

Analiza Ekonomiczna

Jardiance[®] (empagliflozyna)

w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca
u dorosłych ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF)

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Boehringer Ingelheim sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 15 września 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	13
1 Cel analizy.....	14
2 Problem decyzyjny.....	14
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja	15
2.3 Komparatory	15
2.4 Efekty zdrowotne.....	16
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Jardiance® i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	17
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	20
4.1 Metodyka.....	20
4.1.1 Cel	20
4.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	20
4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	20
4.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	22
4.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	25
5 Metodyka analizy ekonomicznej	27
5.1 Strategia analityczna.....	27
5.2 Technika analityczna.....	28
5.3 Perspektywa analizy.....	29
5.4 Schemat modelu ekonomicznego.....	30
5.4.1 Dyskusja dotycząca definicji stanów zdrowotnych	30
5.4.2 Struktura modelu	32
5.5 Horyzont czasowy	34
5.6 Dyskontowanie	35
6 Parametry kliniczne modelu	35
6.1 Charakterystyka populacji docelowej	35
6.2 Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (KCCQ-CSS).....	39
6.3 Częstość hospitalizacji związanych z HF	41
6.4 Śmiertelność	43

6.4.1	Śmiertelność ogólna	44
6.4.1.1	Dopasowanie krzywych parametrycznych	44
6.4.1.2	Wpływ stanu zdrowotnego na przeżycie pacjentów.....	47
6.4.2	Śmiertelność związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.....	49
6.4.2.1	Dopasowanie krzywych parametrycznych	49
6.4.2.2	Wpływ stanu zdrowotnego na przeżycie pacjentów.....	53
6.4.3	Śmiertelność niezwiązana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.....	55
6.5	Przerwania leczenia	57
6.5.1	Dopasowanie krzywych parametrycznych.....	58
6.5.2	Wpływ stanu zdrowotnego na ryzyko przerwania leczenia	60
6.6	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	61
7	Użyteczności stanów zdrowia	62
7.1	Przegląd systematyczny użyteczności	63
7.1.1	Cel	63
7.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	63
7.1.3	Wyszukiwanie uzupełniające	70
7.2	Ocena jakości życia w badaniu <i>EMPEROR-Reduced</i>	74
7.3	Użyteczności przyjęte w modelu.....	79
8	Analiza kosztów	80
8.1	Koszty lekowe	80
8.1.1	Empagliflozyna (produkt leczniczy Jardiance®)	81
8.1.2	Standardowe leczenie (SoC).....	82
8.2	Koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia	85
8.3	Koszt hospitalizacji związanych z niewydolnością serca.....	86
8.4	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	86
8.5	Koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi	88
9	Walidacja modelu.....	90
9.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	90
9.2	Walidacja konwergencji	90
9.3	Walidacja zewnętrzna.....	91
9.3.1	Chorzy z HFrEF – badania RCT	91
9.3.2	Mapa potrzeb zdrowotnych (dane MZ).....	93
9.3.3	Chorzy z HFrEF – publikacje dotyczące pacjentów leczonych w Polsce.....	94

9.3.4	Chorzy z HFrEF – dane dla innych krajów	96
10	Zestawienie parametrów modelu	98
10.1	Analiza podstawowa	98
10.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	100
10.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	103
11	Wyniki analizy ekonomicznej	104
11.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	104
11.2	Wyniki analizy inkrementalnej.....	107
11.2.1	Perspektywa płatnika publicznego.....	107
11.2.2	Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców	108
11.3	Wyniki analizy progowej.....	109
12	Deterministyczna analiza wrażliwości	111
12.1	Perspektywa płatnika publicznego	111
12.1	Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców	117
13	Probabilistyczna analiza wrażliwości	122
13.1	Perspektywa płatnika publicznego	122
13.2	Perspektywa wspólna	126
14	Ograniczenia analizy.....	130
15	Dyskusja	133
16	Wnioski końcowe	136
17	Załączniki.....	138
17.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	138
17.2	Śmiertelność w populacji ogólnej Polski	138
17.3	Refundowane substancje czynne stosowane w ramach standardowej opieki nad pacjentami z cHF	147
17.4	Wyniki całkowite deterministycznej analizy wrażliwości	149
17.4.1	Perspektywa płatnika publicznego.....	149
17.4.2	Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.....	151
	Spis Tabel.....	154
	Spis Wykresów	157
	Piśmiennictwo.....	159

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza Kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
b.d.	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
CHF	Przewlekła niewydolność serca (z ang. <i>chronic Heart Failure</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CSS	<i>Clinical Summary Score</i> (metoda punktacji wyników kwestionariusza KCCQ)
CV	Sercowo-naczyniowy (z ang. <i>Cardio-Vascular</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HF	Niewydolność serca (z ang. <i>Heart Failure</i>)
HFREF	Niewydolność serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (z ang. <i>Heart Failure with reduced Ejection Fraction</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)

RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TSS	<i>Total Symptom Score</i> (metoda punktacji wyników kwestionariusza KCCQ)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Dokument stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu opakowania leku Jardiance® (empagliflozyna), 28 tab. a 10 mg (kod EAN: 05909991138509) w ramach rozważanego wskazania.

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy Boehringer Ingelheim sp. z o.o.

Metodyka

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD Jardiance 2021), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli chorzy z objawową, **przewlekłą niewydolnością serca** (kod rozpoznania według klasyfikacji ICD-10: I50) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF, z ang. *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*).

Rozważana populacja jest w większości zgodna z populacją badania klinicznego III fazy *EMPEROR-Reduced* stanowiącego główne źródło danych dotyczących efektywności empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.

Ocenianą interwencję (I) stanowi zastosowanie **empagliflozyny** (produkt leczniczy Jardiance®), jako terapii dodatkowej (tzw. *add-on*) do optymalnego leczenia (farmakoterapii, procedur medycznych i technologii nielekowych) przewlekłej niewydolności serca.

Jako komparator (C), czyli technologię opcjonalną dla wnioskowanej interwencji uwzględniono aktualne (w sytuacji braku refundacji leku Jardiance®) **optymalne leczenie przewlekłej niewydolności serca**.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono preferowaną w warunkach polskich techniką **kosztów-użyteczności**. Główną miarę efektu zdrowotnego (O) stanowiły **lata życia skorygowane o jakość** (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz zużycia empagliflozyny, pochodzą z randomizowanego badania klinicznego III fazy *EMPEROR-Reduced* (główna publikacja *Packer 2020*). W badaniu dokonano bezpośredniego (w formule *head-to-head*) porównania wnioskowanej interwencji oraz uwzględnionego w analizie komparatora, co pozwala na wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia.

Do obliczeń w analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model farmakoekonomiczny przygotowany w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich.

Model ekonomiczny miał strukturę semi-Markowa, w którym stany zdrowotne, w jakich mogą znajdować się pacjenci w trakcie przebiegu choroby, zdefiniowano w oparciu o wyniki oceny jakości życia pacjentów w badaniu *EMPEROR-Reduced*, przeprowadzonej przy wykorzystaniu kwestionariusza KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) i kwantyfikowanej przy pomocy pomiaru CSS (*Clinical Summary*

Score). W modelu wydzielono cztery stany, odpowiadające kwartylom rozkładu wyników KCCQ-CSS w badaniu *EMPEROR-Reduced*.

W modelu przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**, który na potrzeby obliczeń został podzielony na cykle o długości jednego miesiąca. Przyjęcie dożywotniego horyzontu wiązało się z koniecznością ekstrapolacji wyników badania poza okres obserwacji (mediana długości obserwacji wyniosła 16 miesięcy).

Modelowanie czasu spędzonego w danym stanie przeprowadzono wykorzystując macierze przejścia, wyprowadzone na podstawie statystycznej analizy danych pierwotnych z badania *EMPEROR-Reduced*. Na koniec każdego miesięcznego cyklu modelu na podstawie obecnego rozkładu kohorty oraz macierzy przejścia ustalano rozkład kohorty w następnym cyklu.

W modelu oddzielnie uwzględniono śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z pozostałych przyczyn. W tym celu wykorzystano ekstrapolowane przy pomocy modeli parametrycznych krzywe przeżycia całkowitego (ze względu na zgon z przyczyn CV oraz bez względu na przyczynę) z badania *EMPEROR-Reduced*. Testowano dopasowanie różnych modeli parametrycznych, ostatecznie uwzględniając jakość dopasowania oraz wiarygodność prognoz, zdecydowano się wybrać model Weibulla. Śmiertelność z przyczyn niezwiązanych z CV dodatkowo korygowano o śmiertelność w populacji ogólnej Polski (z przyczyn sercowo-naczyniowych), którą oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego oraz Eurostatu.

W analizie uwzględniono również występowanie zdarzeń istotnych z punktu widzenia klinicznego: hospitalizacji związanych z niewydolnością serca oraz zdarzeń niepożądanych. Częstość hospitalizacji modelowano przy pomocy

modelu Poissona dopasowanego do danych dotyczących tego punktu końcowego w badaniu, natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych oszacowano przy założeniu stałego ryzyka w czasie oraz częstotliwości ich występowania w trakcie obserwacji w badaniu.

Każdemu stanowi zdrowotnemu przypisano odpowiednią wartość użyteczności, powiązaną z jakością życia pacjenta. Wartości użyteczności wyznaczono w oparciu o ocenę jakości życia przeprowadzoną w ramach badania *EMPEROR-Reduced*. Uwzględniono również obniżenie jakości życia powiązane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych bądź koniecznością hospitalizacji pacjenta z powodów zaostrzenia objawów niewydolności serca.

W ramach oceny użyteczności stanów zdrowia uwzględniono również wyniki przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego.

Analizę kosztów przeprowadzono z **perspektyw podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** oraz **perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców**. Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, korzystając również z danych otwartych udostępnianych przez NFZ poprzez API (z ang. *Application Programming Interface*) w ramach serwisu *statystyki.nfz.gov.pl*.

Cenę empagliflozyny (leku Jardiance®) wyznaczono w oparciu o informacje otrzymane od Wnioskodawcy. Przyjęto cenę zbytu netto opakowania jednostkowego leku Jardiance®, 28 tabletek a 10 mg równą [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- nabycia leków,
- diagnostyki i monitorowania leczenia,
- hospitalizacji związanych z HF,
- leczenia zdarzeń niepożądanych,
- zgonu powiązanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi.

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontowania na poziomie 5,0% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA oceniających empagliflozynę jako terapię dodaną do SoC w ramach leczenia przewlekłej niewydolności serca.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Dołączenie empagliflozyny do optymalnego leczenia przewlekłej niewydolności serca prowadzi do wzrostu uzyskiwanych lat życia skorygowanych o jakość o **0,19 QALY**, z poziomu

4,05 QALY w przypadku stosowania wyłącznie SoC do poziomu 4,24 QALY w dożywotnim horyzoncie życia jednego pacjenta. Odpowiada to równoważnie wzrostowi jakości i długości życia o 5%.

Refundacja leku Jardiance® zwiększy przeciętny koszt leczenia jednego pacjenta o [REDACTED] z perspektywy płatnika. [REDACTED]

Wartość wskaźnika ICUR, czyli równoważnie koszt płatnika za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, oszacowano na [REDACTED].

Tabela 1. Perspektywa płatnika publicznego.

	EMPA + SoC	SoC	Inkrementalne
Koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekty	4,24 QALY	4,05 QALY	0,19 QALY
ICUR	[REDACTED]		

Po uwzględnieniu również kosztów świadczeniobiorców, dołączenie empagliflozyny do optymalnego leczenia zwiększy wydatki o [REDACTED] w stosunku do obecnej sytuacji. [REDACTED]

Z perspektywy wspólnej wartość wskaźnika ICUR oszacowano na [REDACTED].

Tabela 2. Perspektywa wspólna.

	EMPA + SoC	SoC	Inkrementalne
Koszty	████████	████████	████████
Koszty	████████	████████	████████
Efekty	4,24 QALY	4,05 QALY	0,19 QALY
ICUR	████████████████████		

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono rozbudowaną analizę wrażliwości, na którą składały się analiza deterministyczna (kierunkowa oraz scenariuszowa) oraz analiza probabilistyczna.

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości lek Jardiance® wykazywał się wysoką kosztową efektywnością, ██████████

W ramach analizy kierunkowej za kluczowe parametry modelu, biorąc pod uwagę ich wpływ na wyniki i niepewność oszacowania uznano wpływ empagliflozyny na śmiertelność ogólną oraz częstość hospitalizacji.

W przypadku analizy scenariuszowej znaczące zmiany odnotowano w dwóch scenariuszach. Pierwszym z nich była zmiana modelu parametrycznego dla przeżycia całkowitego z przyjętego w analizie podstawowej modelu Weibulla na model Gompertza, który prognozuje skrajnie niski czas przeżycia (max. około 10 lat). Drugim z nich był natomiast scenariusz, w którym rozważano wyłącznie pacjentów nieleczonych lekami z grupy ARNi (antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny), nierefundowanymi w Polsce. ██████████

████████████████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

Analiza probabilistyczna wskazała natomiast na względnie stabilne oszacowanie dodatkowych kosztów dla płatnika, a także niepewność co do rzeczywistej wysokości inkrementalnego efektu zdrowotnego. Zaobserwowano istotną korelację pomiędzy dodatkowym efektem a kosztem, co oznacza, że z dużym prawdopodobieństwem wyższy koszt inkrementalny dla płatnika publicznego będzie się również wiązał ze wzrostem efektu zdrowotnego u pacjenta. Jak wykazała również analiza, przy przyjęciu gotowości do zapłaty równej 155 514 zł/QALY refundacja leku Jardiance® jest postępowaniem kosztowo-efektywnym dla płatnika z ██████████ prawdopodobieństwem.

Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności wykazała, że przy zaproponowanych przez Wnioskodawcę warunkach finansowania, lek Jardiance® należy uznać za **kosztowo-efektywny** z punktu widzenia polskiego systemu ochrony zdrowia, zarówno z perspektywy samego płatnika publicznego, jak również z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców.

Refundacja leku Jardiance® w ramach wnioskowanego wskazania leczenia przewlekłej niewydolności serca doprowadzi do nieznacznego wzrostu wydatków płatnika ██████████ oraz umiarkowanego wzrostu wydatków z perspektywy wspólnej ██████████. Jednocześnie pozwoli ona dołączyć do obecnego standardu leczenia leki z grupy inhibitorów SGLT2, uzna-

wane zarówno przez wytyczne krajowe, jak i zagraniczne za grupę leków o wysokiej wartości w zakresie zmniejszenia powikłań kardiologicznych u pacjentów z CHF, niezależnie od współwystępującej cukrzycy typu 2. Jak przewidują eksperci kliniczni, prognozuje się, że w przyszłości inhibitory SGLT2 staną się wiodącą metodą leczenia chorych na HFrEF (*APD Jardiance 2021*).

Wysoką wartość kliniczną empagliflozyny potwierdzają również wyniki przeprowadzonego modelowania w horyzoncie dożywotnim. W ramach analizy podstawowej prognozowane jest m.in. przedłużenie życia pacjentów o średnio 0,24 roku. Oznacza to około 4% przedłużenie przewidywanego dalszego przeżycia względem obecnej sytuacji, w której przewidywany czas dalszego przeżycia u pacjentów w wieku 66,8 lat wynosi około 6,8 lat. Dołączanie leku Jardiance® do standardu leczenia ma również pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów – prognozuje się przedłużenie przeżycia pacjentów w stanach o wyższej jakości życia (ocenianej według KCCQ-CSS), przy jednoczesnym skróceniu czasu pacjentów w stanach o niższej jakości życia. Po uwzględnieniu dyskontowania wzrost lat życia skorygowanych o jakość wynosi około 5%. Biorąc pod uwagę powszechność rozważanego problemu zdrowotnego ([REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]) powyższe szacunki należy uznać za znaczącą korzyść dla polskiego społeczeństwa.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową u dorosłych (HF_rEF, z ang. *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*).

Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. w związku z planowanym złożeniem wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jardiance®, tabletki powlekane, 28 tabl. a 10 mg (kod EAN: 05909991138509) w wyżej wymienionym wskazaniu.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2021*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- **Populacja**, w której dana interwencja ma być stosowana,
- **Interwencja**, rozważana do zastosowania,
- **Komparatory**, tzn. technologie opcjonalne obecnie dostępne dla pacjentów,
- **Efekty zdrowotne**, na których oparte będą rozważania ekonomiczne.

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej, wpływu na budżet oraz klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Jardiance® ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową dla produktu leczniczego Jardiance® stanowią dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową. Rozważana populacja docelowa jest zgodna z zakresem wskazań klinicznych, w których zarejestrowana do stosowania jest empagliflozyna na terenie Unii Europejskiej (*ChPL Jardiance*). Rozważana populacja docelowa jest zgodna z populacją ITT (z ang. *Intent to Treat*) badania rejestracyjnego *EMPEROR-Reduced* (główna publikacja *Packer 2020*), na wynikach którego oparto oszacowanie efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji.

2.2 Oceniana interwencja

Wnioskowaną interwencję stanowi zastosowanie leku Jardiance® (empagliflozyna), jako terapię dołączoną (z ang. *add-on*) do optymalnego leczenia (SoC, z ang. *Standard of Care*). Szerzej interwencji stosowane w ramach SoC omówiono w Rozdziale 2.3 (str. 15).

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotrasportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest on, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwioobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperlikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji. Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na zwiększenie sprzężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz kłębuszkowego, zmniejszając obciążenie wstępne i następcze serca oraz hamując aktywność układu współczulnego (*ChPL Jardiance*).

Lek Jardiance® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych, podawanych w sposób doustny o mocy 10 mg oraz 25 mg. Zalecana dawka dobową w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca wynosi 10 mg empagliflozyny, analogiczne dawkowanie stosowano również w badaniu *EMPEROR-Reduced* (*Packer 2020*).

2.3 Komparatory

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2021*) jako komparator dla wnioskowanej interwencji wybrano optymalne leczenie przewlekłej niewydolności serca, zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz statusem refundacyjnym w Polsce.

W ramach badania *EMPEROR-Reduced* pacjenci w momencie włączenia do badania stosowali w ramach standardu leczenia leki z grup terapeutycznych przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 3. Częstość stosowania poszczególnych grup lekowych w badaniu *EMPEROR-Reduced*.

Grupa leków	Odsetek pacjentów stosujących
ARB	■
ARNi	■
MRA	■
BB	■
Iwabradyna	■

Grupa leków	Odsetek pacjentów stosujących
-------------	-------------------------------

ACEi



ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny
 ARB – antagoniści receptora angiotensyny II
 ARNi – antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny
 BB – beta blokery
 MRA – blokery receptora aldosteronowego

Lek Jardiance® dołącza się do obecnie stosowanego u pacjenta schematu leczenia (stanowi on tzw. *add-on*), dlatego też na potrzeby oceny technologii medycznej pełne porównanie należy rozumieć jako *de facto* Jardiance® + SoC vs. Placebo + SoC (takie też porównanie przeprowadzono w ramach badania klinicznego *EMPEROR-Reduced*).

2.4 Efekty zdrowotne

Analizę ekonomiczną, w tym modelowanie przebiegu przeżycia oraz efektywność kliniczną porównywanych technologii oparto o wyniki badania *EMPEROR-Reduced*. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w ramach badania *EMPEROR-Reduced* było złożenie zgonów przypisanym przyczynom sercowo-naczyniowym oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca (analizowanych jako czas do pierwszego zdarzenia). Jako drugorzędne punkty końcowe uwzględniono również całkowitą liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca (w tym hospitalizacji pierwotnych i nawrotowych) oraz tempo spadku szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, z ang. *Glomerular Filtration Rate*) (*Packer 2020*).

W ramach badania wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. czasu do zgonu bądź hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR = 0,75, 95% CI: 0,65 – 0,86, $p < 0,001$), a także obu drugorzędnych punktów końcowych: całkowitej liczby hospitalizacji (HR = 0,70, 95% CI: 0,58 – 0,85, $p < 0,001$) oraz tempa spadku GFR (średnia różnica pomiędzy grupami: 1,73 ml/min/1,73 m², 95% CI: 1,10 – 2,37 ml/min/1,73 m², $p < 0,001$).

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące efekty zdrowotne, mające wpływ na lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*):

- Śmiertelność (związaną z CHF oraz ogólną),
- Zmiana stanu związanego z ciężkością objawów choroby (według skali KCCQ-CSS),
- Częstość hospitalizacji,
- Występowanie zdarzeń niepożądanych.

Wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowotnych określono na podstawie analizy jakości życia w badaniu *EMPEROR-Reduced* (zob. Rozdział 7.2, str. 74). Głównym efektem zdrowotnym mierzonym w modelu ekonomicznym była **liczba lat skorygowanych o jakość** (QALY) uzyskanych przez pojedynczego pacjenta w obu ramionach (wnioskowanej interwencji oraz komparatora). Dodatkowo wyznaczono również uzyskiwane **lata życia**.

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Jardiance® i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Jardiance® jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece (załącznik A1 do *MZ 20/08/2021*). Zakres obecnych wskazań objętych refundacją to:

- Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ 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.

Lek Jardiance® umieszczony jest w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”, w której oprócz empagliflozyny refundowane są również kanagliflozyna (lek Invokana®) oraz dapagliflozyna (lek Forxiga®).

Obecne warunki finansowe refundacji leku Jardiance® podsumowuje poniższa tabela.

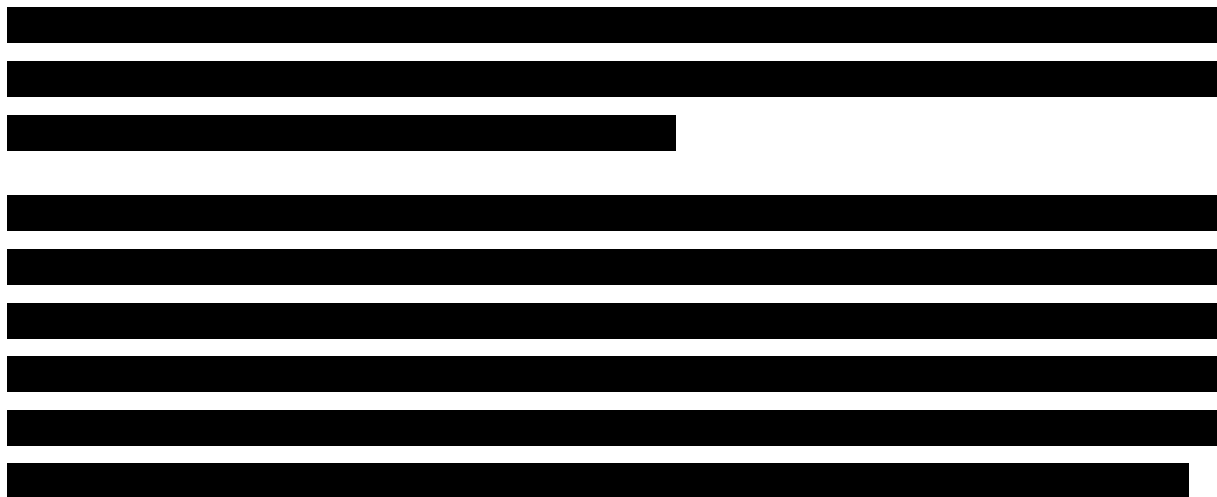
Tabela 4. Obecne warunki finansowe refundacji leku Jardiance®.

Prezentacja	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania ¹⁾	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Jardiance®, 28 tabl. a 10 mg	146,99 zł	154,34 zł	170,38 zł	166,26 zł	30%	54,00 zł

1) Podstawą grupy limitowej jest prezentacja Forxiga®, 30 tabl. a 10 mg.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań, w których empagliflozyna jest objęta refundacją o wskazanie:

- Objawowa przewlekła niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.



Wnioskowane warunki refundacji leku Jardiance® podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 5. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Jardiance®.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	Empagliflozyna
Dawka	10 mg
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	28 tabletek powlekanych a 10 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę
Cena zbytu netto ¹⁾	■
Urzędowa cena zbytu ²⁾	■
Cena hurtowa ³⁾	■
Cena detaliczna ⁴⁾	■
Grupa limitowa	■
Podstawa limitu	■
PDD ⁵⁾	10 mg
Liczba PDD w opakowaniu	28
Cena hurtowa / PDD	■
Wysokość limitu finansowania	■
Poziom odpłatności	■
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	■
Koszt dziennej terapii ⁶⁾	■
	■

1) Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto;

2) Wnioskowana urzędowa cena zbytu;

3) Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu);

4) Cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną obliczoną zgodnie z zapisami *Ustawa 2011*, art. 7, ust. 4.

5) W oparciu o *ChPL Jardiance*;

6) Według ceny zbytu netto.

4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

4.1 Metodyka

4.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

4.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

Tabela 6. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z przewlekłą niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna)	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Metodyka	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim i niemieckim	Niezgodna z kryteriami włączenia

4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów publikacji, pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono **23 lipca 2021 roku**, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Embase*, *PubMed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową – *PubMed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	945 952
#2	empagliflozin	1 793
#3	heart failure	275 670
#4	#1 AND #2 AND #3	15
Data wyszukiwania: 23.07.2021		

Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową – *Embase*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	88 518
#2	empagliflozin	1 135
#3	heart failure	40 678
#4	#1 AND #2 AND #3	18
Data wyszukiwania: 23.07.2021		

Tabela 9. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	4 608
#2	empagliflozin	506 921
#3	heart failure	1 152 023
#4	#1 AND #2 AND #3	121
Data wyszukiwania: 23.07.2021		

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych uzyskano łącznie **154 trafień**, które zostały poddane analizie na dalszych etapach przeglądu.

4.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

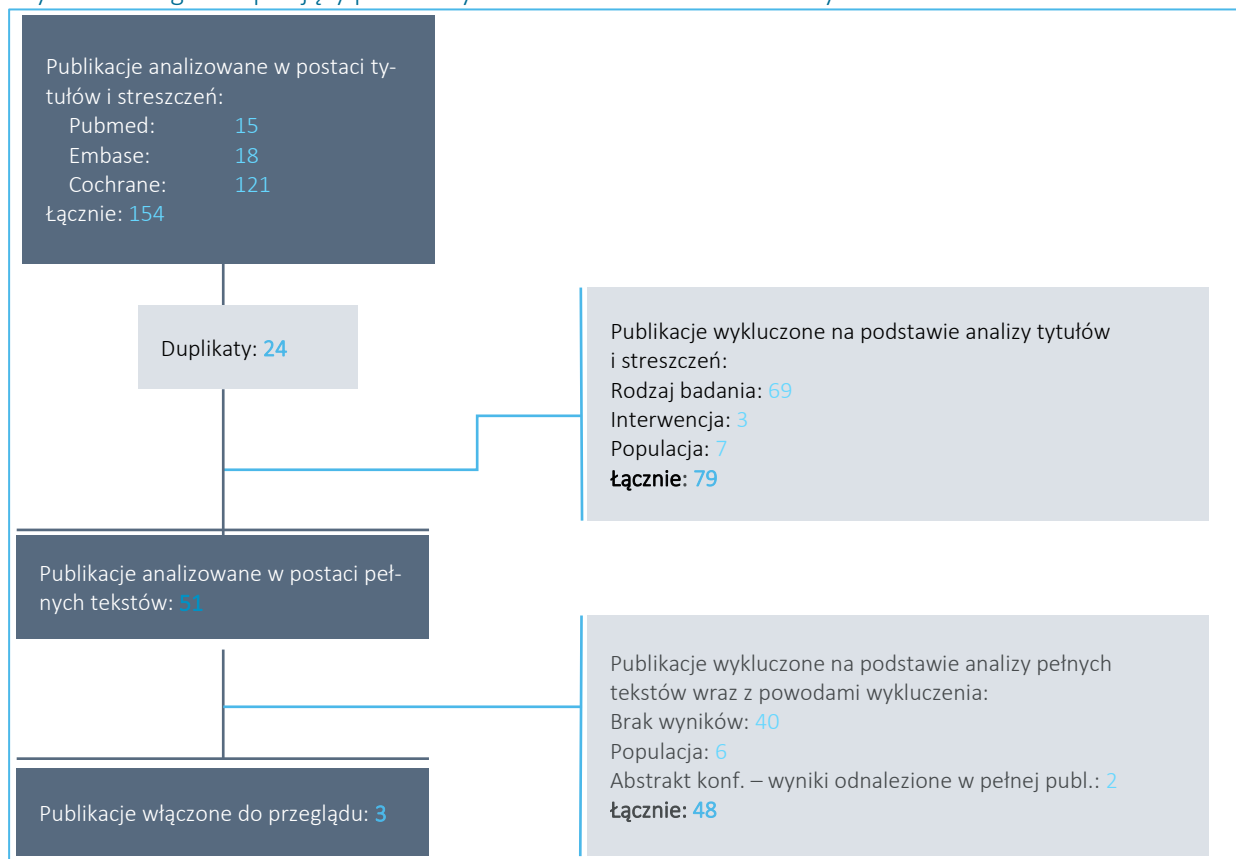
W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 154 publikacje. Odnalezione doniesienia naukowe zostały przeanalizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

W żadnej z publikacji analizowanych w pełnych tekstach nie odnaleziono oceny dotyczącej bezpośrednio poszukiwanej populacji pacjentów z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (HFrEF, z ang. *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*), z wartością LVEF $\leq 40\%$ oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. W związku z tym do oceny włączono dokumenty zawierające analizę dla populacji częściowo zgodnej – chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca, bez kryterium zredukowanej LVEF.

Populację taką obejmowało badanie kliniczne *EMPA-REG OUTCOME* (publikacja główna *Zinman 2015*), w oparciu o które powstały analizy włączone do niniejszego przeglądu (zob. Tabela 10, poniżej). W próbie *EMPA-REG OUTCOME* oceniano efektywność empagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz chorobami układu krążenia – w tym wyszczególnioną podgrupą chorych z niewydolnością serca. Ponadto jako kryterium włączenia w *EMPA-REG OUTCOME* przyjęto szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej eGFR > 30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała – kryterium to jest w przybliżeniu zgodne z kryteriami przyjętymi w niniejszej analizie (zgodnie z *ChPL Jardiance* przyjęto, że empagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z eGFR < 20 ml/min/1,73 m²).

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono 3 publikacje pełnotekstowe (*Bernfort 2020*, *Kamstra 2018*, *Reifsnider 2020*). Dwa abstrakty konferencyjne (*Reifsnider 2018*, *Reifsnider 2018a*) zostały wykluczone, ponieważ zawarte w nich wyniki zostały przedstawione w pełnym tekście, włączonym do niniejszego przeglądu (*Reifsnider 2020*). Publikacje opisano szczegółowo w poniższej tabeli.

Tabela 10. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań.

Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki
<i>Bernfort 2020</i>	Szwecja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z T2DM i CVD (HF); kryteria w oparciu o <i>EMPA-REG OUTCOME</i> ▪ Sposób modelowania: bd. ▪ Typ analizy: analiza przeżycia i wykorzystania opieki zdrowotnej ▪ Perspektywa: Szwecja, koszt w SEK ▪ Horyzont: 5 lat ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: bd. ▪ Źródło danych klinicznych: Krajowy Rejestr Cukrzycy, region Östergötland, Szwecja (2012-2016) ▪ Próg opłacalności: bd. 	empagliflozyna + SoC vs SoC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ średni koszt opieki zdrowotnej: 6 859 SEK ▪ Δ średnich 5-letnich kosztów opieki zdrowotnej: - 2 342 SEK
<i>Kamstra 2018</i>	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z T2DM i CVD (HF); kryteria (z badań <i>EMPA-REG OUTCOME</i> i <i>CANVAS</i>) ▪ Sposób modelowania: bd. ▪ Typ analizy: kosztów-konsekwencji ▪ Perspektywa: Stany Zjednoczone, koszt w \$ ▪ Horyzont: 1 rok ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: bd. ▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>EMPA-REG</i> i <i>CANVAS</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	empagliflozyna + SoC vs SoC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ koszt 1 zdarzenia HF wymagającego hospitalizacji: 26 549 \$ ▪ uniknięte zdarzenia HF wymagające hospitalizacji: 5,1/1000 pacjentów ▪ zmniejszenie kosztów zdarzenia HF wymagającego hospitalizacji w przeliczeniu na 1 pacjenta z T2DM: 20,85 \$
<i>Reifsnider 2020</i>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z T2DM i HF ▪ Sposób modelowania: DES ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Wielka Brytania, koszt w £ ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 3,5%/rok ▪ Użyteczności: w oparciu o publikację <i>Sullivan 2016</i> oraz z prospektywnego badania brytyjskiego <i>Clarke 2004</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPA-REG</i> ▪ Próg opłacalności: 20 000 £/QALY 	empagliflozyna + SoC vs SoC	<ul style="list-style-type: none"> ICUR: 2 093 £/QALY Δ QALY: 0,65 Δ koszty: 1 367 £

DES – symulacja zdarzeń dyskretnych (z ang. *Discrete Event Simulation*);

1) Autorzy przeprowadzili analizę ogólną w oparciu o dane z badań *EMPA-REG* i *CANVAS*; na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono jedynie wyniki oszacowane na podstawie badania *EMPA-REG*.

Wyniki analizy ekonomicznej metodą kosztów-użyteczności odnaleziono wyłącznie w publikacji *Reifsnider 2020*. Analiza *Bernfort 2020* dotyczyła oceny 5-letniego przeżycia oraz kosztów związanych z leczeniem chorych z niewydolnością serca i cukrzycą typu 2, natomiast w publikacji *Kamstra 2018* opisano

wyniki analizy ekonomicznej opartej wyłącznie na modelowaniu kosztów. W każdym z dokumentów korzystano z danych z próby klinicznej *EMPA-REG OUTCOME*. W publikacji *Kamstra 2018* ocenę przeprowadzono w oparciu o dane z badań *EMPA-REG OUTCOME* i *CANVAS*, jednak na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono jedynie wyniki oszacowane na podstawie badania *EMPA-REG OUTCOME*. We wszystkich analizach ocenianą interwencją (empagliflozynę jako *add-on* do optymalnej farmakoterapii) porównywano ze standardową praktyką kliniczną (SoC, z ang. *Standard of Care*).

Produkt leczniczy Jardiance® jak dotąd był zarejestrowany i stosowany jedynie w leczeniu cukrzycy typu 2, natomiast w ramach rozważanego wskazania leczenia przewlekłej niewydolności serca uzyskał on rejestrację na terenie Unii Europejskiej dopiero dnia 17.06.2021¹, co wyjaśnia brak odnalezionych badań ekonomicznych oceniających korzyści stosowania Jardiance® w tym wskazaniu. Z faktu tego wynika również brak ujednoczonych wyników w odnalezionych analizach ekonomicznych – jedynie w analizie *Reifsnider 2020* przedstawiono wartość wskaźnika ICUR wynoszący 2 093 £/QALY, obliczony dla empagliflozyny stosowanej u chorych z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością serca.

Według pozostałych włączonych analiz ekonomicznych (*Bernfort 2020*, *Kamstra 2018*) stosowanie preparatu Jardiance powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia niewydolności serca, co prowadzi do powstania oszczędności dla płatnika publicznego. W ocenie *Bernfort 2020* średni 5-letni koszt opieki zdrowotnej chorych z niewydolnością serca przy stosowaniu empagliflozyny zmniejszy się o 2 342 SEK. Natomiast według *Kamstra 2018* u chorych z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca stosowanie empagliflozyny pozwala uniknąć niewydolności serca wymagających hospitalizacji u około 5,1/1000 pacjentów, co prowadzi do zmniejszenia kosztu zdarzenia HF wymagającego hospitalizacji o 20,85 \$ w przeliczeniu na 1 pacjenta.

4.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Dodatkowo wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Jardiance w leczeniu u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2021*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/jardiance-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zasobów internetowych wymienionych powyżej agencji HTA nie odnaleziono publikacji dotyczących produktu leczniczego Jardiance w niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową. Na stronie brytyjskiej agencji NICE odnaleziono natomiast informację dotyczącą oceny w toku, planowana data publikacji oceny HTA została ustalona na dzień 02.02.2022².

² <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10719>

5 Metodyka analizy ekonomicznej

5.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD Jardiance 2021*),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny jako terapii dołączonej do optymalnego leczenia CHF (*AKL Jardiance 2021*).

Do oszacowań ekonomicznych wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w skoroszybie *Microsoft Excel® 2019* z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analiz HTA w Polsce. Ponadto, założenia modelu dotyczące skuteczności klinicznej i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych przeprowadzonych *de novo* przez autorów niniejszego raportu: przeglądu dotyczącego oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa empagliflozyny (*AKL Jardiance 2021*) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 7.1, str. 63).

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

Po adaptacji model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analiz HTA:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie

urzędowej ceny zbytu, technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 08/01/2021).

5.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z wysokim ryzykiem genetycznym przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności**. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji (empagliflozyna + SoC) oraz technologii opcjonalnych (wyłącznie SoC), z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim (dożywotnym) horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Jardiance®, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **155 514 zł**.

W ramach badania RCT III fazy *EMPEROR-Reduced* przeprowadzono bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej empagliflozyny jako terapii dołączonej do SoC oraz terapii wyłącznie SoC (pacjentom podawano w ramieniu kontrolnym placebo w celu zaślepienia). Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021).

5.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), w analizie przeprowadzono obliczenia z **perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** (Narodowy Fundusz Zdrowia), a także z **perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców**, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Jak wynika z raportu „Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa” (Łyszczarz 2017) w 2015 roku koszty NFZ związane z niewydolnością serca wyniosły około 824 mln zł, podczas gdy równoległe całkowite koszty pośrednie związane z tym problemem zdrowotnym wyniosły prawie 3,6 mld zł. Oznacza to, że bezpośrednie koszty zdrowotne odpowiadają za jedynie około 18,6% całkowitych kosztów związanych z niewydolnością serca w Polsce.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają w uzasadnionych przypadkach przeprowadzenie obliczeń również z innych perspektyw niż płatnika publicznego bądź wspólna, w tym m.in. z perspektywy społecznej, uwzględniającej również koszty pośrednie (AOTMiT 2016). Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej oszacowania koszty pośrednie stanowią istotną kategorię kosztów związanych z rozważanym problemem zdrowotnym, co przemawia za przeprowadzeniem dodatkowych oszacowań z perspektywy społecznej. Z drugiej strony od oszacowań takich odstąpiono w dwóch ocenianych dotychczas przez AOTMiT raportach HTA dotyczących oceny sakubitrylu w połączeniu z walasartanem (AE *Entresto* 2016) oraz dapagliflozyny (AE *Forxiga* 2020) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. W obu tych przypadkach analitycy Agencji nie kwestionowali doboru perspektywy na etapie analizy weryfikacyjnej. Kierując się metodyką dotychczas przeprowadzanych analiz, które zostały pozytywnie zweryfikowane przez AOTMiT w ramach bieżącej analizy również zdecydowano się pominąć perspektywę społeczną, z zastrzeżeniem, że jest to postępowanie konserwatywne – lek Jardiance® jako terapia dodana do obecnego standardu leczenia wykazuje istotne obniżenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych

oraz opóźnia progresję CHF (zob. Rozdział 6, str. 35), co w obu przypadkach z perspektywy społecznej prowadziłyby również do **obniżenia kosztów pośrednich ponoszonych przez społeczeństwo**.

5.4 Schemat modelu ekonomicznego

W analizie ekonomicznej wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny, przygotowany przez firmę ████████ w skoroszybie *Microsoft Excel® 2019* z wykorzystaniem języka programowania VBA (*Visual Basic for Applications*).

Wykorzystany do obliczeń model ekonomiczny ma strukturę modelu semi-Markowa, w którym kohorta pacjentów przemieszcza się pomiędzy predefiniowanymi stanami zdrowotnymi, reprezentującymi stadium choroby. Poszczególne stany zdrowotne związane są z odrębnymi wartościami użyteczności stanów zdrowia, przypisanymi do nich prawdopodobieństwami wystąpienia istotnych klinicznie zdarzeń (np. hospitalizacji z powodu CHF) oraz generowanymi przez pacjenta kosztami w okresie, w którym przebywa on w wyszczególnionym stanie modelu.

5.4.1 Dyskusja dotycząca definicji stanów zdrowotnych

W trakcie przygotowań modelu globalnego rozważano dwie opcje definiowania stanów zdrowotnych: w oparciu o ocenę przy pomocy kwestionariusza KCCQ-CSS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score*) bądź też przy pomocy klasyfikacji NYHA (*New York Heart Association*). Ostatecznie zdecydowano się jako domyślną opcję wybrać stany zdefiniowane w oparciu o wyniki KCCQ-CSS, kierując się m.in. następującymi przesłankami:

- Ocena KCCQ jest istotnym prognostycznie wskaźnikiem stanu zdrowia u pacjentów z CHF. Jest on oceniany przez samego pacjenta (a nie przez lekarza) – pacjent samodzielnie wypełnia kwestionariusz zawierający 23 pytania, które pozwalają ocenić postrzeganie obecnego stanu zdrowotnego (w tym np. ograniczenia funkcji fizycznych czy społecznych) przez pacjenta. Pytania dotyczą przykładowo objawów niewydolności serca (ich częstotliwości i nasilenia), obciążenia fizycznego i emocjonalnego oraz wpływu na jego jakość życia w okresie ostatnich dwóch tygodni. Ostateczny wynik zawiera się w przedziale od 0 do 100, przy czym wyższy wynik oznacza lepszy w opinii pacjenta stan zdrowia, z mniejszym obciążeniem chorobą oraz lepszą jakością życia.
- Modelowanie stanu zdrowia na podstawie oceny KCCQ jest postępowaniem zorientowanym bezpośrednio na stan pacjenta i jego postrzeganie jakości życia, nie na czynniki administracyjne,

takie jak przykładowo liczba hospitalizacji. Umożliwia to powiązanie progresji pacjenta w modelu (reprezentowanej przez przechodzenie do kolejnych wyszczególnionych stanów) w sposób intuicyjny z jakością życia pacjenta oraz ciężkością objawów choroby (w tym również ich częstotliwością).

- Ocena KCCQ jest uważana za lepszą miarę ciężkości choroby w porównaniu z powszechnie stosowaną klasyfikacyjną NYHA. Klasyfikacja ta przypisuje pacjenta do jednej z czterech grup (oznaczanej I, II, III lub IV), opierając się o poziom aktywności fizycznej pacjenta. Ocena NYHA jest prosta do przeprowadzenia z punktu widzenia lekarza i dlatego też jest ona powszechnie stosowana. Z punktu widzenia modelowania ekonomicznego posiada ona jednak parę istotnych ograniczeń:
 - Krótkookresowe dane z badania klinicznego dotyczą jedynie ograniczonej populacji pacjentów włączonych do badania. Prowadzi to do niewystarczającej do poprawnego przypisania zasobów oraz oceny jakości życia liczby obserwacji dla niektórych klas NYHA.
 - Stwierdzenie czy zmiana w ocenie NYHA wynika faktycznie z pogorszenia się objawów niewydolności serca czy też z powodu innych współchorobowości jest wysoce utrudnione.
 - Brak jest wystarczających danych do określenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy poszczególnymi klasami NYHA zarówno w krótkim, jak i długim okresie obserwacji pacjenta (ograniczenie to dotyczy również oceny według KCCQ-CSS).

Pomimo wspomnianych przewag oceny według KCCQ oraz ograniczeń związanych z klasyfikacją NYHA, ocena według NYHA jest stosunkowo często wykorzystywana w rozważaniach ekonomicznych, ze względu na jej częste wykorzystywanie w praktyce klinicznej oraz brak alternatywnych miar. W ramach przeglądu metodyki modeli ekonomicznych dotyczących problemu niewydolności serca (*Di Tanna 2018*), spośród 64 zidentyfikowanych opracowań, 40 opierało definicję stanów zdrowotnych na klasyfikacji NYHA.

Wykorzystanie w modelu oceny według KCCQ do określenia stanów zdrowotnych zostało również pozytywnie zaopiniowane przez brytyjską agencję NICE w ramach oceny dapagliflozyny (*NICE TA679*), w ramach podsumowania podkreślono m. in., że ze względu na wysoką korelację z efektami zdrowotnymi i wyższą czułość w stosunku do klasyfikacji NYHA, ocena KCCQ stała się standardowym narzędziem oceny stanu pacjenta w badaniach klinicznych dotyczących niewydolności serca. Ocenę według KCCQ wykorzystano również jako kluczowy czynnik prognostyczny w ramach analizy ekonomicznej dla leku Forxiga® (dapagliflozyna) ocenianej stosunkowo niedawno przez AOTMiT (*AE Forxiga 2020*).

