzy publikacji Lou 2022 przeprowadzili przegląd systematyczny badań RCT oraz metaanalizę. Przegląd systematyczny literatury został przeprowadzony 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. Kryteria wykluczenia obejmowały: eksperymenty na zwierzętach, badania obserwacyjne, badania RWE, brak raportowania przyjętych punktów końcowych, sprawozdania z konferencji, studium przypadku lub podsumowania, badania opublikowane w języku innym niż angielski, badania typu *head-to-head*, porównujące SGLT-2i z innymi lekami obniżającymi poziom glukozy.

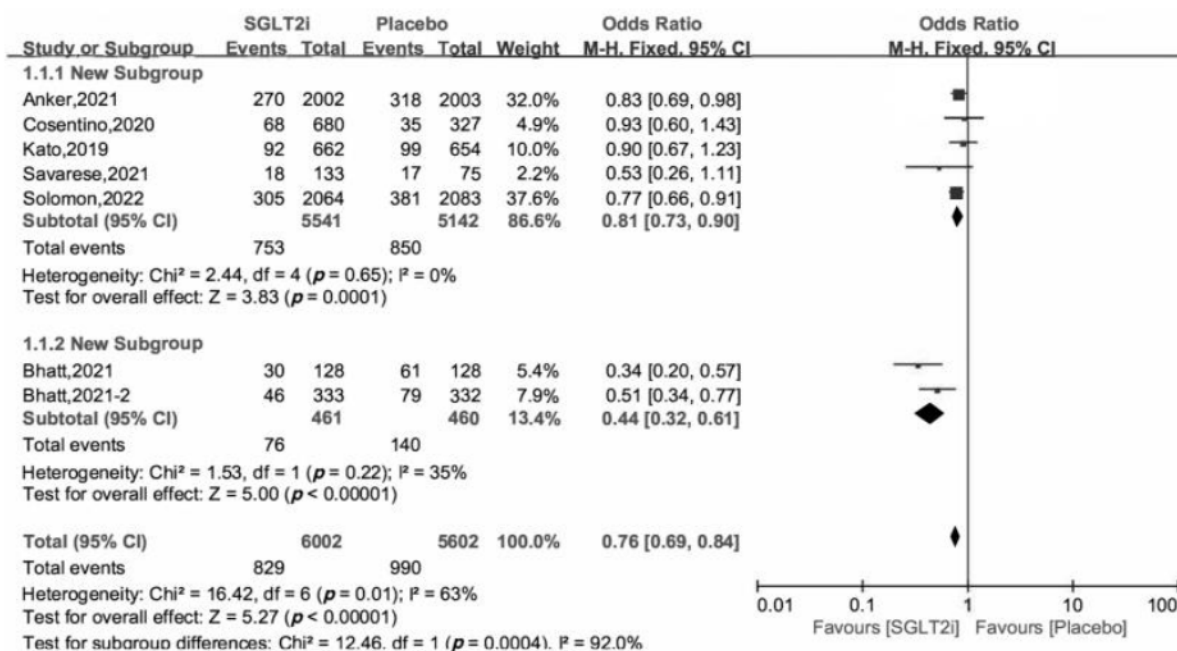
Do opracowania włączono 7 badań, w których uczestniczyło łącznie 11 604 chorych, leczonych inhibitorami SGLT2: dapagliflozyną, empagliflozyną, ertugliflozyną lub sotagliflozyną. Komparatorem we wszystkich włączonych badaniach było placebo. Tylko jedno z włączonych badań spełniało kryteria włączenia do raportu - badanie DELIVER (patrz AK Forxiga 2023). Przedstawione w badaniu Lou 2022 wyniki badania DELIVER są spójne z tymi zaprezentowanymi w Analizie klinicznej.

