

# Analiza Ekonomiczna

## Jardiance<sup>®</sup> (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

## 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](mailto: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 8 lipca 2022 r.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie .....	11
ANALIZA EKONOMICZNA .....	15
1 Cel analizy.....	16
2 Problem decyzyjny.....	16
2.1 Populacja .....	17
2.2 Oceniana interwencja .....	17
2.3 Komparator.....	18
2.4 Efekty zdrowotne.....	19
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Jardiance® i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	20
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	26
4.1 Metodyka.....	26
4.1.1 Cel .....	26
4.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	26
4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	26
4.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	28
4.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	38
5 Metodyka analizy ekonomicznej .....	43
5.1 Strategia analityczna.....	43
5.2 Technika analityczna.....	44
5.3 Perspektywa analizy.....	45
5.4 Horyzont czasowy .....	46
5.5 Dyskontowanie .....	46
6 Struktura modelu ekonomicznego .....	46
7 Parametry kliniczne modelu .....	51
7.1 Charakterystyka populacji docelowej .....	52
7.2 Skuteczność kliniczna.....	53
7.3 Umieralność z innych przyczyn .....	60
8 Użyteczności stanów zdrowia.....	62

8.1	Przegląd systematyczny użyteczności .....	63
8.1.1	Cel .....	63
8.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych .....	63
8.2	Użyteczności przyjęte w modelu .....	72
8.2.1	Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej .....	72
8.2.2	Użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości .....	74
9	Analiza kosztów .....	76
9.1	Koszty lekowe .....	77
9.1.1	Empagliflozyna (produkt leczniczy Jardiance®) .....	77
9.1.2	Pozostałe leki przeciwcukrzycowe (STD) .....	78
9.2	Koszty powikłań cukrzycy .....	80
10	Podsumowanie głównych założeń modelu .....	83
11	Zestawienie parametrów modelu .....	84
11.1	Analiza podstawowa .....	84
11.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	89
11.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	95
12	Walidacja modelu .....	101
12.1	Walidacja wewnętrzna modelu .....	101
12.2	Walidacja konwergencji .....	102
12.3	Walidacja zewnętrzna .....	103
12.3.1	Ocena projekcji modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> .....	103
12.3.2	Ocena projekcji modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami innych badań .....	104
13	Analiza podstawowa .....	109
13.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych .....	110
13.1.1	Zestawienie kosztów – analiza z uwzględnieniem RSS .....	110
13.1.2	Zestawienie kosztów – analiza bez uwzględnienia RSS .....	111
13.1.3	Zestawienie wyników zdrowotnych .....	111
13.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA) i kosztów-efektywności (CEA) .....	116
13.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	117
13.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) .....	119
13.3	Wyniki analizy progowej .....	122

14	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości .....	124
14.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) .....	124
14.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	131
15	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości .....	137
15.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	137
15.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	142
16	Ograniczenia analizy .....	147
17	Dyskusja.....	148
18	Wnioski końcowe .....	152
19	Załączniki .....	153
19.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	153
19.2	Definicje punktów końcowych związanych ze zdarzeniami klinicznymi w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i> .....	153
19.3	Źródła danych klinicznych w wyszukiwaniu uzupełniającym do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (raporty HTA) .....	156
19.3.1	Źródła danych klinicznych, przedstawionej w raporcie HTA <i>NICE 2015</i> .....	156
19.3.2	Źródła danych klinicznych, przedstawione w raporcie HTA <i>PBAC 2014</i> .....	161
19.3.1	Źródła danych klinicznych, przedstawione w raporcie HTA <i>PBAC 2015</i> .....	163
19.4	Analiza statystyczna czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych .....	166
19.4.1	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych .....	168
19.4.2	Zawał serca niezakończony zgonem.....	169
19.4.3	Udar mózgu niezakończony zgonem.....	171
19.4.4	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca.....	172
19.4.5	Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej .....	174
19.4.6	Rewaskularyzacja mięśnia sercowego.....	175
19.4.7	Przemijający napad niedokrwienny mózgu (TIA).....	177
19.4.8	Uszkodzenie nerek .....	178
19.4.9	Rozwinięcie makroalbuminurii .....	179
19.4.10	Niewydolność nerek (konieczność rozpoczęcia terapii nerkozastępczej) .....	181
19.5	Współczynniki regresji parametrycznych modeli ryzyka zdarzeń klinicznych .....	183
19.6	Macierze kowariancji współczynników regresji w modelach czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych (PSA) .....	186