5.4.2 Struktura modelu

W modelu wydzielono pięć stanów zdrowotnych opierając się o ocenę stanu zdrowia pacjenta według kwestionariusza KCCQ. Do wyodrębnienia stanów wykorzystano wynik *Clinical Summary Score (CSS)*, w skład którego wchodzi ocena domen dotyczących częstości objawów choroby, ich obciążenia dla pacjenta i ograniczenia fizycznej aktywności. Wpływ empagliflozyny na wartości KCCQ-CSS był predefiniowanymi drugorzędym punktem końcowym badania *EMPEROR-Reduced (Packer 2020)*. Cztery stany pomiędzy którymi mogli przemieszczać się pacjenci w modelu zdefiniowano na podstawie kwartyli rozkładu wyników KCCQ-CSS:

- Pierwszy kwartyl: wynik KCCQ-CSS w przedziale od 0 do 54,
- Drugi kwartyl: wynik KCCQ-CSS w przedziale od 55 do 74,
- Trzeci kwartyl: wynik KCCQ-CSS w przedziale od 75 do 89,
- Czwarty kwartyl: wynik KCCQ-CSS w przedziale od 90 do 100.

Oprócz tego w modelu uwzględniono również stan terminalny: zgon (niezależnie od przyczyny). Każdemu ze stanów zdrowotnych przypisano wartości użyteczności zdrowia (zob. Rozdział 7.3, str. 79), a także miał on wpływ na współczynniki w równaniach ryzyka uwzględnionych w modelu (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 6, str. 35).

Pacjentów w cyklu 0 zakwalifikowano do poszczególnych stanów, bazując na proporcjach zaobserwowanych dla populacji wejściowej pacjentów biorącej udział w badaniu *EMPEROR-Reduced*. W kolejnych 1-miesięcznych cyklach modelu pacjenci mogli przejść do stanu związanego z wyższym kwartyłem KCCQ-CSS (co reprezentuje poprawę stanu pacjenta poprzez zmniejszenie obciążenia chorobą), do stanu związanego z niższym kwartyłem (co reprezentuje pogorszenie się stanu pacjenta) bądź też mogli oni pozostać w tym samym stanie lub umrzeć (przejść do stanu terminalnego).

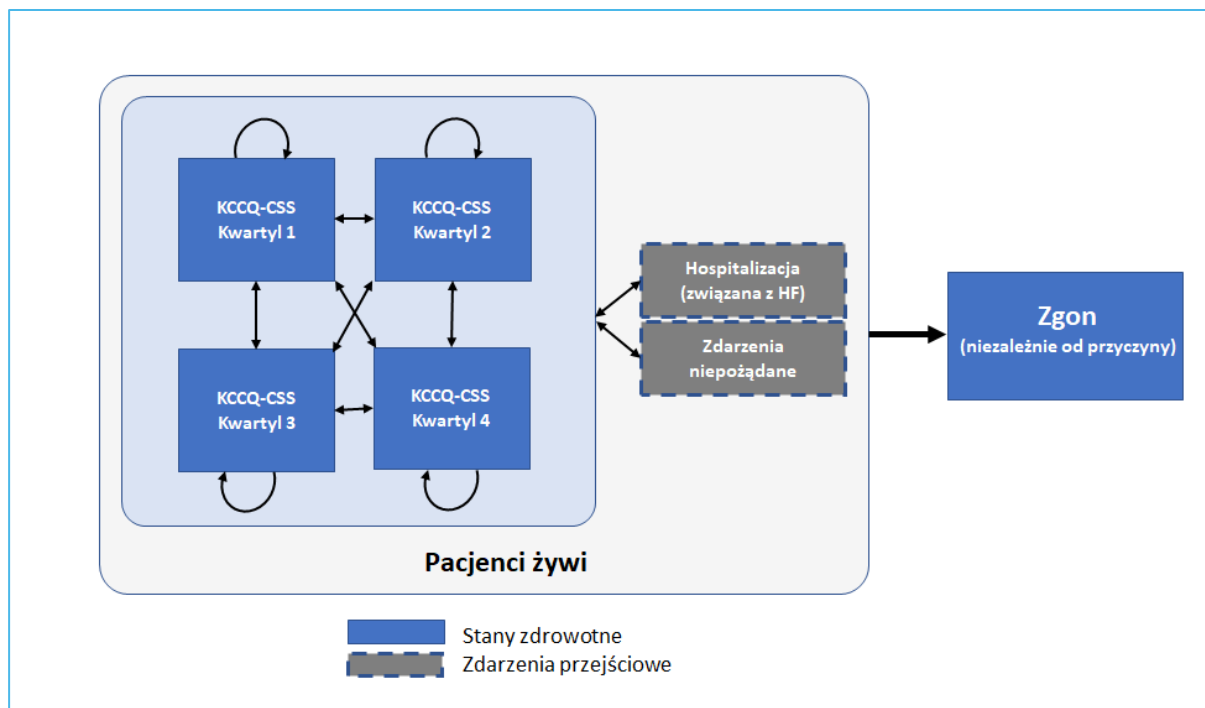
W modelu wystąpienie pierwszej oraz kolejnych hospitalizacji związanych z CHF oraz zdarzeń niepołączonych związanych z leczeniem uwzględniono jako zdarzenia przejściowe. Śmiertelność natomiast modelowano na podstawie dwóch modeli parametrycznych, odpowiadających za kolejno śmiertelność związaną ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi oraz śmiertelność ogólną. Wszystkie wykorzystane w modelu równania ryzyka zostały wyznaczone w oparciu o analizy statystyczne wyników badania *EMPEROR-Reduced* i uwzględniały stany zdrowotne według stratyfikacji KCCQ-CSS jako zależne od czasu czynniki ryzyka.

W każdym przejściu pomiędzy cyklami modelu w pierwszej kolejności obliczano proporcję kohorty pacjentów trafiającej do stanu terminalnego, czy to ze względu na śmiertelność związaną ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, czy też ze względu na śmiertelność ogólną. Podział śmiertelności przeprowadzono ze względu na różnice w podejściu do naliczania kosztów opieki terminalnej (zob. Rozdział 8.5, str. 88) oraz faktu, że redukcja śmiertelności związanej ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi jest jednym z efektów zdrowotnych śledzonych w modelu. W kolejnym kroku obliczany jest odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie empagliflozyną w danym cyklu. Po przerwaniu leczenia założono, że do końca przeżycia bądź końca horyzontu czasowego modelu pacjenci pozostają na leczeniu optymalnym (SoC) i naliczane są im koszty oraz efekty zdrowotne analogiczne do ramienia kontrolnego (dotyczy to również prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami i pozostałymi zdarzeniami śledzonymi w modelu – ich wartości i częstotliwości zrównywane są z wartościami dla ramienia SoC). Wreszcie w oparciu o macierz przejścia pomiędzy stanami modelu (zob. Rozdział 6.2, str. 39) wyznacza się rozkład kohorty w następnym cyklu modelu.

Ze względu na perspektywę analizy, w modelu uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne związane z nabyciem i podaniem leków, zdarzeniami zdrowotnymi (np. koszty hospitalizacji) oraz ogólną opieką nad pacjentem, w tym monitorowaniem oraz diagnostyką pacjenta. Całkowitą liczbę uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość obliczono na podstawie łącznego czasu spędzonego w horyzoncie modelu przez pacjenta w danych stanach zdrowotnych, uwzględniając korektę o obniżenie jakości życia związaną z wystąpieniem hospitalizacji oraz zdarzeń niepożądanych. W modelu obliczono skumulowaną liczbę zdarzeń klinicznych doświadczanych przez pacjenta, częstość zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjentów-lat oraz standardowe efekty zdrowotne w postaci lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w obu wyszczególnionych ramionach modelu.

Schemat modelu z wyszczególnieniem uwzględnionych stanów zdrowia przedstawia poniższy diagram.

Wykres 2. Schemat modelu ekonomicznego.



Stratyfikacja według KCCQ-CSS: kwartył 1: 0-54, kwartył 2: 55-74, kwartył 3: 75-89, kwartył 4: 90-100

W modelu uwzględniono śmiertelność wynikającą z CHF oraz niezależną od zdarzeń sercowo-naczyniowych.

5.5 Horyzont czasowy

Przewlekła niewydolność serca jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zalecany przez polskie wytyczne HTA w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016).

Modelowanie zakończono w momencie, gdy średni wiek kohorty osiągnął 100 lat. Jest to naturalny moment zakończenia modelowania, ze względu na m.in. dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej – tablice trwania życia zarówno w Polsce, jak i zdecydowanej większości pozostałych krajów dotyczą osób w wieku od 0 do 100 lat. Średni wiek wejściowy pacjenta w momencie włączenia do badania *EMPEROR-Reduced* wynosił 66,84 lat (zob. Rozdział 6.1, str. 35), co oznacza, że w wariancie podstawowym horyzont czasowy modelu wynosi około 33 lat.

W analizie wrażliwości rozpatrywano także warianty uwzględniające pośredni horyzont czasowy o długości odpowiednio 20 oraz 10 lat.

Długość cyklu modelu ekonomicznego wyniosła 1 miesiąc. W modelu zaimplementowano również standardową w analizach HTA korektę połowy cyklu, pozwalającą uwzględnić fakt, że zdarzenia kliniczne,

takie jak przykładowo śmierć pacjenta, progresja choroby czy przerwanie leczenia może mieć miejsce w dowolnym momencie cyklu, a nie wyłącznie na jego początku bądź końcu.

5.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto rekomendowane przez polskie wytyczne dla analiz HTA (*AOTMiT 2016*) stopy dyskontowe na poziomie 5,0% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie wrażliwości testowano scenariusz bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników oraz przy przyjęciu alternatywnych wysokości powyższych stóp dyskontowych (zob. Rozdział 10.2, str. 100).

6 Parametry kliniczne modelu

Wartości parametrów wejściowych modelu ekonomicznego dotyczące efektywności klinicznej empagliflozyny jako terapii dodanej do SoC oraz leczenia wyłącznie SoC oparto o wyniki badania RCT *EMPEROR-Reduced* (*Packer 2020*). Jak wspomniano w Rozdziale 5.4.2 (str. 32) dotyczącym struktury modelu, uwzględniono w nim szereg równań ryzyka, dotyczących m.in. ryzyka hospitalizacji pacjenta, zgonu, jakości życia bądź przerwania leczenia. Strukturę równań, w tym uwzględnione w nich czynniki ryzyka oparto na analizie statystycznej wyników badania *EMPEROR-Reduced*, przeprowadzonej przez autorów modelu globalnego.

Model ekonomiczny śledzi rozkład kohorty pomiędzy wyszczególnione stany zdrowotne (których definicje oparto o kwantyle rozkładu wyników KCCQ-CSS zaobserwowanych w badaniu *EMPEROR-Reduced*) i na jego podstawie aktualizuje ryzyko zgonu, częstość hospitalizacji czy przerwania leczenia w każdym cyklu.

6.1 Charakterystyka populacji docelowej

W modelu do opisu średnich charakterystyk kohorty pacjentów wykorzystano dane z badania *EMPEROR-Reduced*. W analizie podstawowej wykorzystano charakterystyki populacji ITT (z ang. *Intent-to-*

Treat). Ze względu na kryteria włączenia do badania (*Packer 2020*) wszyscy pacjenci spełniali następujące kluczowe kryteria:

- Dorośli (≥ 18 r.ż.),
- Zdiagnozowana przewlekła niewydolność serca,
- Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) $\leq 40\%$,
- Klasyfikacja według NYHA: II-IV.

pacjentów w badaniu stanowili mężczyźni, natomiast średni wiek kohorty pacjentów wyniósł 66,84 lat (SD = 11,03). pacjentów posiadała jednocześnie cukrzycę typu 2.

Populacja w modelu jest definiowana na podstawie kluczowych cech demograficznych oraz klinicznych, historii chorób współistniejących oraz stosowanego leczenia podstawowego. Charakterystyka pacjentów wpływa w modelu na jakość życia pacjentów, gdyż wartości użyteczności wyznaczone są poprzez równania ryzyka, w których kluczową rolę odgrywają charakterystyki pacjenta (zob. Rozdział 7.2, str. 74). Początkowy rozkład pacjentów na stany modelu zdefiniowane według kwartyli wartości KCCQ-CSS również oparty jest o charakterystykę kohorty badania *EMPEROR-Reduced*.

Kohorty w obu ramionach modelu korzystają z tych samych charakterystyk wejściowych przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 11. Charakterystyki wejściowe populacji docelowej – analiza podstawowa.

Charakterystyka	Wartość
Charakterystyki demograficzne	
Średni wiek	66,84 lat
Odsetek osób w wieku ≥ 65 r.ż.	
Płeć męska	
Region	
Azja	
Europa	
Ameryka Łacińska	
Północna Ameryka	
Pozostałe	

Charakterystyka	Wartość
KCCQ-CSS	
Kwartyl 1 (0-54)	■
Kwartyl 2 (55-74)	■
Kwartyl 3 (75-89)	■
Kwartyl 4 (90-100)	■
Klasyfikacja NYHA	
NYHA II	■
NYHA III	■
NYHA IV	■
Początkowy rozkład leczenia	
ARB	■
ARNi	■
MRA	■
BB	■
Iwabradyna	■
ACEi	■
Historia kliniczna	
Niewydolność serca z przyczyn niedokrwienych	■

ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny

ARB – antagoniści receptora angiotensyny II

ARNi – antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neptylizyny

BB – beta blokery

MRA – blokery receptora aldosteronowego

Część z charakterystyk populacji badania *EMPEROR-Reduced* nie odpowiada oczekiwany charakterystyk populacji docelowej dla leku Jardiance® w Polsce. Oczywistym przykładem takiej charakterystyki jest rozkład regionów geograficznych, z których pochodzą pacjenci (w Polsce oczekiwany jest, że blisko 100% przypadków będzie na Europę), natomiast różnice dotyczą także początkowego rozkładu leczenia. Przykładowo w Polsce brak jest obecnie refundowanych w rozważanym wskazaniu leków z grupy ARNi (antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitorów neptylizyny), takich jak np. sakubitryl/walsartan (produkt leczniczy Entresto®), podczas gdy były one wyjściowo stosowane w badaniu *EMPEROR-Reduced* u ■ pacjentów.

Zmiana wartości poszczególnych charakterystyk wejściowych tak, aby lepiej odpowiadały one zakładanej populacji docelowej wymaga jednak przeprowadzenia całościowej, kompleksowej analizy statystycznej, mającej na celu wyznaczenie współczynników dla równań ryzyka wykorzystywanych do określenia śmiertelności, częstości hospitalizacji czy też wartości użyteczności. W ramach analiz statystycznych autorzy modelu globalnego zidentyfikowali jednak kilka istotnych z punktu widzenia klinicznego podgrup

pacjentów, dla których udostępnił w modelu możliwość wygenerowania wyników. Część z tych podgrup wykorzystano w ramach analizy wrażliwości (zob. Rozdział 10.2, str. 100), charakterystyki wejściowe w tych wariantach przedstawia kolejna tabela.

Tabela 12. Charakterystyki wejściowe populacji docelowej – analiza wrażliwości.

Charakterystyka	Pacjenci z cukrzycą typu 2	Pacjenci bez cukrzycy typu 2	Pacjenci nieleczeni z wykorzystaniem ARNi	Pacjenci w wieku ≥65 lat
Charakterystyki demograficzne				
Średni wiek	■	■	■	■
Odsetek osób w wieku ≥65 r.ż.	■	■	■	■
Płeć męska	■	■	■	■
Region				
Azja	■	■	■	■
Europa	■	■	■	■
Ameryka łacińska	■	■	■	■
Północna Ameryka	■	■	■	■
Pozostałe	■	■	■	■
KCCQ-CSS				
Kwartył 1 (0-54)	■	■	■	■
Kwartył 2 (55-74)	■	■	■	■
Kwartył 3 (75-89)	■	■	■	■
Kwartył 4 (90-100)	■	■	■	■
Klasyfikacja NYHA				
NYHA II	■	■	■	■
NYHA III	■	■	■	■
NYHA IV	■	■	■	■
Początkowy rozkład leczenia				
ARB	■	■	■	■
ARNi	■	■	■	■
MRA	■	■	■	■
BB	■	■	■	■
IVA	■	■	■	■
ACEi	■	■	■	■
Historia kliniczna				
Niewydolność serca z przyczyn niedokrwiennych	■	■	■	■

6.2 Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (KCCQ-CSS)

W modelu ekonomicznym poprawa stanu pacjenta lub progresja choroby poprzez przejścia pacjentów między stanami zdrowia zdefiniowanymi przez kwartyle wyników KCCQ-CSS obserwowanych w badaniu *EMPEROR-Reduced*.

Oddzielne dla każdego ramienia leczenia (SoC i empagliflozyna + SoC) prawdopodobieństwo przejścia między stanami zdrowia oszacowano na podstawie szczegółowej analizy danych dotyczących KCCQ-CSS zebranych w okresie obserwacji badania (tj. wartość wyjściowa i wizyty kontrolne w tygodniach 12, 32 i 52). Na podstawie przeprowadzonej analizy przygotowano macierze przejścia, zawierające informacje dotyczące tego jaki odsetek pacjentów miesięcznie pozostaje w danym stanie, bądź też przechodzi do innego stanu na skutek poprawy stanu zdrowia lub progresji choroby.

Kohorta pacjentów wchodzi do modelu na podstawie rozkładu wyjściowych kwartyli KCCQ-CSS obserwowanych w badaniu *EMPEROR-Reduced* (zob. Rozdział 6.1, str. 35). Macierze prawdopodobieństwa przejścia zostały w modelu wykorzystane do obliczenia przynależności do stanu w każdym kolejnym cyklu.

Zaobserwowane przejścia pomiędzy stanami zostały poddane analizie przez autorów modelu globalnego w celu ustalenia, czy wystąpiły istotne zmiany w strukturze macierzy przejścia w czasie i czy potencjalnie do poprawnego modelowania nie należy wykorzystać wielu macierzy, wydzielonych dla poszczególnych okresów czasowych. Ustalono, że leczenie empagliflozyną ma wpływ na tempo progresji oraz łagodzenia objawów niewydolności serca i zdecydowano się wykorzystać macierze specyficzne dla danego ramienia badania. Przygotowano łącznie po trzy macierze prawdopodobieństwa przejścia dla ramion empagliflozyna + SoC i SoC w okresach: od wartości początkowej do tygodnia 12 (miesiące 1-3), tygodnia 12 do tygodnia 32 (miesiące 4-8) i tygodnia 32 do tygodnia 52 (miesiące 9+). Prawdopodobieństwa przejścia wyznaczone dla populacji ITT badania przyjęto jako równoważne dla wszystkich subpopulacji w analizie wrażliwości.

Wyznaczone na podstawie danych z badania macierze dotyczyły prawdopodobieństw przejścia w okresach 3-miesięcznych (zgodnie z planowanymi wizytami kontrolnymi), natomiast na potrzeby modelu wymagane było wyznaczenie prawdopodobieństw w okresach miesięcznych. Macierze te zostały obliczone przy pomocy odpowiednich algorytmów (wyciągnięto pierwiastek 3-ego stopnia macierzy, przy czym za pierwiastek macierzy B rozumie się macierz A spełniającą warunek, że $A^T A = B$).

Miesięczne macierze prawdopodobieństwa dla KCCQ-CSS przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach.

Tabela 13. Macierz prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami – ramię empagliflozyna + SoC.

Ze stanu:	Do stanu:	Miesiące 1-3	Miesiące 4-8	Miesiące 9+
1	1	■	■	■
	2	■	■	■
	3	■	■	■
	4	■	■	■
2	1	■	■	■
	2	■	■	■
	3	■	■	■
	4	■	■	■
3	1	■	■	■
	2	■	■	■
	3	■	■	■
	4	■	■	■
4	1	■	■	■
	2	■	■	■
	3	■	■	■
	4	■	■	■

Oznaczenie stanu odpowiada kwartyłowi KCCQ-CSS.

Tabela 14. Macierz prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami – ramię SoC.

Ze stanu:	Do stanu:	Miesiące 1-3	Miesiące 4-8	Miesiące 9+
1	1	■	■	■
	2	■	■	■
	3	■	■	■
	4	■	■	■
2	1	■	■	■
	2	■	■	■
	3	■	■	■
	4	■	■	■
3	1	■	■	■
	2	■	■	■
	3	■	■	■
	4	■	■	■

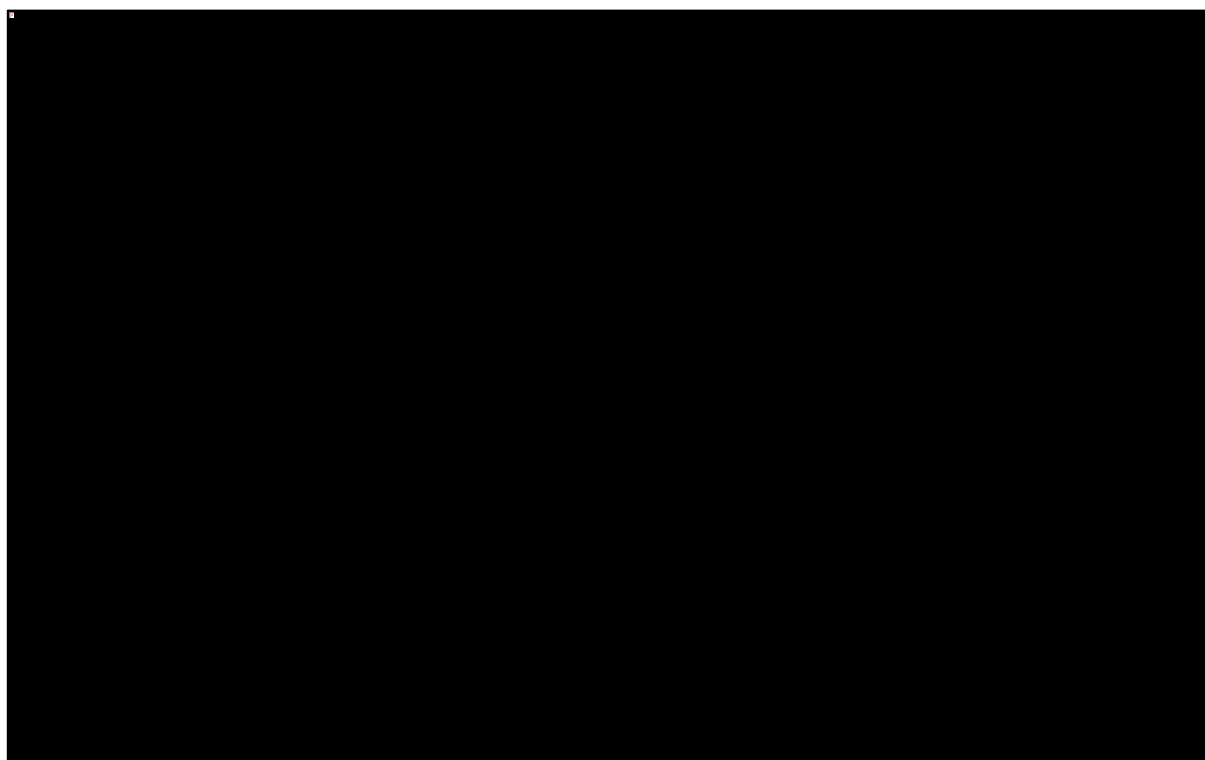
Ze stanu:	Do stanu:	Miesiące 1-3	Miesiące 4-8	Miesiące 9+
4	1	■	■	■
	2	■	■	■
	3	■	■	■
	4	■	■	■

Oznaczenie stanu odpowiada kwartyłowi KCCQ-CSS.

6.3 Częstość hospitalizacji związanych z HF

W badaniu *EMPEROR-Reduced* w ramieniu BSC zaobserwowano łącznie ■ przypadki hospitalizacji pacjenta z powodu niewydolności serca (średnie miesięczne ryzyko hospitalizacji ■) oraz ■ przypadków w ramieniu empagliflozyny (średnie miesięczne ryzyko hospitalizacji ■). Ryzyko hospitalizacji w badaniu było w przybliżeniu niezależne od czasu (zob. Wykres 3), z pewnymi wahaniami rozpoczynającymi się w okresie po około 18 miesiącach obserwacji, w którym to odsetek pacjentów pozostających na obserwacji spadł do poziomu około ■.

Wykres 3. Miesięczne ryzyko hospitalizacji w badaniu *EMPEROR-Reduced*.



Na wykresie na dane pierwotne nałożono 3-miesięczną przesuniętą ruchomą średnią ważoną.

Częstość hospitalizacji związanych z niewydolnością serca modelowano przy pomocy rozkładu Poissona. Doboru modelu matematycznego dokonano w oparciu o jego zgodność z dostępnymi danymi oraz ocze-

kiwanym stałym w czasie przebiegiem częstości występowania hospitalizacji. Rozkład Poissona jest dyskretny rozkładem prawdopodobieństwa wyrażającym prawdopodobieństwo szeregu zdarzeń mających miejsce w określonym czasie, gdy te zdarzenia występują ze znaną średnią częstotliwością i w sposób niezależny od czasu, jaki upłynął od ostatniego zajścia tego zdarzenia. Prawdopodobieństwo hospitalizacji w danym miesięcznym cyklu modelu wyznaczone jest na podstawie równania:

$$P(\text{Hospitalizacja}) = e^{-\lambda}$$

Gdzie λ jest parametrem rozkładu Poissona, wyznaczonym przy pomocy regresji liniowej. Autorzy modelu globalnego przeprowadzili kompleksową analizę statystyczną, w ramach której przy pomocy metody GEE (z ang. *Generalized Estimating Equations*) oraz analizy eksploracyjnej dobrali zmienne objaśniające oraz wyznaczyli dla nich współczynniki równania dla parametru λ . W ostatecznym modelu wykorzystywanym w analizie ekonomicznej zdecydowano się uwzględnić wyłącznie zmienne związane z wpływem leczenia empagliflozyną oraz stanami zdefiniowanymi w oparciu o wynik KCCQ-CSS (wszystkie te zmienne wykazały się istotnym statystycznie wpływem na częstość hospitalizacji związanych z HF, zob. Tabela 15, poniżej).

Ostatecznie parametr λ wyznaczany jest na podstawie równania:

$$\lambda = \lambda_0 + \lambda_1 t + \lambda_2(s)$$

Gdzie λ_0 oznacza wyraz wolny, zaś λ_1 oraz $\lambda_2(s)$ są współczynnikami dla zmiennych związanych z odpowiednio wpływem leczenia (t przyjmuje wartość 1 dla ramienia empagliflozyny + SoC oraz 0 dla SoC) oraz stanem zdrowia pacjenta. Stanem bazowym jest pierwszy kwartył wyników KCCQ-CSS ($\lambda_2(1) = 0$), względem którego wyznaczono wartości współczynnika dla pozostałych stanów.

Współczynniki dla zmiennych objaśniających dla modelu Poissona przedstawia kolejna tabela.

Tabela 15. Współczynniki ryzyka dla częstości hospitalizacji – populacja ITT badania *EMPEROR-Reduced*.

Zmienna objaśniająca	Oznaczenie parametru	Współczynnik (SE)	p-wartość
Wyraz wolny	λ_0	██████████	< 0,001
Wpływ leczenia	λ_1	██████████	< 0,001
KCCQ-CSS: Kwartył 2 ¹⁾		██████████	< 0,001
KCCQ-CSS: Kwartył 3 ¹⁾	$\lambda_2(s)$	██████████	< 0,001
KCCQ-CSS: Kwartył 4 ¹⁾		██████████	< 0,001

1) vs. KCCQ-CSS: Kwartył 1
SE – błąd standardowy

Wyznaczone na podstawie omówionego modelu ryzyka miesięczne prawdopodobieństwa hospitalizacji są stałe w czasie i wynoszą odpowiednio w kolejnych kwartylach KCCQ-CSS: [REDACTED] w ramieniu empagliflozyny oraz [REDACTED] w ramieniu wyłącznie SoC.

Przeprowadzono oddzielną analizę statystyczną dla wybranych podgrup pacjentów z badania *EMPEROR-Reduced*. Współczynniki równania ryzyka dla podgrup wykorzystano w ramach analizy wrażliwości (zob. Rozdział 10.2, str. 100) przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 16. Współczynniki ryzyka dla częstości hospitalizacji –wybrane podgrupy.

Podgrupa	Wyraz wolny	Wpływ leczenia	KCCQ-CSS: Kwartyl 2 ¹⁾	KCCQ-CSS: Kwartyl 3 ¹⁾	KCCQ-CSS: Kwartyl 4 ¹⁾
Populacja ITT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci z cukrzycą typu 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci bez cukrzycy typu 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci nieleczeni z wykorzystaniem ARNi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci w wieku ≥65 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1) vs. KCCQ-CSS: Kwartyl 1

6.4 Śmiertelność

Przeprowadzono oddzielną analizę przeżycia dla śmiertelności związanej ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (CV, z ang. *Cardio-Vascular*) oraz dla śmiertelności ogólnej. Do danych pierwotnych z badania *EMPEROR-Reduced* dopasowano standardowo wykorzystywane w analizach HTA modele parametryczne: Weibulla, log-logistyczny, log-normalny, Gompertza, wykładniczy oraz uogólniony gamma. W modelach uwzględniono również wpływ leczenia oraz przynależności do stanu zdrowotnego (zdefiniowanego w oparciu o wynik KCCQ-CSS) na śmiertelność, poprzez korektę parametrów skali dopasowywanych modeli przy pomocy równań ryzyka (podobnie jak miało to miejsce w przypadku częstości hospitalizacji omówionej w Rozdziale 6.3, str. 41).

Ostatecznie w modelu ekonomicznym dokonano stratyfikacji zgonów według przyczyny na zgony związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi oraz zgony z nimi niezwiązane. Liczbę zgonów w drugiej z przytoczonych kategorii obliczono jako różnicę pomiędzy zgonami bez wyszczególnienia przyczyny (śmiertelność ogólna) oraz zgonami z przyczyn CV.

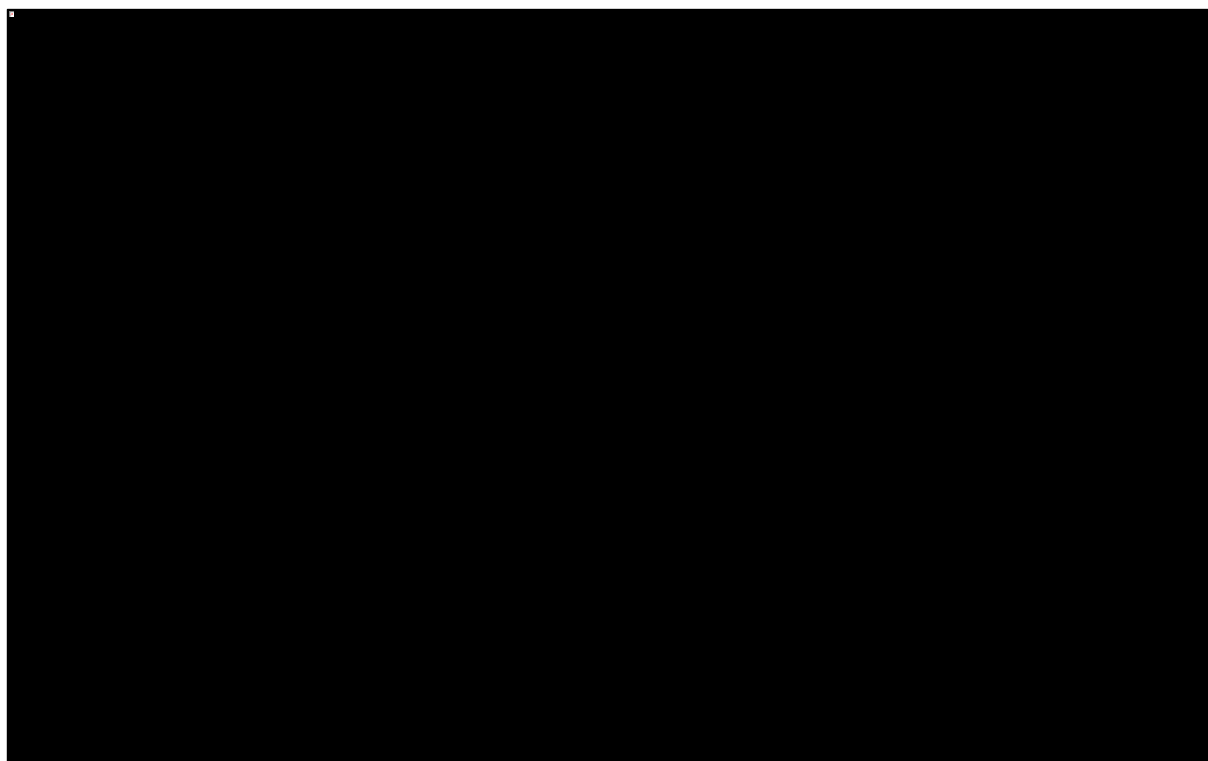
6.4.1 Śmiertelność ogólna

6.4.1.1 Dopasowanie krzywych parametrycznych

W trakcie obserwacji w badaniu *EMPEROR-Reduced* stwierdzono [] zgonów ([]): [] ([]) w ramieniu empagliflozyny oraz [] ([]) w ramieniu kontrolnym. Zaobserwowano nieznaczną przewagę na korzyść empagliflozyny (HR = 0,94, 95% CI: 0,79-1,06).

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (niezależnie od przyczyny zgonu).

Wykres 4. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – krzywe Kaplana-Meiera.



Przez większą część czasu krzywe Kaplana-Meiera dla ramienia interwencji oraz kontrolnego mają równoległy przebieg, co wskazuje na utrzymywanie się proporcjonalnego efektu leczenia na czas przeżycia pacjentów. Założenie o proporcjonalności zostało również potwierdzone w szczegółowej analizie przez autorów modelu globalnego i na jego podstawie zdecydowano się dopasować pojedynczy model parametryczny do obu ramion, który uwzględni efekt leczenia jako zmienną objaśniającą.

Wybór modelu w pierwszej kolejności oparto o wartości statystycznych kryteriów dopasowania: skorygowanego kryterium Akaike (AICC) oraz kryterium bayesowskiego (BIC). Wartości kryteriów dla poszczególnych modeli przedstawia poniższa tabela.

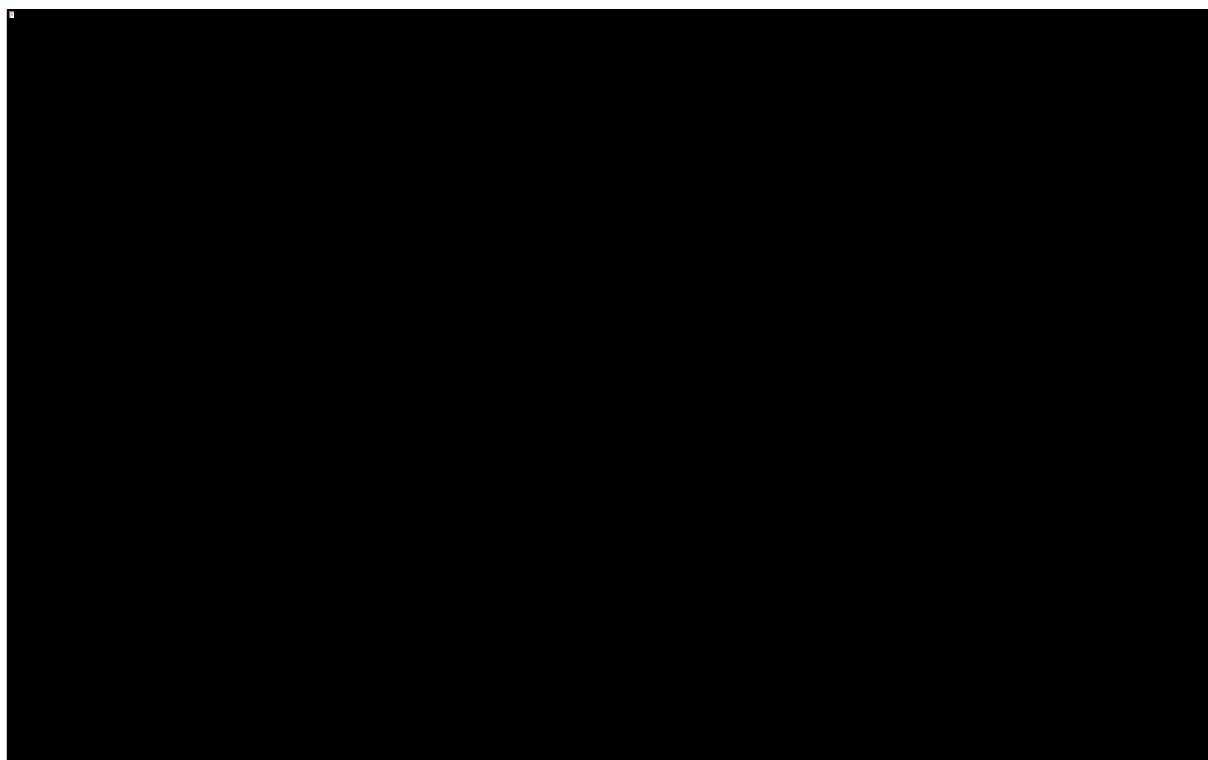
Tabela 17. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – wartości kryteriów statystycznych dopasowania.

Model	AICC	Δ AICC ¹⁾	BIC	Δ BIC ¹⁾
Wykładniczy	9 444	14,1	9 456	7,8
Weibulla	9 430	0,0	9 448	0,0
Gompertza	9 433	2,9	9 451	2,8
Log-normalny	9 442	12,1	9 460	12,0
Log-logistyczny	9 431	1,2	9 450	1,1
Uogólniony gamma	9 432	2,0	9 457	8,2

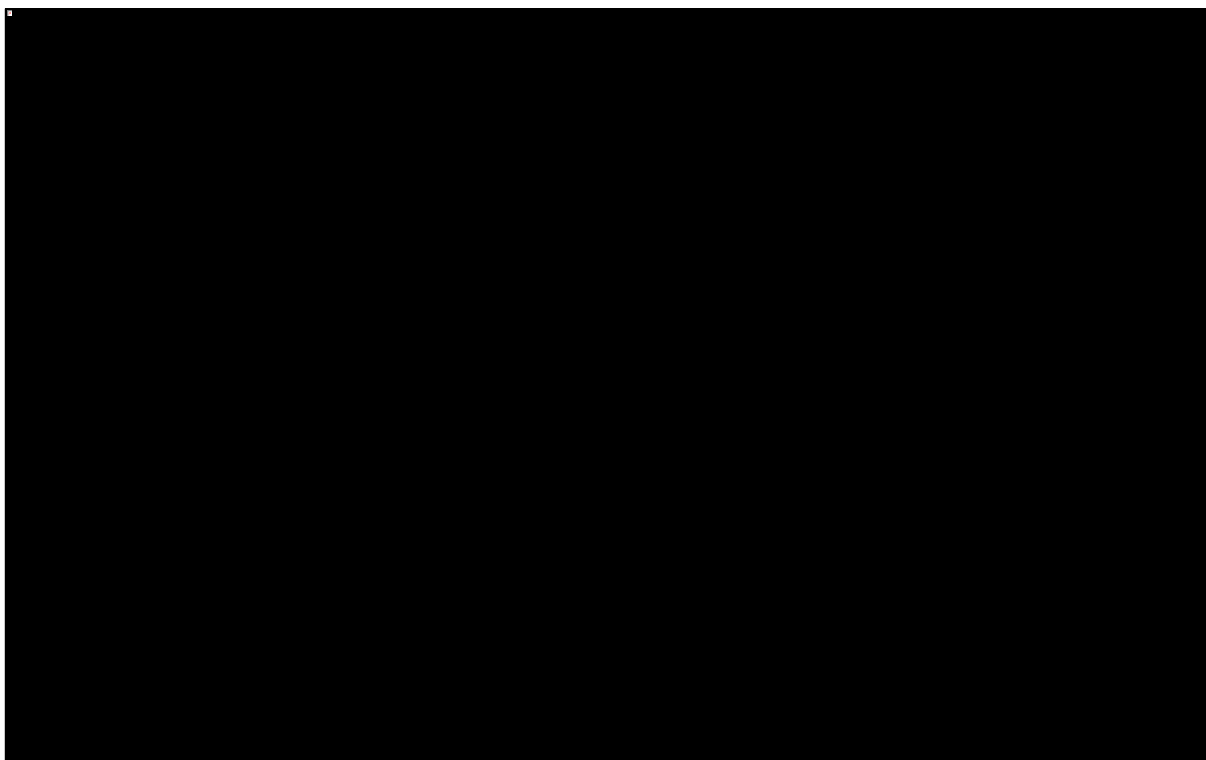
1) Różnica względem najlepiej dopasowanego modelu.

Na podstawie wartości kryteriów statystycznych za najlepiej dopasowane (Δ AICC/BIC < 5) należy uznać modele Weibulla, Gompertza oraz log-logistyczny. Przedstawione poniżej wykresy prezentują dopasowanie modeli do danych pierwotnych z badania *EMPEROR-Reduced*.

Wykres 5. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię empagliflozyny + SoC.



Wykres 6. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię SoC.



Wyboru modelu wykorzystywanego do analizy podstawowej dokonano na podstawie oceny wiarygodności długoterminowych prognoz modeli. Kolejna tabela przedstawia średni oraz maksymalny czas przeżycia pacjentów, prognozowany przez dopasowane modele.

Tabela 18. Średni oraz maksymalny czas przeżycia na podstawie prognoz modeli parametrycznych.

Model	Ramię kontrolne (SoC)		Ramię interwencji (Empagliflozyna + SoC)	
	Średni czas przeżycia	Max czas przeżycia ¹⁾	Średni czas przeżycia	Max czas przeżycia ¹⁾
Wykładniczy	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■	■

1) Zdefiniowany jako 99% percentyl rozkładu dopasowanego modelu – czas, do którego dożywa wyłącznie 1% pacjentów.

Spośród modeli o najlepszym dopasowaniu jedynie model Weibulla przedstawia wiarygodną prognozę długookresowego przeżycia całkowitego (średnio około ■ lat, maksymalnie około ■ lat). Model Gompertza przeszacowuje śmiertelność – prognozowany średni czas przeżycia wynosi około ■ lat, natomiast maksymalny jedynie 10 lat (średni wiek pacjenta w momencie włączenia do badania wynosi ■

lat). Model log-logistyczny natomiast znacznie niedoszacowuje śmiertelność, prognozując, że średni czas przeżycia będzie wynosił około [REDACTED] lat i dodatkowo posiada problem ze zbieżnością do 0, gdyż 99% percentyl rozkładu osiągnąć jest dopiero po >250 latach od rozpoczęcia leczenia.

Podsumowując, na podstawie formalnych kryteriów dopasowania oraz analizy prognoz długookresowych, za najlepiej dopasowany do danych pierwotnych model należy uznać **model Weibulla**, które generuje również wiarygodne długookresowe prognozy przeżycia pacjentów. Model ten wybrano do analizy podstawowej, natomiast w analizie wrażliwości testowano również model Gompertza oraz model log-logistyczny.

6.4.1.2 Wpływ stanu zdrowotnego na przeżycie pacjentów

Podobnie jak ma to miejsce przy modelowaniu częstości hospitalizacji (zob. Rozdział 6.3, str. 41), również w przypadku śmiertelności uwzględniono wpływ stanu pacjenta (zdefiniowanego w modelu według wyników oceny jakości życia pacjentów według KCCQ-CSS). Jak opisano szczegółowo w poprzednim podrozdziale, do prognozowania czasu przeżycia pacjentów z CHF wybrano model parametryczny Weibulla, których cechował się zarówno dobrym dopasowaniem do danych pierwotnych, jak i generował wiarygodne prognozy długookresowe. Przeżycie w czasie t przy pomocy modelu Weibulla określane jest przy pomocy równania:

$$S(t) = e^{-\lambda t^\gamma}$$

Parametr skali (λ) tego modelu dla poszczególnych stanów zdrowotnych wyznaczono przy pomocy modelu regresji liniowej, poza wpływem leczenia uwzględniającej również stan pacjenta (według kwartyli KCCQ-CSS):

$$\lambda = \lambda_0 + \lambda_1 t + \lambda_2(s)$$

Gdzie λ_0 oznacza wyraz wolny, zaś λ_1 oraz $\lambda_2(s)$ są współczynnikami dla zmiennych związanych z odpowiednio wpływem leczenia (t przyjmuje wartość 1 dla ramienia empagliflozyny + SoC oraz 0 dla SoC) oraz stanem zdrowia pacjenta. Stanem bazowym jest pierwszy kwartył wyników KCCQ-CSS ($\lambda_2(1) = 0$), względem którego wyznaczono wartości współczynnika dla pozostałych stanów.