W porównaniu z placebo, SGLT-2 istotnie statystycznie o 24% skuteczniej redukowały częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego - złożonego punktu końcowego dotyczącego zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca (OR=0,76 [95%CI: 0,69; 0,84], p<0,05). W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, stosowanie SGLT-2i było związane z istotnie statystycznie niższą częstością hospitalizacji z powodu HF (OR=0,73 [95%CI: 0,66; 0,82], p<0,05) oraz z nieistotnymi statystycznie tendencjami przemawiającym na korzyść stosowania SGLT-2i w zakresie występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych

(OR=0,92 [95%CI: 0,81; 1,04], p=ns), a także zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (OR=0,96 [95%CI: 0,88; 1,05], p=ns) - odpowiednie wyniki i wykresy patrz Rys. 9.

Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego raportowano dla 2 podgrup - podgrupa 1. obejmowała badania EMPEROR-Preserved, VERTIS CV, DECLARE-TIMI58, DELIVER i EMPA-REG OUTCOME, 2. podgrupa obejmowała natomiast badania SOLOIST-WHF i SCORED (patrz Rys. 8). Dodatkowo przedstawiono również wyniki dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego w zależności od wartości EF (patrz Rys. 10).

Rys. 8. Porównanie SGLT-2i vs placebo w populacji chorych z HFpEF w opracowaniu Lou 2022. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacje z powodu HF.



Rys. 9. Porównanie SGLT-2i vs placebo w populacji chorych z HFpEF w opracowaniu Lou 2022. Analizy dotyczące poszczególnych punktów końcowych.

Fig. 4. Subgroup analysis of primary outcome by EF value.

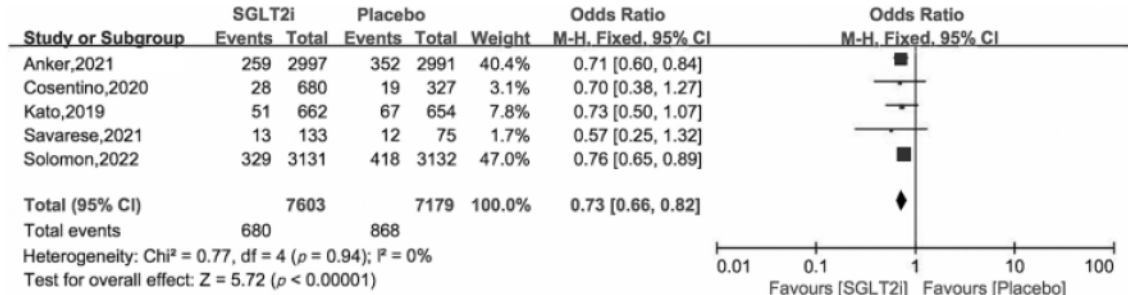


Fig. 5. Hospitalization for heart failure of SGLT2i vs. placebo in HFpEF patients.

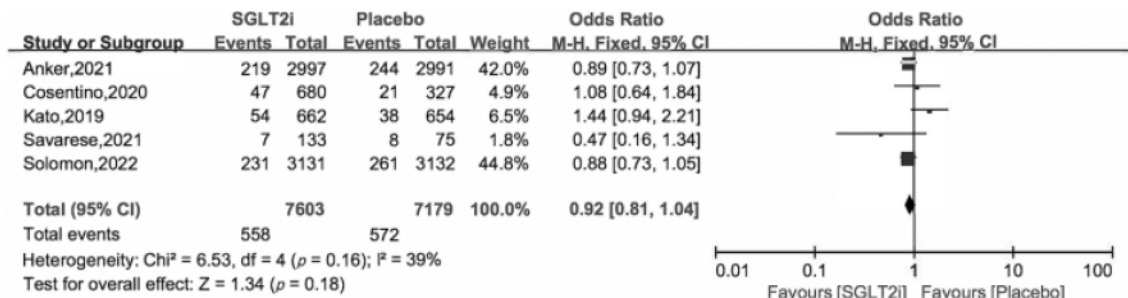


Fig. 6. Cardiovascular death of SGLT2i vs. placebo in HFpEF patients.