---

19.7	Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych.....	194
19.8	Tablice trwania życia.....	194
	Spis Tabel.....	198
	Spis Wykresów.....	201
	Piśmiennictwo.....	204

## Wykaz skrótów

ACAR	Akarboza
AE	Analiza ekonomiczna
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike information criterion</i> )
AKL	Analiza Kliniczna
ALOG	Alogliptyna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagoniści receptorów dla angiotensyny II
b.d.	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i> )
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i> )
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
CABG	Pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>Coronary artery bypass grafting</i> )
CANA	Kanagliflozyna
CEA	Analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )
CEAC	Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (ang. <i>Cost Effectiveness Acceptability Curve</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CLAD	<i>Censored Least Absolute Deviations</i>
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. <i>Consumer Price Index</i> )
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i> )
CV	(zdarzenia) sercowo-naczyniowe (z ang. <i>Cardio-Vascular</i> )
CVD	Choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i> )
DAPA	Dapagliflozyna
DDD	Dobowa dawka leku ustalona przez Światową Organizację Zdrowia
DES	symulacja zdarzeń dyskretnych (ang. <i>discrete event simulation</i> )
DPP-4i	inhibitor/y dipeptydylopeptydazy 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</i> ; "gliptyny")
ECHO-T2M	<i>Economic and Health Outcomes Simulation Model of Type 2 Diabetes Mellitus</i>
eGFR	Szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EMPA	Empagliflozyna
EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i> )

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

ERG	Evidence Review Group
ESRD	Schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
GLP-1	Glukagonopodobny peptyd-1 (ang. <i>Glucagon-like peptide-1</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA1c	Hemoglobina glikowana (zawartość wyrażona jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny)
HF	Niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HUI	Health Utility Index
ICER	Inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
INS	Insulina
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LINA	Linagliptyna
LIRA	Liraglutyd
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> )
LY	Przeżycie całkowite
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i> )
MAH	Podmiot odpowiedzialny (ang. <i>Marketing Authorisation Holder</i> )
MCAD	Wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ang. <i>multivessel coronary artery disease</i> )
MDRD	Równanie MDRD (ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease study equation</i> )
MEPS	Medical Expenditure Panel Survey
MET	Metformina
MI	Zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	Metaanaliza sieciowa
NPH	Ludzka insulina średnio długo-działająca (z ang. <i>Neutral Protamine Hagedorn</i> )
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



OAD, OADs	Doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. oral antidiabetic drugs; oral glucose-lowering drugs)
OLS	Regresja metodą najmniejszych kwadratów (ang. ordinary least-squares regression)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
p.p.	Punkt procentowy
PAD	Choroba tętnic obwodowych (ang. <i>Peripheral Arterial Disease</i> )
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBO	Placebo
PCI	Przeszkórna interwencja wieńcowa (z ang. <i>Percutaneous Coronary Intervention</i> )
PDMAP	Project Data Management and Analysis Plan
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i> )
PIO	Pioglitazon
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPAR- $\gamma$	Receptor gamma aktywowany przez proliferatory peroksysomów (z ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i> )
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PS	Przegląd systematyczny
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. Probabilistic Sensitivity Analysis)
PTCA	Angioplastyka
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)
QALYG	Zyskana liczba lat życia skorygowana jego jakością (z ang. quality-adjusted life year gain)
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
Rev	Rewaskularyzacja mięśnia sercowego (ang. revascularization)
RF	Niewydolność nerek (ang. renal failure)
RI	Uszkodzenie nerek (ang. renal injury)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)
RRT	Leczenie nerkozastępcze
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAXA	Saksagliptyna
SBP	Skurczowe ciśnienie krwi (ang. systolic blood pressure)

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	Błąd standardowy (ang. standard error)
SEMA	Semaglutyd
SGLT-2i	Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (ang. sodium-glucose transport proteins; „flozyny”)
SITA	Sitagliptyna
SMC	Scottish Medicines Consortium
STD	Standardowe leczenie cukrzycy
SU	Pochodna sulfonilomocznika (ang. sulfonilurea)
SVCAD	Jednonaczyniowa choroba wieńcowa (ang. single-vessel coronary artery disease)
T2DM	Cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)
TIA	Przemijający napad niedokrwienny (ang. Transient ischemic attack)
TTO	Metoda handlowania czasem pomiaru użyteczności (ang. time trade-off)
TZD	Tiazolidynedion/y („glitazony”)
UA	Niestabilna dławica piersiowa (z ang. <i>unstable angina</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na cukrzycę typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