Współczynniki regresji dla poszczególnych zmiennych objaśniających przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19. Współczynniki ryzyka dla śmiertelności ogólnej – populacja ITT badania *EMPEROR-Reduced*.

Zmienna objaśniająca	Oznaczenie parametru	Współczynnik (SE)	p-wartość
Wyraz wolny	λ_0	████████	0,001
Wpływ leczenia	λ_1	████████	0,615
KCCQ-CSS: Kwartyl 2 ¹⁾	$\lambda_2(s)$	████████	< 0,001
KCCQ-CSS: Kwartyl 3 ¹⁾		████████	< 0,001
KCCQ-CSS: Kwartyl 4 ¹⁾		████████	< 0,001

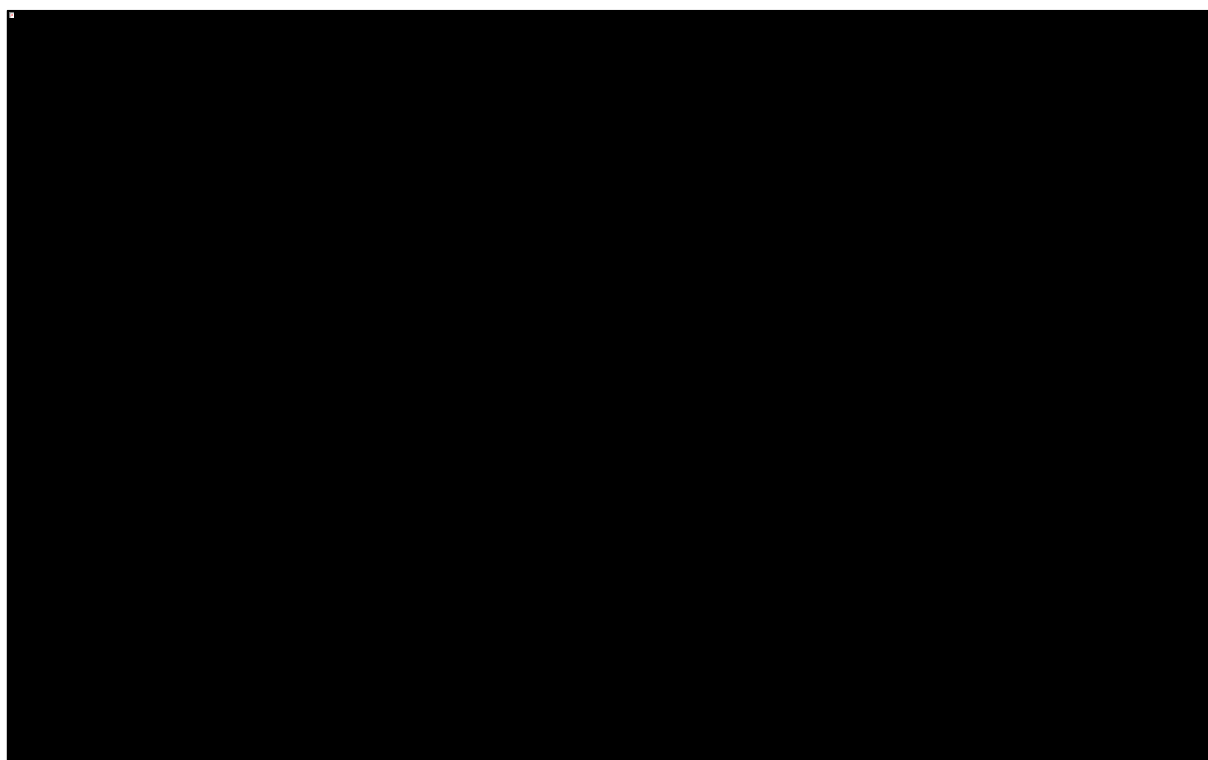
1) vs. KCCQ-CSS: Kwartyl 1

SE – błąd standardowy

Parametr kształtu (γ) dla modelu Weibulla wyniósł 0,185.

Ostateczne krzywe dotyczące śmiertelności ogólnej wykorzystane w analizie podstawowej przedstawia poniższy wykres.

Wykres 7. Przeżycie całkowite niezależnie od przyczyny zgonu – analiza podstawowa.



W ramach scenariuszy analizy wrażliwości związanych z podgrupami populacji (zob. Rozdział 10.2, str. 100) przeprowadzono oddzielne dopasowania modeli regresji. Współczynniki modeli wykorzystywanych w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Współczynniki ryzyka dla śmiertelności ogólnej –wybrane podgrupy.

Podgrupa	Wyraz wolny	Wpływ leczenia	KCCQ-CSS: Kwartył 2 ¹⁾	KCCQ-CSS: Kwartył 3 ¹⁾	KCCQ-CSS: Kwartył 4 ¹⁾
Populacja ITT	■	■	■	■	■
Pacjenci z cukrzycą typu 2	■	■	■	■	■
Pacjenci bez cukrzycy typu 2	■	■	■	■	■
Pacjenci nieleczeni z wykorzystaniem ARNi	■	■	■	■	■
Pacjenci w wieku ≥65 lat	■	■	■	■	■

1) vs. KCCQ-CSS: Kwartył 1

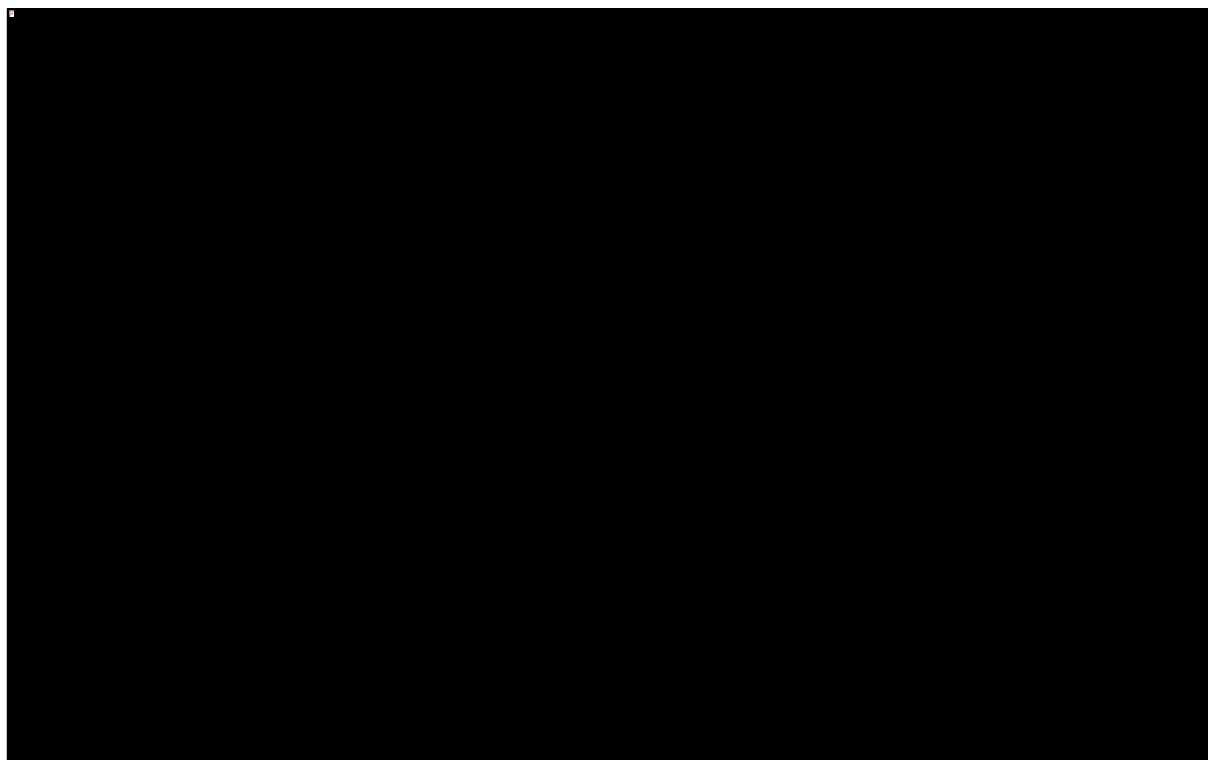
6.4.2 Śmiertelność związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

6.4.2.1 Dopasowanie krzywych parametrycznych

W trakcie obserwacji w badaniu *EMPEROR-Reduced* stwierdzono ■ zgonów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (CV, z ang. *Cardio-Vascular*) (■): ■ (■) w ramieniu empagliflozyny oraz ■ (■) w ramieniu kontrolnym. Zaobserwowano nieznaczną przewagę na korzyść empagliflozyny (HR = 0,92, 95% CI: 0,75-1,12).

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do zgonu związanego ze zdarzeniem CV. Zgony związane ze zdarzeniami CV stanowiły ■ zgonów zaobserwowanych w badaniu *EMPEROR-Reduced*, z tego powodu przebieg krzywych Kaplana-Meiera dla tego punktu końcowego jest bardzo zbliżony do przebiegu krzywych dla śmiertelności ogólnej.

Wykres 8. Przeżycie całkowite (zgony związane ze zdarzeniami CV) – krzywe Kaplana-Meiera.



Również dla śmiertelności związanej ze zdarzeniami CV założenie o proporcjonalności zostało potwierdzone w szczegółowej analizie przez autorów modelu globalnego i ponownie na jego podstawie zdecydowano się dopasować pojedynczy model parametryczny do obu ramion, który uwzględnia efekt leczenia jako zmienną objaśniającą.

Wybór modelu w pierwszej kolejności oparto o wartości statystycznych kryteriów dopasowania: skorygowanego kryterium Akaike (AICC) oraz kryterium bayesowskiego (BIC). Wartości kryteriów dla poszczególnych modeli przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21. Przeżycie całkowite (zgony związane ze zdarzeniami CV) – wartości kryteriów statystycznych dopasowania.

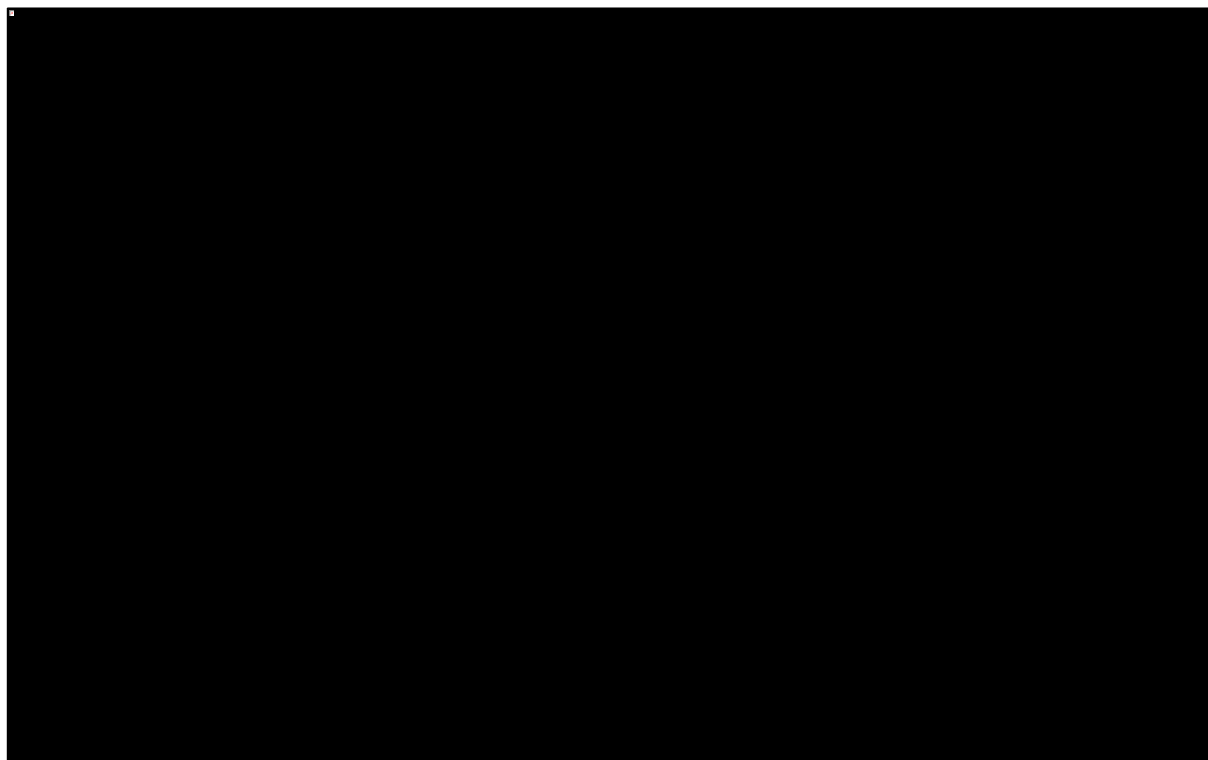
Model	AICC	Δ AICC ¹⁾	BIC	Δ BIC ¹⁾
Wykładniczy	████	█	████	█
Weibulla	████	█	████	█
Gompertza	████	█	████	█
Log-normalny	████	█	████	█
Log-logistyczny	████	█	████	█
Uogólniony gamma	████	█	████	█

1) Różnica względem najlepiej dopasowanego modelu.

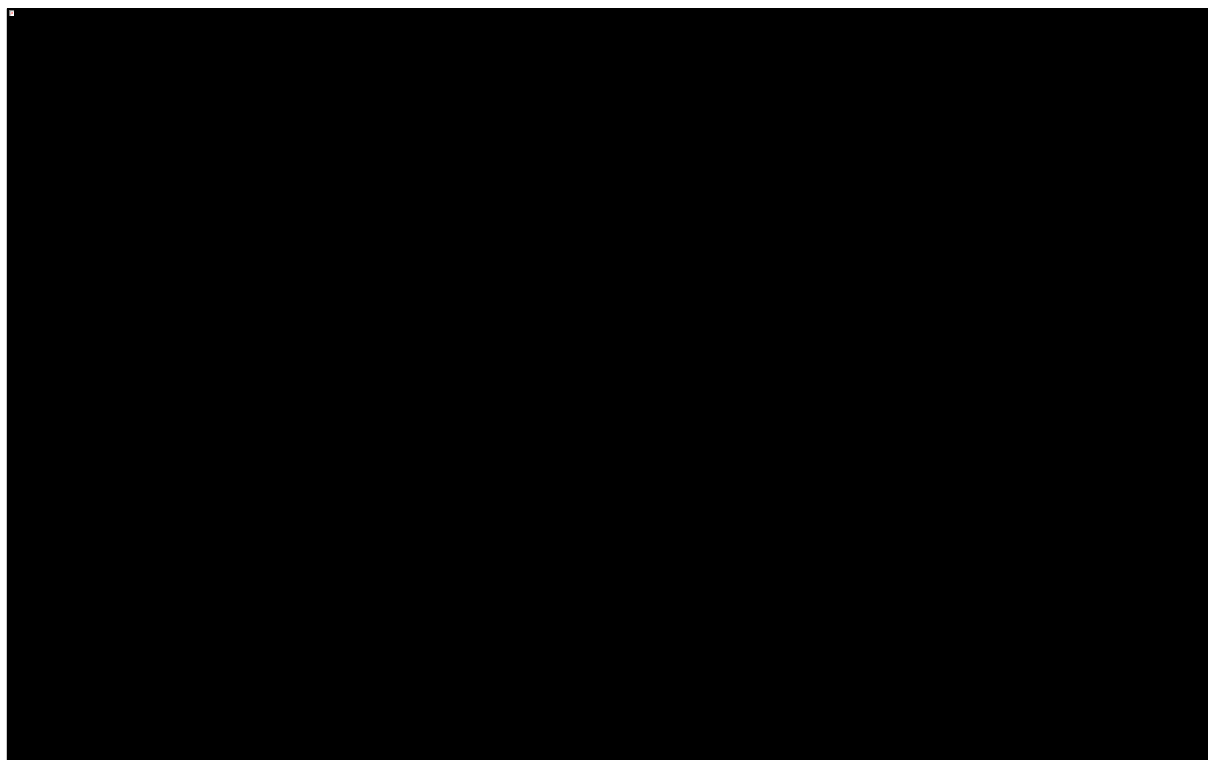
Na podstawie wartości kryteriów statystycznych odrzucić można wyłącznie model uogólniony gamma – pozostałe modele należy uznać za wykazujące się podobnym dopasowaniem ($\Delta AIC/BIC < 5$). Spośród nich dwa najlepiej dopasowane modele to model Weibulla oraz log-logistyczny.

Na kolejnych wykresach przedstawiono dopasowanie modeli do danych pierwotnych z badania *EMPEROR-Reduced*.

Wykres 9. Przeżycie całkowite (zgony związane ze zdarzeniami CV) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię empagliflozyny + SoC.



Wykres 10. Przeżycie całkowite (zgony związane ze zdarzeniami CV) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię SoC.



Wyboru modelu wykorzystywanego do analizy podstawowej dokonano na podstawie oceny wiarygodności długoterminowych prognoz modeli. Kolejna tabela przedstawia średni oraz maksymalny czas przeżycia pacjentów, prognozowany przez dopasowane modele.

Tabela 22. Średni oraz maksymalny czas przeżycia na podstawie prognoz modeli parametrycznych.

Model	Ramię kontrolne (SoC)		Ramię interwencji (Empagliflozyna + SoC)	
	Średni czas przeżycia	Max czas przeżycia ¹⁾	Średni czas przeżycia	Max czas przeżycia ¹⁾
Wykładniczy	██████	██████	██████	██████
Weibulla	██████	██████	██████	██████
Gompertza	██████	██████	██████	██████
Log-normalny	██████	██████	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████	██████	██████
Uogólniony gamma	██████	██████	██████	██████

1) Zdefiniowany jako 99% percentyl rozkładu dopasowanego modelu – czas, do którego dożywa wyłącznie 1% pacjentów.

Spośród modeli parametrycznych jedynie model Weibulla przedstawia wiarygodną prognozę długookresowego przeżycia całkowitego z przyczyn sercowo-naczyniowych (średnio około ██████ lat, maksymalnie około ██████ lat). Pozostałe modele albo znacznie przeszacowują długość przeżycia (jak np. model

log-normalny, według którego średni czas dalszego przeżycia wynosi od [] do [] lat), albo generują prognozy krótsze od prognoz przeżycia niezależnego od przyczyny zgonu (zob. Rozdział 6.4.1.1, str. 44).

Podsumowując, na podstawie formalnych kryteriów dopasowania oraz analizy prognoz długookresowych, za najlepiej dopasowany do danych pierwotnych model ponownie należy uznać **model Weibulla**, które generuje również wiarygodne długookresowe prognozy przeżycia pacjentów. Model ten wybrano do analizy podstawowej, natomiast w analizie wrażliwości testowano również modele Gompertza oraz log-logistyczny.

6.4.2.2 Wpływ stanu zdrowotnego na przeżycie pacjentów

Śmiertelność związaną ze zdarzeniami CV również uzależniono przy pomocy modelu regresji od ramienia leczenia oraz stanu zdrowotnego pacjenta.

Współczynniki regresji dla poszczególnych zmiennych objaśniających przedstawia poniższa tabela.

Tabela 23. Współczynniki ryzyka dla śmiertelności związanej ze zdarzeniami CV – populacja ITT badania *EMPEROR-Reduced*.

Zmienna objaśniająca	Oznaczenie parametru	Współczynnik (SE)	p-wartość
Wyraz wolny	λ_0	[]	0,003
Wpływ leczenia	λ_1	[]	0,562
KCCQ-CSS: Kwartyl 2 ¹⁾	$\lambda_2(s)$	[]	< 0,001
KCCQ-CSS: Kwartyl 3 ¹⁾		[]	< 0,001
KCCQ-CSS: Kwartyl 4 ¹⁾		[]	< 0,001

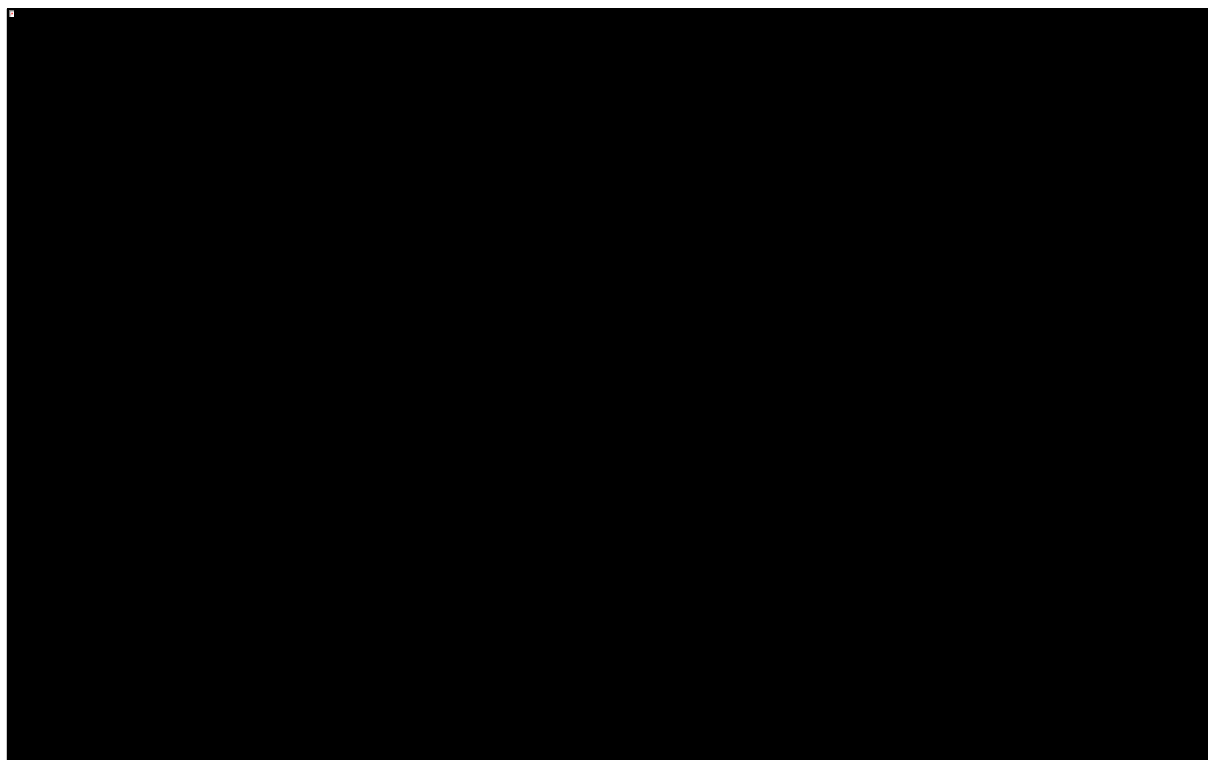
1) vs. KCCQ-CSS: Kwartyl 1

SE – błąd standardowy

Parametr kształtu (γ) dla modelu Weibulla wyniósł 0,149.

Ostateczne krzywe dotyczące śmiertelności ogólnej wykorzystane w analizie podstawowej przedstawia poniższy wykres.

Wykres 11. Przeżycie całkowite (zgony związane ze zdarzeniami CV) – analiza podstawowa.



W ramach scenariuszy analizy wrażliwości związanych z podgrupami populacji (zob. Rozdział 10.2, str. 100) przeprowadzono oddzielne dopasowania modeli regresji. Współczynniki modeli wykorzystywanych w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Współczynniki ryzyka dla śmiertelności związanej ze zdarzeniami CV –wybrane podgrupy.

Podgrupa	Wyraz wolny	Wpływ leczenia	KCCQ-CSS: Kwartył 2 ¹⁾	KCCQ-CSS: Kwartył 3 ¹⁾	KCCQ-CSS: Kwartył 4 ¹⁾
Populacja ITT	■	■	■	■	■
Pacjenci z cukrzycą typu 2	■	■	■	■	■
Pacjenci bez cukrzycy typu 2	■	■	■	■	■
Pacjenci nieleczeni z wykorzystaniem ARNi	■	■	■	■	■
Pacjenci w wieku ≥65 lat	■	■	■	■	■

1) vs. KCCQ-CSS: Kwartył 1

6.4.3 Śmiertelność niezwiązana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Liczba zgonów niezwiązanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi obliczana jest jako różnica opisanych w poprzednich podrozdziałach zgonów z przyczyn ogólnych oraz zgonów z przyczyn CV.

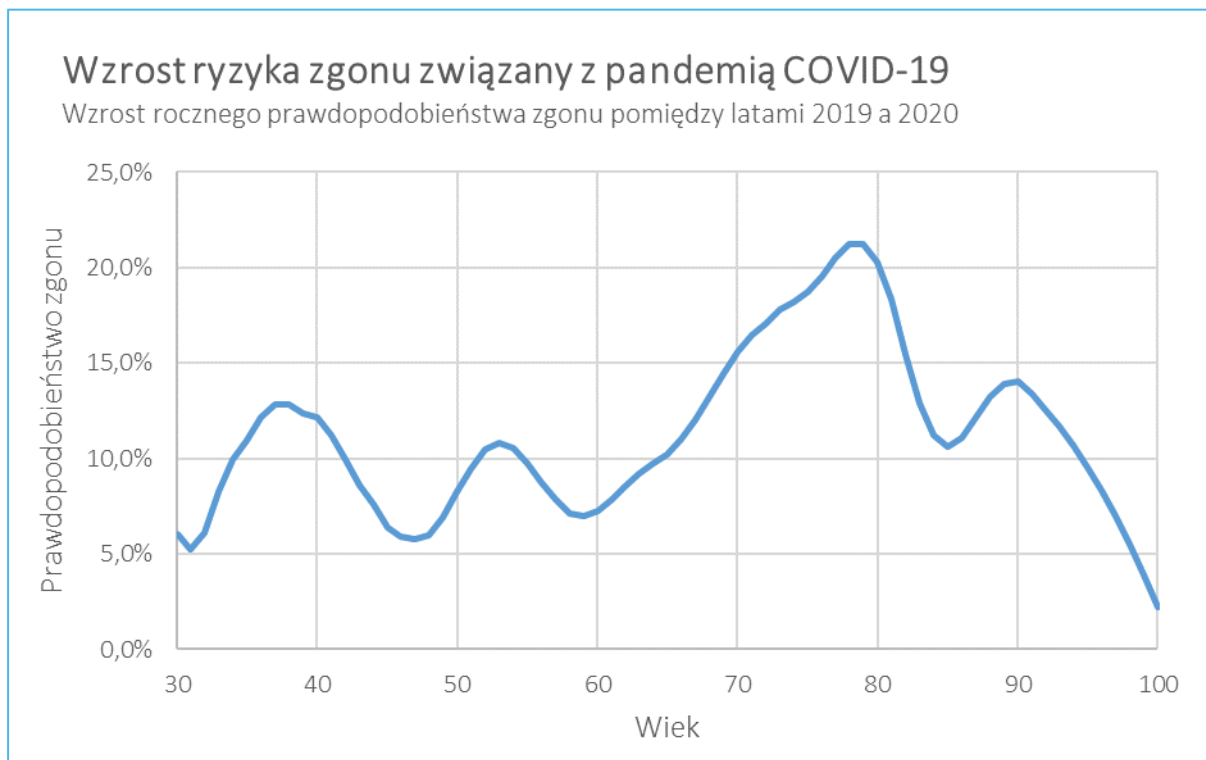
Dodatkowo w modelu uwzględniono korektę o śmiertelność w populacji ogólnej – ze względu na wyróżnienie zgonów z powodów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, które modelowano w oparciu o dane z badania *EMPEROR-Reduced* korekta ta dotyczyła wyłącznie zgonów z pozostałych przyczyn.

Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn niezwiązanych ze zdarzeniami CV w danym wieku obliczono na podstawie tablic trwania życia w Polsce na rok 2019 (*GUS 2020*) danych Eurostatu³.

Na dzień sporządzania analizy dostępne były już dane dotyczące prognoz trwania życia na rok 2020 (*GUS 2021*), jednakże ze względu na pandemię koronawirusa COVID-19 w tym roku zaobserwowano znaczny wzrost śmiertelności, który przełożył się również na istotne skrócenie prognozowanego czasu dalszego przeżycia oraz wzrost prawdopodobieństw zgonu szczególnie wśród osób w wieku 70-82 lat, u których prawdopodobieństwo zgonu wzrosło o ponad 15% względem poprzedniego roku (zob. Wykres 12, poniżej). Wykorzystywanie danych z roku 2020 wiązałoby się zatem z przyjęciem założenia, że efekt pandemii nie jest jednorazowy i zwiększona śmiertelność spowodowana zachorowaniami na koronawirusa będzie utrzymywać się również w przyszłych latach. Założenie takie uznano za nierealistyczne i w analizie podstawowej zdecydowano się korzystać z danych dotyczących śmiertelności za 2019 rok, natomiast dane dotyczące śmiertelności za rok pandemiczny wykorzystano wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.

³ <https://ec.europa.eu/eurostat>

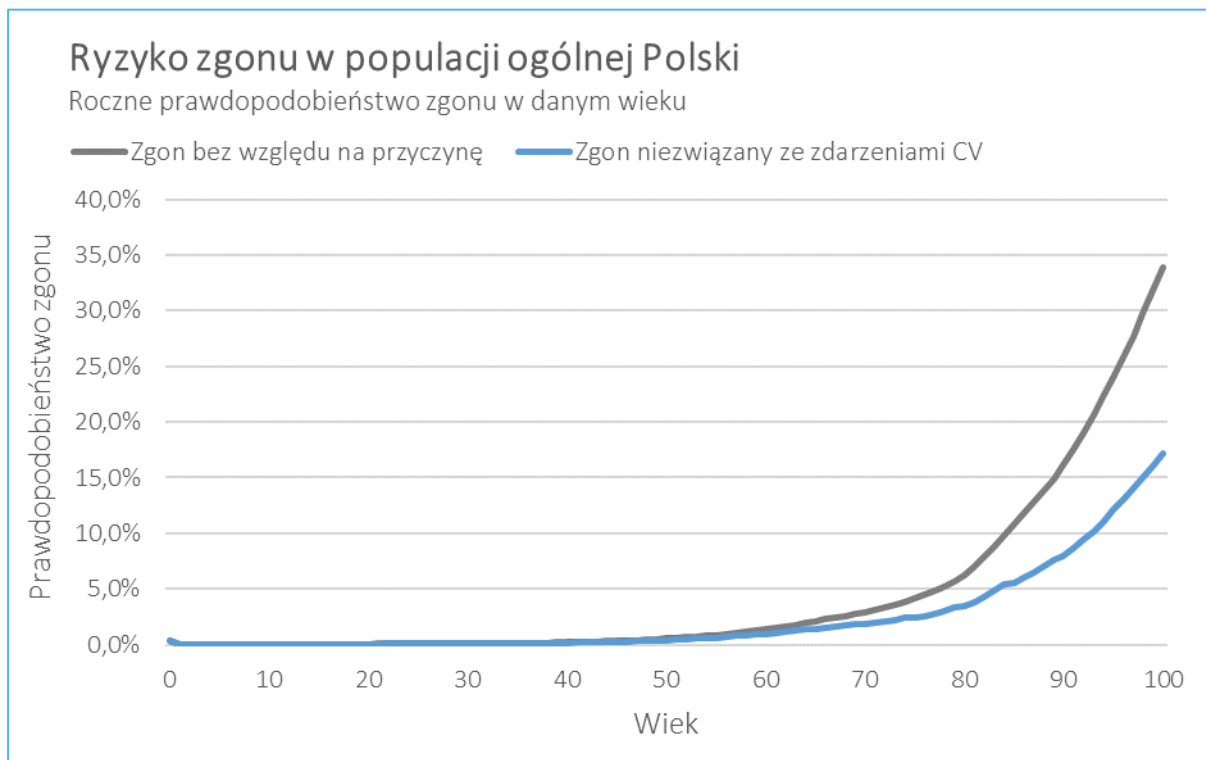
Wykres 12. Wpływ pandemii COVID-19 na ryzyko zgonu w Polsce.



Na podstawie danych Eurostatu dotyczących ogólnej liczby zgonów w 2019 roku na terenie Polski oraz liczby zgonów związanej z przyczynami sercowo-naczyniowymi (według kodów ICD-10: I.00-I.99) ustalono odsetek zgonów związanych ze zdarzeniami CV w Polsce. Ostatecznie prawdopodobieństwo zgonu niezwiązanego ze zdarzeniami CV obliczono jako iloczyn prawdopodobieństwa zgonu bez względu na przyczynę (na podstawie tablic trwania życia w Polsce) oraz odsetka zgonów niepowiązanych z CV w danej grupie wiekowej (korzystając z danych Eurostatu).

Wyznaczone w ten sposób roczne prawdopodobieństwo zgonu przedstawiono na poniższym wykresie. W każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn niezwiązanых ze zdarzeniami CV obliczano jako wyższą z wartości prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej oraz wyznaczonego na podstawie modelu regresji opartego o dane z badania *EMPEROR-Reduced*.

Wykres 13. Ryzyko zgonu bez względu na przyczynę oraz niezwiązanego ze zdarzeniami CV w Polsce.



Obliczenia oraz dane pierwotne przedstawiono w Załączniku 17.2 (str. 138).

6.5 Przerwania leczenia

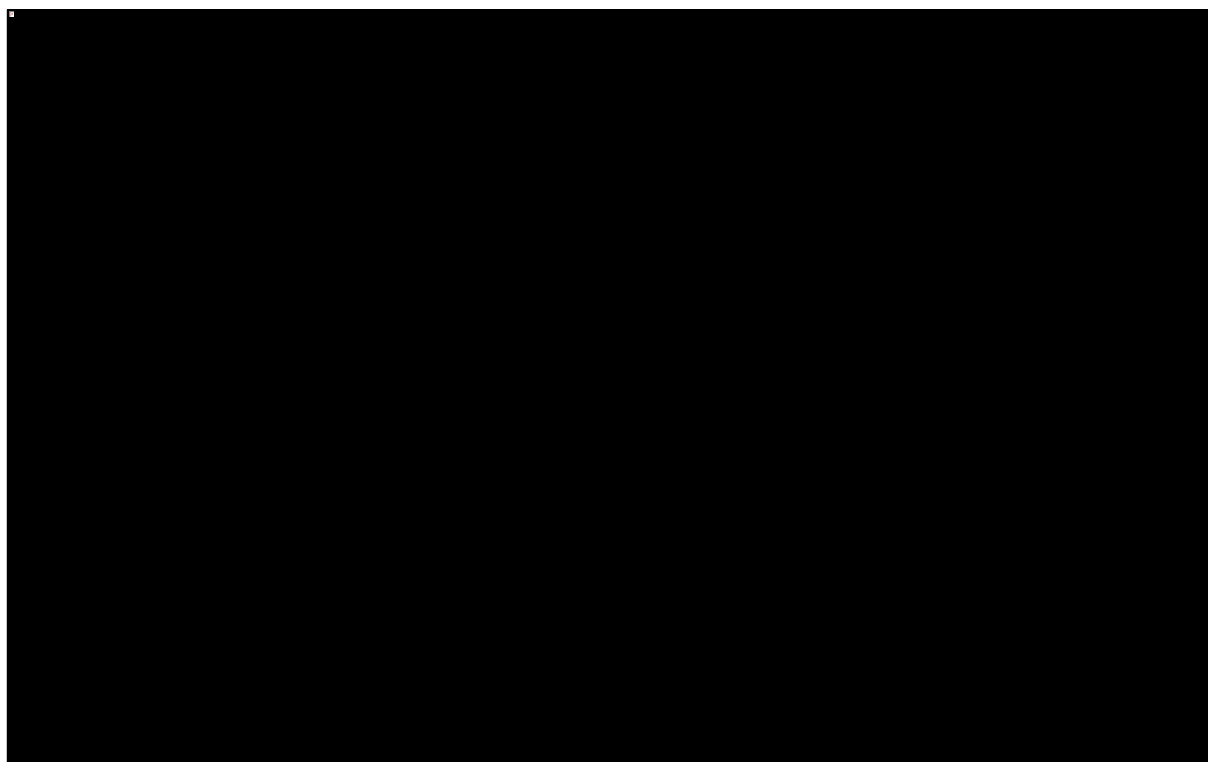
W celu oszacowania czasu do przerwania leczenia empagliflozyną w modelu do danych z badania *EMPEROR-Reduced* dotyczących tego punktu końcowego dopasowano wybrane modele parametryczne, podobnie jak miało to miejsce, np. w przypadku śmiertelności (zob. Rozdział 6.4, str. 43). Ostatecznie parametr skali wybranego modelu korygowano przy pomocy modelu regresji, który podobnie jak w przypadku modeli dla śmiertelności uwzględniał jako zmienne objaśniające stany zdrowia określone według KCCQ-CSS.

Po przerwaniu leczenia empagliflozyną założono, że pacjenci w dalszym ciągu będą otrzymywać SoC. W trakcie okresu po przerwaniu leczenia pacjenci doświadczają wystąpienia zdarzeń klinicznych, jakości życia (reprezentowanej przez użyteczności) oraz pozostałych aspektów modelowanych w ramach analizy, z częstością oraz innymi parametrami analogicznymi do pacjentów od początku modelu przydzielonych do ramienia SoC.

6.5.1 Dopasowanie krzywych parametrycznych

W trakcie obserwacji w badaniu [REDACTED] ([REDACTED]) pacjentów przerwało leczenie empagliflozyną. Krzywą Kaplana-Meiera dla tego punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 14. Czas do przerwania leczenia – krzywa Kaplana-Meiera.



W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów statystycznych oceniających jakość dopasowania modeli do danych pierwotnych z ramienia empagliflozyny.

Tabela 25. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – wartości kryteriów statystycznych dopasowania.

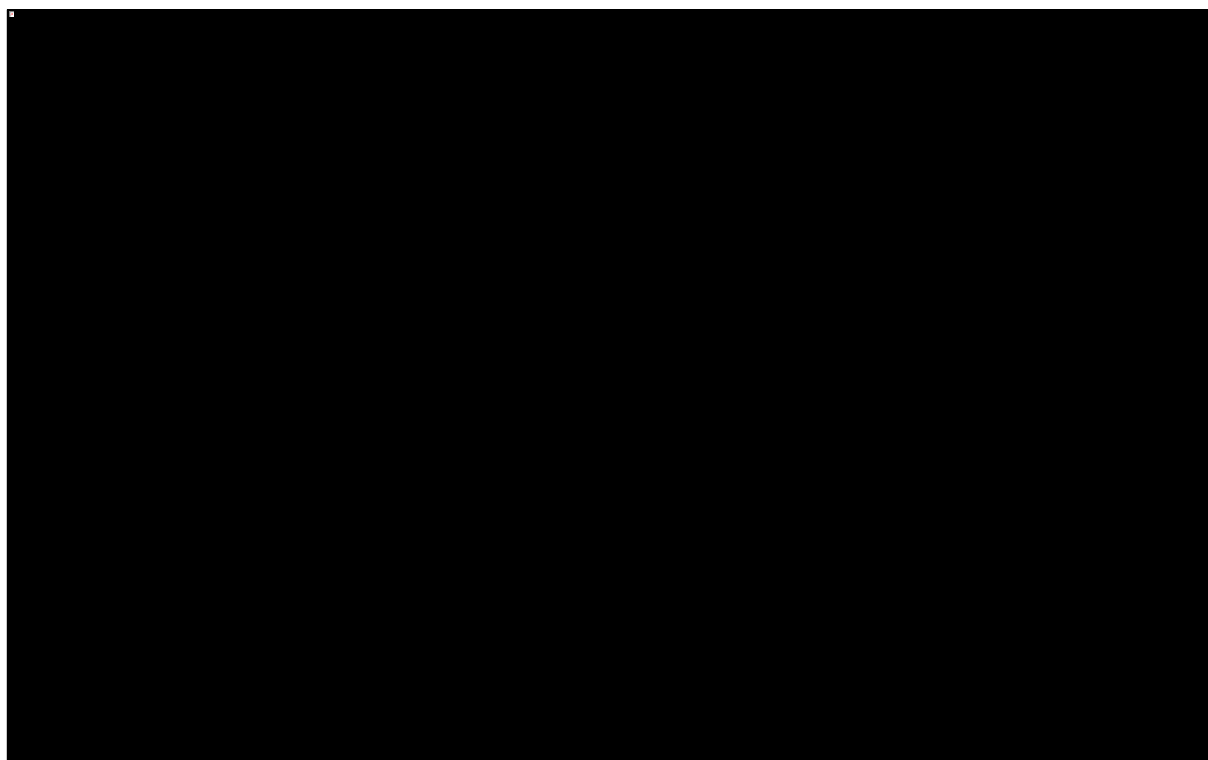
Model	AICC	Δ AICC ¹⁾	BIC	Δ BIC ¹⁾
Wykładniczy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Weibulla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-normalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-logistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uogólniony gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1) Różnica względem najlepiej dopasowanego modelu.

Na podstawie wartości kryteriów dopasowania natychmiast wykluczono modele log-normalny oraz Gompertza, uznając je za źle dopasowane do danych pierwotnych. Spośród pozostałych czterech modeli porównywalnym dopasowaniem wykazują się modele Weibulla oraz log-logistyczny, natomiast modele wykładniczy oraz uogólniony gamma został uznany za gorzej dopasowany (██████████) przez jedno z wykorzystanych kryteriów: kryterium Akaike w przypadku modelu wykładniczego oraz kryterium Bayesowskie w przypadku modelu uogólnionego gamma. Kryterium Bayesowskie przykłada wyższą wagę do liczby parametrów dopasowywanego modelu (model uogólniony gamma jest jedynym modelem 3-parametrowym, natomiast wykładniczy jedynym modelem 1-parametrowym), z czego wynikają też rozbieżności w ocenie tych dwóch modeli pomiędzy kryteriami.

Na kolejnym wykresie przedstawiono dopasowanie modeli do danych pierwotnych.

Wykres 15. Czas do przerwania leczenia – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych.



Jak można zobaczyć na powyższym wykresie, modele Gompertza, log-normalny, log-logistyczny i do pewnego stopnia również model Weibulla cechują się bardzo długimi „ogonami”, które biorąc pod uwagę, że dopasowanie dotyczy danych dotyczących czasu trwania leczenia, należy uznać za niewiarygodne. Potwierdza to również analiza przedstawionych w kolejnej tabeli średnich oraz maksymalnych prognoz czasu trwania leczenia dla poszczególnych modeli.

Tabela 26. Średni oraz maksymalny czas przeżycia na podstawie prognoz modeli parametrycznych.

Model	Ramię interwencji (Empagliflozyna + SoC)	
	Średni czas przeżycia	Max czas przeżycia ¹⁾
Wykładniczy	██████	██████
Weibulla	██████	██████
Gompertza	██	██
Log-normalny	██████	██████
Log-logistyczny	██	██████
Uogólniony gamma	██████	██████

1) Zdefiniowany jako 99% percentyl rozkładu dopasowanego modelu – czas, do którego dożywa wyłącznie 1% pacjentów.

b.d. – brak danych: dla części rozkładów parametrycznych niemożliwe było wyznaczenie średniego bądź maksymalnego czasu trwania leczenia ze względu na przekroczenie dopuszczalnych wartości

Na podstawie analizy prognoz długookresowych jedynymi wiarygodnymi prognozami są przedstawione przez modele wykładniczy oraz uogólniony gamma. Do analizy podstawowej biorąc pod uwagę zarówno ocenę dopasowania do danych, jak i wiarygodność prognoz długookresowych zdecydowano się ostatecznie wybrać **krzywą wykładniczą**. W ramach analizy wrażliwości testowano natomiast również modele Weibulla oraz uogólniony gamma.