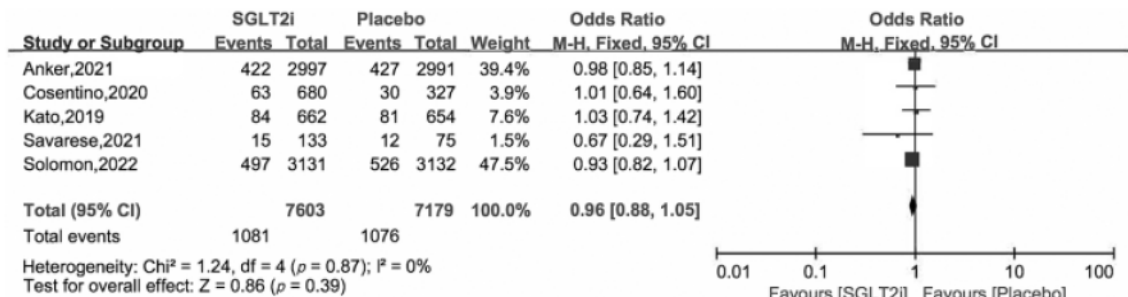
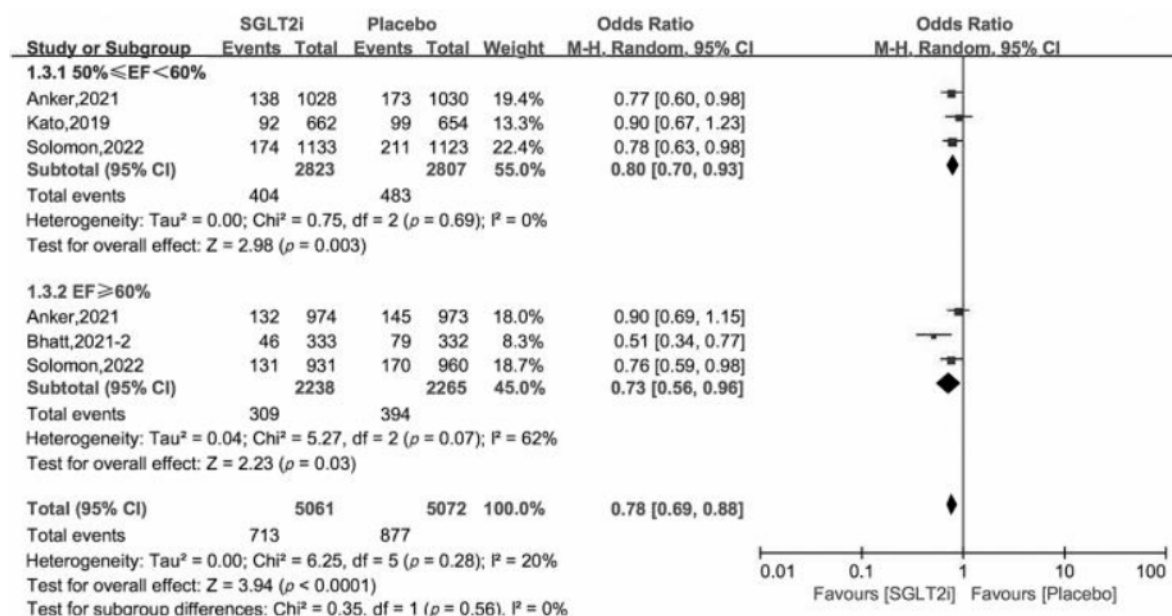


Fig. 7. All cause death of SGLT2i vs. placebo in HFpEF patients.

Rys. 10. Porównanie SGLT-2i vs placebo w populacji chorych z HFpEF w opracowaniu Lou 2022. Pierwszorzędowy punkt końcowy w zależności od wartości EF.



W opracowaniu wtórnym Lou 202 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).

2.3 Uwaga 4

Uwaga:

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera pełnego zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Modelowane wartości użyteczności w analizie ekonomicznej przeprowadzono na podstawie danych indywidualnych pacjentów z badania klinicznego DELIVER. Zgodnie z protokołem badania, odpowiedzi z kwestionariusza EQ-5D-5L zebrano na początku badania, po ośmiu miesiącach i na wizycie końcowej. Powyższe wyniki nie zostały przedstawione w analizie klinicznej.