6.5.2 Wpływ stanu zdrowotnego na ryzyko przerwania leczenia

Jak wspomniano wcześniej, podobnie jak miało to miejsce dla śmiertelności, również ryzyko przerwania leczenia empagliflozyną w modelu uzależniono od stanu zdrowotnego, zdefiniowanego w oparciu o kwartyle rozkładu KCCQ-CSS w badaniu *EMPEROR-Reduced*. Do analizy podstawowej wybrano model wykładniczy. Równanie przeżycia dla tego modelu jest następujące:

$$S(t) = e^{-\lambda t}$$

Kolejna tabela przedstawia współczynniki równania regresji dla parametru skali (λ).

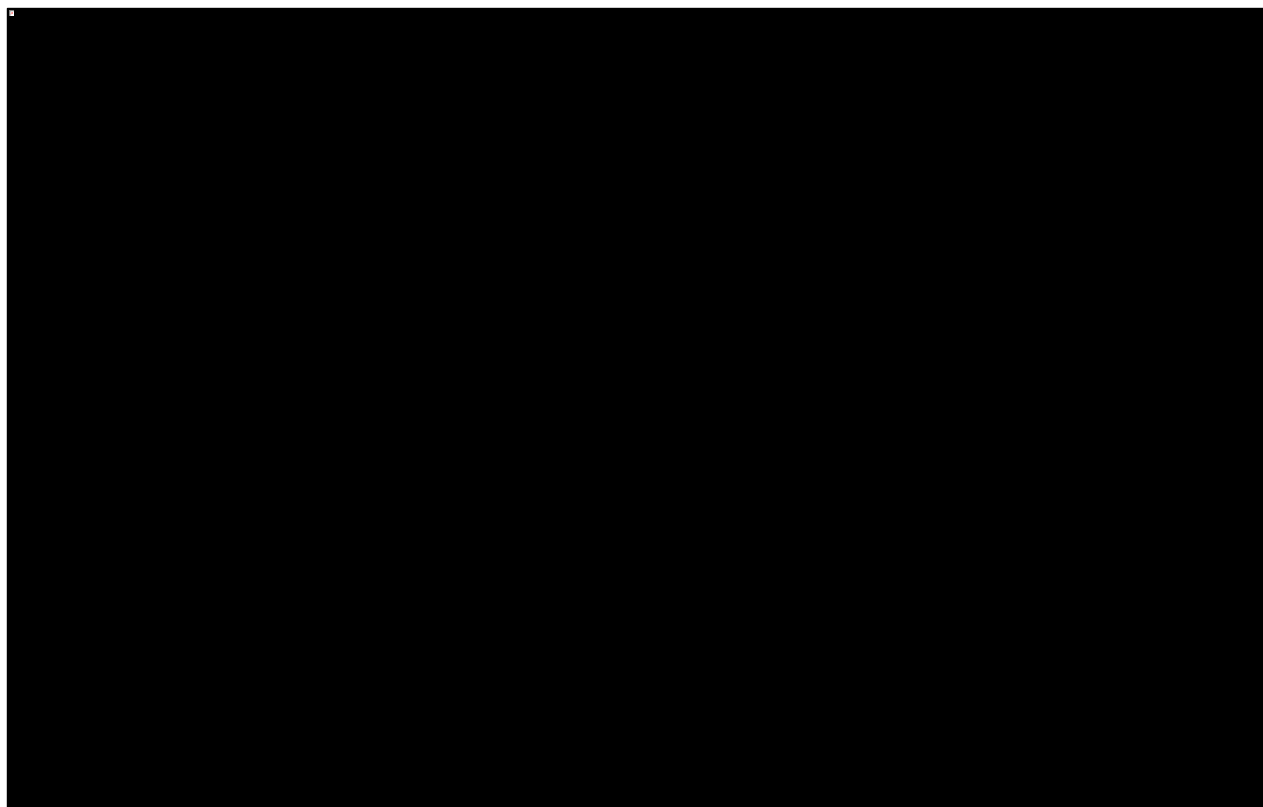
Tabela 27. Współczynniki ryzyka dla śmiertelności związanej ze zdarzeniami CV – populacja ITT badania *EMPEROR-Reduced*.

Zmienna objaśniająca	Oznaczenie parametru	Współczynnik (SE)	p-wartość
Wyraz wolny	λ_0	██████	<0,001
KCCQ-CSS: Kwartył 2 ¹⁾	$\lambda_1(s)$	██████	0,007
KCCQ-CSS: Kwartył 3 ¹⁾		██████	<0,001
KCCQ-CSS: Kwartył 4 ¹⁾		██████	<0,001

1) vs. KCCQ-CSS: Kwartył 1
SE – błąd standardowy

Ostateczne krzywe dotyczące przerwań leczenia ze względu na stan pacjenta wykorzystane w analizie podstawowej przedstawia poniższy wykres.

Wykres 16. Czas do przerwania leczenia – analiza podstawowa.



Współczynniki wyznaczone dla populacji ITT badania EMPEROR-Reduced wykorzystywano również w ramach analizy wrażliwości, w wariantach dla wyróżnionych podpopulacji.

6.6 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs, z ang. *Adverse Events*) dla ramion empagliflozyny + SoC i wyłącznie SoC wyznaczono w oparciu o analizę bezpieczeństwa w ramach badania *EMPEROR-Reduced*. Uwzględniono zdarzenia niepożądane, które zostały predefiniowane w protokole badania jako zdarzenia o szczególnym znaczeniu (AESI, z ang. *Adverse Events of Special Interest*).

W badaniu nie zaobserwowano znaczących różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy ramieniem ocenianej interwencji ([REDACTED]) a ramieniem kontrolnym ([REDACTED]).

Wszystkie zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu zgłoszone w badaniu zostały uwzględnione w analizie, niezależnie od ich stopnia nasilenia. Częstość występowania poszczególnych AEs w danym cyklu modelowano przy założeniu stałego ryzyka w czasie wyznaczonego na podstawie częstości ich występowania w badaniu, przeliczonej na 100 pacjento-lat leczenia.

Tabela 28. Zdarzenie niepożądane uwzględnione w modelu wraz z częstością występowania.

Zdarzenie niepożądane	Przypisany kod ICD-10	Empagliflozyna + SoC		SoC	
		Liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat	Miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia	Liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat	Miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia
Zakażenie dróg moczowych	N39	■	■	■	■
Grzybica narządów płciowych	B37	■	■	■	■
Ostra niewydolność nerek	N17	■	■	■	■
Uraz wątroby	S36	■	■	■	■
Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej	E86	■	■	■	■
Niedociśnienie	I95	■	■	■	■
Zdarzenie hipoglikemiczne	E16	■	■	■	■
Złamanie kości	S02-S90 ¹⁾	■	■	■	■

1) W zależności od umiejscowienia złamania.

Wystąpienie zdarzenia niepożądanego wiązało się w modelu z naliczeniem pacjentowi stosownego obniżenia użyteczności (zob. Rozdział 7.3, str. 79) oraz dodaniem kosztów wynikających z diagnostyki oraz leczenia AEs (zob. Rozdział 8.4, str. 86).

7 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym, zdefiniowanym na podstawie kwartyli wyników oceny KCCQ-CSS w badaniu *EMPEROR-Reduced* w modelu stanom zdrowotnym przypisano odpowiednie wartości użyteczności stanów zdrowia.

Dodatkowo w modelu uwzględniono również obniżenie użyteczności (*disutility*) związane z hospitalizacją będącą następstwem niewydolności serca, a także wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

7.1 Przegląd systematyczny użyteczności

7.1.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na przewlekłą niewydolność serca, wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

7.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* w pierwszej kolejności poszukiwano przeglądu systematycznego wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. Warunkiem wykorzystania zidentyfikowanego przeglądu systematycznego jako źródła danych o wartościach użyteczności są brak wątpliwości metodologicznych co do systematyczności wyszukiwania, aktualność (do 5 lat od momentu publikacji) oraz uwzględniania użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono **28 lipca 2021 r.** w bazie informacji medycznych *MEDLINE* (poprzez PubMed) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Zastosowano ograniczenia dotyczące daty publikacji (ograniczając publikacje do opublikowanych w ostatnich 5 latach) oraz rodzaju badania (poszukiwano wyłącznie przeglądów systematycznych). Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 29. Kryteria włączenia i wyłączenia przeglądu użyteczności dotyczącego użyteczności stanów zdrowia w CHF.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Populacja dorosłych chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Rodzaj badania Metoda pomiaru użyteczności	Przegląd systematyczny użyteczności zawierający użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu Ocena użyteczności dokonana z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D SF-6D, HUI, SF-6d, metoda SG lub TTO (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje) Do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne.	Inny rodzaj pomiaru niż określony w kryteriach włączenia
Punkt końcowy	Wartość użyteczności dla przynajmniej jednego z następujących stanów zdrowotnych: przewlekła niewydolność serca, niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową, stany ze względu na kategorii KCCQ-CSS	Wartości użyteczności dla stanów innych niż w kryteriach włączenia oraz niepowiązane z nimi.
Język	Język angielski lub polski	Inny niż język angielski lub polski
Data publikacji	Ostatnie 5 lat licząc od dnia wyszukiwania	Inna data niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	n.d.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej MEDLINE zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz metodę pomiaru użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

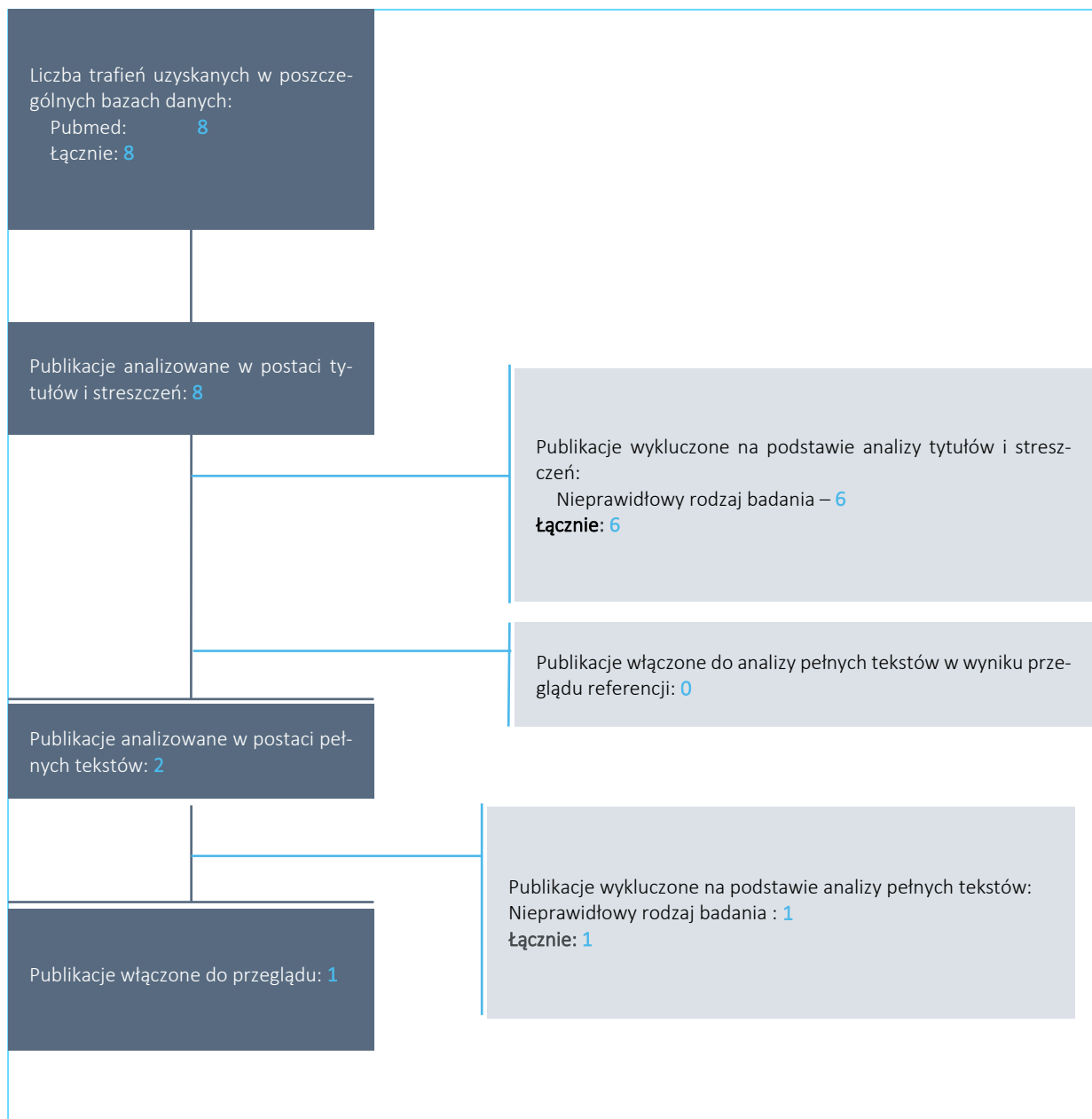
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed): przegląd systematyczny zawierający użyteczności związane z przebiegiem leczenia CHF.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	"heart failure"	226 593
#2	"utility scores"[tiab] OR "utility values"[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab] OR "time trade off"[tiab] OR "tto"[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "sg"[tiab]	28 508
#3	#1 AND #2 Filters: Systematic Review, in the last 5 years	8
Data wyszukiwania: 28.07.2021 r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **8 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 2 prace (*Blieden Betts 2018, Di Tanna 2021*).

Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania przeglądów badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem CHF.



Praca Blieden-Betts 2018 została wyłączona ze względu na nieprawidłowy rodzaj badania – na potrzeby pracy został wykonany systematyczny przegląd badań zawierających użyteczności dla stanów zdrowia związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego (CVD, z ang. *Cardio-Vascular Diseases*),

uwzględniający niewydolność serca („*heart failure*”) jednak autorzy zastosowali ograniczenie uwzględniając wyłącznie prace zawierające bezpośrednie porównanie metod pomiarów użyteczności dla stanów związanych z CVD, tym samym nie jest to kompletne opracowanie.

Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono wyłącznie publikację *Di Tanna 2021*, która spełniała wszystkie kryteria włączenia. W poniższej tabeli zestawiono użyteczności dla stanów zdrowia związanych z CHF z badania *Di Tanna 2021*.

Tabela 31. Zestawienie użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z CHF z *Di Tanna 2021*.

Źródło	Kraj	Rodzaj badania	Populacja / Interwencja	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności
<i>Andreae 2018</i>	Szwecja	Obserwacyjne	Pacjenci ambulatoryjni z HF, NYHA II-IV, z (n = 77) lub bez depresji (n = 109)	EQ-5D-3L	Brak depresji: 0,79 (SD 0,20) Depresja 0,62 (SD 0,20)
<i>Austin 2005</i>	Wielka Brytania	RCT	Pacjenci z CHF NYHA II lub III z LVEF ≤ 40%: Terapia standardowa (n = 100) Terapia eksperymentalna (n = 100)	EQ-5D-3L	Leczenie standardowe: 0,65 (95% CI 0,61-0,70) Leczenie eksperymentalne: 0,67 (95% CI 0,62-0,72)
<i>Berg 2015</i>	Szwecja	Obserwacyjne (SHFR)	Pacjenci z CHF (n = 5 334)	EQ-5D-3L (Szwecja, Wielka Brytania)	Szwecja: 0,828 (SD 0,135) Wielka Brytania: 0,696 (SD 0,302)
<i>Calvert 2005</i>	Międzynarodowe	RCT (CARE-HF)	Pacjenci z HF z dysfunkcją skurczową lewej komory i zaburzenia synchronizacji serca (n = 740)	EQ-5D-3L (Wielka Brytania)	0,60 (95% CI 0,58-0,62)
<i>Clark 2015</i>	Wielka Brytania	RCT	Pacjenci z CHF (n = 114)	EQ-5D-3L (Wielka Brytania)	0,52 (SD 0,26)
<i>Comin-Colet 2012</i>	Hiszpania	Obserwacyjne (VIDAIC)	Pacjenci z CHF z LVEF ≤ 40% (n = 400)	EQ-5D	0,74 (Bd. 0,22)
<i>Comin-Colet 2013</i>	Międzynarodowe	RCT (FAIR-HF)	Pacjenci z CHF: Placebo (n = 153) Terapia eksperymentalna (n = 298)	EQ-5D-3L	Placebo: 0,69 (SE 0,01) Terapia eksperymentalna: 0,68 (SE 0,01):
<i>De Rivas 2008</i>	Hiszpania	Obserwacyjne (INCA)	Pacjenci z CHF stabilni co najmniej 3 miesiące (n = 2161)	EQ-5D-3L (Hiszpania)	0,63 (95% CI 0,62-0,64)
<i>Delgado 2014</i>	Hiszpania	Obserwacyjne (NOESCARO)	Pacjenci z CHF (n = 369)	EQ-5D	0,7553 (SD 0,2739)
<i>Emin 2016</i>	Wielka Brytania	Obserwacyjne (UKCTA)	Pacjenci z zaawansowanym HF: Oceniani do HT (n = 194) Zakwalifikowani do HF w czasie terapii medycznej (n = 28) LVAD (n = 82) Po HT (n = 82)	EQ-5D	Oceniani do HT: 0,50 (SD 0,30) Zakwalifikowani do HF w czasie terapii medycznej: 0,44 (SD 0,27) LVAD: 0,58 (SD 0,26) Po HT: 0,74 (SD 0,27)

Źródło	Kraj	Rodzaj badania	Populacja / Interwencja	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności
<i>Eurich 2006</i>	Kanada, Stany Zjednoczone	Obserwacyjne	Pacjenci z HF z LVEF \leq 40% (ambulatoryjni)	EQ-5D-3L (Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)	Wielka Brytania: 0,66 (SD 0,26) Stany Zjednoczone : 0,74 (SD 0,17)
<i>Filippatos 2017</i>	Międzynarodowe (25 krajów)	RCT (SOCRATES-PRESE-RVED)	Pacjenci z CHF NYHA II-IV: Placebo (n = 89) Vericiguat 1,25 mg (n=96) Vericiguat 2,5 mg (n=94) Vericiguat 2,5-5 mg (n=74) Vericiguat 2,5-10 mg (n=68)	EQ-5D-3L (Stany Zjednoczone)	Placebo: 0,73 (SD 0,21) Vericiguat 1,25 mg: 0,71 (SD 0,20) Vericiguat 2,5 mg: 0,72 (SD 0,20) Vericiguat 2,5-5 mg: 0,71 (SD 0,21) Vericiguat 2,5-10 mg: 0,74 (SD 0,19)
<i>Herbert 2008</i>	Stany Zjednoczone	RCT	Pacjenci ze skurczową HF: Terapia standardowa (n=203) Terapia eksperymentalna (n = 203)	EQ-5D-3L	Terapia standardowa: 0,6651 Terapia eksperymentalna: 0,7080
<i>Iqbal 2010</i>	Wielka Brytania	Obserwacyjne	Pacjenci z CHF z dysfunkcją skurczową lewej komory w echokardiografii (n = 179)	EQ-5D-3L	0,57 (SEM 0,03)
<i>Jolly 2009</i>	Wielka Brytania	RCT (BRUM-CHF)	Pacjenci z CHF NYHA II z LVEF \leq 40% w ostatnich 24 miesiącach: Terapia standardowa (n = 85) Terapia eksperymentalna (n = 84)	EQ-5D-3L	Terapia standardowa: 0,696 (SD 0,26) Terapia eksperymentalna: 0,675 (SD 0,25)
<i>Kontodimopoulos 2011</i>	Grecja	Obserwacyjne	Pacjenci z CHF przyjęci na operację (planową lub pilną) (n = 251)	EQ-5D-3L (Wielka Brytania)	0,703 (SD 0,303)
<i>Kraai 2013</i>	Holandia	Obserwacyjne	Pacjenci z HF, NYHA I-IV (n = 100)	EQ-5D-3L (Wielka Brytania)	0,68 (SD 0,26)
<i>Kularatna 2017</i>	Australia	RCT	Pacjenci z CHF, z umiarkowanymi do ciężkich objawów HF, NYHA II-III (n = 280)	EQ-5D-3L (Australia)	0,71
<i>Li 2013</i>	Międzynarodowe	RCT (HF-ACTION)	Pacjenci z HF NYHA II-IV z LVEF \leq 35% (n = 288)	EQ-5D (Stany Zjednoczone)	0,808 (SD 0,141)
<i>Luo 2011</i>	Stany Zjednoczone	Obserwacyjne	Pacjenci z zastoinową HF (n = 377)	EQ-5D-3L (Stany Zjednoczone)	0,66
<i>Marti 2010</i>	Hiszpania	Obserwacyjne	Pacjenci z HF: NYHA II (n = 297) NYHA III/IV (n = 153)	EQ-5D-3L	NYHA II: 0,8407 (NR 0,1887) NYHA III/IV: 0,6624 (NR 0,2848)
<i>Marti 2011</i>	Hiszpania	Obserwacyjne	Pacjenci z HF: NYHA II (n = 272) NYHA III/IV (n = 58)	EQ-5D	NYHA II: 0,8058 (0,2048) NYHA III/IV: 0,6135 (0,3032)

Źródło	Kraj	Rodzaj badania	Populacja / Interwencja	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności
Patel 2012	Bd.	Obserwacyjne	Pacjenci z HF NYHA III/IV z LVEF \leq 30% (n =140)	EQ-5D	0,67 (0,19)
Peters 2014	Wielka Brytania	Obserwacyjne	Pacjenci z HF (n 137)	EQ-5D (Wielka Brytania)	0,64 (95% CI 0,59-0,69)
Pisa 2015	Niemcy	Obserwacyjne	Pacjenci z HF, NYHA II-IV, hospitalizowani w przeszłości z powodu HF, stabilni (n =100)	EQ-5D (EuroQoL)	0,51
Spertus 2005	Kanada, Stany Zjednoczone	Obserwacyjne	Pacjenci ambulatoryjni z HF, LVEF $<$ 0,40 (n =476)	EQ-5D-3L (Wielka Brytania)	Wyjściowo: 0,67 (SD 0,26)
Squire 2017	Wielka Brytania	Obserwacyjne (ASSESS)	Pacjenci z HF, NYHA II-IV, zdiagnozowani w ciągu ostatnich 12 miesięcy (n = 185)	EQ-5D-5L (Wielka Brytania)	0,60 (SD 0,25)
Sullivan 2006	Stany Zjednoczone	Obserwacyjne	Subpopulacja pacjentów z CHF (n = 284)	EQ-5D-3L (Stany Zjednoczone)	0,636
Trueman 2017	b.d.	RCT ((PARADIGMHF)	Pacjenci z HF ze zmniejszoną frakcją wyrzutową: NYHA I (n = 384) NYHA II (n = 5 829) NYHA III (n = 1 987) NYHA IV (n = 59)	EQ-5D-3L	NYHA I/II: 0,814 NYHA III/IV: 0,676
Viriato 2017	Międzynarodowe	Obserwacyjne	Pacjenci z CHF (n = 2 398)	EQ-5D	0,71 (Bd. 0,29)
Wootton 2009	Australia	RCT	Pacjenci z zastoinową HF: Terapia standardowa (n = 195) Terapia eksperymentalna (n = 214)	EQ-5D-3L	Terapia standardowa: 0,58 Terapia eksperymentalna: 0,59
Zanaboni 2013	Włochy	RCT (EVOLVO)	Pacjenci z CHF z ICD/CRT-D: Terapia standardowa (n = 91) Terapia eksperymentalna (n = 89)	EQ-5D (European EQ-net VAS set)	Terapia standardowa: 0,793 (SD 0,179) Terapia eksperymentalna: 0,737 (SD 0,234)
Zhang 2012	Stany Zjednoczone	Obserwacyjne (TRIAD)	Subpopulacja chorych na cukrzycę z zastoinową HF (n = 759)	EQ-5D-3L (Stany Zjednoczone)	0,72 (SD 0,21)
Zhu 2017	Chiny	Obserwacyjne	Pacjenci z HF wg NYHA (n = 150)	EQ-5D-5L	0,725
Zugck 2014	Niemcy	Obserwacyjne (INTENSIFY)	Pacjenci z HF (n = 1941)	EQ-5D	0,64 (SD 0,28)

Celem pracy *Di Tanna 2021* było wykonanie przeglądu systematycznego badań zawierających użyteczności dla stanów zdrowia związanych z niewydolnością serca do wykorzystania w analizach ekonomicznych. Autorzy przeprowadzili systematyczne wyszukiwanie w następujących bazach danych:

- MEDLINE,
- Embase,
- EconLit, and Centre for Reviews Dissemination York database (włączając *National Health Service Economics and Evaluation Database* oraz *Health Technology Assessment Database*)

Do opracowania strategii wyszukiwania wykorzystano źródła zidentyfikowane w brytyjskiej (*National Institute for Health and Care Excellence*), szkockiej (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) oraz kanadyjskiej (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) agencji HTA. Do przeglądu włączano artykuły opublikowane do czerwca 2019 roku. Poszukiwano pierwotnych badań, w których zostały opublikowane wartości użyteczności dla dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z niewydolnością serca (HF) niezależnie od leczenia lub stosowanej interwencji. Uwzględniona w ramach przeglądu populacja jest więc szersza od wnioskowanego wskazania, gdyż uwzględnia również pacjentów z brakiem redukcji frakcji wyrzutowej bądź jej nieokreślonym statusem. Nie odnotowano jednak znaczących różnic w wartościach użyteczności pomiędzy badaniami, w których uwzględniano pacjentów z HFrEF, a pacjentami z pozostałymi badaniami. Zastosowana strategia pozwalała również na uwzględnienie badań przeprowadzonych w szerszej populacji pacjentów, pod warunkiem, że odnotowano wartości użyteczności dla subpopulacji z HF wskazane przez populację ogółem lub opiekunów. Nie zastosowano ograniczeń do wielkości próby. Gdzie było możliwe oszacowano ($n \geq 100$) rozstęp międzykwartylowy (25 percentyl „Q1”, 75 percentyl „Q3”) dla wartości użyteczności. W celu przeszukania szarej literatury wykonano dodatkowe przeglądy abstraktów konferencyjnych opublikowanych między 2016 rokiem, a czerwcem 2019 roku oraz stron agencji HTA z Kanady (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), Wielkiej Brytanii (*National Institute for Health and Care Excellence*), Szkocji (*Scottish Medicines Consortium*) oraz *School of Health and Related Research Health Utilities Database*. Włączano wyłącznie publikacje w języku angielskim. Przeprowadzono też analizę referencji. Do przeglądu nie włączano badań farmakoekonomicznych, wniosków oceniających technologie medyczne, metaanaliz oraz przeglądów systematycznych, chyba że zostały w nich opublikowane dane *de novo*. Przeprowadzony przegląd systematyczny został zarejestrowany (numer: CRD42019134288) w *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) i wykonano zgodnie z wytycznymi *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) oraz *Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. W ramach przeglądu zidentyfikowano łącznie 161 publikacji (na podstawie 142 badań) raportujących wartości użyteczności dla stanów związanych z HF. W systematycznym przeglądzie literatury uwzględniono 52 badania, w których opublikowano wartości użyteczności związane z przewlekłą niewydolnością serca (CHF), w których wykorzystano kwestionariusz EQ-5D (3L lub 5L) – spośród nich ostatecznie 35 prac spełniło kryterium

uzgadniająca obliczoną na podstawie rozstępu międzykwartylowego dolną i górną granicę wartości użyteczności tj. 0,64-0,72.

7.1.3 Wyszukiwanie uzupełniające

W ramach systematycznego wyszukiwania użyteczności włączono przegląd użyteczności *Di Tanna 2021*. Autorzy publikacji *Di Tanna 2021* nie włączyli do przeglądu żadnej publikacji w której przedstawiono użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ. W związku z czym przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie uzupełniające mające na celu zidentyfikowanie publikacji zawierających użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w populacji chorych na CHF.

Systematyczne wyszukiwanie uzupełniające przeprowadzono **29 lipca 2021 r.** w bazie informacji medycznych *MEDLINE* w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Ze względu na konieczność przeprowadzenia uzupełniającego systematycznego wyszukiwania badań zawierających użyteczności, zastosowano szersze kryteria kwalifikacji niż w podstawowym przeglądzie systematycznym użyteczność dotyczące populacji i poszukiwanego punktu końcowego: poszukiwano badań zawierających użyteczności stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w populacji chorych z HF. Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Szczegółowy opis kryteriów włączenia do uzupełniającego systematycznego przeglądu użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli (*AOTMiT 2016*).

Tabela 32. Kryteria włączenia i wyłączenia do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w HF.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Populacja dorosłych chorych z niewydolnością serca	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Rodzaj badania Metoda pomiaru użyteczności	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D SF-6D lub HUI (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje) Do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne.	Inna metoda pomiaru niż określona w kryteriach włączenia
Punkt końcowy	Wartość użyteczności dla stanów ze względu na ocenę KCCQ	Wartości użyteczności dla stanów innych niż w kryteriach włączenia oraz niepowiązane z nimi.
Język	Język angielski lub polski	Inny niż język angielski i polski
Data publikacji	Nie zawężono wyszukiwani ze względu na datę publikacji	n.d.
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	n.d.

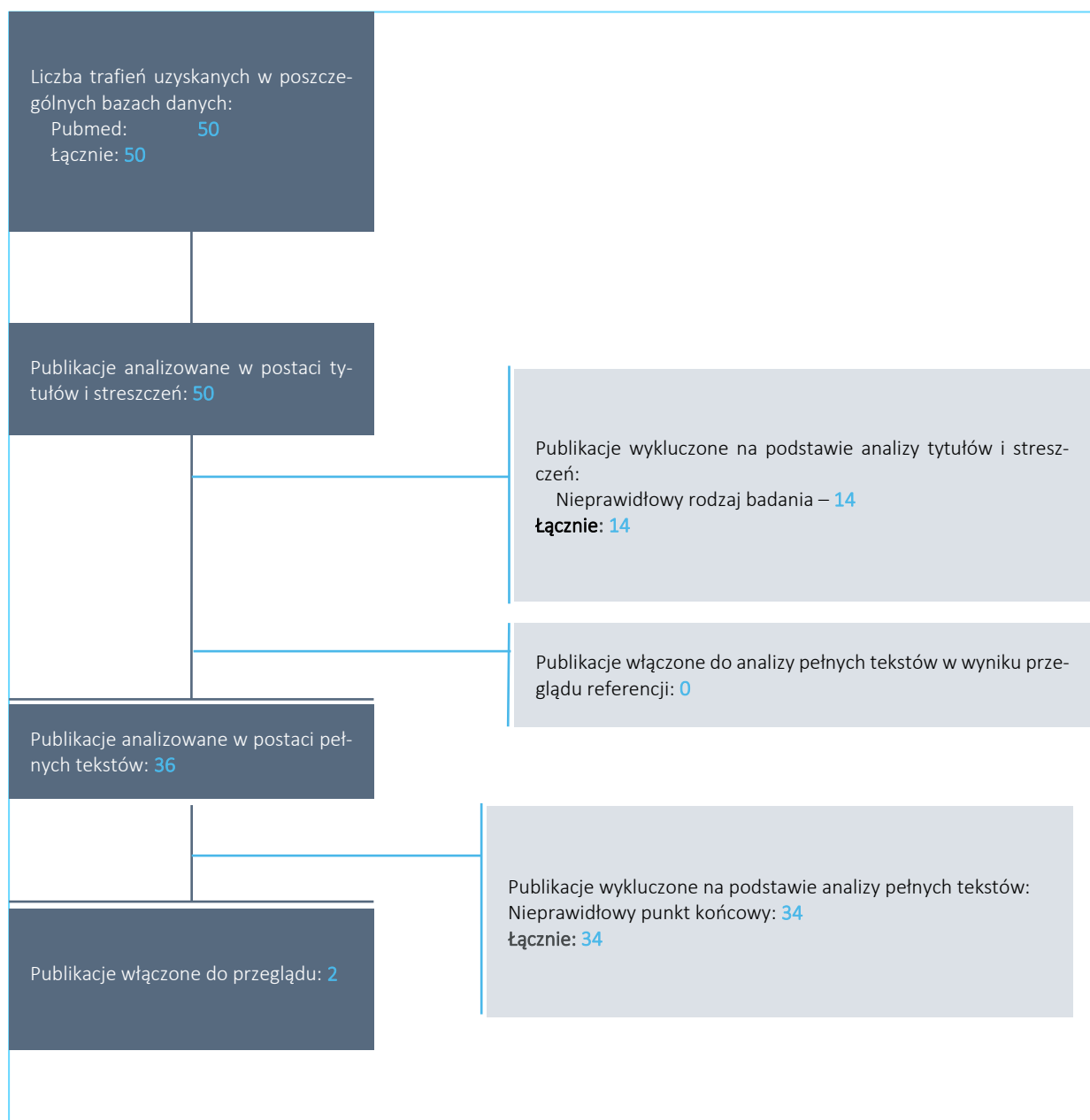
Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej *MEDLINE* zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe, metodę pomiaru użyteczności oraz poszukiwane punkty końcowe. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie *MEDLINE* (przez Pubmed): uzupełniający systematyczny przegląd dotyczący użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na kategorie KCCQ w HF.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	"heart failure"	226 775
#2	"utility scores"[tiab] OR "utility values"[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab] OR "time trade off"[tiab] OR "tto"[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "sg"[tiab]	28 516
	„Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire" OR KCCQ	606
#3	#1 AND #2 AND #3	50
Data wyszukiwania: 29.07.2021 r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **50 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 36 publikacji. Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 18. Diagram opisujący proces wyszukiwania do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w HF.



Ostatecznie do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w HF włączono dwa badania: *McEwan 2020* oraz *McEwan 2021*, których wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na wyjściową ocenę KCCQ w HF

Rodzaj publikacji	Populacja	Metodyka	Podane wartości użyteczności
McEwan 2020			
Badanie kosztów-efektywności dotyczące dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową: międzynarodowa analiza zdrowotno-ekonomiczna DAPA-HF (Wielka Brytania, Niemcy, Hiszpania)	Pacjenci z HF ze zmniejszoną frakcją wyrzutową $\leq 40\%$ (HFREF)	EQ-5D-5L/ EQ-5D-3L	KCCQ-TSS Q1: 0-57: 0,600 KCCQ-TSS Q2: 58-76: 0,705 KCCQ-TSS Q3: 77-91: 0,773 KCCQ-TSS Q4: 92-100: 0,833
McEwan 2021			
Badanie kosztów-efektywności dotyczące karboksymalzozy żelazowej w leczeniu chorych z niewydolnością serca z niedoborem żelaza z niedawnym epizodem ostrego HF. międzynarodowa analiza AFFIRM-AHF (Włochy, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone, Szwajcaria)	Dorośli chorzy, hospitalizowani z powodu AHF z LVEF $< 50\%$ oraz ze współistniejącym niedoborem żelaza (ferrytyna $< 100-299$ ng/dL i wysycenie transferryny)	EQ-5D-5L	KCCQ-CSS Q1: 0-24: 0,54 KCCQ-CSS Q2: 25-38: 0,65 KCCQ-CSS Q3: 39-53: 0,70 KCCQ-CSS Q4: 54-100: 0,83

Badanie *McEwan 2020* jest analizą kosztów efektywności oceniającą stosowanie dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii, Niemczech i Hiszpanii. Wartości użyteczności oszacowano *de novo* na podstawie analizy wyników kwestionariusza EQ-5D-5L uzyskanych od pacjentów w ramach badania klinicznego *DAPA-HF*. W badaniu wyróżniono stany zdrowotne związane z kwartylami KCCQ-TSS: 1-57 (Q1), 58-76 (Q2), 77-91 (Q3) oraz 92-100 (Q4). Natomiast praca *McEwan 2021* miała na celu ustalenie kosztów-efektywności stosowania karboksymalzozy żelazowej w leczeniu chorych z niewydolnością serca z niedoborem żelaza z niedawnym epizodem ostrego HF. Analizę jakości życia przeprowadzono na podstawie wyników badania klinicznego *AFFIRM-AHF*, w którym do oceny QoL wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-5L. Wartości użyteczności dla każdego stanu zdrowotnego związanego z KCCQ-CSS oszacowano jako średni wynik z uzyskanych wartości użyteczności od chorych w odpowiednim kwartalu KCCQ-CSS na początku badania. W badaniu wyróżniono wartości użyteczności związane z KCCQ-CSS odpowiadające następującym kwartylom: 1-24 (Q1), 25-38 (Q2), 39-53 (Q3) oraz 54-100 (Q4).

Oprócz niezgodności populacji w publikacji *McEwan 2021* z rozważaną w analizie populacją docelową, dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że definicja kwartyli znacznie odbiega od definicji kwartyli rozkładu wyników KCCQ-CSS w badaniu *EMPEROR-Reduced*, wykorzystywanych w modelu ekonomicznym. Pierwsze trzy kwartyli (Q1, Q2, Q3) zdefiniowane w publikacji wchodzą w zakres zdefiniowany dla pierwszego kwartyla badania *EMPEROR-Reduced* (0-54). Wykorzystanie wartości z tego badania w analizie

jest zatem niewskazane, zarówno ze względu na niezgodność populacji, jak i definicji stanów zdrowotnych.

Bardziej interesująca z perspektywy możliwości wykorzystania w analizie jest publikacja *McEwan 2020*, w której zarówno definicja populacji, jak i stanów zdrowotnych jest zbliżona do uwzględnionych w modelu. W badaniu tym wykorzystywano wprawdzie inny algorytm oceny QoL: KCCQ-TSS, który jednak „zawiera się” w ocenie według KCCQ-CSS (wyklucza on jedną z domen ocenianych podczas CSS). Potencjalnie w analizie można by wykorzystać zestaw użyteczności opisanych w tej publikacji, naiwnie przypisując wyznaczone wartości kwartyli do kwartyli, jak przedstawia to poniższa tabela.

Tabela 35. Zestaw użyteczności stanów zdrowia według *McEwan 2020*.

Stan zdrowotny zdefiniowany w modelu	Przypisany stan zdrowotny z publikacji <i>McEwan 2020</i>	Wartość użyteczności
KCCQ-CSS Q1: 0-54	KCCQ-TSS Q1: 0-57	0,600
KCCQ-CSS Q2: 55-74	KCCQ-TSS Q2: 58-76	0,705
KCCQ-CSS Q3: 75-89	KCCQ-TSS Q3: 77-91	0,773
KCCQ-CSS Q4: 90-100	KCCQ-TSS Q4: 92-100	0,833

7.2 Ocena jakości życia w badaniu *EMPEROR-Reduced*

Autorzy modelu globalnego przeprowadzili zbiorczą analizę (z ang. *pooled analysis*) danych z populacji ITT badania *EMPEROR-Reduced* dotyczących jakości życia związanej ze zdrowiem. W badaniu oceniano jakość życia przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-5L. Pacjentów proszono o jego wypełnienia na wizycie przy włączeniu do badania, w trakcie wizyt kontrolnych w 12, 32, 52, 100 i 148 tygodniu po randomizacji, a także po zakończeniu leczenia i podczas wizyty kontrolnej 30 dni po regularnym lub przedwczesnym zakończeniu okresu leczenia. Przeprowadzono mapowanie odpowiedzi pacjentów na kwestionariusz EQ-5D-5L na wyniki EQ-5D-3L, na podstawie których obliczono wartości użyteczności.

Na potrzeby adaptacji modelu globalnego do warunków polskich wykorzystano dostępność danych z poziomu pacjenta i stanom EQ-5D-3L przypisano wartości użyteczności korzystając z polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia wyznaczonego metodą TTO (z ang. *Time Trade-Off*) (*Golicki 2010*). Postępowanie takie jest nie tylko zgodne z polskimi wytycznymi dla analiz HTA (*AOTMiT 2016*), które zalecają wykorzystywanie wartości użyteczności zawierających preferencje społeczeństwa polskiego, ale stanowi, obok zgodności populacji w badaniu z wnioskowaną populacją docelową, jedną z głównych zalet zestawu użyteczności wyznaczonego w badaniu *EMPEROR-Reduced*.

Do danych dotyczących wartości użyteczności dopasowano liniowy model mieszany (LME, z ang. *Linear Mixed Model*), który obejmował następujące zmienne objaśniające:

- Czas od ostatniej hospitalizacji związanej z HF, według stratyfikacji: 0-1 miesięcy, 1-2 miesięcy, 2-4 miesiące i 4-12 miesięcy od zdarzenia oraz brak wcześniejszej hospitalizacji lub >12 miesięcy od ostatniego zdarzenia,
- Wystąpienie jednego z uwzględnionych zdarzeń niepożądanych w ostatnim miesiącu,
- Stan zdrowia określony według kwartyli KCCQ-CSS,
- Charakterystyki pacjenta: płeć, wiek (w stratyfikacji na dwie grupy według wieku granicznego 65 lat), przynależność do regionu geograficznego, niewydolność serca z przyczyn niedokrwien-nych.

Takie podejście umożliwiło oszacowanie wartości użyteczności na podstawie aktualnego poziomu zaawansowania pacjentów (według stanu KCCQ-CSS), czasu od ostatniej hospitalizacji oraz oszacowanie obniżenia użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Ostateczną wartość użyteczności dla danego stanu zdrowotnego wyznaczano z równania:

$$u(s) = \lambda_0 + \lambda_1(s) + \sum_{i=1}^5 x_i c_i$$

Gdzie λ_0 jest wyrazem wolnym, $\lambda_1(s)$ współczynnikiem korygującym dla danego stanu s (względem stanu KCCQ-CSS: Kwartyl 1, dla którego $\lambda_1(1) = 0$), x_i stanowi współczynnik korygujący związany z i -tą charakterystyką wyjściową kohorty (zob. Tabela 36, poniżej), natomiast c_i jest średnią wartością tej charakterystyki w kohorcie pacjentów (charakterystyki populacji omówiono w Tabeli 11, str. 36 w Rozdziale 6.1).

Współczynniki modelu użyteczności wyznaczonego na podstawie danych z badania *EMPEROR-Reduced* oraz polskiego zestawu użyteczności przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 36. Współczynniki ryzyka dla wartości użyteczności – populacja ITT badania *EMPEROR-Reduced*.

Zmienna objaśniająca	Oznaczenie parametru	Współczynnik (SE)
Wyraz wolny	λ_0	██████████
KCCQ-CSS: Kwartyl 2 ¹⁾		██████████
KCCQ-CSS: Kwartyl 3 ¹⁾	λ_1	██████████
KCCQ-CSS: Kwartyl 4 ¹⁾		██████████
Zmienne związane z charakterystyką wejściową kohorty		
Płeć: męska	x_1	██████████
Wiek ≥ 65 r.ż.	x_2	██████████
Standaryzowana wartość wejściowa EQ-5D	x_3	██████████
Region: Azja		██████████
Region: Ameryka Łacińska		██████████
Region: Ameryka Północna	x_4	██████████
Region: Inny		██████████
Niewydolność serca z przyczyn niedokrwiennych	x_5	██████████
Zmienne związane ze zdarzeniami klinicznymi		
<1 miesiąc od hospitalizacji		██████████
1-2 miesiące od hospitalizacji		██████████
2-4 miesiące od hospitalizacji	α_1	██████████
4-12 miesięcy od hospitalizacji		██████████
Zakażenie dróg moczowych		██████████
Grzybica narządów płciowych		██████████
Ostra niewydolność nerek		██████████
Uraz wątroby		██████████
Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej	α_2	██████████
Niedociśnienie		███
Zdarzenie hipoglikemiczne		██████████
Złamanie kości		██████████

1) Do modelu nie udało się włączyć wystąpienia niedociśnienia jako zmiennej objaśniającej

Wartości użyteczności stanów zdrowia obliczone na podstawie omówionego powyżej modelu przedstawia kolejna tabela.

Tabela 37. Użyteczności stanów zdrowia – wartości na podstawie modelu regresji.

Stan zdrowia	Użyteczność
KCCQ-CSS: Kwartyl 1	██████████

Stan zdrowia	Użyteczność
KCCQ-CSS: Kwartyl 2	■
KCCQ-CSS: Kwartyl 3	■
KCCQ-CSS: Kwartyl 4	■

Wyznaczone wartości użyteczności dla stanów (według kwartyli KCCQ-CSS) 2-4 znacznie przekraczają przeciętną wartość użyteczności dla populacji ogólnej Polski, równą 0,815 w przypadku grupy wiekowej 65-74 lat (Golicki 2015). Aby uniknąć zawyżenia jakości życia pacjentów, przeprowadzono korektę, polegającą na przyjęciu w stanie „KCCQ-CSS: Kwartyl 4”, w którym pacjenci doświadczają jedynie łagodnych i kontrolowanych terapią objawów niewydolności serca wartości użyteczności równej średniej w populacji ogólnej (0,815) i wyznaczeniu wartości w pozostałych stanach w oparciu o stosunek wartości pomiędzy stanem 4 a pozostałymi stanami. Ostateczne wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu przyjęte w analizie przedstawia Tabela 38.

Tabela 38. Użyteczności stanów zdrowia – wartości przyjęte w analizie podstawowej.

Stan zdrowia	Stosunek względem stanu „KCCQ-CSS: Kwartyl 4”	Użyteczność
KCCQ-CSS: Kwartyl 1	■	■
KCCQ-CSS: Kwartyl 2	■	■
KCCQ-CSS: Kwartyl 3	■	■
KCCQ-CSS: Kwartyl 4	n.d.	0,815

W ramach analizy wrażliwości testowano też scenariusz, w którym nie uwzględniono wspomnianej korekty, przyjmując użyteczności wyznaczone bezpośrednio przez model statystyczny (zob. Tabela 37).

Jak wykazała analiza statystyczna, wpływ hospitalizacji związanych z HF na jakość życia pacjentów jest odczuwalny nawet rok po hospitalizacji, przy czym największą różnicę względem użyteczności bazowej obserwuje się w okresie do 4 miesięcy od hospitalizacji. Na podstawie wyników modelu regresji obliczono łączne obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem HF w okresie do roku od jego wystąpienia, jako sumę obniżeń w poszczególnych miesiącach. Przeprowadzone obliczenia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 39. Obniżenie użyteczności po hospitalizacji – obliczenia na podstawie modelu statystycznego.

Okres	Czas trwania obniżenia	Obniżenie użyteczności
<1 miesiąc od hospitalizacji	1 miesiąc	■
1-2 miesiące od hospitalizacji	1 miesiąc	■
2-4 miesiące od hospitalizacji	2 miesiące	■
4-12 miesięcy od hospitalizacji	8 miesięcy	■
Łączne obniżenie użyteczności po konieczności hospitalizacji		■

Całkowite łączne obniżenie użyteczności w okresie do roku po konieczności hospitalizacji pacjenta z powodu HF oszacowano na ■.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej można również oszacować wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem mają częściej bardziej ostry i krótki przebieg, w ramach którego po opanowaniu danego zdarzenia, jakość życia pacjenta szybko wraca do poziomu sprzed wystąpienia zdarzenia. Kierując się tymi przesłankami, na etapie projektowania analizy statystycznej zdecydowano się, że model regresji będzie próbował ocenić wpływ wystąpienia AEs na jakość życia wyłącznie w okresie jednego miesiąca po wystąpieniu zdarzenia.

Dla zdarzeń niepożądanych dotyczących zakażenia dróg moczowych i ostrej niewydolności nerek wyznaczone w analizie regresji wartości obniżenia użyteczności są zdecydowanie niższe od wartości typowo spotykanych w literaturze (■), dodatkowo cechują się one błędami standardowymi oszacowania stanowiącymi nawet kilkukrotność wartości średniej – uznano to za wystarczające przesłanki do uznania oszacowania za niewiarygodne i wykluczenia wyników dla tych zdarzeń. W przypadku niedociśnienia, nie udało się go włączyć do modelu regresji i tym samym oszacować wpływu jego wystąpienia na jakość życia pacjenta. Wartość obniżenia użyteczności w okresie jednego miesiąca po wystąpieniu zdarzenia dla pozostałych AEs przedstawia kolejna tabela.

Tabela 40. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjenta.

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności
Grzybica narządów płciowych	■
Uraz wątroby	■
Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej	■
Zdarzenie hipoglikemiczne	■
Złamanie kości	■

7.3 Użyteczności przyjęte w modelu

Biorąc również pod uwagę wyniki przeglądu systematycznego (zob. Rozdział 7.1, str. 63) za najlepszy wybór do analizy podstawowej uznano użyteczności wyznaczone na podstawie analizy QoL w badaniu *EMPEROR-Reduced*. Do badania włączani byli pacjenci zgodni z definicją populacji docelowej, otrzymywali oni wnioskowaną interwencję (bądź placebo), a także z oczywistych powodów takie postępowanie zapewnia pełną zgodność ocenianych stanów w ramach oceny QoL, ze stanami uwzględnionymi w modelu.

Dla trzech zdarzeń niepożądanych: zakażenia dróg moczowych, ostrej niewydolności nerek oraz niedociśnienia nie udało się wyznaczyć wiarygodnych wartości obniżenia użyteczności w ramach analizy regresji danych z badania *EMPEROR-Reduced* (zob. Rozdział 7.2, str. 74). Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem tych trzech zdarzeń oszacowano na podstawie wartości publikowanych w literaturze. Do tego celu wykorzystano publikacje *Sullivan 2006* oraz *Sullivan 2016*. W przypadku ostrej niewydolności nerek przypisano wartość wyznaczoną dla nefropatii, natomiast niedociśnienia wartość odpowiadającą nadciśnieniu. Uznano takie postępowanie za uzasadnione, biorąc pod uwagę podobny przebieg kliniczny oraz prawdopodobny podobny wpływ na jakość życia pacjentów.

Wartości przyporządkowane poszczególnym stanom oraz związane z wystąpieniem zdarzeń klinicznych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 41. Wartości użyteczności stanów zdrowia oraz związane ze zdarzeniami klinicznymi przyjęte w analizie podstawowej.

Stan zdrowia/zdarzenie	Użyteczność
Użyteczności stanów zdrowia	
KCCQ-CSS: Kwartyl 1	■
KCCQ-CSS: Kwartyl 2	■
KCCQ-CSS: Kwartyl 3	■
KCCQ-CSS: Kwartyl 4	0,815
Zgon	0,000

Stan zdrowia/zdarzenie	Użyteczność
Obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniem klinicznym	
Hospitalizacja związana z CHF	■
Zakażenie dróg moczowych	-0,025 ¹⁾
Grzybica narządów płciowych	■
Ostra niewydolność nerek	-0,038 ¹⁾
Uraz wątroby	■
Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej	■
Niedociśnienie	-0,025 ¹⁾
Zdarzenie hipoglikemiczne	■
Złamanie kości	■

1) Wartość z literatury (Sullivan 2006, Sullivan 2016).

8 Analiza kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono równolegle z perspektyw podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Z punktu widzenia obu perspektyw uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem przewlekłej niewydolności serca, co jest zgodne z definicją tych perspektyw przedstawioną m.in. w wytycznych AOTMiT 2016.

Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz aktualnym rozporządzeniu Ministra Zdrowia (MZ 20/08/2021). Pomocniczo wykorzystano również z danych NFZ dotyczących całkowitej kwoty refundacji leków w 2020 roku (NFZ 14/06/2021). Koszty monitorowania stanu pacjenta w trakcie leczenia, a także średni koszt innych świadczeń związanych z niewydolnością serca bądź zidentyfikowanymi zdarzeniami niepożądanymi oparto o dane NFZ udostępniane w ramach portalu *statystyki.nfz.gov.pl* oraz wyceny świadczeń publikowane w rozporządzeniach Prezesa NFZ.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów szczegółowo omówiono w kolejnych podrozdziałach.

8.1 Koszty lekowe

W modelu założono, że w każdym cyklu pacjent otrzymuje standardowe leczenie obejmujące różne grupy terapeutyczne leków (np. inhibitory konwertazy angiotensyny [ARB] czy beta blokery [BB]).

Koszty SoC naliczono w obu ramionach modelu – zarówno wnioskowanej interwencji, jak i komparatora – co związane jest z faktem, że lek Jardiance® stanowi terapię dodaną (*add-on*) do optymalnego leczenia.

Koszty lekowe empagliflozyny naliczono w każdym cyklu od początku modelowania, aż do momentu przerwania leczenia przez pacjenta. Czas do przerwania leczenia oszacowano na podstawie krzywej parametrycznej dopasowanej do danych z badania *EMPEROR-Reduced* (zob. Rozdział 6.5, str. 57).

8.1.1 Empagliflozyna (produkt leczniczy Jardiance®)

Koszt jednostkowy opakowania leku Jardiance® oszacowano na podstawie danych otrzymanych od Wnioskodawcy. [REDACTED]

Tabela 42. [REDACTED]

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

W kolejnej tabeli podsumowano koszt jednostkowy opakowania Jardiance®, 28 tabl. a 10 mg w zależności od przyjętej perspektywy [REDACTED]

Tabela 43. Koszt jednostkowy Jardiance®, 28 tabl. a 10 mg przyjęty w analizie.

[REDACTED]	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie przyjęto dawkowanie zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Jardiance*) oraz dawkowaniem w badaniu *EMPEROR-Reduced*, tj. 10 mg (1 tabletka) leku Jardiance podawane raz dzien-

nie. Zgodnie z przyjętym dawkowaniem opakowanie jednostkowe wystarcza na 28 dni terapii empagliflozyną. Koszty refundacji leku Jardiance® naliczono w każdym cyklu przy uwzględnieniu proporcji pacjentów pozostających na leczeniu (zob. Rozdział 6.5, str. 57). Poniższa tabela podsumowuje miesięczny koszt leczenia z wykorzystaniem leku Jardiance®.

Tabela 44. Miesięczny koszt leczenia CHF empagliflozyną.

	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
██████████	████	████
██████████	████	████

8.1.2 Standardowe leczenie (SoC)

W skład standardowego leczenia przewlekłej niewydolności serca wchodzi różne grupy terapeutyczne leków (zob. *APD Jardiance 2021*). Do poszczególnych grup zalicza się czasami nawet kilkanaście substancji czynnych, które jednak nie wszystkie są zarówno refundowane w Polsce, jak i wskazane do stosowania w rozważanym problemie zdrowotnym. Do selekcji substancji na potrzeby dalszych obliczeń kosztowych wykorzystano w pierwszej kolejności opis postępowania z pacjentami z niewydolnością serca przedstawiony w Internie Szczeklika (*Szczekliki 2019*). W poniższej tabeli podsumowano wymienione do stosowania w ramach farmakoterapii leki o udokumentowanej skuteczności w leczeniu przewlekłej niewydolności serca wraz z zalecaną docelową dawką dzienną.

Tabela 45. Dawkowanie leków w przewlekłej niewydolności serca (*Szczekliki 2019*).

Substancja	Dzienna dawka docelowa
Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi)	
Enalapryl	40 mg
Kaptopryl	150 mg
Lizynopryl	40 mg
Ramipryl	10 mg
Trandolapryl	4 mg
Beta-blokery (BB)	
Bisoprolol	10 mg
Metoprolol	200 mg
Karwedilol	100 mg
Nebiwolol	10 mg

Substancja	Dzienna dawka docelowa
Blokery receptora angiotensynowego (ARB)	
Kandesartan	32 mg
Losartan	150 mg
Walsartan	320 mg
Antagoniści aldosteronu (MRA)	
Eplerenon	50 mg
Spironolakton	50 mg
Iwabradyna	
Iwabradyna	15 mg

Dla każdej grupy terapeutycznej zidentyfikowano przypisaną jej w ramach listy refundacji aptecznej (załącznik A1. do MZ 20/08/2021) grupę limitową. Na podstawie opublikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia danych dotyczących wielkości kwot refundacji za rok 2020 (NFZ 14/06/2021) z każdej grupy wyodrębniono preparaty, które:

- Zostały wymienione jako leki o potwierdzonej skuteczności i rekomendowane do stosowania u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (według Szczeklik 2019),
- Przekroczyły arbitralny próg odcięcia 3% całkowitej kwoty refundacji w danej grupie limitowej w 2020 roku.

Na podstawie udziałów w kwocie refundacji dla każdego leku wyznaczono wagę, którą wykorzystano do wyznaczenia średniego ważonego kosztu refundacji dla płatnika bądź płatnika i świadczeniobiorców (w zależności od perspektywy) za substancję przydzielone do odpowiadającej grupie terapeutycznej, grupie limitowej. Pełną listę odnalezionych preparatów, które wykorzystywano w analizie przedstawiono w Załączniku 17.3 (str. 147).

Kolejna tabela zawiera miesięczny koszt leczenia poszczególnymi kategoriami leków.

Tabela 46. Miesięczny koszt farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca.

Kategoria leków	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców
ACEi	125,68 zł	140,78 zł
BB	8,55 zł	23,72 zł
ARB	15,79 zł	33,85 zł
MRA	27,42 zł	56,59 zł

Kategoria leków	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców
Iwabradyna	7,50 zł	14,78 zł

ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny
 ARB – antagoniści receptora angiotensyny II
 ARNi – antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny
 BB – beta blokery
 MRA – blokery receptora aldosteronowego

Udziały pacjentów leczonych z wykorzystaniem poszczególnych grup terapeutycznych leków zaczerpnięto z charakterystyk kohorty badania *EMPEROR-Reduced* (zob. Tabela 11, str. 36). Uwzględniono dodatkowo fakt, że w Polsce w sytuacji obecnej brak jest refundowanych leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (ARNi), takich jak np. sakubitryl/walsartan (produkt leczniczy Entresto®) (MZ 20/08/2021). Były one natomiast stosowane u [REDAKT] pacjentów w badaniu (badanie *EMPEROR-Reduced* było badaniem wielośrodkowym, przeprowadzonym w wielu krajach, w tym również w krajach, w których stanowią one część standardowej terapii niewydolności serca). Na potrzeby analizy kosztów wyzerowano stosowanie leków z grupy ARNi, co jest zgodne z ich obecnym statusem refundacyjnym w Polsce.

W poniższej tabeli przedstawiono obliczenia prowadzące do kalkulacji cyklicznego (tj. miesięcznego) kosztu standardowej farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca.

Tabela 47. Miesięczny koszt optymalnego leczenia farmakologicznego CHF.

Kategoria leków	Koszt miesięczny (perspektywa płatnika)	Koszt miesięczny (perspektywa wspólna)	Odsetek pacjentów leczonych	Cykliczny koszt (perspektywa płatnika)	Cykliczny koszt (perspektywa wspólna)
ACEi	125,68 zł	140,78 zł	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
BB	8,55 zł	23,72 zł	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
ARB	15,79 zł	33,85 zł	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
MRA	27,42 zł	56,59 zł	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Iwabradyna	7,50 zł	14,78 zł	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Całkowity koszt standardowej farmakoterapii				[REDAKT]	[REDAKT]

Całkowity miesięczny koszt optymalnej farmakoterapii wyniósł [REDAKT] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDAKT] z perspektywy wspólnej płatnika oraz pacjentów. Koszt ten naliczano w każdym cyklu modelu, w obu ramionach, zarówno komparatora, jak i wnioskowanej interwencji.

8.2 Koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia

W trakcie przebiegu przewlekłej niewydolności serca, oprócz farmakoterapii istotną rolę odgrywa stałe monitorowanie stanu pacjenta, mające na celu wczesne identyfikowanie progresji choroby i odpowiednie reagowanie na pojawiające się problemy sercowo-naczyniowe bądź liczne współchorobowości, bezpośrednio lub pośrednio powiązane z niewydolnością serca (*Ponikowski 2016*).

W ramach kosztów diagnostyki oraz monitorowania leczenia w modelu uwzględniono wyłącznie koszty wizyt lekarskich – ma to na celu uniknięcie podwójnego naliczania kosztów w przypadku leczenia zdarzeń niepożądanych (zob. Rozdział 8.4, str. 86) oraz hospitalizacji (zob. Rozdział 8.3, str. 86).

Przyjęto założenie, że raz w miesiącu lekarz prowadzący będzie oceniał obecny stan pacjenta, natomiast dodatkowo pacjent będzie podlegał również ocenie przez lekarza specjalistę – kardiologa. Roczną częstotliwość wizyt w poradni kardiologicznej oszacowano na podstawie sprawozdania z działalności NFZ w 2020 roku (*UR 6/2021/IV*). Według danych NFZ w 2020 roku w ramach systemu opieki zdrowotnej udzielono 3 743 124 porad specjalistyczny dla 1 958 390 pacjentów w poradniach kardiologicznych. Średnio na jednego pacjenta przypada zatem 1,9 wizyty na rok.

Wizyty u lekarza pierwszego kontaktu są w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia finansowane w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) w sposób ryczałtowy, niezależny od liczby udzielonych świadczeń (stawka kapitacyjna). Z tego powodu przypisano im zerowy koszt dla płatnika, gdyż nie będą one w praktyce generowały dodatkowych kosztów. Koszt wizyty u lekarza specjalisty oszacowano natomiast na podstawie kosztu jednostkowego świadczenia „W12. Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu”, o wycenie jednostkowej 75,00 zł (*DGL 25/2020*).

Cykliczny koszt opieki zdrowotnej przedstawia poniższa tabela.

Tabela 48. Miesięczny koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia CHF.

Zasób opieki zdrowotnej	Przypisane świadczenie	Koszt jednostkowy	Miesięczne zapotrzebowanie	Koszt cykliczny
Wizyta lekarska	Wizyta w ramach POZ	0,00 zł	1,00	0,00 zł
Wizyta u lekarza specjalisty	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu	75,00 zł	0,16	11,95 zł
Całkowity koszt diagnostyki i monitorowania leczenia				11,95 zł

Średni cykliczny koszt diagnostyki i monitorowania oszacowano na 12 zł/miesiąc. Koszt ten był naliczany w każdym cyklu w modelu zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji, jak i komparatora.

8.3 Koszt hospitalizacji związanych z niewydolnością serca

Na podstawie danych z badania *EMPEROR-Reduced* wyznaczono miesięczną częstość występowania hospitalizacji związanych z niewydolnością serca (zob. Rozdział 6.3, str. 41). Każdej hospitalizacji przypisano jednostkowy koszt wystąpienia, oszacowany na podstawie średnich kosztów hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) powiązanych z niewydolnością serca.

W trakcie selekcji zidentyfikowano dwie grupy JGP silnie powiązane z niewydolnością serca:

- Grupę E53G „Niewydolność krążenia”,
- Grupę E52 „Zaawansowana niewydolność krążenia”.

Koszt pojedynczej hospitalizacji oszacowano jako średni koszt jednostki hospitalizacji, ważony przy pomocy liczby hospitalizacji powiązanych z kodem ICD-10 I.50 w 2020 roku (korzystając z portalu *statystyki.nfz.gov.pl*). Poniższa tabela przedstawia przeprowadzone obliczenia.

Tabela 49. Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca.

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Liczba hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 I.50	Udział	Średni koszt hospitalizacji
E53G Niewydolność krążenia	146 922	146 070	84%	4 018,92 zł
E52 Zaawansowana niewydolność krążenia	28 870	27 521	16%	7 448,05 zł
Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca				4 562,57 zł

Średni koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca oszacowano na 4 563 zł. Koszt ten był naliczany proporcjonalnie do liczby zdarzeń w każdym cyklu modelu (zob. Rozdział 6.3, str. 41).

8.4 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Każdemu z uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych przypisano koszt pojedynczego wystąpienia. Dla poszczególnych AEs koszt ten oszacowano na podstawie trzech parametrów: kosztu leczenia ambulatoryjnego, kosztu hospitalizacji oraz odsetka zdarzeń leczonych w warunkach szpitalnych.

Koszt leczenia ambulatoryjnego dla wszystkich zdarzeń oszacowano przy pomocy kosztu świadczenia „W12. Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu”, o wycenie jednostkowej 75,00 zł (*DGL 25/2020*). Koszt hospitalizacji oszacowano natomiast przypisując każdemu zdarzeniu odpowiednią Jednorodną Grupę Pacjentów (JGP), w ramach której rozliczono może zostać hospitalizacja związana z tym zdarzeniem.

Przypisanie to przeprowadzono poprzez wyszukanie w opublikowanych przez NFZ danych dotyczących refundacji świadczeń w ramach systemu JGP (poprzez portal *statystyki.nfz.gov.pl*) grup, w których rozliczano hospitalizację przypisaną do kodu ICD-10 danego zdarzenia. Dla większości AEs udało się odnaleźć odpowiednie grupy JGP (zob. Tabela 50, poniżej) – wyjątek stanowiły zdarzenia: grzybica narządów płciowych, uraz wątroby oraz niedociśnienie, dla których w przypisanych im grupach JGP hospitalizacje związane z odpowiadającym im kodem ICD-10 stanowiły mniej niż 5% całkowitych hospitalizacji w 2020 roku.

Tabela 50. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie.

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadający kod ICD-10	Przypisana Jednorodna Grupa Pacjentów	Liczba hospitalizacji w grupie w 2020 roku	Odsetek hospitalizacji odpowiadających wyróżnionemu kodowi ICD-10	Średni jednostkowy koszt hospitalizacji
Zakażenie dróg moczowych	N39	L07 Zakażenie nerek lub dróg moczowych	10 908	71%	1 662,61 zł
Grzybica narządów płciowych	B37	S60 Choroby zakaźne niewirusowe	12 231	5% ¹⁾	3 638,19 zł
Ostra niewydolność nerek	N17	L82 Ostra niewydolność nerek	34 196	99%	5 662,67 zł
Uraz wątroby	S36	G16 Ostre choroby wątroby	4 718	3%	4 099,28 zł
Zmniejszenie objętości wewnętrzznacyniowej	E86	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	7 014	38%	1 960,24 zł
Niedociśnienie	I95	E77 Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż.	13 149	5%	3 409,11 zł
Zdarzenie hipoglikemiczne	E16	K59 Cukrzyca z powikłaniami i inne stany hipoglikemiczne	11 507	12%	2 707,13 zł
Złamanie kości	S02-S90	T07 Leczenie zachowawcze urazów	40 660	59%	2 346,55 zł

1) Dotyczy kodu B99, który stanowi „niedokładne rozszerzenie” kodu B37 związanego z grzybicą narządów płciowych. W systemie nie odnaleziono grupy, w którym rozliczona byłaby hospitalizacja związana z kodem ICD-10 B37.

W analizie kosztów przyjęto upraszczające założenie, że połowa przypadków AEs będzie wymagała opieki szpitalnej, a w drugiej połowie przypadków wystarczy wyłącznie leczenie ambulatoryjne.

Ostateczny koszt pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego przedstawia kolejna tabela.

Tabela 51. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.

Zdarzenie niepożądane	Koszt opieki ambulatoryjnej	Koszt opieki szpitalnej	Odsetek pacjentów wymagających leczenia szpitalnego	Średni koszt leczenia zdarzenia niepożądanego
Zakażenie dróg moczowych	75,00 zł	1 662,61 zł	50%	868,81 zł
Grzybica narządów płciowych	75,00 zł	3 638,19 zł	50%	1 856,60 zł
Ostra niewydolność nerek	75,00 zł	5 662,67 zł	50%	2 868,84 zł
Uraz wątroby	75,00 zł	4 099,28 zł	50%	2 087,14 zł
Zmniejszenie objętości wewnątrzmaczyniowej	75,00 zł	1 960,24 zł	50%	1 017,62 zł
Niedociśnienie	75,00 zł	3 409,11 zł	50%	1 742,06 zł
Zdarzenie hipoglikemiczne	75,00 zł	2 707,13 zł	50%	1 391,07 zł
Złamanie kości	75,00 zł	2 346,55 zł	50%	1 210,78 zł

Wynikający z obliczonych kosztów jednostkowego wystąpienia oraz miesięcznych prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń.

Tabela 52. Oszacowany miesięczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Ramię modelu	Miesięczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych
Empagliflozyna	■
SoC	■

Powyższe koszty naliczono w każdym cyklu modelu, w którym pacjent pozostawał na leczeniu. Po przerwaniu leczenia empagliflozyną, pacjenci doświadczają AEs z częstotliwością analogiczną do ramienia placebo (SoC).

8.5 Koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi

Do oszacowania kosztu zgonu wywołanego zdarzeniami sercowo-naczyniowymi ponownie, jak miało to miejsce przy oszacowaniu kosztu hospitalizacji (zob. Rozdział 8.3, str. 86), posłużono się kosztami hospitalizacji związanej z niewydolnością serca. Przyjęto przy tym upraszczające założenie, że wszyscy pacjenci przed zgonem będą hospitalizowani.

Różnicą pomiędzy oszacowaniem kosztu hospitalizacji, a oszacowaniem kosztu zgonu było wykorzystanie do zważenia udziałów poszczególnych świadczeń zamiast liczby hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 I.50, liczby hospitalizacji zakończonych zgonem pacjenta.

Tabela 53. Koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi.

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Liczba hospitalizacji zakończonych zgonem pacjenta	Udział	Średni koszt hospitalizacji
E53G Niewydolność krążenia	146 922	17 314	64%	4 018,92 zł
E52 Zaawansowana niewydolność krążenia	28 870	9 759	36%	7 448,05 zł
Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca				5 255,02 zł

Średni koszt zgonu pacjenta związanego ze zdarzeniami CV oszacowano na 5 255 zł. Koszt ten był naliczany proporcjonalnie do liczby zdarzeń w każdym cyklu modelu (zob. Rozdział 6.4.2, str. 49).

9 Walidacja modelu

9.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Zwiększenie (redukcja) wartości użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 12 (str. 111).

9.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania empagliflozyny we wskazaniu leczenia przewlekłej niewydolności serca (Rozdział 4, str. 20). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 15, str. 132).

9.3 Walidacja zewnętrzna

Na potrzeby walidacji zewnętrznej prognoz modelu ekonomicznego przeprowadzono szybki przegląd bazy publikacji medycznych *MEDLINE* (poprzez *PubMed*) oraz przegląd zasobów internetowych w poszukiwaniu publikacji dotyczących badań obserwacyjnych bądź retrospektywnych analiz danych z rejestrów chorych z przewlekłą niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF). Wyniki z odnalezionych publikacji porównano z wynikami otrzymanymi w modelu ekonomicznym dla empagliflozyny oraz dla optymalnego leczenia standardowego. Dane przedstawiono w podziale na: zestawienie wyników do 3 lat z odnalezionymi zagranicznymi randomizowanymi badaniami klinicznymi (zob. Rozdział 9.3.1, str. 91), porównanie z danymi dla pacjentów z Polski w horyzoncie czasowym do 5 lat, udostępnianymi przez Ministerstwo Zdrowia (zob. Rozdział 9.3.2, str. 93), zestawienie z polskimi badaniami obserwacyjnymi, zawierającymi wyniki 1-roczonej obserwacji (zob. Rozdział 9.3.3, str. 94) oraz porównanie z długoterminowymi zagranicznymi publikacjami, w których uwzględniono wyniki 10-letniej obserwacji chorych (zob. Rozdział 9.3.4, str. 96).

9.3.1 Chorzy z HFrEF – badania RCT

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do walidacji dwie randomizowane próby kliniczne: *DAPA-HF* (publikacja główna: *McMurray 2019*), w której analizowano wyniki efektywności dapagliflozyny w porównaniu z SoC oraz *PARADIGM-HF* (publikacja główna: *McMurray 2014*), gdzie oceniano efektywność sakubitrylu i walsartanu w porównaniu z enalaprylem stosowanym w ramach SoC. Wyniki z wymienionych prób klinicznych porównano z danymi oszacowanymi w modelu ekonomicznym oraz wynikami badania RCT *EMPEROR-Reduced*. Szczegóły dotyczące charakterystyki badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 54. Opis badań RCT włączonych do walidacji zewnętrznej.

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Średnia wieku (SD)	Opis badania	Dane dostępne do walidacji
<i>DAPA-HF</i>	chorzy z HFrEF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dapagliflozyna: 2 373 ▪ SoC: 2 371 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dapagliflozyna: 66,2 (11,0) ▪ SoC: 66,5 (10,8) 	badanie RCT oceniające efektywność dapagliflozyny w połączeniu z SoC w porównaniu z placebo + SoC w leczeniu chorych z HFrEF	skumulowane prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (model Kaplana-Meiera) oraz prawdopodobieństwo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Średnia wieku (SD)	Opis badania	Dane dostępne do walidacji
<i>PARADIGM-HF</i>	chorzy z HFrEF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sakubitryl/walsartan: ▪ enalapryl: 4 212 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sakubitryl/walsartan: ▪ enalapryl: 63,8 (11,3) 	badanie RCT oceniające efektywność sakubitrylu i walsartanu w porównaniu z enalaprylem w leczeniu chorych z HFrEF	skumulowane prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (model Kaplana-Meiera) oraz prawdopodobieństwo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
<i>EMPEROR-Reduced</i>	chorzy z HFrEF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: ▪ SoC: 1 867 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: ▪ SoC: 66,5 (11,2) 	badanie RCT oceniające efektywność empagliflozyny w połączeniu z SoC w porównaniu z placebo + SoC w leczeniu chorych z HFrEF	skumulowane prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (model Kaplana-Meiera) oraz prawdopodobieństwo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

W uwzględnionych próbach klinicznych populacja włączona do badania zasadniczo pokrywa się z populacją docelową niniejszej analizy – wszystkie badania obejmowały populację chorych z HFrEF. Średnia wieku włączonych pacjentów była zbliżona: 63,8 lat w *PARADIGM-HF* oraz 66,5 lat w *DAPA-HF* i *EMPEROR-Reduced*. Każda z prób charakteryzowała się wysoką liczebnością włączonej populacji.

W kolejnej tabeli (Tabela 55) zamieszczono zestawienie wyników analizy przeżycia w modelu ekonomicznym z wynikami w ramieniu SoC dla RCT *DAPA-HF* i *PARADIGM-HF* oraz próby *EMPEROR-Reduced*.

Tabela 55. Porównanie oceny przeżycia całkowitego i skumulowanego prawdopodobieństwa zgonu CV u chorych z HFrEF leczonych SoC.

	Model ekonomiczny	<i>DAPA-HF</i>	<i>PARADIGM-HF</i>	<i>EMPEROR-Reduced</i>
prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego				
1-rocze	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 90,9% ▪ SoC: 90,2% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dapagliflozyna: 92,9%^* ▪ SoC: 91,1%^* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sakubitryl/walsartan: 93,2%^* ▪ enalapryl: 91,7%^* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 91%^* ▪ SoC: 90,3%^*
2-letnie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 80,9% ▪ SoC: 79,6% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dapagliflozyna: 85,2%^* ▪ SoC: 82,7%^* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sakubitryl/walsartan: 83,4%^* ▪ enalapryl: 83,7%^* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 80,0%^* ▪ SoC: 79,8%^*
3-letnie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 71,2% ▪ SoC: 69,4% 	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sakubitryl/walsartan: 79,7%^* ▪ enalapryl: 74,6%^* 	bd.
skumulowane prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych				
1-rocze	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 6,9% ▪ SoC: 7,6% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dapagliflozyna: 6,0%^ ▪ SoC: 7,2%^ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sakubitryl/walsartan: 5,7% ▪ enalapryl: 7,4%^ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 7,0%^ ▪ SoC: 7,6%^
2-letnie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 14,2% ▪ SoC: 15,4% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dapagliflozyna: 12,4%^ ▪ SoC: 14,6%^ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sakubitryl/walsartan: 11,1% ▪ enalapryl: 13,9%^ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 15,2%^ ▪ SoC: 15,3%^

	Model ekonomiczny	DAPA-HF	PARADIGM-HF	EMPEROR-Reduced
3-letnie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 21,1% ▪ SoC: 22,7% 	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sakubitryl/walsartan: 16,2% ▪ enalapryl: 20,0%^ 	bd.

^ dane odczytane z wykresu;

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Odsetki dla obu punktów końcowych w 1. oraz 2. roku, zarówno w ramionach ocenianych produktów leczniczych jak i ich komparatorów nie różniły się znacząco.

Dane dla 3-letniego prawdopodobieństwa przeżycia oraz skumulowanego prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych odnaleziono tylko w próbie PARADIGM-HF. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oszacowane w modelu ekonomicznym było niższe w porównaniu do danych z PARADIGM-HF, w konsekwencji odsetki dotyczące skumulowanego prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn CV były wyższe według danych z modelu w porównaniu do wyników z próby RCT. Różnice te nie były jednak znaczące, w związku z czym wyniki modelu uznano za pozytywnie zwalidowane.

9.3.2 Mapa potrzeb zdrowotnych (dane MZ)

W następnym kroku dane z modelu zestawiono z udostępnioną przez MZ mapą potrzeb zdrowotnych, dostępną na portalu analizy.mz.gov.pl. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Dane dla polskich pacjentów z niewydolnością serca – mapy potrzeb zdrowotnych.

Populacja	Liczba pacjentów	Średnia wieku	Opis badania	Dane dostępne do walidacji
chorzy z HF ¹⁾	2 240 531	zakres: 18-> 80	mapy potrzeb zdrowotnych, dane udostępnione przez MZ ²⁾	ocena prawdopodobieństwa przeżycia względnego: 1-letniego, 3-letniego, 5-letniego (estymator Kaplana-Meiera)

1) Z uwagi na brak szczegółowych danych dla poszukiwanej populacji przedstawiono wyniki w populacji ogólnej chorych z niewydolnością serca.

2) Dostępne on-line pod adresem: <http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/niewydolnoscserca>.

Uwzględnione w walidacji dane z map potrzeb zdrowotnych dotyczą zarejestrowanych chorych z niewydolnością serca (HF), zatem jest to populacja szersza niż populacja docelowa, z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFREF). Zakres wieku chorych to 18-> 80 lat. Dane na portalu przedstawione są w populacji ogólnej (bez podziału na grupy wiekowe) oraz względem grup wiekowych: 0-17, 18-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 oraz ≥ 80. W tabeli poniżej (Tabela 57) zamieszczono dane dla pacjentów w populacji ogólnej oraz w podgrupach wiekowych 60-69 lat i 70-79 lat.

Tabela 57. Porównanie oceny przeżycia u chorych z HFrEF (model ekonomiczny) oraz chorych z HF (dane MZ).

	Model ekonomiczny	Dane MZ
1-roczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 90,9% ▪ SoC: 90,2% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: 85,1% ▪ 60-69 lat: 90,0% ▪ 70-79 lat: 87,8%
2-letnie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 80,9% ▪ SoC: 79,6% 	bd.
3-letnie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 71,2% ▪ SoC: 69,4% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: 71,4% ▪ 60-69 lat: 81,0% ▪ 70-79 lat: 75,6%
5-letnie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 53,7% ▪ SoC: 51,7% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: 59,4% ▪ 60-69 lat: 73,0% ▪ 70-79 lat: 64,2%

Wyniki otrzymane w modelu ekonomicznym w 1. roku oceny przeżycia różnią się w porównaniu do danych MZ wśród chorych bez uwzględnienia podziału na grupy wiekowe o około 5 punktów procentowych, natomiast w porównaniu do danych MZ w podgrupach 60-69 lat i 70-79 lat wyniki otrzymane w modelu są podobne.

Wynik oceny długoterminowej (5-letnie OS) otrzymany w modelu różni się znacząco od danych MZ – prawdopodobieństwo przeżycia chorych według prognoz modelu ekonomicznego jest istotnie niższe. Różnice te są szczególnie widoczne w porównaniu z wynikami w podgrupach 60-69 lat i 70-79 lat.

Warto jednak zwrócić uwagę, że dane pozyskane z portalu *analizy.mz.gov.pl* dotyczą szerszej populacji – chorych z niewydolnością serca (HF). Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) charakteryzuje się gorszymi rokowaniami. Śmiertelność w populacji chorych z niewydolnością serca niezależnie od etiologii wynosi ok. 10% rocznie, a w populacji chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory roczna śmiertelność szacowana jest na 10-15% (zob. *APD Jardiance 2021*). Biorąc pod uwagę ten fakt przyjęto, że wyniki modelu są poprawnie zwalidowane.

9.3.3 Chorzy z HFrEF – publikacje dotyczące pacjentów leczonych w Polsce

Następnie skupiono się na odnalezionych dokumentach, zawierających dane dotyczące leczenia pacjentów w Polsce. Do walidacji włączono dwie z 10 odnalezionych publikacji: *Lelonek 2021* i *Ozierański 2016*. Szczegóły dotyczące włączonych dokumentów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 58).

Tabela 58. Opis badań dotyczących pacjentów w Polsce, włączonych do walidacji zewnętrznej.

Publikacja	Populacja	Liczba pacjentów	Średnia wieku	Opis badania	Dane dostępne do walidacji
<i>Lelonek 2021</i>	chorzy z HFrEF	89	mediana: 62 (56-68)	badanie obserwacyjne, oceniające efektywność sakubitrylu i walsartanu w leczeniu HFrEF	ocena 1-rocznego prawdopodobieństwa przeżycia (model Kaplana-Meiera)
<i>Ozierański 2016</i>	chorzy z HFrEF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 65 lat: 499 ▪ 65-74 lat: 214 	-	rejestr profilu klinicznego i rocznych wyników leczenia pacjentów w wieku ≥65 lat w porównaniu z młodszymi pacjentami <65 lat, hospitalizowanymi z powodu dekompensacji HF	ocena 1-rocznego prawdopodobieństwa przeżycia (model Kaplana-Meiera)

W publikacji *Lelonek 2021* przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego, dotyczącego efektywności leczenia sakubitrylem i walsartanem chorych z HFrEF (powstałej z powodu choroby niedokrwiennej serca lub z przyczyny innej niż choroba niedokrwienność). Natomiast publikacja *Ozierański 2016* zawierała rejestr profilu klinicznego i rocznych wyników leczenia pacjentów z HFrEF, którzy byli poddani hospitalizacji w wyniku dekompensacji niewydolności serca. Do badania *Lelonek 2021* włączono niewielką populację pacjentów (89 chorych), mediana wieku wynosiła 62 lata. W publikacji *Ozierański 2016* przedstawiono wyniki dla większej populacji w porównaniu do *Lelonek 2021* (713 pacjentów), i zaprezentowano je względem grupy wiekowej, odpowiednio: < 65 lat, 65-74 lat, ≥ 65 lat oraz ≥ 75 lat. Na potrzeby analizy przedstawiono wyniki dla dwóch przedziałów wiekowych: ≥ 65 lat oraz 65-74 lat. Szczegóły w tabeli poniżej (Tabela 59).

Tabela 59. Porównanie oceny przeżycia u chorych z HFrEF leczonych w Polsce.

	Model ekonomiczny	<i>Lelonek 2021</i>	<i>Ozierański 2016</i>
1-roczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 90,9% ▪ SoC: 90,2% 	91,1%*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 65 lat: 82,7%^ ▪ 65-74 lat: 85,9%^

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu.

Wynik 1-rocznego prawdopodobieństwa przeżycia chorych z HFrEF oszacowany w modelu był niemal równy ocenie z *Lelonek 2021* (w przypadku empagliflozyny różnica wynosiła 0,2 punktu procentowego). natomiast w porównaniu z danymi z dokumentu *Ozierański 2016* wynik uzyskany przy użyciu modelu był wyższy o około 7 punktów procentowych w porównaniu z grupą chorych w wieku co najmniej 65 lat oraz wyższy o około 4 punkty procentowe w zestawieniu z pacjentami w przedziale wiekowym 65-74 lat. Wynik ten pozwala uznać, że wyniki modelu są poprawnie zwalidowane.

9.3.4 Chorzy z HFrEF – dane dla innych krajów

W wyniku wyszukiwania odnaleziono i włączono do walidacji 2 z 21 odnalezionych publikacji, zawierające wyniki oceny długoterminowej stanu zdrowia pacjentów z HFrEF: *Fröhlich 2019* i *Rusinaru 2014*. Szczegółową charakterystykę tych dokumentów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 60).

Tabela 60. Opis badań zawierających ocenę długoterminową, włączonych do walidacji zewnętrznej.

Publikacja	Populacja	Liczba pacjentów	Średnia wieku	Opis badania	Dane dostępne do walidacji
<i>Fröhlich 2019</i>	chorzy z HFrEF ¹⁾	7 080	66,6 (SD: 12,6)	ocena epidemiologii HF i wyników długoterminowych dla chorych z HF ¹ na podstawie danych z rejestrów klinicznych prowadzonych w latach 1995-2005 oraz 2006-2015	ocena długoterminowa prawdopodobieństwa zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (model Kaplana-Meiera)
<i>Rusinaru 2014</i>	chorzy z HFrEF ²⁾	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy z CAD: 106 ▪ chorzy bez CAD: 165 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy z CAD: 72,2 (SD: 12,2) ▪ chorzy bez CAD: 69,8 (SD: 14,1) 	rejestr mający na celu ocenę długoterminową stanu pacjentów po hospitalizacji z powodu niewydolności serca	ocena długoterminowa prawdopodobieństwa zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (model Kaplana-Meiera)

1) Autorzy przedstawili wyniki w populacji ogólnej HF oraz w podgrupach HFrEF, HFmrEF i HFpEF; na potrzeby analizy w raporcie uwzględniono dane dla podgrupy z HFrEF.

2) W publikacji przedstawiono wyniki w populacji chorych z HFrEF i HFpEF, w podziale na podgrupy pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową (CAD, z ang. *coronary artery disease*) oraz bez choroby wieńcowej; na potrzeby analizy w raporcie uwzględniono dane dla chorych z HFrEF w podgrupie z CAD i bez CAD.

W publikacji *Fröhlich 2019* odnaleziono ocenę epidemiologii niewydolności serca oraz stanu pacjentów z potwierdzonym HF (w tym HFrEF) w horyzoncie 10-letnim, przeprowadzoną na podstawie danych z rejestrów klinicznych prowadzonych w krajach europejskich (Norwegia, Niemcy, Wielka Brytania) w latach 1995-2005 oraz 2006-2015. Publikacja *Rusinaru 2014* zawierała dane dotyczące rejestru oceny długoterminowej stanu pacjentów po hospitalizacji z powodu niewydolności serca (w tym HFrEF), uwzględniając jako przyczynę niewydolności chorobę wieńcową lub przyczynę inną niż choroba wieńcowa. Szczegółowe wyniki przedstawia kolejna tabela (Tabela 61)

Tabela 61. Porównanie oceny przeżycia całkowitego i skumulowanego prawdopodobieństwa zgonu CV u chorych z HFrEF w ocenie długoterminowej.

	Model ekonomiczny	<i>Fröhlich 2019</i>	<i>Rusinaru 2014</i>
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego			
▪ 1-roczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 90,9% ▪ SoC: 90,2% 	▪ 92,4%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy z CAD: 71,1%^ ▪ chorzy bez CAD: 84,6%^
▪ 2-letnie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ empagliflozyna: 80,9% ▪ SoC: 79,6% 	▪ 85,8%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy z CAD: 60,9%^ ▪ chorzy bez CAD: 73,5%^

	Model ekonomiczny	Fröhlich 2019	Rusinaru 2014
▪ 3-letnie	▪ empagliflozyna: 71,2% ▪ SoC: 69,4%	▪ 78,73%	▪ chorzy z CAD: 53,6%^ ▪ chorzy bez CAD: 65,1%^
▪ 4-letnie	▪ empagliflozyna: 62,1% ▪ SoC: 60,1%	▪ 71,9%	▪ chorzy z CAD: 49,0%^ ▪ chorzy bez CAD: 58,3%^
▪ 5-letnie	▪ empagliflozyna: 53,7% ▪ SoC: 51,7%	▪ 65,1%	▪ chorzy z CAD: 42,4%^ ▪ chorzy bez CAD: 53,1%^
▪ 10-letnie	▪ empagliflozyna: 24,1% ▪ SoC: 22,7%	▪ 40,3%	▪ chorzy z CAD: 17,87%^ ▪ chorzy bez CAD: 34,13%^
Skumulowane prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych			
▪ 1-roczone	▪ empagliflozyna: 6,9% ▪ SoC: 7,6%	▪ bd.	▪ chorzy z CAD: 20,5% ▪ chorzy bez CAD: 11,3%
▪ 2-letnie	▪ empagliflozyna: 14,2% ▪ SoC: 15,4%	▪ bd.	▪ chorzy z CAD: 29,0% ▪ chorzy bez CAD: 16,2%
▪ 3-letnie	▪ empagliflozyna: 21,1% ▪ SoC: 22,7%	▪ bd.	▪ chorzy z CAD: 37,2% ▪ chorzy bez CAD: 21,5%
▪ 4-letnie	▪ empagliflozyna: 27,5% ▪ SoC: 29,3%	▪ bd.	▪ chorzy z CAD: 41,2% ▪ chorzy bez CAD: 24,1%
▪ 5-letnie	▪ empagliflozyna: 33,3% ▪ SoC: 35,2%	▪ bd.	▪ chorzy z CAD: 44,8% ▪ chorzy bez CAD: 26,6%
▪ 10-letnie	▪ empagliflozyna: 53,6% ▪ SoC: 55,1%	▪ bd.	▪ chorzy z CAD: 55,5% ▪ chorzy bez CAD: 34,5%

^ dane odczytane z wykresu.