W AKL nie przedstawiono również tabelarycznie wszystkich wyników (przykładowo, dla punktu końcowego *czas do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla pierwszorzędnego punktu końcowego* zaprezentowano wyniki jedynie dla kilku punktów czasowych (Tabela 19 AKL)).

Istnieje konieczność uzupełnienia analizy w powyższych zakresach.

Odpowiedź:

Odpowiedzi z kwestionariusza EQ-5D-5L, zebrane na początku badania DELIVER, po ośmiu miesiącach i na wizycie kontrolnej nie zostały przedstawione w analizie klinicznej, ponieważ nie są dostępne w formie publicznie dostępnych danych. Specyficzne dane źródłowe

dotyczące oceny jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D uzyskano z raportu z badania klinicznego i załączono do niniejszego opracowania (dane nieopublikowane; plik: „DELIVER_CSR_EQ-5D-5L”). Załączone dane zostały wykorzystane do modelowania użyteczność stanów zdrowia przyjętych w modelu ekonomicznym.

W odniesieniu do tabelarycznego zestawienia brakujących wyników, w poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze uzupełnienie wyników, nieprzedstawionych w sposób tabelaryczny w analizie klinicznej w zakresie oceny skuteczności przeprowadzonej na podstawie badania DELIVER.

Tab. 6. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Uzupełnienie brakujących wyników.

Punkt końcowy	HR [95%CI]
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	
6 mies.	HR=0,71 [95%CI: 0,57; 0,88], p=0,001
Czas do osiągnięcia istotności statystycznej dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego	
analiza pierwszych 30 dni - dzień 13	HR=0,45 [95%CI: 0,20; 0,99], p=0,46
Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF	
6 mies.	HR=0,57 [95%CI: 0,45; 0,72], p<0,001
Czas do osiągnięcia istotności statystycznej dla hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF	
analiza pierwszych 30 dni - dzień 16	HR=0,45 [95%CI: 0,21; 0,96], p=0,04

3 Analiza ekonomiczna (AE):

3.1 Uwaga 5

Uwaga:

Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

W analizach nie przedstawiono uzasadnienia dla wnioskowania

Odpowiedź:

[Redacted response text]

Uwaga:

- b) W analizie ekonomicznej nie zaprezentowano szczegółowych oszacowań prowadzących do wyliczenia kosztów stanów zdrowia na podstawie badania POLKARD (rozd. 7.4.2).

Odpowiedź:

Koszty stanów zdrowia związanych z niewydolnością serca przyjęto na podstawie wyników badania POLKARD (Czech 2013).

Badanie POLKARD jako źródło danych kosztowych przyjęto we wcześniej ocenianym wniosku refundacyjnym dla dapagliflozyny stosowanej w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Źródło zostało pozytywnie zweryfikowane przez Analityków agencji.

Szczegółowy opis założeń i metodyki projektu POLKARD został opublikowany w:

1. Wizner B, Dubiel JS, Zdrojewski T et al. Ogólnopolski program oceny diagnostyki, leczenia i kosztów u chorych z niewydolnością serca, w losowo wybranych jednostkach leczenia otwartego i zamkniętego, na poziomie podstawowym, wojewódzkim i specjalistycznym. Założenia i metodyka projektu, realizowanego w ramach Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Krążenia: POLKARD 2003-2005. Folia Cardiol, 2006; 13: 73-81.

2. Wizner B, Dubiel JS, Opolski G et al. Access to selected diagnostic procedures in the management of heart failure patients in Poland: POLKARD 2005. *Kardiologia Polska*, 2010; 68: 265-272.

Celem badania POLKARD była ocena procedur diagnostycznych, leczenia oraz kosztów u pacjentów z niewydolnością serca w losowo wybranych przychodniach i szpitalach na różnych poziomach opieki. Do badania włączono 400 gabinetów podstawowej opieki zdrowotnej, 396 specjalistycznych poradni ambulatoryjnych oraz 259 szpitali. Na podstawie zużycia określonych zasobów w badaniu POLKARD oraz kosztów jednostkowymi usług w 2011 r., oszacowano koszty opieki nad chorymi z HF w Polsce. W ramach opieki ambulatoryjnej, uwzględniono koszty procedur diagnostycznych, wizyty lekarskie i konsultacje. Przeprowadzono odrębne analizy w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg NYHA (klasy I-IV) i analizy zależne ze względu na lekarza prowadzącego (lekarza pierwszego kontaktu/specjalistę).