Wyniki 10-letniego prawdopodobieństwa przeżycia oraz skumulowanego prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych przedstawione w *Rusinaru 2014* nie różnią się znacząco od danych uzyskanych w modelu. Natomiast w porównaniu do danych odnalezionych w dokumencie *Fröhlich 2019*, ocena 10-letniego prawdopodobieństwa przeżycia oszacowana w modelu jest o ponad 15 punktów procentowych niższa. Może to wynikać z faktu, że autorzy *Fröhlich 2019* włączyli do oceny tylko pacjentów ambulatoryjnych. Warto również zwrócić uwagę, że w porównaniu z odsetkami przeżyć pacjentów leczonych w Polsce (zob. Dane MZ, Tabela 57, str. 94), wyniki przedstawione we *Fröhlich 2019* z rejestrów Norwegii, Niemiec i Wielkiej Brytanii są odpowiednio wyższe w każdym w wyszczególnionych punktów czasowych (horyzont roczny, 3-letni i 5-letni), można więc uwzględnić fakt, że dane dla pacjentów z Polski są odpowiednio niższe w porównaniu do wyników dla chorych z wymienionych krajów. Wobec powyższego uznano, że wyniki modelu są poprawnie zwalidowane.





10 Zestawienie parametrów modelu

10.1 Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w wariantcie podstawowym analizy.

Tabela 62. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry ogólne		
Populacja	Dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową – populacja ITT badania <i>EMPEROR-Reduced</i>	Zgodna z wnioskiem refundacyjnym dotyczącym leku Jardiance®
Oceniana interwencja	Empagliflozyna (produkt leczniczy Jardiance®) jako terapia dołączona (<i>add-on</i>) do standardu leczenia (SoC)	Zgodna z wnioskiem refundacyjnym dotyczącym leku Jardiance®
Komparator	Standard leczenia (SoC)	<i>APD Jardiance 2021</i>
Próg opłacalności	155 514 zł/QALY	<i>Ustawa 2011</i>
Perspektywa analizy	<ul style="list-style-type: none"> Perspektywa płatnika publicznego, Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców 	<i>MZ 08/01/2021</i>
Struktura modelu ekonomicznego	Zdefiniowana według kwartyli rozkładu oceny KCCQ-CSS w ramach badania <i>EMPEROR-Reduced</i> . Szczegóły omówiono w Rozdziale 5.4.2 (str. 32).	Założenie własne – jest to struktura zgodna z drugorzędowym punktem końcowym badania <i>EMPEROR-Reduced</i>
Horyzont czasowy	Dożywni (około 33 lat)	Horyzont dożywni rekomendowany przez wytyczne <i>AOTMiT 2016</i> . Średni wiek pacjenta wyniósł 66,8 lat, modelowano przeżycie do momentu osiągnięcia przez kohortę wieku 100 lat.
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	Założenie własne Dodatkowo uwzględniono korektę połowy cyklu
Dyskontowanie	<u>Roczna stopa dyskonta:</u> Efekty zdrowotne: 3,5% Koszty: 5,0%	<i>AOTMiT 2016</i>
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Charakterystyka populacji docelowej	Zgodna z charakterystyką kohorty ITT badania <i>EMPEROR-Reduced</i> (zob. Tabela 11, str. 36).	Badanie <i>EMPEROR-Reduced</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami modelu	Określone na podstawie zmian zaobserwowanych w trakcie obserwacji w badaniu <i>EMPEROR-Reduced</i> . Macierz prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami przedstawiono w Tabeli 13 (str. 40) oraz Tabela 14 (str. 40).	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Reduced</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Częstość hospitalizacji związanych z niewydolnością serca	Model Poissona oparty o dane z badania <i>EMPEROR-Reduced</i> . Współczynniki ryzyka dla modelu przedstawiono w Tabeli 15 (str. 42).	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Reduced</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu)	Model Weibulla oparty o dane z badania <i>EMPEROR-Reduced</i> . Współczynniki ryzyka dla modelu przedstawiono w Tabeli 19 (str. 48).	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Reduced</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Przeżycie całkowite (zgony związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi)	Model Weibulla oparty o dane z badania <i>EMPEROR-Reduced</i> . Współczynniki ryzyka dla modelu przedstawiono w Tabeli 23 (str. 53).	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Reduced</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Przeżycie całkowite (zgony niezwiązane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi)	Różnica pomiędzy śmiertelnością ogólną (niezależnie od przyczyny zgonu) oraz związaną ze zdarzeniami CV. Uwzględniono również korektę o śmiertelność w populacji ogólnej.	Obliczenia własne Szczegóły dotyczące korekty omówiono w Rozdziale 6.4.3 (str. 55).
Czas trwania leczenia	Model wykładniczy oparty o dane z badania <i>EMPEROR-Reduced</i> . Współczynniki ryzyka dla modelu przedstawiono w Tabeli 27 (str. 60).	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Reduced</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Zmienna w postaci tabelarycznej: Tabela 28 (str. 62)	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Reduced</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia		
Użyteczności przypisane stanom zdrowia wyszczególnionym w modelu	<u>Stany zdrowia:</u>	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Reduced</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
	KCCQ-CSS: Kwartył 1:  KCCQ-CSS: Kwartył 2:  KCCQ-CSS: Kwartył 3:  KCCQ-CSS: Kwartył 4: 0,815 (Zgon: 0,000)	
Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem hospitalizacji HF		Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Reduced</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Zmienna w postaci tabelarycznej: Tabela 41 (str. 79)	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Reduced</i> (dane poufne od Wnioskodawcy) Dodatkowe źródła: <i>Sullivan 2006</i> , <i>Sullivan 2016</i>

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry kosztowe		
Koszt opakowania jednostkowego Jardiance®, 28 tab. a 10 mg		Wnioskowane warunki objęcia refundacją (zob. Rozdział 3, str. 17)
		Wnioskowane warunki objęcia refundacją (zob. Rozdział 3, str. 17)
Miesięczny koszt leczenia przewlekłej niewydolności serca z wykorzystaniem leków wchodzących w skład standardowej opieki zdrowotnej	Zmienna w postaci tabelarycznej: Tabela 46 (str. 83)	Obliczenia własne na podstawie MZ 20/08/2021 oraz NFZ 14/06/2021
Koszt wizyty lekarskiej w ramach monitorowania leczenia	Wizyta w ramach POZ: 0,00 zł Wizyta u specjalisty (kardiologa): 75,00 zł	DGL 25/2020
Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca	4 562,57 zł	statystyki.nfz.gov.pl
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Zmienna w postaci tabelarycznej: Tabela 51 (str. 88)	Obliczenia własne na podstawie statystyki.nfz.gov.pl oraz DGL 25/2020
Koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi	5 255,02 zł	statystyki.nfz.gov.pl

10.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy. Analizę wrażliwości podzielono na **analizę kierunkową** (w której testowane są alternatywne wartości parametrów) oraz **analizę scenariuszową** (w której testowane są alternatywne założenia modelu).

Poniższa tabela przedstawia testowane warianty skrajne dla poszczególnych parametrów.

Tabela 63. Kierunkowa analiza wrażliwości – testowane parametry.

Numer	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
1	Stopa dyskontowa: koszty	5,0%	4,0%	6,0%	+/- 20% względem wartości podstawowej
2	Stopa dyskontowa: efekty	3,5%	2,8%	4,2%	+/- 20% względem wartości podstawowej

Numer	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
3	Śmiertelność CV: Wpływ EMPA	■	■	■	Błąd standardowy regresji z dodatkowym ograniczeniem, dla wartości większych od 0
4	Śmiertelność ogólna: Wpływ EMPA	■	■	■	Błąd standardowy regresji z dodatkowym ograniczeniem, dla wartości większych od 0
5	Częstość hosp.: Wpływ EMPA	-0,325	-0,515	-0,134	Błąd standardowy regresji
6	Cykliczny koszt SoC	■	■	■	+/- 20% względem wartości podstawowej
7	Koszt hospitalizacji HF	4 562,57 zł	3 558,00 zł	5 987,00 zł	Odpowiednio najwyższy oraz najniższy koszt jednostki hospitalizacji z przypisanych grup JGP
8	Koszt zgonu CV	5 255,02 zł	3 558,00 zł	5 987,00 zł	Odpowiednio najwyższy oraz najniższy koszt jednostki hospitalizacji z przypisanych grup JGP
9	Obniżenie użyteczności hHF	■	■	■	95% przedział ufności przypisanego rozkładu beta w ramach PSA
10	Użyteczność KCCQ-CSS Kwartył 1	■	■	■	95% przedział ufności przypisanego rozkładu beta w ramach PSA
11	Użyteczność KCCQ-CSS Kwartył 2	■	■	■	95% przedział ufności przypisanego rozkładu beta w ramach PSA
12	Użyteczność KCCQ-CSS Kwartył 3	■	■	■	95% przedział ufności przypisanego rozkładu beta w ramach PSA
13	Użyteczność KCCQ-CSS Kwartył 4	0,815	0,811	0,819	95% przedział ufności przypisanego rozkładu beta w ramach PSA

Kolejna tabela przedstawia testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości założenia.

Tabela 64. Scenariuszowa analiza wrażliwości – testowane założenia.

Numer	Założenie	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wartość w ramach analizy scenariuszowej	Źródło założenia
S1a	Horyzont czasowy – 20 lat	Dożywni (około 33 lat)	20 lat	Założenie własne
S1b	Horyzont czasowy – 10 lat		10 lat	
S2	Brak dyskontowania	<u>Stopy dyskonta:</u> Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	<u>Stopy dyskonta:</u> Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	AOTMiT 2016
S3a	Subpopulacja: pacjenci z cukrzycą typu 2	Populacja ITT badania <i>EMPEROR-Reduced</i>	Podgrupa pacjentów z cukrzycą typu 2	Analiza w podgrupach wyników badania <i>EMPEROR-Reduced</i>
S3b	Subpopulacja: pacjenci bez cukrzycy typu 2		Podgrupa pacjentów bez cukrzycy typu 2	
S3c	Subpopulacja: pacjenci nieleczeni z wykorzystaniem ARNi		Podgrupa pacjentów nieleczonych z wykorzystaniem ARNi	
S3d	Subpopulacja: pacjenci w wieku powyżej 65 r.ż.		Podgrupa pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż.	
S4a	Model parametryczny dla przeżycia całkowitego (bez względu na przyczynę zgonu)	Model Weibulla	Model Gompertza	Alternatywne modele wykazujące się akceptowalnym dopasowaniem
S4b			Model log-logistyczny	
S5	Śmiertelność w populacji ogólnej	Bazująca na tablicach przeżycia z 2019 roku	Bazująca na tablicach przeżycia z 2020 roku	GUS 2021
S6a	Model parametryczny dla czasu do przerwania leczenia	Model wykładniczy	Model Weibulla	Alternatywne modele wykazujące się akceptowalnym dopasowaniem
S6b			Model uogólniony gamma	
S7	Brak uwzględnienia korekty użyteczności	Korekta użyteczności na podstawie <i>Golicki 2015</i>	Użyteczności bezpośrednio z badania <i>EMPEROR-Reduced</i>	Założenie własne
S8	Zestaw użyteczności z badania DAPA-HF	Wartości użyteczności wyznaczone w oparciu o badanie <i>EMPEROR-Reduced</i> : KCCQ-CSS Q1: ██████ KCCQ-CSS Q2: ██████ KCCQ-CSS Q3: ██████ KCCQ-CSS Q4: 0,815	Wartości użyteczności wyznaczone w oparciu o badanie <i>DAPA-HF</i> : KCCQ-CSS Q1: 0,600 KCCQ-CSS Q2: 0,705 KCCQ-CSS Q3: 0,773 KCCQ-CSS Q4: 0,833	McEwan 2020
S9	████████████████████ ████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████ ████████████████████

10.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono także probabilistyczną analizę wrażliwości, w ramach której parametrom wejściowym przypisano, w zależności od oczekiwanego przebiegu zmienności, odpowiednie rozkłady probabilistyczne – normalny (jedno- lub wielowymiarowy), beta, gamma oraz Dirichleta. W poniższej tabeli przedstawiono główne założenia tej analizy, natomiast pełny zestaw danych wejściowych modelu, przypisanych im rozkładów probabilistycznych oraz parametrów tychże rozkładów przedstawiono w ramach arkusza *Microsoft Excel® 2019* zawierającego model ekonomiczny, stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

W analizie wrażliwości przyjęto wspólne dla wszystkich parametrów założenie dotyczące wartości błędu standardowego w przypadku, gdy brakowało informacji o jego wartości: przyjęto, że wynosi on 20% wartości średniej (tzn. podstawowej wartości danego parametru). Wyjątkiem były prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami, dla których założono, że błąd standardowy wyniesie 10% wartości średniej.

Tabela 65. Założenia analizy probabilistycznej.

Grupa parametrów	Założenia przyjęte w ramach analizy probabilistycznej
Analiza przeżycia	Na podstawie macierzy wariancji-kowariancji , w ramach PSA manipulowano wartościami parametrów dopasowanych do danych pierwotnych z badań RCT modeli parametrycznych.
Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi	Prawdopodobieństwom przejścia z danego stanu w danym przedziale czasowym przypisano wspólny wielowymiarowy rozkład Dirichleta .
Zdarzenia niepożądane	Częstotliwościom występowania zdarzeń niepożądanych przypisano rozkłady gamma .
Użyteczności stanów zdrowia	Na podstawie macierzy wariancji-kowariancji , w ramach PSA manipulowano wartościami parametrami równania ryzyka skalibrowanego w oparciu o dane pierwotne dotyczące oceny QoL w badaniu <i>EMPEROR-Reduced</i> .
Obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniami klinicznymi	Manipulowano średnią wartością obniżenia użyteczności przypadających na jeden epizod zdarzenia niepożądanego/hospitalizacji przy pomocy rozkładów beta .
Koszt zdarzeń klinicznych	Manipulowano średnim całkowitym kosztem danego zdarzenia przy pomocy rozkładów gamma .
Koszty monitorowania pacjenta	Manipulowano średnimi jednostkowymi kosztami opieki nad pacjentem przy pomocy rozkładów gamma .

11 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektyw płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniającej dodatkowo wydatki ponoszone przez świadczeniobiorców.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta. W ramach analizy kosztów użyteczności przedstawione wyniki dotyczą horyzontu dożywotnego, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5,0% dla ponoszonych kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

Część wyników prezentowanych w kolejnych podrozdziałach zaokrąglono, celem zachowania przejrzystości prezentacji. W arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model ekonomiczny wszystkie obliczenia przeprowadzono na wartościach niezaokrąglonych.

11.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowanych kosztów (zdyskontowanych) ponoszonych przez płatnika i pacjenta na leczenie przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Tabela 66. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Różnica	Zmiana [%]
Koszty refundacji dla płatnika	■	■	■	■
Koszt refundacji leku Jardiance®	■	■	■	■
Koszt refundacji SoC	■	■	■	■
Dopłata pacjentów	■	■	■	■
Dopłata pacjenta do Jardiance®	■	■	■	■
Dopłata pacjenta do SoC	■	■	■	■

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Różnica	Zmiana [%]
Koszty komplikacji HF	██████	██████	██████	██████
Koszty hospitalizacji związanych z HF	██████	██████	██████	██████
Koszty zgonów CV	██████	██████	██████	██████
Pozostałe koszty	██████	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████	██████
Koszt diagnostyki oraz monitorowania	██████	██████	██████	██████
Całkowity koszt (perspektywa płatnika)	██████████	██████	██████████	██████████
Całkowity koszt (perspektywa wspólna)	██████████	██████	██████████	██████████

Całkowity koszt leczenia przewlekłej niewydolności serca wzrasta o około ██████████ z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████████ z perspektywy wspólnej. ██████████

Równoległe do dodatkowych wydatków w kategorii kosztów lekowych, obserwowany jest istotny ██████ spadek wydatków płatnika związanych z komplikacjami HF (hospitalizacjami bądź zgonami pacjentów). Z perspektywy płatnika publicznego redukcja kosztów w tej kategorii ██████████ prowadzi do zrównoważenia ██████ dodatkowych wydatków ponoszonych na refundację leków.

Na ostateczny wynik analizy wpływ mają również koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, diagnostyki i monitorowania leczenia. Pomimo, że odpowiadają one za około ██████████ ██████████ całkowitych kosztów leczenia CHF nie stanowią one istotnego elementu kosztów inkrementalnych.

Tabela 67. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Różnica	Zmiana [%]
Całkowita liczba zdarzeń w modelu				
Hospitalizacje związane z HF	1,23	1,41	-0,17	-12,3%
Zgony wynikające ze zdarzeń CV	0,69	0,70	-0,01	-1,0%
Wystąpień zdarzeń niepożądanych	2,61	2,49	0,13	5,0%
Liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat przeżycia				
Hospitalizacje związane z HF	17,60	20,79	-3,19	-15,3%
Zgony (bez przyczyny)	14,24	14,75	-0,51	-3,5%
Zgony wynikające ze zdarzeń CV	9,89	10,34	-0,46	-4,4%
Wystąpień zdarzeń niepożądanych	37,24	36,73	0,51	1,4%
Lata życia (niezdyskontowane)				
Łącznie	7,01	6,77	0,24	3,6%
W stanie KCCQ-CSS 1 kwartyl	1,05	1,11	-0,06	-5,8%
W stanie KCCQ-CSS 2 kwartyl	1,39	1,34	0,05	3,5%
W stanie KCCQ-CSS 3 kwartyl	1,88	1,89	0,00	-0,1%
W stanie KCCQ-CSS 4 kwartyl	2,69	2,43	0,26	10,8%
Lata życia skorygowane o jakość (zdyskontowane)				
Łącznie	4,24 QALY	4,05 QALY	0,19 QALY	4,6%
W stanie KCCQ-CSS 1 kwartyl	0,57 QALY	0,61 QALY	-0,04 QALY	-6,8%
W stanie KCCQ-CSS 2 kwartyl	0,84 QALY	0,82 QALY	0,02 QALY	2,9%
W stanie KCCQ-CSS 3 kwartyl	1,21 QALY	1,22 QALY	-0,01 QALY	-0,6%
W stanie KCCQ-CSS 4 kwartyl	1,81 QALY	1,63 QALY	0,18 QALY	11,1%
Stracone przez hospitalizacje związane z HF	-0,20 QALY	-0,23 QALY	0,03 QALY	-13,9%
Stracone z powodu zdarzeń niepożądanych	-0,0051 QALY	-0,0049 QALY	-0,0002 QALY	4,9%

Po dołączeniu empagliflozyny do optymalnej farmakoterapii największy wpływ obserwowany jest w zakresie redukcji częstości hospitalizacji związanych z niewydolnością serca. Prognozowana jest redukcja częstości hospitalizacji o 15,3% z poziomu 20,8 zdarzeń/100 pacjento-lat do poziomu 17,6 zdarzeń/100 pacjento-lat. Oczekiwane jest również przedłużenie przeżycia pacjentów o około 3 miesiące, czyli równoważnie o 3,6% - w ramieniu SoC wynosi ono 6,8 lat. Biorąc pod uwagę powszechność rozważanego problemu zdrowotnego jest to bardzo istotny rezultat.

W zakresie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), po uwzględnieniu dyskontowania oczekuje się wzrostu w zakresie około 0,19 QALY (4,6%) z 4,05 QALY w ramieniu SoC do 4,24 QALY w ramieniu empagliflozyny. Za 83% wzrostu QALY odpowiada przedłużenie życia oraz poprawa jego jakości (mierzona według skali KCCQ-CSS), natomiast za pozostałe 17% odpowiada redukcja częstości hospitalizacji.

11.2 Wyniki analizy inkrementalnej

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki analizy kosztów użyteczności. Dla przejrzystości prezentacji w odrębnych rozdziałach zaprezentowano wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców.

11.2.1 Perspektywa płatnika publicznego

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 68. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	5,81	5,63	0,18
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	4,24	4,05	0,19

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Główny wynik analizy kosztów użyteczności, czyli wartość wskaźnika ICUR oszacowano z perspektywy płatnika publicznego na [REDACTED]

[REDACTED] Wartość ta znajduje się znacznie poniżej ustawowego progu opłacalności kosztowej dla technologii lekowych w Polsce, równego 155 514 zł/QALY, co oznacza, że **lek Jardiance® należy uznać za kosztowo-efektywny**, natomiast jego refundację w ramach wskazania leczenia objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową za właściwe wykorzystanie środków NFZ.

Na wspomnianą wartość wskaźnika ICUR złożyły się koszty inkrementalne w wysokości [REDACTED] oraz inkrementalne efekty zdrowotne w postaci 0,19 QALY (wzrost o 5% względem obecnego standardu leczenia).

11.2.2 Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej, uwzględniające również kontrybucję pacjentów w zakresie kosztów lekowych.

Tabela 69. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dopłata pacjentów do Jardiance®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia standardowego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dopłata pacjentów do SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe kategorie kosztowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	5,81	5,63	0,18
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	4,24	4,05	0,19
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z perspektywy wspólnej wartość wskaźnika ICUR oszacowano na [REDACTED]. Wartość ta znajduje się znacznie poniżej ustawowego progu opłacalności kosztowej dla technologii lekowych w Polsce, równego 155 514 zł/QALY, co oznacza, że również z tej perspektywy lek Jardiance® należy uznać za kosztowo-efektywny.

11.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Jardiance®, przy których (w przypadku analizy kosztów-użyteczności) koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (155 514 zł/QALY).

Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 70.

Tabela 70. Wyniki analizy progowej dla opakowania Jardiance®, 28 tab. a 10 mg.

Wariant	Cena zbytu netto	Poziom odpłatności	Cena detaliczna ¹⁾	[REDAKTED]	Koszt refundacji dla NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy
Proponowane warunki refundacji	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Perspektywa płatnika publicznego ²⁾						
[REDAKTED]	[REDAKTED]		[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]		[REDAKTED]		[REDAKTED]	[REDAKTED]
Perspektywa wspólna						
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]		[REDAKTED]	[REDAKTED]

1) Uwzględniająca podatek VAT (5%), marżę hurtową (8%) oraz marżę detaliczną (zgodną z algorytmem przedstawionym w Ustawa 2011).

[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

12 Deterministyczna analiza wrażliwości

Testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości warianty oraz scenariusze przedstawiono w Rozdziale 10.2 (str. 100). W kolejnych podrozdziałach numeracja wariantów pokrywa się z numeracją przedstawioną wcześniej. W wyodrębnionych podrozdziałach przedstawiono wyniki inkrementalne z punktu widzenia obu perspektyw uwzględnionych w analizie. Wyniki całkowite (w tym koszt refundacji leku Jardiance®) przedstawiono w Załączniku 17.4 (str. 149).

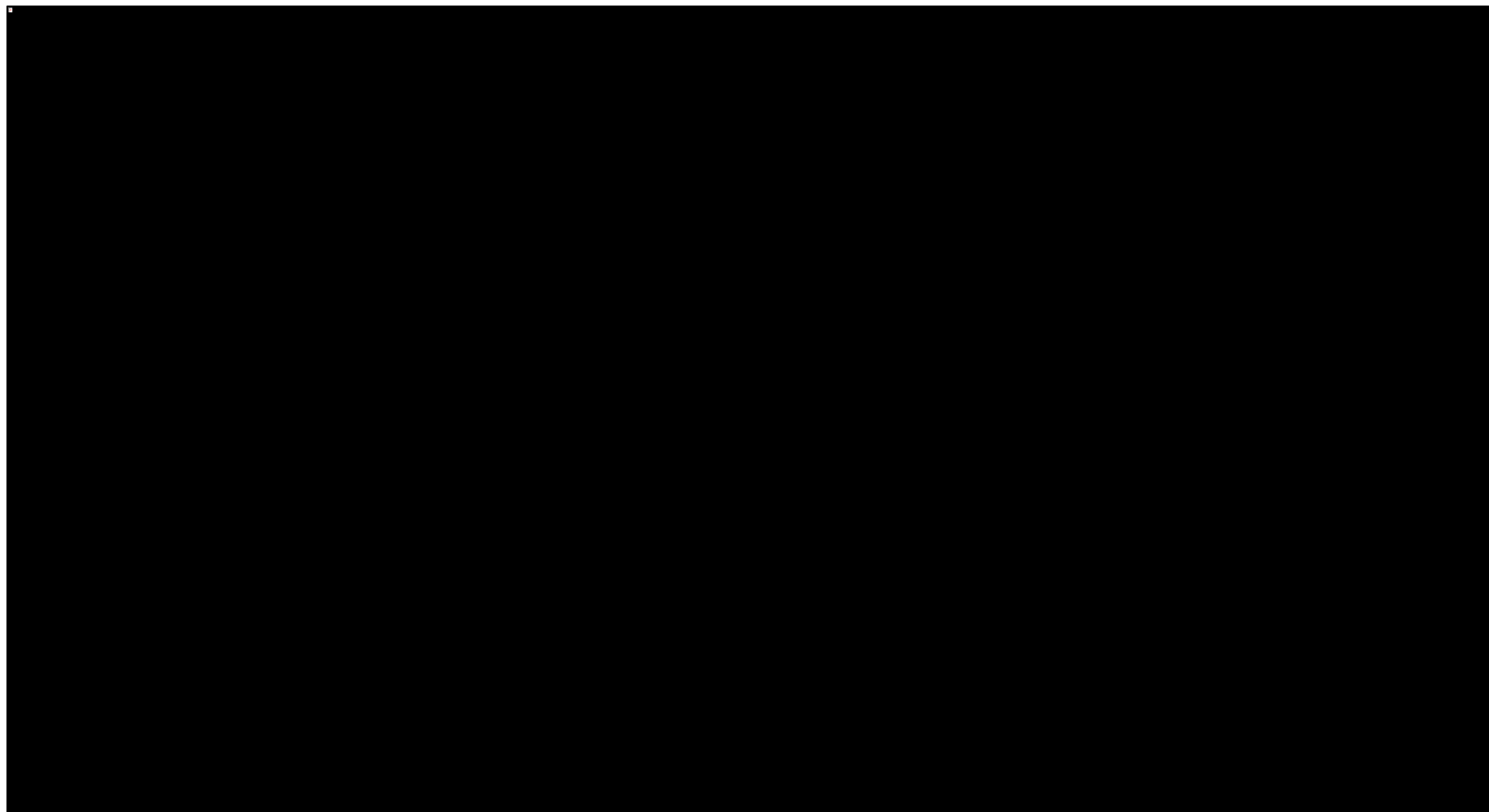
12.1 Perspektywa płatnika publicznego

Poniższa tabela prezentuje inkrementalne wyniki kierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 71. Inkrementalne wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.

[Redacted]								[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		

Wykres 19. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.



Wśród scenariuszy o największym wpływie na wyniki analizy (mierzonym poprzez zmianę wartości wskaźnika ICUR) należy wymienić scenariusze:

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



12.1 Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców

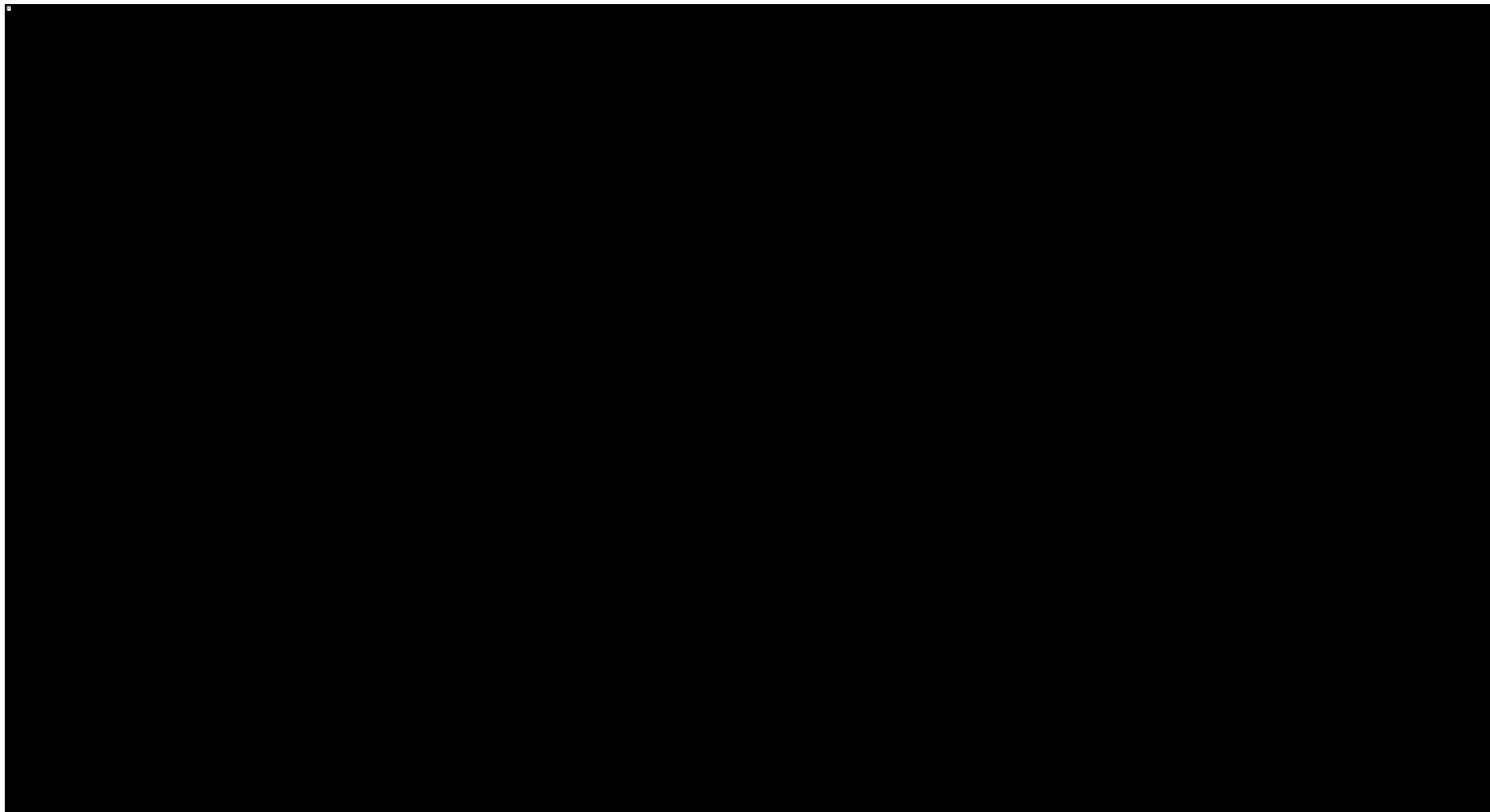
Poniższa tabela prezentuje inkrementalne wyniki kierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców.

Tabela 73. Inkrementalne wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.

Kategoria	Grupa 1								Grupa 2							
	Wzrost	Waga	CI	CI	CI	CI	CI	CI	Wzrost	Waga	CI	CI	CI	CI	CI	CI
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																
12																
13																
14																
15																
16																
17																
18																
19																
20																

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars covering the content of the page.]

Wykres 20. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.



Kolejna tabela prezentuje wyniki inkrementalne analizy scenariuszowej.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca
u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową

Tabela 74. Inkrementalne wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.

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

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

13 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Głównym celem analizy probabilistycznej jest zbadanie czułości modelu na niepewności dotyczące przyjętych w analizie wartości parametrów wejściowych, w szczególności ustalenie czy zmiany wyniki modelu mają charakter ciągły względem zmian wartości parametrów wejściowych (mała zmiana parametru prowadzi do małej zmiany wyników) oraz zbadanie zakresu zmienności oszacowań efektów zdrowotnych.

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono po 1 000 symulacji modelu z każdej z perspektyw, po wcześniejszym ustawieniu go w tryb probabilistyczny, w ramach którego wartościom wybranych parametrów przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa (zob. Rozdział 10.3, str. 103).

Analizę przeprowadzono odrębnie z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego oraz wspólnej, płatnika oraz świadczeniobiorców.

13.1 Perspektywa płatnika publicznego

W poniższej tabeli podsumowano główne wyniki analizy probabilistycznej, a także wyniki wariantu podstawowego jako punkt odniesienia do interpretacji zmian.

Tabela 75. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa płatnika publicznego.

Kategoria	Średnia probabilistyczna	Wynik w ramach analizy podstawowej	Różnica	Zmiana [%]
Inkrementalne koszty				-2,3%
Inkrementalne QALY				-2,2%
Inkrementalne LY				-2,9%
Średnie koszty/ średni efekt				-0,2%

W zakresie inkrementalny efektów zdrowotnych oraz kosztów odnotowano niewielkie odchylenia wartości średnich od wyników wariantu podstawowego (w zakresie <3%), co wskazuje na szybką zbieżność wyników modelu i gwarantuje pozytywną walidację struktury modelu.

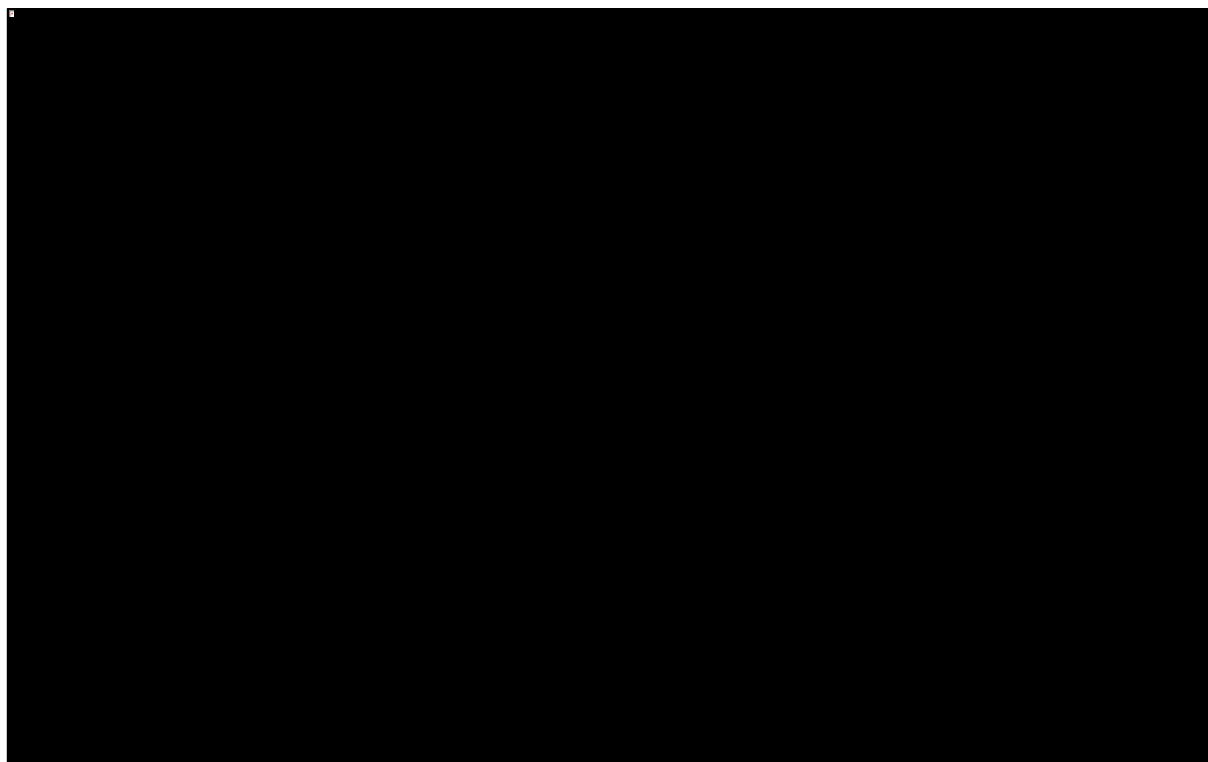
W kolejnej tabeli zaprezentowano wybrane wartości statystyczne związane z rozkładami empirycznymi inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 76. Statystyki empirycznych rozkładów inkrementalnych – perspektywa płatnika publicznego.

Statystyka	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty zdrowotne (mierzone w QALY)
Skośność	0,02 (rozkład symetryczny)	-0,01 (rozkład symetryczny)
Kurtoza	0,18 (rozkład zbliżony do normalnego w zakresie ciężkości ogonów)	0,02 (rozkład zbliżony do normalnego w zakresie ciężkości ogonów)
Rozstęp międzykwartylowy	█ (37,3% wartości średniej)	0,141 QALY (76,7% wartości średniej)
95% przedział ufności	█	-0,020 – 0,395 QALY
Korelacja kosztów-efektów		0,71 (wysoka korelacja)

Oba rozkłady empiryczne charakteryzują się wysokim stopniem symetrii oraz względnym prawdopodobieństwem do rozkładu normalnego w zakresie funkcji gęstości (zob. również Wykres 21, poniżej). W odniesieniu do inkrementalnych efektów w postaci QALY zaobserwowano znaczny rozrzut wyników, rozstęp międzykwartylowy objął aż 77% wartości średniej, natomiast 95% przedział ufności zawierał również wartości poniżej 0 QALY, co oznacza, że przeprowadzona analiza probabilistyczna wykazała brak istotności statystycznej wyników modelu w tym zakresie. Jak wynika ze szczegółowej analizy, 960 spośród 1 000 przeprowadzonych iteracji (96%) wskazywało na dodatkowy efekt zdrowotny w przypadku dołączenia empagliflozyny do SoC. Biorąc pod uwagę rodzaj porównania (terapia *add-on* vs. jej brak) oraz strukturę modelu, iteracje prowadzące do negatywnych efektów zdrowotnych są wyłącznie konsekwencją szerokich zakresów zmienności parametrów wejściowych, które model niejako „odziedziczył” po wynikach badania *EMPEROR-Reduced*.

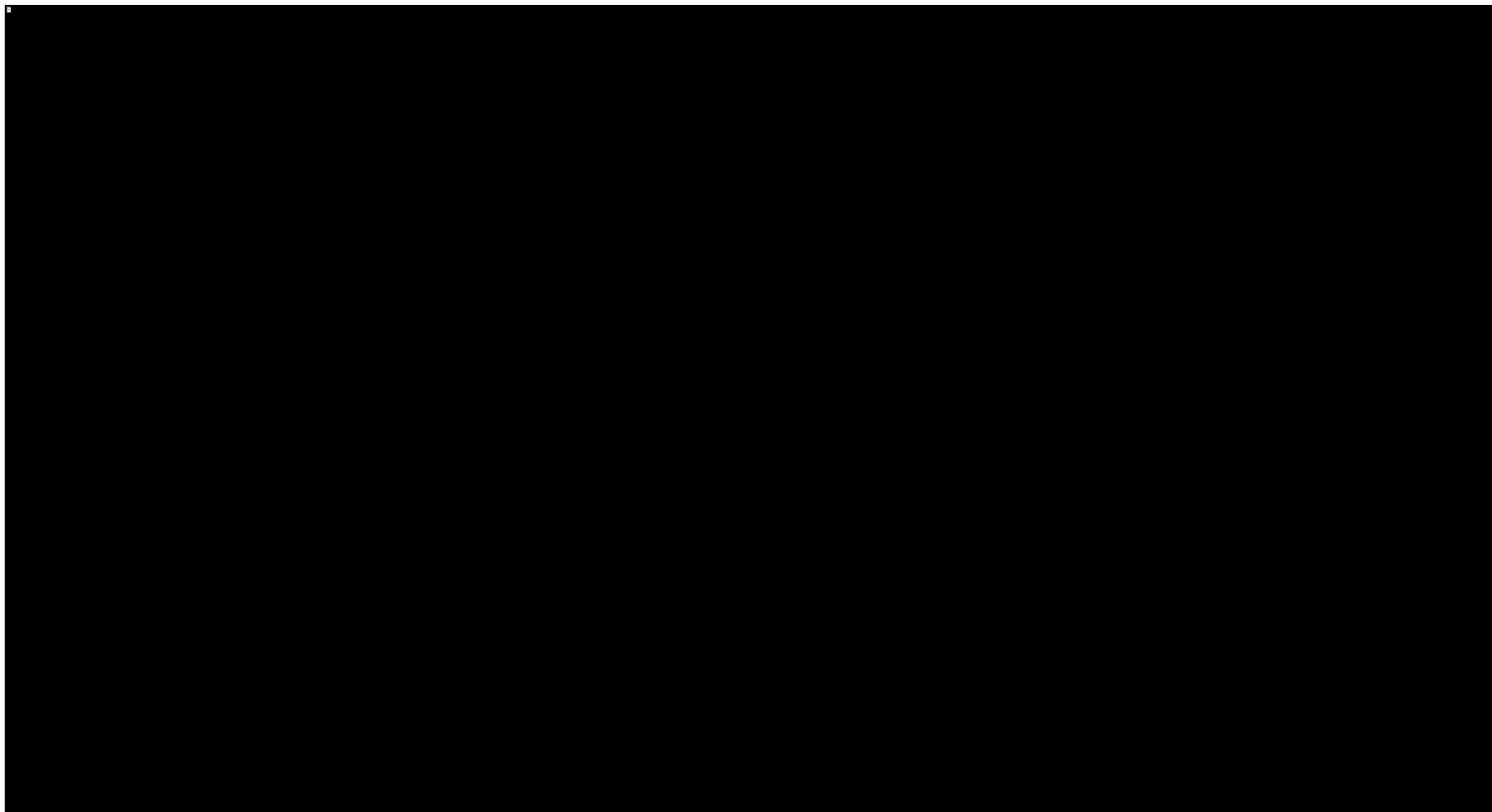
Wykres 21. Histogramy rozkładów empirycznych – perspektywa płatnika publicznego.



Odnotowano istotną korelację ($r = 0,71$) pomiędzy osiąganymi efektami zdrowotnymi a generowanymi dodatkowymi kosztami dla płatnika. Oznacza to, że zgodnie z przewidywaniami modelu, wszelkie dodatkowe koszty względem oszacowanych w ramach analizy podstawowej, będą z dużym prawdopodobieństwem wiązać się również z dodatkowym efektem zdrowotnym.

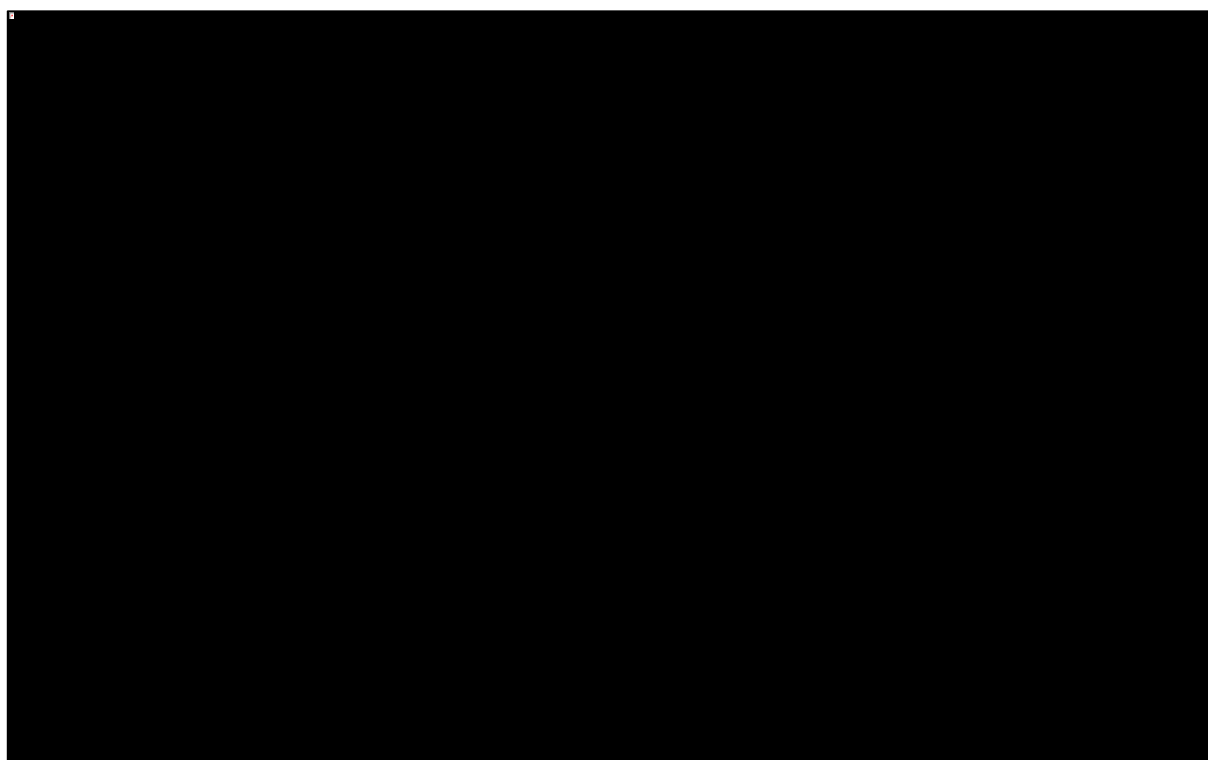
Na następnej stronie przedstawiono tzw. wykres rozrzutu (z ang. *scatterplot*), w ramach którego na płaszczyźnie inkrementalnych kosztów oraz inkrementalnych efektów zdrowotnych przedstawiono wyniki poszczególnych iteracji modelu, a także wartość średnią oraz wynik analizy podstawowej.

Wykres 22. Rozrzut inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej – perspektywa płatnika publicznego.



Dodatkowo w ramach analizy probabilistycznej testowano również kosztową efektywność leku Jardiance® przy zmiennej wartości gotowości zapłaty płatnika publicznego za jednostkowy efekt kliniczny. Wynik powyższej analizy zaprezentowano w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 23. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności Jardiance® przy zmiennej wartości gotowości do zapłaty – perspektywa płatnika publicznego.



Jak zaznaczono na wykresie, granica opłacalności, począwszy od której Jardiance® jest lekiem o najwyższym prawdopodobieństwie kosztowej efektywności wynosi [czarna klatka]. Przy gotowości do zapłaty równej ustawowej wysokości progu opłacalności (155 514 zł/QALY) refundacja empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu jest działaniem kosztowo efektywnym z [czarna klatka] prawdopodobieństwem.

13.2 Perspektywa wspólna

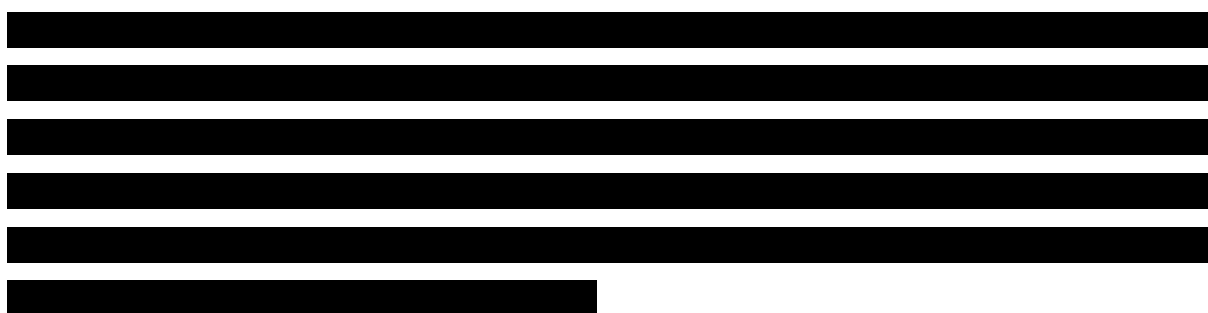
W poniższej tabeli podsumowano główne wyniki analizy probabilistycznej, z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców.

Tabela 77. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa wspólna.

Kategoria	Średnia probabilistyczna	Wynik w ramach analizy podstawowej	Różnica	Zmiana [%]
Inkrementalne koszty	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]	-1,7%

Kategoria	Średnia probabilistyczna	Wynik w ramach analizy podstawowej	Różnica	Zmiana [%]
Inkrementalne QALY	████████	████████	████████	-2,1%
Inkrementalne LY	████████	████████	████████	-3,0%
Średnie koszty/ średni efekt	████████	████████	████	0,5%

Również z perspektywy wspólnej, w zakresie inkrementalny efektów zdrowotnych oraz kosztów odnotowano niewielkie odchylenia wartości średnich od wyników wariantu podstawowego (w zakresie <3%). Ponownie potwierdza to szybką zbieżność wyników modelu i waliduje jego strukturę.



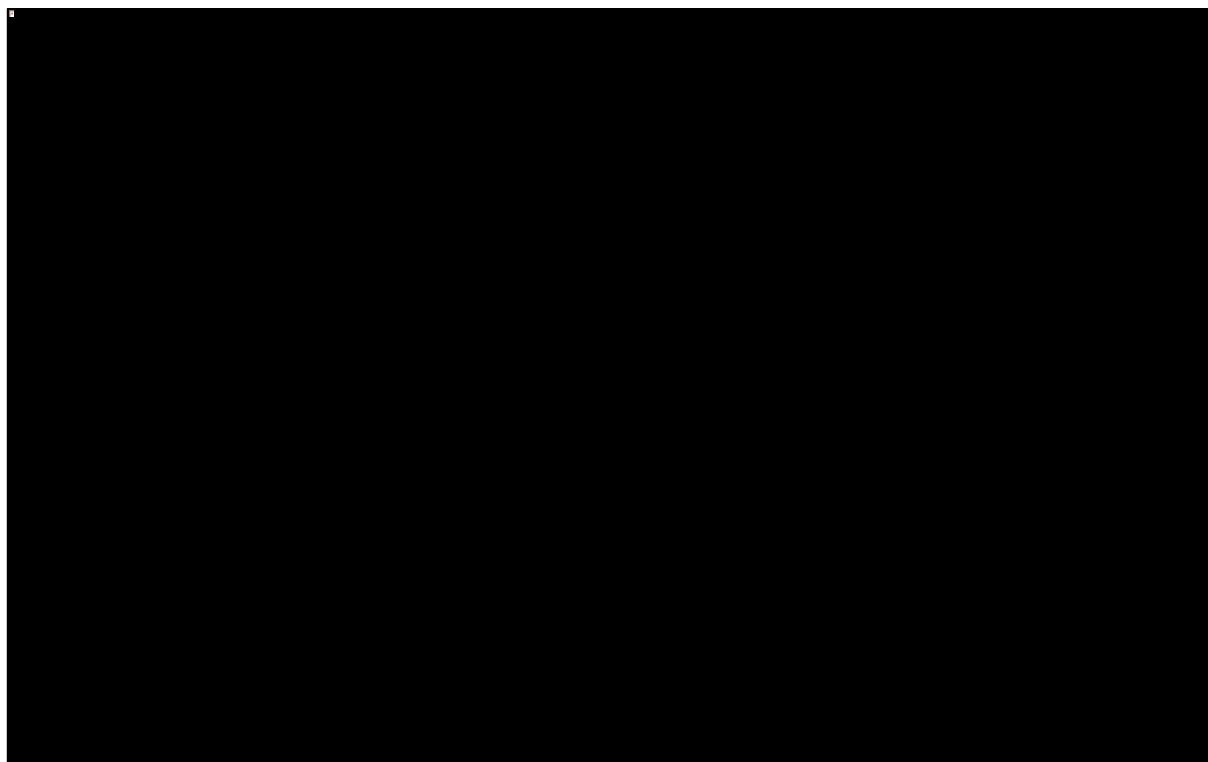
W kolejnej tabeli zaprezentowano wybrane wartości statystyczne związane z rozkładami empirycznymi inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 78. Statystyki empirycznych rozkładów inkrementalnych – perspektywa wspólna.

Statystyka	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty zdrowotne (mierzone w QALY)
Skośność	0,18 (rozkład symetryczny)	0,00 (rozkład symetryczny)
Kurtoza	0,28 (rozkład zbliżony do normalnego w zakresie ciężkości ogonów)	0,12 (rozkład zbliżony do normalnego w zakresie ciężkości ogonów)
Rozstęp międzykwartylowy	████████ (23,1% wartości średniej)	0,132 QALY (72,0% wartości średniej)
95% przedział ufności	████████	-0,018 – 0,376 QALY
Korelacja kosztów-efektów		0,74 (wysoka korelacja)

Oba rozkłady empiryczne charakteryzują się wysokim stopniem symetrii oraz względnym prawdopodobieństwem do rozkładu normalnego w zakresie funkcji gęstości (zob. również Wykres 21, poniżej). Interpretacja statystyk rozkładów empirycznych jest w znaczącej mierze analogiczna do przeprowadzonej w ramach wyników z perspektywy płatnika publicznego.

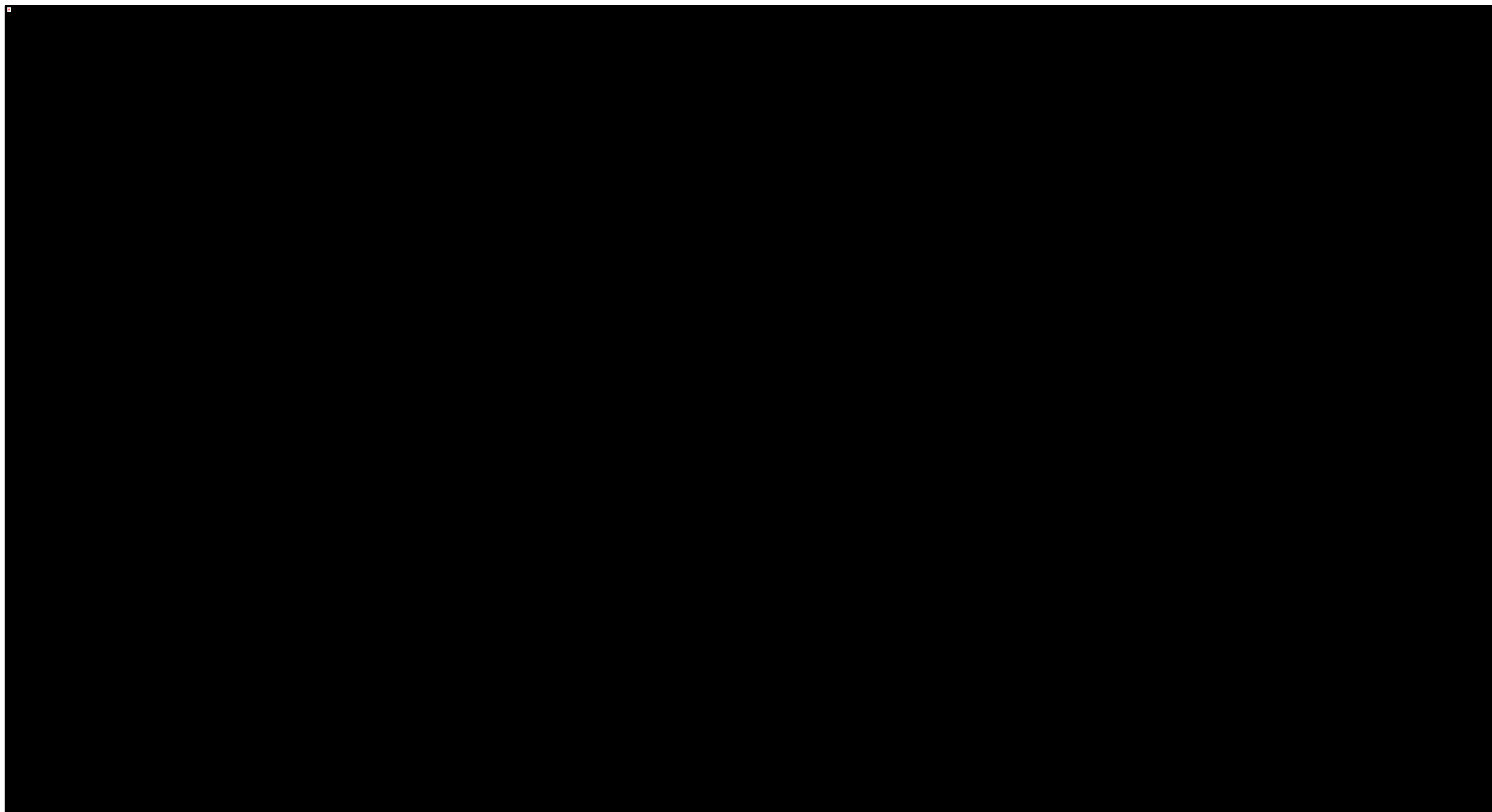
Wykres 24. Histogramy rozkładów empirycznych – perspektywa wspólna.



Również z perspektywy wspólnej odnotowano istotną korelację ($r = 0,74$) pomiędzy osiąganymi efektami zdrowotnymi a generowanymi dodatkowymi kosztami dla płatnika. Oznacza to, że zgodnie z przewidywaniami modelu, wszelkie dodatkowe koszty względem oszacowanych w ramach analizy podstawowej, będą z dużym prawdopodobieństwem wiązać się również z dodatkowym efektem zdrowotnym.

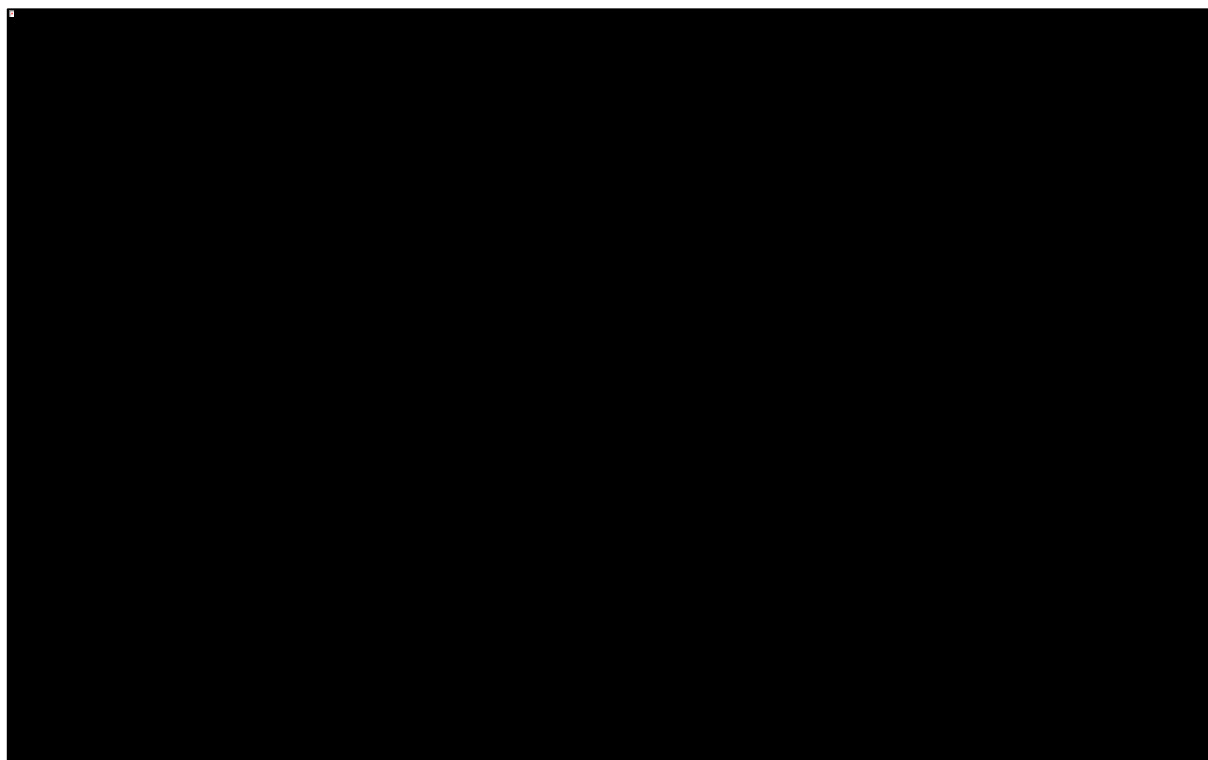
Na następnej stronie przedstawiono tzw. wykres rozrzutu (z ang. *scatterplot*), w ramach którego na płaszczyźnie inkrementalnych kosztów oraz inkrementalnych efektów zdrowotnych przedstawiono wyniki poszczególnych iteracji modelu, a także wartość średnią oraz wynik analizy podstawowej.

Wykres 25. Rozrzut inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej – perspektywa wspólna.



Dodatkowo w ramach analizy probabilistycznej testowano również kosztową efektywność leku Jardiance® przy zmiennej wartości gotowości zapłaty płatnika publicznego za jednostkowy efekt kliniczny. Wynik powyższej analizy zaprezentowano w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 26. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności Jardiance® przy zmiennej wartości gotowości do zapłaty – perspektywa wspólna.



Jak zaznaczono na wykresie, granica opłacalności, począwszy od której Jardiance® jest lekiem o najwyższym prawdopodobieństwie kosztowej efektywności wynosi [czarna kropka]. Przy gotowości do zapłaty równej ustawowej wysokości progu opłacalności (155 514 zł/QALY) refundacja empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu jest działaniem kosztowo efektywnym z [czarna kropka] prawdopodobieństwem.

14 Ograniczenia analizy

W ramach analizy ekonomicznej koniecznym było przygotowanie modelu przebiegu choroby uwzględniającego efekty leczenia empagliflozyną w horyzoncie dożywotnim, ekstrapolując tym samym wyniki badania klinicznego *EMPEROR-Reduced* na okres przekraczający czas obserwacji w badaniu. Związane jest to w oczywisty sposób z koniecznością przyjęcia arbitralnych założeń dotyczących m.in. utrzymywania się efektu leczenia, tempa progresji niewydolności serca czy też częstotliwości z jaką obserwowane są istotne klinicznie zdarzenia, jak hospitalizacje bądź efekty niepożądane. Powyższe zastrzeżenia należy

traktować jako główne ograniczenia analizy ekonomicznej, które jednak są naturalną cechą wszystkich analiz technologii medycznych, w których przyjmowany jest dożywotni horyzont czasowy.

Dodatkowe ograniczenia, specyficzne dla niniejszej analizy, wymieniono w kolejnych podpunktach.

Niedojrzałość danych z badania EMPEROR-Reduced

W ramach analizy ekonomicznej korzystano z danych z badania *EMPEROR-Reduced* z punktu odcięcia 29.04.2020, o medianie czasu obserwacji równej 16 miesięcy (opisanych również w publikacji *Packer 2020*). W ramach badania zaobserwowano zdarzenia związane z pierwszorzędnym punktem końcowym u 361 pacjentów w ramieniu empagliflozyny (19,4%) oraz 462 pacjentów w ramieniu placebo (24,7%), co pozwoliło na wykazanie istotnej statystycznie poprawy na korzyść wnioskowanej interwencji (HR = 0,75, 95% CI: 0,65 – 0,86, $p < 0,001$).

W modelu dokonano również ekstrapolacji danych z badania dotyczących przeżycia całkowitego (niezależnie od przyczyny zgonu oraz związanych wyłącznie ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi) i czasu trwania leczenia z wykorzystaniem empagliflozyny. W przypadku wszystkich wymienionych punktów końcowych wyznaczone na podstawie danych pierwotnych krzywe Kaplana-Meiera nie przekroczyły punktów, w których prawdopodobieństwa przeżycia wynoszą [czarna klatka] (równoważnie nie została osiągnięta mediana czasu przeżycia). Ekstrapolacja powyższych danych na horyzont dożywotni (około 33 lat) związana jest zatem ze znaczną niepewnością – w analizie wykorzystano w tym celu modele parametryczne, które wykazały się dobrym dopasowaniem do danych z badania oraz pozytywnie przeszły walidacje zewnętrzną z wynikami długookresowych badań obserwacyjnych (zob. Rozdział 9.3, str. 91).

Powyższą niedojrzałość danych, pomimo przeprowadzenia szerokiej walidacji zewnętrznej, należy niewątpliwie uznać za jedno z głównych ograniczeń analizy. Co ważne, zaadresowano ją również w ramach analizy wrażliwości, testując zarówno skrócenie horyzontu czasowego, jak i alternatywne modele parametryczne (zob. Rozdział 12, str. 111). We wszystkich scenariuszach, lek Jardiance® pozostawał wysoko kosztowo efektywny i nie zmieniły one wnioskowania z analizy.

Dopasowanie populacji badania klinicznego do wnioskowanej populacji pacjentów w Polsce

Populacja docelowa, czyli dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową jest zasadniczo zgodna z populacją badania rejestracyjnego *EMPEROR-Reduced*, na wynikach którego oparto oszacowanie efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji.

Istotną różnicą pomiędzy badaniem a warunkami refundacyjnymi w Polsce jest natomiast możliwość stosowania leków z grupy ARNi (antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny). W ramach badania *EMPEROR-Reduced* leki z grupy ARNi przyjmowało około [REDAKTOWANO] pacjentów (zob. Rozdział 6.1, str. 35), natomiast w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia brak jest preparatów z tej grupy objętych refundacją – najwyższym prawdopodobieństwem objęcia refundacją na moment sporządzenia analizy jest lek Entresto® (sakubritryl/walsartan), który otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dnia 14.10.2016⁴, pomimo której jednak nie został objęty refundacją. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] wedle ich szacunków w Polsce około [REDAKTOWANO] stosuje leki z grupy ARNi pomimo braku ich refundacji. W ramach analizy ekonomicznej zdecydowano się jednak nie naliczać kosztów ARNi, kierując się między innymi problemem z określeniem rzeczywistej ceny, po której nabywane są one w Polsce przez pacjentów. Reasumując powyższe rozważania, należy uznać, że problem stosowania leków z grupy ARNi jest w większym stopniu ograniczeniem dotyczącym oszacowania kosztów, niż dotyczącym efektywności klinicznej w rozważanej populacji pacjentów.

Brak istotności statystycznej w zakresie dla redukcji śmiertelności

Badanie *EMPEROR-Reduced* wykazało przewagę empagliflozyny w połączeniu ze standardową terapią HF w stosunku do leczenia wyłącznie SoC w zakresie obniżenia śmiertelności, zarówno z przyczyn ogólnych (HR = 0,94, 95% CI: 0,79-1,06), jak i związanych wyłącznie ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (HR = 0,92, 95% CI: 0,75-1,12). W obu przypadkach badaniu zabrakło jednak mocy statystycznej (nie było ono zaprojektowane pod tym kątem) do wykazania istotności statystycznej powyższych różnic pomiędzy ramionami. W modelu ekonomicznym uwzględniono różnice w śmiertelności pomimo braku istotności statystycznej, co należy uznać za jedno z ograniczeń analizy. Jak wykazała deterministyczna analiza wrażliwości, w wariancie, w którym nie uwzględniono efektu empagliflozyny na redukcję prawdopodobieństwa zgonu z powodów CV wartość wskaźnika ICUR wzrosła do [REDAKTOWANO], natomiast w wariancie, w którym pominięto wpływ empagliflozyny na redukcję prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn ogólnych wzrosła ona do [REDAKTOWANO] (zob. Rozdział 12, str. 111).

⁴ Rekomendacja Prezesa AOTMiT z dnia 14.10.2016. Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/175/REK/RP_63_2016_Entresto_MKP.pdf

15 Dyskusja

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF, z ang. *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*). Powyższej oceny dokonano przeprowadzając analizę kosztów-użyteczności, z wykorzystaniem dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu globalnego, adaptowanego do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym, z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej, w której uwzględniono również dopłaty świadczeniobiorców do leków stosowanych w ramach leczenia przewlekłej niewydolności serca, w tym wnioskowanej interwencji. W oparciu o przeprowadzoną analizę problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2021*) zdefiniowano kontekst kliniczny, posługując się schematem PICO. Za komparator dla wnioskowanej interwencji uznano obecne standardowe leczenie niewydolności serca, zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz statusem refundacji w Polsce. Biorąc pod uwagę fakt, że leczenie Jardiance® stanowi terapię *add-on*, tzn. jest ono włączane dodatkowo do obecnych leków i technologii medycyny stosowanych przez danego pacjenta, a także porównanie przeprowadzone w badaniu *EMPEROR-Reduced* (empagliflozyna + SoC vs. placebo + SoC), powyższy wybór komparatora należy uznać za w pełni naturalny, a dodatkowo wyczerpujący – biorąc pod uwagę status refundacyjny w Polsce, brak jest refundowanych leków, które konkurowałyby z lekiem Jardiance® w rozważanym wskazaniu.

Głównymi wynikami analizy były inkrementalne koszty oraz efekty zdrowotne, wyrażone w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), które wyznaczono przy pomocy modelowania przeżycia pacjenta w dożywotnym horyzoncie czasowym. Model ekonomiczny, w oparciu o który wyznaczono powyższe wartości miał strukturę modelu semi-Markowa, w którym predefiniowano cztery stany zdrowotne w oparciu o analizę jakości życia w badaniu *EMPEROR-Reduced*. W badaniu do oceny QoL wykorzystano skalę KCCQ-CSS, szczegółową dyskusję dotyczącą definicji stanów zdrowia w modelu przedstawiono w Rozdziale 5.4.1 (str. 30).

Przechodzenie pacjentów pomiędzy stanami zdrowotnymi, śmiertelność a także częstotliwość występowania istotnych klinicznie zdarzeń (hospitalizacji, efektów niepożądanych) modelowano w oparciu o dane uzyskane w trakcie obserwacji w badaniu *EMPEROR-Reduced*, zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji, jak i komparatora. Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej przygotowano macierze przejścia, zawierające informacje dotyczące tego jaki odsetek pacjentów miesięcznie pozostaje

w danym stanie, bądź też przechodzi do innego stanu na skutek poprawy stanu zdrowia lub progresji choroby (zob. Rozdział 6.2, str. 39). Śmiertelność modelowano przy pomocy krzywych parametrycznych dopasowanych do danych w postaci estymatora Kaplana-Meiera. Wybór najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych oparto o formalne kryteria statystyczne oraz walidację zewnętrzną wiarygodności długoterminowych prognoz modelu (zob. Rozdział 6.4, str. 43). Częstość hospitalizacji związanych z niewydolnością serca oraz występowania zdarzeń niepożądanych oszacowano przy założeniu, że częstotliwość ich występowania zaobserwowano w trakcie obserwacji w badaniu będzie się utrzymywać przez cały okres przeżycia pacjenta.

Stanom zdrowotnym uwzględnionym w modelu przypisano wartości użyteczności, które oszacowano na podstawie oceny jakości życia pacjentów w badaniu *EMPEROR-Reduced*. Dodatkowo uwzględniono również korektę wartości względem średniej użyteczności dla populacji ogólnej Polski, dopasowanej wiekowo do kohorty pacjentów w badaniu, co jest postępowaniem konserwatywnym, mającym na celu ograniczenie możliwego przeszacowania rzeczywistego efektu empagliflozyny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, bez uwzględnienia czynników mających wpływ na jakość życia pacjenta (np. poprawy jakości opieki nad pacjentem) w trakcie badania klinicznego.

W ramach przeprowadzonej *de novo* analizy kosztów uwzględniono koszty lekowe, koszty hospitalizacji związanych z niewydolnością serca, zgonów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, a także diagnostyki i monitorowania leczenia, w tym również leczenia zdarzeń niepożądanych. Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń opieki zdrowotnej oszacowano na podstawie danych publikowanych przez Ministerstwo Zdrowia oraz Narodowy Fundusz Zdrowia. Jak wynika z przeprowadzonego modelowania, większość obecnych kosztów ponoszonych przez płatnika na leczenia pacjentów z HFrEF związanych jest z leczeniem komplikacji niewydolności serca [REDACTED], w drugiej kolejności są koszty refundacji leczenia farmakologicznego [REDACTED], a w dalszej kolejności leczenia zdarzeń niepożądanych [REDACTED] i diagnostyki oraz monitorowania leczenia [REDACTED].

Wyniki analizy poddano wyczerpującej walidacji wewnętrznej i zewnętrznej. Kluczowym elementem walidacji wewnętrznej była szczegółowa analiza wrażliwości: deterministyczna (kierunkowa oraz scenariuszowa) oraz probabilistyczna. Kierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że wyniki analizy podstawowej są względnie stabilne. Największe odchylenia względem wariantu podstawowego uzyskano w przypadku manipulacji wartościami parametrów dotyczących wpływu empagliflozyny na śmiertelność ogólną [REDACTED] oraz częstość hospitalizacji [REDACTED]. W pozostałych wariantach nie odnotowano znaczących zmian względem analizy podstawowej. Analiza sce-

nariuszowa, polegająca na przyjęciu alternatywnych założeń względem wariantu podstawowego wykazała, że największe [REDAKTOWANE] znaczenie dla analizy miały scenariusze, w których analizowano podgrupę pacjentów nieleczonych ARNi [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] oraz w którym przeżycie całkowite modelowano skrajnie konserwatywnym modelem Gompertza [REDAKTOWANE]. Szczegółowo wyniki deterministycznej analizy wrażliwości omówiono w Rozdziale 12 (str. 111). Analiza probabilistyczna wykazała natomiast szybką zbieżność wyników do wartości średnich - po przeprowadzeniu 1 000 iteracji modelu wyniki średnie różniły się od wariantu podstawowego o mniej niż 3%, co należy niewątpliwie uznać za pozytywną walidację struktury modelu (zob. Rozdział 13, str. 122). W odniesieniu do inkrementalnych efektów w postaci QALY zaobserwowano znaczny rozrzut wyników, rozstęp międzykwartylowy objął aż 77% wartości średniej, natomiast 95% przedział ufności zawierał również wartości poniżej 0 QALY, co oznacza, że przeprowadzona analiza probabilistyczna wykazała brak istotności statystycznej wyników modelu w tym zakresie.

W ramach walidacji konwergencji, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) przeprowadzono przegląd opracowań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji w rozważanym wskazaniu. W żadnej z odnalezionych w przeglądzie publikacji nie przeprowadzono oceny dotyczącej bezpośrednio poszukiwanej populacji pacjentów z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową, z wartością LVEF $\leq 40\%$ oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. W związku z tym do oceny włączono dokumenty zawierające analizę dla populacji częściowo zgodnej – chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca, bez kryterium zredukowanej LVEF. Po rozszerzeniu przeglądu włączono ostatecznie trzy publikacje (*Bernfort 2020*, *Kamstra 2018*, *Reifsnider 2020*, zob. Rozdział 4, str. 20). Wszystkie trzy dotyczyły analiz ekonomicznych dla chorych z cukrzycą typu drugiego oraz niewydolnością serca, przeprowadzonych w oparciu o wyniki badania klinicznego *EMPA-REG OUTCOME* (publikacja główna *Zinman 2015*). Jedynie jedna z odnalezionych publikacji dotyczyła analizy kosztów-użyteczności (*Reifsnider 2020*), w pozostałych dwóch publikacjach przedstawiono jedynie koszty bądź inne punkty końcowe, które trudno odnieść do wyników niniejszej analizy ze względu na różnice pomiędzy systemami ochrony zdrowia w różnych państwach. Wspomnianą analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii, porównując empagliflozynę +SoC z wyłącznie SoC, przyjmując dożywny horyzont zdrowotny. Na oszacowaną wartość wskaźnika ICUR równą 2 093 £/QALY (około 10,8 tys. zł/QALY według kursu NBP na dzień 23.08.2021) złożyły się inkrementalne koszty w wysokości 1 367 £ (około 7,0 tys. zł) oraz inkrementalne efekty zdrowotne równe 0,65 QALY. W zakresie inkrementalnych efektów zdrowotnych należy odnotować, że znacznie przekraczają one

oszacowane w niniejszej analizie (0,19 QALY w wariancie podstawowym, 0,15 QALY wśród pacjentów z cukrzycą typu drugiego).

16 Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują na wysoką efektywność kosztową leku Jardiance® w ramach wskazania leczenia pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej oszacowano na [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz na [REDACTED] z perspektywy wspólnej. We wszystkich wariantach wartość ICUR znajdowała się znacznie poniżej wartości ustawowego progu opłacalności kosztowej (155 514 zł/QALY).

Obecne wydatki płatnika publicznego w przeliczeniu na jednego pacjenta w ramieniu SoC oszacowano na około [REDACTED] w horyzoncie dożywotnym, natomiast dopłatę pacjenta do leków na około [REDACTED]. Koszt refundacji leku Jardiance® dla płatnika oszacowano na [REDACTED], dopłatę pacjenta na [REDACTED]. Ogólnie całkowity dodatkowy koszt z perspektywy płatnika wyniósł [REDACTED], natomiast z perspektywy wspólnej [REDACTED].

W przypadku dołączenia empagliflozyny do SoC prognozowane jest przedłużenie średniego przeżycia pacjentów o 0,24 lat oraz redukcja częstości hospitalizacji o około 15%. W zakresie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), po uwzględnieniu dyskontowania oczekuje się wzrostu w zakresie około 0,19 QALY (około 5% względem wyłącznie SoC). Za 83% wzrostu QALY odpowiada przedłużenie życia oraz poprawa jego jakości (mierzona według skali KCCQ-CSS), natomiast za pozostałe 17% odpowiada redukcja częstości hospitalizacji.

Obecnie w Polsce pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca nie mają dostępu do refundowanych leków z grupy ARNi oraz flozyn (MZ 20/08/2021). Obie te grupy terapeutyczne są wskazywane przez wytyczne kliniczne (zob. APD Jardiance 2021) jako część standardowego leczenia pacjentów z HFrEF. Należy więc uznać, że wśród pacjentów istnieje pewna niezaspokojona potrzeba zdrowotna. Biorąc pod uwagę liczebność populacji docelowej, którą w ramach analizy problemu decyzyjnego oszacowano na około 450 tys. pacjentów (zob. APD Jardiance 2021), jej zaspokojenie wiązać się będzie ze znacznymi korzyściami zdrowotnymi na poziomie całego systemu ochrony zdrowia w Polsce. [REDACTED]



17 Załączniki

17.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 79. Wkład autorów w opracowanie raportu.

Autor	Wkład w opracowanie raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

17.2 Śmiertelność w populacji ogólnej Polski

W modelu uwzględniono korektę cyklicznego ryzyka zgonu w populacji ogólnej Polski (szczegóły zob. Rozdział 6.4.3, str. 55), przy czym ze względu na charakter danych wejściowych, koniecznym było wyodrębnienie zgonów niezwiązanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowym.

W celu ustalenia odsetka, jaki stanowią zgony związane z chorobami sercowo-naczyniowymi (klasyfikowanymi według ICD-10: jako kody I.00-I.99) posłużono się danymi Eurostatu za 2019 rok, dotyczącymi liczby zgonów (bez względu na przyczynę) oraz zgonów związanych z chorobami CV na terenie Polski. Eurostat umożliwia stratyfikację zgonów według wieku na grupy <0 lat, 1-4 lat, w latach od 5 do 95 w interwałach 5-letnich oraz >95 lat. Do dalszych obliczeń przekształcono te dane na dane dotyczące konkretnego wieku, rozdzielając liczbę zgonów w danej grupie równomiernie pomiędzy lata objęte wspólną stratyfikacją. Przekształcone dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 80. Dane Eurostatu dotyczące zgonów w Polsce w 2019 roku.

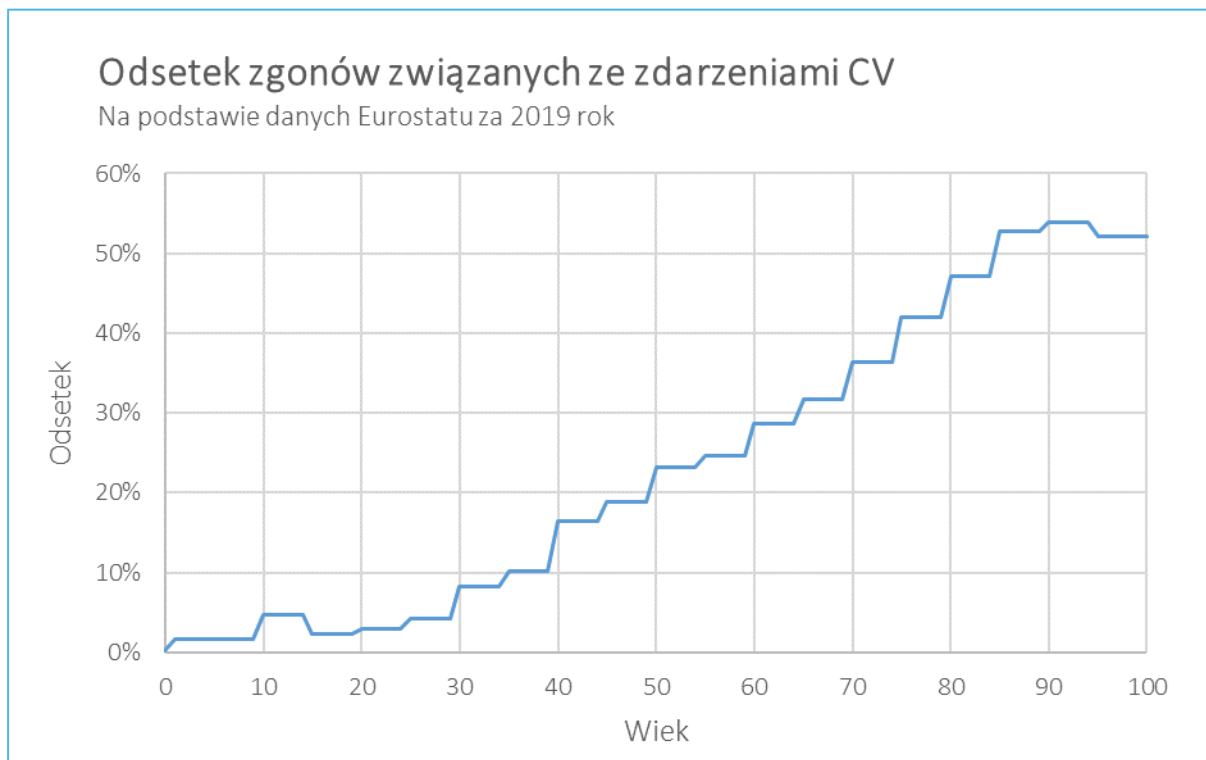
Wiek	Zgony bez względu na przyczynę			Zgony związane z kodami I.00-I.99			Odsetek zgonów związanych z CV		
	łącznie	Mężczyźni	Kobiety	łącznie	Mężczyźni	Kobiety	łącznie	Mężczyźni	Kobiety
0	1 415	750	665	3	3	0	0,21%	0,40%	0,00%
1	58	34	25	1	0	1	1,72%	0,75%	3,03%
2	58	34	25	1	0	1	1,72%	0,75%	3,03%
3	58	34	25	1	0	1	1,72%	0,75%	3,03%
4	58	34	25	1	0	1	1,72%	0,75%	3,03%
5	37	19	18	1	0	0	1,62%	2,06%	1,14%
6	37	19	18	1	0	0	1,62%	2,06%	1,14%
7	37	19	18	1	0	0	1,62%	2,06%	1,14%
8	37	19	18	1	0	0	1,62%	2,06%	1,14%
9	37	19	18	1	0	0	1,62%	2,06%	1,14%
10	43	25	18	2	0	2	4,65%	0,81%	9,78%
11	43	25	18	2	0	2	4,65%	0,81%	9,78%
12	43	25	18	2	0	2	4,65%	0,81%	9,78%
13	43	25	18	2	0	2	4,65%	0,81%	9,78%
14	43	25	18	2	0	2	4,65%	0,81%	9,78%
15	130	92	38	3	3	0	2,30%	3,05%	0,52%
16	130	92	38	3	3	0	2,30%	3,05%	0,52%
17	130	92	38	3	3	0	2,30%	3,05%	0,52%
18	130	92	38	3	3	0	2,30%	3,05%	0,52%
19	130	92	38	3	3	0	2,30%	3,05%	0,52%
20	235	187	48	7	4	3	2,89%	2,14%	5,79%
21	235	187	48	7	4	3	2,89%	2,14%	5,79%
22	235	187	48	7	4	3	2,89%	2,14%	5,79%
23	235	187	48	7	4	3	2,89%	2,14%	5,79%
24	235	187	48	7	4	3	2,89%	2,14%	5,79%
25	359	291	68	15	12	3	4,29%	4,26%	4,44%
26	359	291	68	15	12	3	4,29%	4,26%	4,44%
27	359	291	68	15	12	3	4,29%	4,26%	4,44%
28	359	291	68	15	12	3	4,29%	4,26%	4,44%
29	359	291	68	15	12	3	4,29%	4,26%	4,44%
30	580	467	113	48	37	11	8,27%	7,92%	9,72%
31	580	467	113	48	37	11	8,27%	7,92%	9,72%
32	580	467	113	48	37	11	8,27%	7,92%	9,72%
33	580	467	113	48	37	11	8,27%	7,92%	9,72%

Wiek	Zgony bez względu na przyczynę			Zgony związane z kodami I.00-I.99			Odsetek zgonów związanych z CV		
	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety
34	580	467	113	48	37	11	8,27%	7,92%	9,72%
35	866	670	196	87	70	18	10,10%	10,42%	9,00%
36	866	670	196	87	70	18	10,10%	10,42%	9,00%
37	866	670	196	87	70	18	10,10%	10,42%	9,00%
38	866	670	196	87	70	18	10,10%	10,42%	9,00%
39	866	670	196	87	70	18	10,10%	10,42%	9,00%
40	1 207	905	302	199	162	37	16,48%	17,87%	12,32%
41	1 207	905	302	199	162	37	16,48%	17,87%	12,32%
42	1 207	905	302	199	162	37	16,48%	17,87%	12,32%
43	1 207	905	302	199	162	37	16,48%	17,87%	12,32%
44	1 207	905	302	199	162	37	16,48%	17,87%	12,32%
45	1 681	1 226	456	316	254	62	18,81%	20,76%	13,56%
46	1 681	1 226	456	316	254	62	18,81%	20,76%	13,56%
47	1 681	1 226	456	316	254	62	18,81%	20,76%	13,56%
48	1 681	1 226	456	316	254	62	18,81%	20,76%	13,56%
49	1 681	1 226	456	316	254	62	18,81%	20,76%	13,56%
50	2 453	1 775	678	568	452	116	23,14%	25,44%	17,11%
51	2 453	1 775	678	568	452	116	23,14%	25,44%	17,11%
52	2 453	1 775	678	568	452	116	23,14%	25,44%	17,11%
53	2 453	1 775	678	568	452	116	23,14%	25,44%	17,11%
54	2 453	1 775	678	568	452	116	23,14%	25,44%	17,11%
55	4 229	2 986	1 243	1 041	807	234	24,62%	27,01%	18,86%
56	4 229	2 986	1 243	1 041	807	234	24,62%	27,01%	18,86%
57	4 229	2 986	1 243	1 041	807	234	24,62%	27,01%	18,86%
58	4 229	2 986	1 243	1 041	807	234	24,62%	27,01%	18,86%
59	4 229	2 986	1 243	1 041	807	234	24,62%	27,01%	18,86%
60	7 405	4 998	2 406	2 122	1 570	552	28,66%	31,41%	22,95%
61	7 405	4 998	2 406	2 122	1 570	552	28,66%	31,41%	22,95%
62	7 405	4 998	2 406	2 122	1 570	552	28,66%	31,41%	22,95%
63	7 405	4 998	2 406	2 122	1 570	552	28,66%	31,41%	22,95%
64	7 405	4 998	2 406	2 122	1 570	552	28,66%	31,41%	22,95%
65	9 599	6 223	3 376	3 047	2 115	932	31,74%	33,99%	27,61%
66	9 599	6 223	3 376	3 047	2 115	932	31,74%	33,99%	27,61%
67	9 599	6 223	3 376	3 047	2 115	932	31,74%	33,99%	27,61%
68	9 599	6 223	3 376	3 047	2 115	932	31,74%	33,99%	27,61%

Wiek	Zgony bez względu na przyczynę			Zgony związane z kodami I.00-I.99			Odsetek zgonów związanych z CV		
	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety
69	9 599	6 223	3 376	3 047	2 115	932	31,74%	33,99%	27,61%
70	9 078	5 385	3 693	3 294	2 000	1 295	36,29%	37,13%	35,06%
71	9 078	5 385	3 693	3 294	2 000	1 295	36,29%	37,13%	35,06%
72	9 078	5 385	3 693	3 294	2 000	1 295	36,29%	37,13%	35,06%
73	9 078	5 385	3 693	3 294	2 000	1 295	36,29%	37,13%	35,06%
74	9 078	5 385	3 693	3 294	2 000	1 295	36,29%	37,13%	35,06%
75	8 574	4 476	4 098	3 606	1 854	1 752	42,06%	41,41%	42,76%
76	8 574	4 476	4 098	3 606	1 854	1 752	42,06%	41,41%	42,76%
77	8 574	4 476	4 098	3 606	1 854	1 752	42,06%	41,41%	42,76%
78	8 574	4 476	4 098	3 606	1 854	1 752	42,06%	41,41%	42,76%
79	8 574	4 476	4 098	3 606	1 854	1 752	42,06%	41,41%	42,76%
80	11 635	5 150	6 485	5 476	2 259	3 217	47,06%	43,86%	49,61%
81	11 635	5 150	6 485	5 476	2 259	3 217	47,06%	43,86%	49,61%
82	11 635	5 150	6 485	5 476	2 259	3 217	47,06%	43,86%	49,61%
83	11 635	5 150	6 485	5 476	2 259	3 217	47,06%	43,86%	49,61%
84	11 635	5 150	6 485	5 476	2 259	3 217	47,06%	43,86%	49,61%
85	12 675	4 479	8 195	6 676	2 130	4 547	52,67%	47,54%	55,48%
86	12 675	4 479	8 195	6 676	2 130	4 547	52,67%	47,54%	55,48%
87	12 675	4 479	8 195	6 676	2 130	4 547	52,67%	47,54%	55,48%
88	12 675	4 479	8 195	6 676	2 130	4 547	52,67%	47,54%	55,48%
89	12 675	4 479	8 195	6 676	2 130	4 547	52,67%	47,54%	55,48%
90	8 229	2 283	5 946	4 428	1 121	3 308	53,82%	49,09%	55,63%
91	8 229	2 283	5 946	4 428	1 121	3 308	53,82%	49,09%	55,63%
92	8 229	2 283	5 946	4 428	1 121	3 308	53,82%	49,09%	55,63%
93	8 229	2 283	5 946	4 428	1 121	3 308	53,82%	49,09%	55,63%
94	8 229	2 283	5 946	4 428	1 121	3 308	53,82%	49,09%	55,63%
95	2 308	494	1 814	1 202	239	964	52,09%	48,30%	53,12%
96	2 308	494	1 814	1 202	239	964	52,09%	48,30%	53,12%
97	2 308	494	1 814	1 202	239	964	52,09%	48,30%	53,12%
98	2 308	494	1 814	1 202	239	964	52,09%	48,30%	53,12%
99	2 308	494	1 814	1 202	239	964	52,09%	48,30%	53,12%
100	2 308	494	1 814	1 202	239	964	52,09%	48,30%	53,12%

Wykres 27 przedstawia w sposób wizualny odsetek, jaki stanowią zgony z powodów sercowo-naczyniowych w zależności od wieku osoby w populacji ogólnej.