Publikacja Czech 2013, analizująca koszty HF w oparciu o wyniki badania POLKARD, stanowi jedyne odnalezione źródło danych kosztowych umożliwiające odseparowanie kosztów hospitalizacji, która w modelu uwzględniona jest osobno. W publikacji przedstawiono koszty z podziałem na poszczególne stany zaawansowania choroby, które po uwzględnieniu inflacji wykorzystano w modelu (w publikacji w Tab. 1, Tab.2, Tab.3, Tab.4, Tab.6 oraz Tab.7 przedstawiono zużycie zasobów, w Tab. 5 dane dotyczące kosztów leków, w Tab. 8. roczne koszty w podziale na klasę NYHA).

Poniżej przedstawiono składowe koszty z publikacji Czech 2013, które wykorzystano do oszacowania kosztów stanu zdrowia w modelu.

Tab. 7. Zestawienie danych kosztowych bez korekty inflacyjnej (PLN).

Źródło	Koszty z publikacji	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Czech 2013	Treatment in AICUs	2 181,83	1 504,87	3 279,82	14 800,86
	Hospitalisation for heart failure	2 971,94	2 321,77	3 054,55	4 732,18
	Hospitalisation for other reasons	1 117,47	936,97	1 085,28	834,38
	Outpatient appointments	331,88	324,43	399,86	498,86
	Home visits	40,22	39,26	100,56	187,01
	Outpatient diagnostic procedures	32,00	21,84	12,68	11,55
	Drugs	148,92	165,48	182,86	208,33
	Total cost	6 824,26	5 314,62	8 115,61	21 273,17
Łącznie bez hospitalizacji		553,02	551,01	695,96	905,75

Kolorem zielonym oznaczono dane wykorzystane w analizie.

3.2 Uwaga 6

Uwaga:

Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).

- a) W analizie wrażliwości nie testowano możliwej zmiany podstawy limitu w grupie limitowej 251,0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny.

Odpowiedź:

Hipotetyczne obniżenie limitu finansowania w grupie limitowej 251.0 o 10% spowoduje [REDACTED].

Tab. 8. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności z perspektywy NFZ.

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 9. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności z perspektywy wspólnej.

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uwaga:

[REDACTED] W analizie wrażliwości nie testowano wariantu, w którym w ocenianym wskazaniu objęta refundacją zostanie [REDACTED].

Odpowiedź:

[REDACTED]

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

Uwaga:

- c) W analizie ekonomicznej należy uwzględnić warianty, w których charakterystyka wejściowa pacjentów odpowiada wskazaniu refundacyjnemu, tj. z wyłączeniem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością nerek.

Odpowiedź:

Dapagliflozyna (Forxiga) jest refundowana:

- wyłącznie w części wskazania rejestracyjnego dotyczącego cukrzycy typu 2;
- wyłącznie w części wskazania rejestracyjnego dotyczącego przewlekłej niewydolności nerek.

Mając na uwadze refundację dapagliflozyny z istotnymi ograniczeniami i stosowanie jej jedynie u części populacji z daną jednostką chorobową, nie jest zasadne wykluczenie pełnych populacji z cukrzycą typu 2 i PChN z badania DELIVER.

Należy zaznaczyć, że ewentualne wykluczenie populacji chorych z cukrzycą i PChN z badania DELIVER i prezentacja danych dla subpopulacji nie będzie miało istotnego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej i nie zmieni wniosków o kosztowej efektywności leku. Wyniki skuteczności dapagliflozyny niezależnie od analizowanej subpopulacji są zbliżone - patrz tabela poniżej.

Tab. 12. Zestawienie wyników dla pierwszorzędnego punktu końcowego.

Populacja	HR (95%CI)
Pełna populacja	0,82 (0,73-0,92)
Subpopulacja z cukrzycą	0,83 (0,70-0,97)
Subpopulacja bez cukrzycy	0,81 (0,68-0,96)
Subpopulacja z eGFR <60 ml/min/1,73 m ²	0,81 (0,69-0,94)
Subpopulacja z eGFR ≥60 ml/min/1,73 m ²	0,84 (0,70-1,00)

4 Analiza wpływu na budżet (BIA)

4.1 Uwaga 7

Uwaga:

BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

- a) W ramach analizy wrażliwości nie testowano możliwej zmiany podstawy limitu w grupie limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny.

Odpowiedź:

Obniżenie limitu finansowania w grupie limitowej 251.0 spowodowało [REDACTED]

Uwaga:

- b) Istnieje konieczność przedstawienia wyjaśnień dotyczących oszacowanego odsetka chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią ($HbA1c > 7,5\%$), ze względu na to, iż wartości przytoczone w pliku tekstowym analizy nie zgadzają się z danymi uwzględnionymi w modelu. Ponadto w publikacji podanej jako źródłowa nie odnaleziono informacji dla tak opisanej populacji.

Odpowiedź:

[REDACTED]

Uwaga:

[REDACTED] istnieje konieczność przetestowania w ramach analizy wrażliwości alternatywnych założeń dotyczących [REDACTED]

Odpowiedź:

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 13. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 4 lat z perspektywy NFZ - analizy wrażliwości.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC	III rok, PLN	Zmiana vs BC	IV rok, PLN	Zmiana vs BC
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 14. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 4 lat z perspektywy wspólnej - analizy wrażliwości.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC	III rok, PLN	Zmiana vs BC	IV rok, PLN	Zmiana vs BC

5 Źródła danych

5.1 Uwaga 8

Uwaga:

Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (**§ 8 pkt 2 Rozporządzenia**).

Nie przekazano nieopublikowanego raportu [REDACTED]
[REDACTED] na który powołano się w analizie wpływu na budżet.

Odpowiedź:

[REDACTED]
[REDACTED]

6 Aktualizacja analiz

Uwaga:

Ponadto należy zauważyć, iż ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. również podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. W analizach wnioskodawcy jako komparator obrano kontynuację dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i betaadrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów. Biorąc pod uwagę aktualnie prowadzoną przez AOTMiT ocenę produktu Jardiance (empagliflozyna) w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu, zasadnym jest przedstawienie dodatkowych porównań również względem tego komparatora.

Odpowiedź:

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

Należy zwrócić uwagę, że ocena przez AOTMiT leku konkurencyjnego (nie komparatora) nie oznacza, że lek będzie objęty refundacją ani nie wskazuje momentu objęcia go refundacją.

Uwaga:

Dodatkowo proszę o odniesienie się do faktu, iż we wnioskach refundacyjnych nie określono rocznej wielkości dostaw produktów Forxiga, w przypadku objęcia ich refundacją w II roku.

Odpowiedź:

Roczna wielkość dostaw w II roku została określona dla obu wielkości opakowań w załączniku do wniosku i jest ona zgodna z kalkulacjami BIA.

Uwaga:

Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Proszę również o **aktualizację analiz** względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.

Odpowiedź:

Mając na uwadze stosowanie dapagliflozyny jako leku dodawanego do leczenia standardowego oraz przy konserwatywnym założeniu utrzymania dotychczasowego dawkowania leków z terapii standardowej przyjęto, że koszty terapii standardowej nie różnicują ramion. Koszty terapii standardowej zostały uwzględnione w analizie w ramach kompleksowego kosztu stanu zdrowia z niewydolnością serca. W ramach kosztów, jedyną dodatkową składową lekową jest koszt dapagliflozyny.

Testowane w ramach analiz wrażliwości koszty zdarzeń, jak również aktualizacja kosztów o współczynniki inflacyjne na 2023 wykazała pomijalnie małe wpływ na uzyskane wyniki w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet (<0,5%).