Wykres 27. Odsetek zgonów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.



Wyznaczony odsetek wykorzystano w dalszych obliczeniach do korekty prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej, polegającej na usunięciu zgonów związanych ze zdarzeniami naczyniowo sercowymi.

Tabela 81. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wiek	Ryzyko zgonu-mężczyźni	Ryzyko zgonu-kobiety	Ryzyko zgonu-ważone	Odsetek zgonów niezwiązanych z CV	Skorygowane ryzyko zgonu
0	0,0039	0,0037	0,00385	99,8%	0,00384
1	0,0003	0,0002	0,00026	98,3%	0,00025
2	0,0002	0,0001	0,00017	98,3%	0,00017
3	0,0001	0,0001	0,00012	98,3%	0,00011
4	0,0001	0,0001	0,00010	98,3%	0,00009
5	0,0001	0,0001	0,00009	98,4%	0,00009
6	0,0001	0,0001	0,00009	98,4%	0,00009
7	0,0001	0,0001	0,00009	98,4%	0,00009
8	0,0001	0,0001	0,00009	98,4%	0,00009
9	0,0001	0,0001	0,00009	98,4%	0,00009
10	0,0001	0,0001	0,00009	95,3%	0,00009
11	0,0001	0,0001	0,00010	95,3%	0,00009
12	0,0001	0,0001	0,00011	95,3%	0,00010

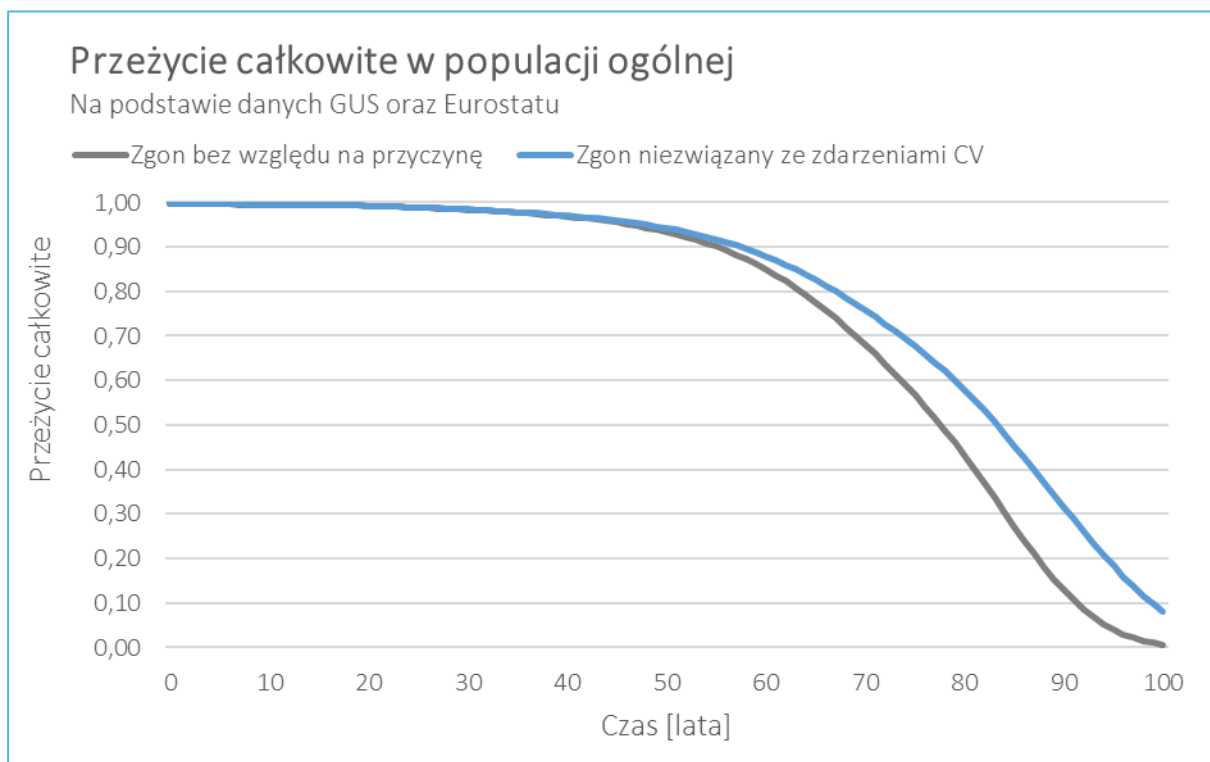
Wiek	Ryzyko zgonu- mężczyźni	Ryzyko zgonu- kobiety	Ryzyko zgonu- ważone	Odsetek zgonów niezwiązanych z CV	Skorygowane ryzyko zgonu
13	0,0001	0,0001	0,00013	95,3%	0,00012
14	0,0002	0,0001	0,00017	95,3%	0,00016
15	0,0003	0,0002	0,00023	97,7%	0,00022
16	0,0004	0,0002	0,00031	97,7%	0,00030
17	0,0005	0,0002	0,00041	97,7%	0,00040
18	0,0006	0,0002	0,00051	97,7%	0,00050
19	0,0007	0,0002	0,00059	97,7%	0,00057
20	0,0008	0,0002	0,00064	97,1%	0,00063
21	0,0008	0,0002	0,00068	97,1%	0,00066
22	0,0009	0,0002	0,00071	97,1%	0,00069
23	0,0009	0,0002	0,00074	97,1%	0,00072
24	0,0010	0,0002	0,00078	97,1%	0,00076
25	0,0010	0,0003	0,00082	95,7%	0,00079
26	0,0010	0,0003	0,00085	95,7%	0,00081
27	0,0011	0,0003	0,00089	95,7%	0,00085
28	0,0012	0,0003	0,00094	95,7%	0,00090
29	0,0012	0,0003	0,00101	95,7%	0,00096
30	0,0013	0,0003	0,00108	91,7%	0,00099
31	0,0014	0,0004	0,00116	91,7%	0,00107
32	0,0015	0,0004	0,00125	91,7%	0,00115
33	0,0016	0,0004	0,00132	91,7%	0,00122
34	0,0017	0,0005	0,00140	91,7%	0,00129
35	0,0018	0,0005	0,00148	89,9%	0,00133
36	0,0019	0,0006	0,00157	89,9%	0,00141
37	0,0020	0,0006	0,00167	89,9%	0,00150
38	0,0021	0,0007	0,00179	89,9%	0,00160
39	0,0023	0,0007	0,00192	89,9%	0,00172
40	0,0025	0,0008	0,00207	83,5%	0,00171
41	0,0027	0,0009	0,00225	83,5%	0,00186
42	0,0029	0,0010	0,00247	83,5%	0,00204
43	0,0032	0,0011	0,00271	83,5%	0,00224
44	0,0035	0,0013	0,00299	83,5%	0,00247
45	0,0039	0,0014	0,00330	81,2%	0,00264
46	0,0043	0,0016	0,00366	81,2%	0,00293
47	0,0048	0,0018	0,00404	81,2%	0,00324

Wiek	Ryzyko zgonu- mężczyźni	Ryzyko zgonu- kobiety	Ryzyko zgonu- ważone	Odsetek zgonów niezwiązanych z CV	Skorygowane ryzyko zgonu
48	0,0053	0,0020	0,00448	81,2%	0,00359
49	0,0058	0,0022	0,00495	81,2%	0,00396
50	0,0064	0,0024	0,00544	76,9%	0,00410
51	0,0070	0,0026	0,00597	76,9%	0,00450
52	0,0077	0,0029	0,00653	76,9%	0,00493
53	0,0084	0,0032	0,00715	76,9%	0,00539
54	0,0092	0,0035	0,00785	76,9%	0,00592
55	0,0101	0,0039	0,00864	75,4%	0,00638
56	0,0112	0,0043	0,00954	75,4%	0,00705
57	0,0123	0,0049	0,01053	75,4%	0,00778
58	0,0135	0,0054	0,01159	75,4%	0,00857
59	0,0148	0,0061	0,01271	75,4%	0,00940
60	0,0161	0,0067	0,01388	71,3%	0,00966
61	0,0175	0,0074	0,01511	71,3%	0,01052
62	0,0191	0,0081	0,01644	71,3%	0,01144
63	0,0208	0,0088	0,01789	71,3%	0,01245
64	0,0226	0,0096	0,01945	71,3%	0,01353
65	0,0244	0,0104	0,02107	68,3%	0,01407
66	0,0263	0,0114	0,02269	68,3%	0,01515
67	0,0280	0,0124	0,02430	68,3%	0,01623
68	0,0298	0,0135	0,02589	68,3%	0,01729
69	0,0316	0,0147	0,02752	68,3%	0,01839
70	0,0334	0,0160	0,02926	63,7%	0,01848
71	0,0355	0,0175	0,03119	63,7%	0,01969
72	0,0378	0,0192	0,03334	63,7%	0,02106
73	0,0403	0,0211	0,03569	63,7%	0,02254
74	0,0431	0,0231	0,03835	63,7%	0,02422
75	0,0463	0,0254	0,04129	57,9%	0,02411
76	0,0498	0,0278	0,04453	57,9%	0,02600
77	0,0537	0,0304	0,04813	57,9%	0,02810
78	0,0581	0,0334	0,05221	57,9%	0,03048
79	0,0633	0,0371	0,05705	57,9%	0,03330
80	0,0695	0,0419	0,06286	52,9%	0,03472
81	0,0767	0,0479	0,06986	52,9%	0,03856
82	0,0854	0,0556	0,07829	52,9%	0,04319

Wiek	Ryzyko zgonu- mężczyźni	Ryzyko zgonu- kobiety	Ryzyko zgonu- ważone	Odsetek zgonów niezwiązanych z CV	Skorygowane ryzyko zgonu
83	0,0951	0,0646	0,08779	52,9%	0,04840
84	0,1052	0,0744	0,09780	52,9%	0,05388
85	0,1153	0,0845	0,10793	47,3%	0,05501
86	0,1252	0,0947	0,11789	47,3%	0,06004
87	0,1350	0,1050	0,12783	47,3%	0,06506
88	0,1452	0,1156	0,13814	47,3%	0,07027
89	0,1562	0,1271	0,14928	47,3%	0,07589
90	0,1684	0,1396	0,16151	46,2%	0,08004
91	0,1822	0,1539	0,17540	46,2%	0,08689
92	0,1968	0,1691	0,19018	46,2%	0,09417
93	0,2123	0,1853	0,20584	46,2%	0,10189
94	0,2286	0,2025	0,22239	46,2%	0,11005
95	0,2458	0,2207	0,23980	47,9%	0,12144
96	0,2638	0,2398	0,25809	47,9%	0,13068
97	0,2827	0,2599	0,27722	47,9%	0,14033
98	0,3023	0,2809	0,29717	47,9%	0,15041
99	0,3227	0,3028	0,31791	47,9%	0,16088
100	0,3438	0,3255	0,33939	47,9%	0,17172

Na podstawie powyższych obliczeń wyznaczono krzywą przeżycia całkowitego w populacji ogólnej wyłącznie dla zgonów niezwiązanych ze zdarzeniami CV (zob. Wykres 28). W każdym cyklu modelu uwzględniono założenie, że ryzyko zgonu z przyczyn niezwiązanych z CV nie może być niższe niż analogiczne ryzyko wyznaczone dla populacji ogólnej (dopasowanej według płci i wieku).

Wykres 28. Krzywe przeżycia całkowitego w populacji ogólnej – zgon bez względu na przyczynę oraz zgon niezwiązany ze zdarzeniami naczyniowo-sercowymi.



17.3 Refundowane substancje czynne stosowane w ramach standardowej opieki nad pacjentami z CHF

W niniejszym załączniku przedstawiono listę substancji czynnych, wraz z kwotą refundacji w 2020 roku oraz warunkami finansowymi refundacji, zgodnymi z najnowszym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 20/08/2021). Oszacowanie kosztów lekowych SoC przedstawiono w Rozdziale 8.1.2 (str. 82).

Tabela 82. Substancje czynne uwzględnione w kosztach standardowego leczenia przewlekłej niewydolności serca.

EAN	Substancja	Nazwa handlowa	Kwota refundacji	Udział w grupie	Liczba mili-gramów	PDD	Cena detaliczna	Dopłata pacjenta	Cena za PDD - Płatnik	Cena za PDD- Wspólna	Waga
31.1, Inne leki kardiologiczne – iwabradyna											
05909991264710	Ivabradinum	Ivabradine Anpharm, tabl. powł., 5 mg	4,83 mln zł	30,5%	280 mg	15 mg	84,19 zł	7,10 zł	4,13 zł	4,51 zł	34,2%
05909991286613	Ivabradinum	Bixebra, tabl., 5 mg	3,25 mln zł	20,5%	280 mg	15 mg	95,25 zł	18,16 zł	4,13 zł	5,10 zł	23,0%
05909991264734	Ivabradinum	Ivabradine Anpharm, tabl. powł., 7.5 mg	1,87 mln zł	11,8%	420 mg	15 mg	124,56 zł	7,33 zł	4,19 zł	4,45 zł	13,2%
05909991307349	Ivabradinum	Raenom, tabl. powł., 5 mg	1,47 mln zł	9,2%	280 mg	15 mg	80,39 zł	3,30 zł	4,13 zł	4,31 zł	10,4%
05909991286927	Ivabradinum	Bixebra, tabl., 7.5 mg	1,28 mln zł	8,1%	420 mg	15 mg	139,46 zł	22,23 zł	4,19 zł	4,98 zł	9,1%
05909991329785	Ivabradinum	Ivohart, tabletki powlekane, 5 mg	0,90 mln zł	5,7%	280 mg	15 mg	80,29 zł	3,20 zł	4,13 zł	4,30 zł	6,4%
05909991298586	Ivabradinum	Ivabradine Zentiva, tabl. powł., 5 mg	0,54 mln zł	3,4%	280 mg	15 mg	73,76 zł	3,20 zł	3,78 zł	3,95 zł	3,8%
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny- produkty jednoskładnikowe i złożone											
05909990916016	Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	29,11 mln zł	10,1%	280 mg	10 mg	21,35 zł	13,49 zł	0,28 zł	0,76 zł	30,7%
05909990478316	Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	19,59 mln zł	6,8%	140 mg	10 mg	13,12 zł	9,18 zł	0,28 zł	0,94 zł	20,7%
05909990924653	Ramiprilum	Polpril, tabl., 10 mg	12,98 mln zł	4,5%	280 mg	10 mg	20,02 zł	12,16 zł	0,28 zł	0,72 zł	13,7%
05909990610532	Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	12,08 mln zł	4,2%	300 mg	10 mg	21,23 zł	12,80 zł	0,28 zł	0,71 zł	12,8%
05909990924646	Ramiprilum	Polpril, tabl., 5 mg	11,52 mln zł	4,0%	140 mg	10 mg	10,52 zł	6,58 zł	0,28 zł	0,75 zł	12,2%

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową

EAN	Substancja	Nazwa handlowa	Kwota refundacji	Udział w grupie	Liczba miligramów	PDD	Cena detaliczna	Dopłata pacjenta	Cena za PDD - Płatnik	Cena za PDD- Wspólna	Waga
05909990337989	Ramiprilum	Axtil, tabl., 10 mg	9,43 mln zł	3,3%	300 mg	10 mg	21,56 zł	13,13 zł	0,28 zł	0,72 zł	10,0%
40.0, Leki beta-adrenolityczne- selektywne- do stosowania doustnego											
05909990670185	Nebivololum	Nebilet, tabl., 5 mg	47,24 mln zł	27,7%	140 mg	10 mg	16,15 zł	8,25 zł	0,56 zł	1,15 zł	45,9%
05909990642809	Nebivololum	Nedal, tabl., 5 mg	23,63 mln zł	13,9%	140 mg	10 mg	17,95 zł	10,05 zł	0,56 zł	1,28 zł	23,0%
05909990689774	Nebivololum	Nebilenin, tabl., 5 mg	12,38 mln zł	7,3%	140 mg	10 mg	16,92 zł	9,02 zł	0,56 zł	1,21 zł	12,0%
05909990662425	Nebivololum	Ebivol, tabl., 5 mg	8,27 mln zł	4,9%	150 mg	10 mg	14,44 zł	5,75 zł	0,58 zł	0,96 zł	8,0%
05909991015015	Bisoprololum	Bisoratio 5, tabl., 5 mg	5,73 mln zł	3,4%	150 mg	10 mg	7,01 zł	4,27 zł	0,18 zł	0,47 zł	5,6%
05909990034420	Metoprololitartras	Metocard, tabl., 50 mg	5,69 mln zł	3,3%	1 500 mg	200 mg	5,38 zł	4,62 zł	0,10 zł	0,72 zł	5,5%
45.0, Antagoniści angiotensyny II- produkty jednoskładnikowe i złożone											
05909990074969	Valsartanum	Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	27,36 mln zł	6,1%	4 480 mg	320 mg	26,03 zł	13,42 zł	0,90 zł	1,86 zł	100,0%
38.0, Antagoniści aldosteronu- spironolakton											
05909990110223	Spironolactonum	Spironol, tabl., 25 mg	14,47 mln zł	41,4%	2 500 mg	50 mg	23,68 zł	11,35 zł	0,25 zł	0,47 zł	44,4%
05909990110216	Spironolactonum	Spironol, tabl., 25 mg	8,00 mln zł	22,9%	500 mg	50 mg	6,55 zł	4,09 zł	0,25 zł	0,66 zł	24,6%
05909990673124	Spironolactonum	Spironol 100, tabl. powl., 100 mg	5,03 mln zł	14,4%	2 000 mg	50 mg	14,09 zł	4,23 zł	0,25 zł	0,35 zł	15,4%
05909991244651	Spironolactonum	Spironol, tabl. powl., 50 mg	2,16 mln zł	6,2%	1 500 mg	50 mg	11,37 zł	3,97 zł	0,25 zł	0,38 zł	6,6%
05909990488414	Spironolactonum	Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	1,68 mln zł	4,8%	1 500 mg	50 mg	12,26 zł	4,86 zł	0,25 zł	0,41 zł	5,2%

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową

EAN	Substancja	Nazwa handlowa	Kwota refundacji	Udział w grupie	Liczba miligramów	PDD	Cena detaliczna	Dopłata pacjenta	Cena za PDD - Płatnik	Cena za PDD- Wspólna	Waga
05909991244668	Spironolactonum	Spironol, tabl. powł., 50 mg	1,24 mln zł	3,5%	3 000 mg	50 mg	21,65 zł	6,86 zł	0,25 zł	0,36 zł	3,8%

17.4 Wyniki całkowite deterministycznej analizy wrażliwości

17.4.1 Perspektywa płatnika publicznego

Poniższa tabela przedstawia całkowite wyniki kierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 83. Całkowite wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.

Parametr	Wartość nominalna					Wartość przybliżona					Waga	
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5		
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												

	[Redacted]					[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kolejna tabela przedstawi całkowite wyniki w ramach analizy scenariuszowej.

Tabela 84. Całkowite wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.

	[Redacted]					[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

17.4.2 Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców

Tabela 85 przedstawia całkowite wyniki kierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej.

Tabela 85. Całkowite wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.

	[Redacted]					[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kolejna tabela przedstawia całkowite wyniki w ramach analizy scenariuszowej.

Tabela 86. Całkowite wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.

	[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Spis Tabel

Tabela 1. Perspektywa płatnika publicznego.	10
Tabela 2. Perspektywa wspólna.	11
Tabela 3. Częstość stosowania poszczególnych grup lekowych w badaniu <i>EMPEROR-Reduced</i>	15
Tabela 4. Obecne warunki finansowe refundacji leku Jardiance®.	17
Tabela 5. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Jardiance®.	19
Tabela 6. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	20
Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową – <i>PubMed</i>	21
Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową – <i>Embase</i>	21
Tabela 9. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową – <i>Cochrane Library</i>	22
Tabela 10. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań.	24
Tabela 11. Charakterystyki wejściowe populacji docelowej – analiza podstawowa.	36
Tabela 12. Charakterystyki wejściowe populacji docelowej – analiza wrażliwości.	38
Tabela 13. Macierz prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami – ramię empagliflozyna + SoC.	40
Tabela 14. Macierz prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami – ramię SoC.	40
Tabela 15. Współczynniki ryzyka dla częstości hospitalizacji – populacja ITT badania <i>EMPEROR-Reduced</i>	42
Tabela 16. Współczynniki ryzyka dla częstości hospitalizacji –wybrane podgrupy.	43
Tabela 17. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – wartości kryteriów statystycznych dopasowania.	45
Tabela 18. Średni oraz maksymalny czas przeżycia na podstawie prognoz modeli parametrycznych.	46
Tabela 19. Współczynniki ryzyka dla śmiertelności ogólnej – populacja ITT badania <i>EMPEROR-Reduced</i>	48
Tabela 20. Współczynniki ryzyka dla śmiertelności ogólnej –wybrane podgrupy.	49
Tabela 21. Przeżycie całkowite (zgonu związane ze zdarzeniami CV) – wartości kryteriów statystycznych dopasowania.	50
Tabela 22. Średni oraz maksymalny czas przeżycia na podstawie prognoz modeli parametrycznych.	52
Tabela 23. Współczynniki ryzyka dla śmiertelności związanej ze zdarzeniami CV – populacja ITT badania <i>EMPEROR-Reduced</i>	53
Tabela 24. Współczynniki ryzyka dla śmiertelności związanej ze zdarzeniami CV –wybrane podgrupy.	54
Tabela 25. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – wartości kryteriów statystycznych dopasowania.	58

Tabela 26. Średni oraz maksymalny czas przeżycia na podstawie prognoz modeli parametrycznych.....	60
Tabela 27. Współczynniki ryzyka dla śmiertelności związanej ze zdarzeniami CV – populacja ITT badania <i>EMPEROR-Reduced</i>	60
Tabela 28. Zdarzenie niepożądane uwzględnione w modelu wraz z częstością występowania.....	62
Tabela 29. Kryteria włączenia i wyłączenia przeglądu użyteczności dotyczącego użyteczności stanów zdrowia w CHF.	64
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie <i>MEDLINE</i> (przez Pubmed): przegląd systematyczny zawierający użyteczności związane z przebiegiem leczenia CHF.	64
Tabela 31. Zestawienie użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z CHF z <i>Di Tanna 2021</i>	66
Tabela 32. Kryteria włączenia i wyłączenia do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w HF.	71
Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie <i>MEDLINE</i> (przez Pubmed): uzupełniający systematyczny przegląd dotyczący użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na kategorie KCCQ w HF.	71
Tabela 34. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na wyjściową ocenę KCCQ w HF.....	73
Tabela 35. Zestaw użyteczności stanów zdrowia według <i>McEwan 2020</i>	74
Tabela 36. Współczynniki ryzyka dla wartości użyteczności – populacja ITT badania <i>EMPEROR-Reduced</i>	76
Tabela 37. Użyteczności stanów zdrowia – wartości na podstawie modelu regresji.	76
Tabela 38. Użyteczności stanów zdrowia – wartości przyjęte w analizie podstawowej.....	77
Tabela 39. Obniżenie użyteczności po hospitalizacji – obliczenia na podstawie modelu statystycznego.....	78
Tabela 40. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjenta.	78
Tabela 41. Wartości użyteczności stanów zdrowia oraz związane ze zdarzeniami klinicznymi przyjęte w analizie podstawowej.	79
Tabela 42. XXXXXXXXXX	81
Tabela 43. Koszt jednostkowy Jardiance®, 28 tabl. a 10 mg przyjęty w analizie.	81
Tabela 44. Miesięczny koszt leczenia CHF empagliflozyną.....	82
Tabela 45. Dawkowanie leków w przewlekłej niewydolności serca (<i>Szczeklik 2019</i>).....	82
Tabela 46. Miesięczny koszt farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca.	83
Tabela 47. Miesięczny koszt optymalnego leczenia farmakologicznego CHF.	84
Tabela 48. Miesięczny koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia CHF.	85
Tabela 49. Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca.	86
Tabela 50. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie.	87
Tabela 51. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.	88
Tabela 52. Oszacowany miesięczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	88
Tabela 53. Koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi.	89
Tabela 54. Opis badań RCT włączonych do walidacji zewnętrznej.	91

Tabela 55. Porównanie oceny przeżycia całkowitego i skumulowanego prawdopodobieństwa zgonu CV u chorych z HFrEF leczonych SoC.	92
Tabela 56. Dane dla polskich pacjentów z niewydolnością serca – mapy potrzeb zdrowotnych.	93
Tabela 57. Porównanie oceny przeżycia u chorych z HFrEF (model ekonomiczny) oraz chorych z HF (dane MZ). ..	94
Tabela 58. Opis badań dotyczących pacjentów w Polsce, włączonych do walidacji zewnętrznej.	95
Tabela 59. Porównanie oceny przeżycia u chorych z HFrEF leczonych w Polsce.	95
Tabela 60. Opis badań zawierających ocenę długoterminową, włączonych do walidacji zewnętrznej.	96
Tabela 61. Porównanie oceny przeżycia całkowitego i skumulowanego prawdopodobieństwa zgonu CV u chorych z HFrEF w ocenie długoterminowej.	96
Tabela 62. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.	98
Tabela 63. Kierunkowa analiza wrażliwości – testowane parametry.	100
Tabela 64. Scenariuszowa analiza wrażliwości – testowane założenia.	102
Tabela 65. Założenia analizy probabilistycznej.	103
Tabela 66. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.	104
Tabela 67. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.	106
Tabela 68. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.	107
Tabela 69. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.	108
Tabela 70. Wyniki analizy progowej dla opakowania Jardiance®, 28 tab. a 10 mg.	110
Tabela 71. Inkrementalne wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.	111
Tabela 72. Inkrementalne wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.	114
Tabela 73. Inkrementalne wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.	117
Tabela 74. Inkrementalne wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.	120
Tabela 75. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa płatnika publicznego.	122
Tabela 76. Statystyki empirycznych rozkładów inkrementalnych – perspektywa płatnika publicznego.	123
Tabela 77. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa wspólna.	126
Tabela 78. Statystyki empirycznych rozkładów inkrementalnych – perspektywa wspólna.	127
Tabela 79. Wkład autorów w opracowanie raportu.	138
Tabela 80. Dane Eurostatu dotyczące zgonów w Polsce w 2019 roku.	139
Tabela 81. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.	142
Tabela 82. Substancje czynne uwzględnione w kosztach standardowego leczenia przewlekłej niewydolności serca.	147
Tabela 83. Całkowite wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.	149
Tabela 84. Całkowite wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.	150
Tabela 85. Całkowite wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.	151

Tabela 86. Całkowite wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.	152
---	-----

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance.	23
Wykres 2. Schemat modelu ekonomicznego.	34
Wykres 3. Miesięczne ryzyko hospitalizacji w badaniu <i>EMPEROR-Reduced</i>	41
Wykres 4. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – krzywe Kaplana-Meiera.	44
Wykres 5. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię empagliflozyny + SoC.	45
Wykres 6. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię SoC.	46
Wykres 7. Przeżycie całkowite niezależnie od przyczyny zgonu – analiza podstawowa.	48
Wykres 8. Przeżycie całkowite (zgony związane ze zdarzeniami CV) – krzywe Kaplana-Meiera.	50
Wykres 9. Przeżycie całkowite (zgony związane ze zdarzeniami CV) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię empagliflozyny + SoC.	51
Wykres 10. Przeżycie całkowite (zgony związane ze zdarzeniami CV) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię SoC.	52
Wykres 11. Przeżycie całkowite (zgony związane ze zdarzeniami CV) – analiza podstawowa.	54
Wykres 12. Wpływ pandemii COVID-19 na ryzyko zgonu w Polsce.	56
Wykres 13. Ryzyko zgonu bez względu na przyczynę oraz niezwiązanego ze zdarzeniami CV w Polsce.	57
Wykres 14. Czas do przerwania leczenia – krzywa Kaplana-Meiera.	58
Wykres 15. Czas do przerwania leczenia – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych.	59
Wykres 16. Czas do przerwania leczenia – analiza podstawowa.	61
Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem CHF.	65
Wykres 18. Diagram opisujący proces wyszukiwania do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w HF.	72
Wykres 19. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.	113
Wykres 20. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.	119
Wykres 21. Histogramy rozkładów empirycznych – perspektywa płatnika publicznego.	124
Wykres 22. Rozrzut inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej – perspektywa płatnika publicznego. .	125

Wykres 23. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności Jardiance® przy zmiennej wartości gotowości do zapłaty – perspektywa płatnika publicznego.	126
Wykres 24. Histogramy rozkładów empirycznych – perspektywa wspólna.	128
Wykres 25. Rozrzut inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej – perspektywa wspólna.	129
Wykres 26. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności Jardiance® przy zmiennej wartości gotowości do zapłaty – perspektywa wspólna.	130
Wykres 27. Odsetek zgonów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.	142
Wykres 28. Krzywe przeżycia całkowitego w populacji ogólnej – zgony bez względu na przyczynę oraz zgony niezwiązane ze zdarzeniami naczyniowo-sercowymi.	146

Piśmiennictwo

- AE Entresto 2016** HTA Consulting. Sakubitril/Walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Kraków, 2016. Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/175/AW/175_AW_4350_17_Entresto_sakubitril_walsartan_AE_2016_09_29.pdf, data dostępu: 22.07.2021.
- AE Forxiga 2020** Healthquest. Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2020. Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/AW/324_AW_OT.4330.21.2020_Forxiga_AE.pdf, data dostępu: 22.07.2021.
- AKL Jardiance 2021** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFREF). Analiza kliniczna. Kraków 2021.
- Andreae 2018** Andreae C, Strömberg A, Chung ML, Hjelm C, Lrestedt K. Depressive symptoms moderate the association between appetite and health status in patients with heart failure. *J Cardiovasc Nurs.* 2018;33(2):E15–20
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Jardiance 2021** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFREF). Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2021.
- Austin 2005** Austin J, Williams R, Ross L, Moseley L, Hutchison S. Randomised controlled trial of cardiac rehabilitation in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(3 SPEC. ISS.):411–7.
- Berg 2015** Berg J, Mejhert M, Lindgren P, Edner M, Dahlstrom U, Kahan T. Health-related quality of life in chronic heart failure patients in Sweden: results from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:347.
- Bernfort 2020** Bernfort L, Husberg M, Wiréhn A-B, et al. Implementation of Empagliflozin in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 and Established Cardiovascular Disease: Estimation of 5-Year Survival and Costs in Sweden. *Diabetes Ther.* 2020;11(12):2921-2930. doi:10.1007/s13300-020-00937-4
- BIA Jardiance 2021** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFREF). Analiza wpływu na budżet. Kraków 2021.
- Blieden-Betts 2018** Blieden Betts M, Gandra SR, Cheng LI, Szatkowski A, Toth PP. Differences in utility elicitation methods in cardiovascular disease: a systematic review. *J Med Econ* 2018; 21(1):74-84
- Calvert 2005** Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JGF. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(2):243–51.
- ChPL Jardiance** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance® 10 mg tabletki powlekane oraz Jardiance® 25 mg tabletki powlekane. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 26.07.2021.
- Clark 2015** Clark AL, Johnson M, Fairhurst C, Torgerson D, Cockayne S, Rodgers S, et al. Does home oxygen therapy (HOT) in addition to standard care reduce disease severity and improve symptoms in people with chronic heart failure? A randomised trial of home oxygen therapy for patients with chronic heart failure. *Health Technol Assess.* 2015;19(75):1–120.
- Clarke 2004** Clarke PM, Gray AM, Briggs A, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia.* 2004;47(10):1747-1759.

- Comin-Colet 2012** Comin-Colet J, Anguita M, Crespo-Leiro M, Formiga F, Almenar L, Manzano L, et al. P382 Health-related quality of life in patients with systolic chronic heart failure in Spain: is gender important? *Eur Heart J.* 2012;33(Suppl_1):19–338.
- Comin-Colet 2013** Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J.* 2013;34(1):30–8.
- De Rivas 2008** De Rivas B, Permanyer-Miralda G, Brotons C, Aznar J, Sobreviela E. Health-related quality of life in unselected outpatients with heart failure across Spain in two different health care levels: magnitude and determinants of impairment: the INCA study. *Qual Life Res.* 2008;17(10):1229–38.
- Delgado 2014** Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comin-Colet J, et al. Health care and nonhealth care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67(8):643–50.
- Di Tanna 2021** Di Tanna GL, Urbich M, Wirtz HS, Potrata B, Heisen M, Bennison C, Brazier J, Globe G. Health State Utilities of Patients with Heart Failure: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics* 2021; 39(2):211-229
- DSOZ 25/2020** Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28.02.2020 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- DSOZ 4/2021** Zarządzenie Nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 05.01.2021 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
- Emin 2016** Emin A, Rogers CA, Banner NR, Hedger M, Hards R, Lincoln P, et al. Quality of life of advanced chronic heart failure: medical care, mechanical circulatory support and transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(2):269–73.
- Eurich 2006** Eurich DT, Johnson JA, Reid KJ, Spertus JA. Assessing responsiveness of generic and specific health related quality of life measures in heart failure. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:89.
- Filippatos 2017** Filippatos G, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Butler J, Spertus J, et al. Patient-reported outcomes in the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED ejection fraction (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):782–91.
- Fröhlich 2019** Fröhlich H, Rosenfeld N, Täger T, et al. Epidemiology and long-term outcome in outpatients with chronic heart failure in Northwestern Europe. *Heart.* 2019;105(16):1252-1259.
- Golicki 2010** Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health.* 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2019 roku. Data publikacji 29.07.2020 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html> , data dostępu: 29.07.2021.
- GUS 2021** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2020 roku. Data publikacji 26.07.2021 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html> , data dostępu: 29.07.2021.
- Herbert 2008** Hebert PL, Sisk JE, Wang JJ, Tuzzio L, Casabianca JM, Chassin MR, et al. Cost-effectiveness of nurse-led disease management for heart failure in an ethnically diverse urban community. *Ann Intern Med.* 2008;149(8):540–8.
- Iqbal 2010** Iqbal J, Francis L, Reid J, Murray S, Denvir M. Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(9):1002–8.

- Jolly 2009** Jolly K, Taylor RS, Lip GYH, Davies M, Davis R, Mant J, et al. A randomized trial of the addition of home-based exercise to specialist heart failure nurse care: The Birmingham Rehabilitation Uptake Maximisation study for patients with Congestive Heart Failure (BRUM-CHF) study. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(2):205–13.
- Kamstra 2019** Kamstra R, Durkin M, Cai J, et al. Economic modelling of costs associated with outcomes reported for type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients in the CANVAS and EMPA-REG cardiovascular outcomes trials. *Journal of Medical Economics.* 2019;22(3):280–287. doi:10.1080/13696998.2018.1562817
- Kontodimopoulos 2011** Kontodimopoulos N, Argiriou M, Theakos N, Niakas D. The impact of disease severity on EQ-5D and SF-6D utility discrepancies in chronic heart failure. *Eur J Health Econ.* 2011;12(4):383–91.
- Kraai 2013** Kraai IH, Vermeulen KM, Luttik MLA, Hoekstra T, Jaarsma T, Hillege HL. Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: quality of life or longevity? *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1113–21.
- Kularatna 2017** Kularatna S, Byrnes J, Chan YK, Carrington MJ, Stewart S, Scuffham PA. Comparison of contemporaneous responses for EQ-5D-3L and Minnesota living with heart failure; a case for disease specific multiattribute utility instrument in cardiovascular conditions. *Int J Cardiol.* 2017;227:172–6.
- Lelonek 2021** Lelonek M, Wiśniowska-Śmiałek S, Rubiś P, Nowakowska I, Pawlak A. Sacubitril/valsartan for heart failure with reduced ejection fraction: a first real-life observational study in Poland. *Adv Clin Exp Med.* 2021;30(1):67–75.
- Li 2013** Li Y, Neilson MP, Whellan DJ, Schulman KA, Levy WC, Reed SD. Associations between seattle heart failure model scores and health utilities: findings from HF-ACTION. *J Cardiac Fail.* 2013;19(5):311–6.
- Luo 2011** Luo X, Cappelleri JC, Chandran A. The burden of fibromyalgia: assessment of health status using the EuroQol (EQ-5D) in patients with fibromyalgia relative to other chronic conditions. *Health Outcomes Res Med.* 2011;2(4):e203–14.
- Łyszczarz 2017** Łyszczarz B. Ocena Kosztów Niewydolności Serca w Polsce z Perspektywy Gospodarki Państwa.; 2017. doi:10.13140/RG.2.2.35711.51364.
- Marti 2010** Marti B, Delgado J, Oliva J, Llano M, Pascual P, Comin J, et al. Quality of life in chronic symptomatic heart failure patients in Spain. *Value Health.* 2010;13(7):A362–3.
- Marti 2011** Marti B, Delgado J, Oliva J, Llano M, Pascual P, Comin J, et al. Quality of life in chronic symptomatic heart failure patients in Spain, insight from the inoescaro study. *Value Health.* 2011;14(7):A386.
- McEwan 2020** McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, Jhund PS, Docherty KF, Böhm M, Petrie MC, Bergenheim K, Qin L. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(11):2147–2156
- McEwan 2021** McEwan P, Ponikowski P, Davis JA, Rosano G, Coats AJS, Dorigotti F, O'Sullivan D, Ramirez de Arellano A, Jankowska EA. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency in heart failure: a multinational cost-effectiveness analysis utilising AFFIRM-AHF. *Eur J Heart Fail* 2021
- McMurray 2014** McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004.
- McMurray 2019** McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i usta-

lenie 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.

- MZ 20/08/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r.
- NFZ 14/06/2021** Komunikat Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2020 r. Korkta z dnia 14.06.2021.
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. Clinical Guideline Update. June 2015. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/update/NG28/documents/type-2-diabetes-full-guideline2>, data dostępu: 27.07.2021.
- NICE TA679** National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Dapagliflozin for treating heart failure with reduced ejection fraction [ID 1656]. Committee Papers. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta679/evidence/committee-papers-pdf-9016515613>, data dostępu: 22.07.2021.
- Ozierański 2016** Ozierański K, Balsam P, Tymińska A, et al. Heart failure in elderly patients: differences in clinical characteristics and predictors of 1-year outcome in the Polish ESC-HF Long-Term Registry. Polish Archives of Internal Medicine. Published online August 11, 2016.
- Packer 2020** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-REDUCED-Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
- Patel 2012** Patel PC, Stewart GC, Kittleson MM, Cowger JA, Patel CB, Mountis MM, et al. Patients with intermacs 4-7 heart failure have reduced quality of life. J Heart Lung Transplant. 2012;31(4):S62–3.
- Peters 2014** Peters M, Crocker H, Jenkinson C, Doll H, Fitzpatrick R. The routine collection of patient-reported outcome measures (PROMs) for long-term conditions in primary care: a cohort survey. BMJ Open. 2014;4(2):e003968.
- Pisa 2015** Pisa G, Eichmann F, Hupfer S. Assessing patient preferences in heart failure using conjoint methodology. Patient Prefer Adherence. 2015;9:1233–41.
- Ponikowski 2016** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016 Aug;18(8):891-975.
- Reifsnider 2020** Reifsnider OS, Kansal AR, Franke J, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin in the UK in an EMPA-REG OUTCOME subgroup with type 2 diabetes and heart failure. ESC Heart Failure. 2020;7(6):3910-3918. doi:10.1002/ehf2.12985
- RRM 15/09/2020** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 15.09.2020 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2021 r.

- Rusinaru 2014** Rusinaru D, Houpe D, Szymanski C, Lévy F, Maréchaux S, Tribouilloy C. Coronary artery disease and 10-year outcome after hospital admission for heart failure with preserved and with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(9):967-976.
- Spertus 2005** Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J.* 2005;150(4):707-15.
- Squire 2017** Squire L, Glover J, Corp J, Haroun R, Kuzan D, Gielen V. Impact of HF on HRQoL in patients and their caregivers in England: results from the ASSESS study. *Br J Cardiol.* 2017;24(1):30-4.
- Sullivan 2006** Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006 Jul-Aug;26(4):410-20.
- Sullivan 2016** Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value Health.* 2016 Dec;19(8):1002-1008.
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. : [Red.Prow.] Piotr Gajewski. Kraków. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2019.
- Trueman 2017** Trueman D, Kapetanakis V, Briggs A, Lewis E, Rouleau J, Solomon SD, et al. Better health-related quality of life in patients treated with sacubitril/valsartan compared with enalapril, irrespective of NYHA class: analysis of EQ-5D in PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2017;38:698.
- UR 6/2021/IV** Uchwała Nr 5/2021/IV Rady NFZ z dnia 16.03.2021 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Viriato 2017** Viriato D, Proenca CC, Lahoz R, Agrawal R, Cotton S, Jackson J, et al. Burden of disease on chronic heart failure patients: a multinational cross-sectional survey in real world setting. *Value Health.* 2017;20(9):A623.
- Wootton 2009** Wootton R, Gramotnev H, Hailey D. A randomized controlled trial of telephone-supported care coordination in patients with congestive heart failure. *J Telemed Telecare.* 2009;15(4):182-6.
- Zanaboni 2013** Zanaboni P, Landolina M, Marzegalli M, Lunati M, Perego GB, Guenzati G, et al. Cost-utility analysis of the EVOLVO study on remote monitoring for heart failure patients with implantable defibrillators: randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2013;15(5):e106.
- Zhang 2012** Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. Health utility scores for people with type 2 diabetes in U.S. managed care health plans: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care.* 2012;35(11):2250-6.
- Zhu 2017** Zhu S, Zhang M, Ni Q, Sun Q, Xuan J. Indirect, direct nonmedical cost and qol by New York heart association (NYHA) classification in Chinese heart failure patients. *Value Health.* 2017;20(5):A268.
- Zinman 2015** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
- Zugck 2014** Zugck C, Martinka P, Stöckl G. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice. *Adv Ther.* 2014;31(9):961-74.