W związku z powyższym, odstąpiono od formalnej aktualizacji analiz względem nowego Obwieszczenia MZ i komunikatu DGL, ponieważ koszty inkrementalne będą bardzo zbliżone do prezentowanych w pierwotnym raporcie.

Spis tabel

Tab. 1. Koszty niewydolności serca w poszczególnych klasach NYHA z pominięciem kosztów hospitalizacji na podstawie wyników badania POLKARD oraz koszt amputacji po uwzględnieniu inflacji z 2022 r.....	12
Tab. 2. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ.	12
Tab. 3. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.	12
Tab. 4. Zestawione leków stosowanych w ramach leczenia standardowego w badaniu DELIVER.	13
Tab. 5. Wyniki skuteczności badania DELIVER uwzględnione w opracowaniu Lin 2022.	15
Tab. 6. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Uzupełnienie brakujących wyników.	19
Tab. 7. Zestawienie danych kosztowych bez korekty inflacyjnej (PLN).	21
Tab. 8. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności z perspektywy NFZ.....	22
Tab. 9. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności z perspektywy wspólnej.....	22
.....	22
.....	23
Tab. 12. Zestawienie wyników dla pierwszorzędnego punktu końcowego.	23
Tab. 13. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 4 lat z perspektywy NFZ - analizy wrażliwości.....	26
Tab. 14. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 4 lat z perspektywy wspólnej - analizy wrażliwości.....	27

Spis rycin

Rys. 1. Wpływ dapagliflozyny na kluczowe wyniki w metaanalizie Jhund 2022.	4
Rys. 2. Wpływ dapagliflozyny na wyniki metaanalizy Jhund 2022 w zależności od wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory.	5
Rys. 3. Fragment analizy ryzyka zgonów z przyczyn CV w subpopulacjach o różnych poziomach LVEF zawartych w metaanalizie Jhund 2022.	6
Rys. 4. Ryzyko wystąpienia złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z HFpEF oraz HFpEF i HFmrEF, przyjmujących SGLT-2i vs. placebo.	7
Rys. 5. Wskaźniki liczby zdarzeń oraz surowe i skorygowane wartości HR, dotyczące kluczowych wyników skuteczności w podziale na poszczególne poziomy SBP w badaniu DELIVER.	8
Rys. 6. Zależności pomiędzy początkowym SBP a wynikami poszczególnych punktów końcowych w badaniu DELIVER.	9
Rys. 7. Zdarzenia niepożądane w zależności od wyjściowego poziomu SBP w badaniu DELIVER.	9
Rys. 8. Porównanie SGLT-2i vs placebo w populacji chorych z HFpEF w opracowaniu Lou 2022. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacje z powodu HF.	16
Rys. 9. Porównanie SGLT-2i vs placebo w populacji chorych z HFpEF w opracowaniu Lou 2022. Analizy dotyczące poszczególnych punktów końcowych.	17
Rys. 10. Porównanie SGLT-2i vs placebo w populacji chorych z HFpEF w opracowaniu Lou 2022. Pierwszorzędowy punkt końcowy w zależności od wartości EF.	18

Bibliografia

- AK Forxiga 2023 [REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%. Analiza kliniczna 2023.
- Czech 2013 Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, et al. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiologia polska* 2013;71(3):224-32.
- Jhund 2022 Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, Vaduganathan M, Gasparyan SB, Bengtsson O, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Køber L, Lam CSP, Martinez FA, Sabatine MS, Shah SJ, Solomon SD, McMurray JJV. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022 Sep;28(9):1956-1964. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36030328; PMCID: PMC9499855.
- Banerjee 2023 Banerjee M, Pal R, Nair K, Mukhopadhyay S. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J.* 2023 Mar 11:S0019-4832(23)00043-3. doi: 10.1016/j.ihj.2023.03.003. Epub ahead of print. PMID: 36914068.
- Selvaraj 2023 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. *JACC: Heart Failure* 2023 11:1 (76-89)
- Lou 2022 Lou Y., Yang Q., Zhang W., Yu Y., Huang J. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2022 23:11 Article Number 374
- 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. *Cardiovascular Diabetology* 2022 21:1 Article Number 237.