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 2022*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli chorzy na cukrzycę typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Rozważana populacja jest w większości zgodna z populacją badania klinicznego III fazy *EMPA-REG OUTCOME*, stanowiącego główne źródło

danych dotyczących oceny efektywności empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie **empagliflozyny** (produkt leczniczy Jardiance®), jako terapii dodanej do standardowej terapii (farmakoterapii, procedur medycznych i technologii nielekowych) przeciwcukrzycowej.

Empagliflozyna stanowi terapię dodaną do aktualnego leczenia przeciwcukrzycowego, w związku z czym właściwym komparatorem (C) dla wnioskowanej interwencji w badaniach klinicznych jest **kontynuacja dotychczasowej, standardowej terapii przeciwcukrzycowej**.

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, pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *EMPA-REG OUTCOME* (główna publikacja *Zinman 2015*). 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. Wykorzystany model ekonomiczny użyto we wcześniejszym wniosku o objęcie refundacją produktu Jardiance we wskazaniu leczenia pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (*AE Jardiance 2017*). Struktura i założenia modelu zostały pozytywnie zweryfikowane przez Agencję (*AWA Jardiance 2017*).

Model farmakoekonomiczny jest zaadaptowaną wersją modelu globalnego Wnioskodawcy skonstruowanego w programie Microsoft Office Excel, opartego na opartego na symulacji zdarzeń dyskretnych (DES, z ang. *discrete event simulation*). Symulacje przeprowadzono dla 5 000 indywidualnych pacjentów, których charakterystyki wyjściowe losowano z bazy profili pacjentów uczestniczących w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. Techniki te znajdują szczególne zastosowanie w modelowaniu przebiegu cukrzycy, gdyż dostępne badania długookresowe wskazują jednoznacznie na obecność istotnych czynników ryzyka powikłań cukrzycy i zgonu sercowo-naczyniowego na poziomie pojedynczego pacjenta (np. wiek, BMI, stężenie HbA1c, historia powikłań).

W modelu przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**, zalecany przez polskie wytyczne HTA w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

W modelu uwzględniono następujące punkty końcowe, wykorzystane w modelowaniu długookresowej efektywności porównywanych interwencji: zawał serca niezakończony zgonem; udar mózgu niezakończony zgonem; hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; hospitalizacja z powodu niewydolności serca; przemijający napad niedokrwienny mózgu; rewaskularyzacja mięśnia sercowego; zgon sercowo-naczyniowy; makroalbuminuria; uszkodzenie nerek; niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej). Na podstawie danych indywidualnych pacjentów z badania *EMPA-REG OUTCOME* wyznaczono - metodami analizy

przeżycia - wieloczynnikowe modele regresji, na podstawie których projektowano czas do wystąpienia poszczególnych zdarzeń w horyzoncie dalszego życia chorego.

Analizę kosztów przeprowadzono z **perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** oraz **perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców**.

W analizie podstawowej uwzględniono koszty empagliflozyny oraz koszty leczenia powikłań cukrzycy. Koszty innych leków przeciwcukrzycowych, zaczerpnięte z aktualnego wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (*MZ 21/06/2022*) oraz z aptek internetowych, uwzględniano w wariantach analizy wrażliwości. Koszty powikłań cukrzycy oszacowano w oparciu o te same źródła, które wykorzystano w przeprowadzonej wcześniej analizie dla empagliflozyny (*AE Jardiance 2017*), z aktualizacją o CPI w kategorii „zdrowie” oraz z aktualizacją wycen grup JGP.

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]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Jardiance® obejmują również instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), [REDACTED]

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

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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 STD w ramach leczenia cukrzycy

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 cukrzycy typu 2 u chorych stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, prowadzi do wzrostu uzyskiwanych lat życia skorygowanych o jakość o 0,81 QALY, z poziomu 6,54 QALY w przypadku stosowania wyłącznie STD do poziomu 7,35 QALY w dożywotnim horyzoncie życia jednego pacjenta.

Refundacja leku Jardiance® zwiększy przeciętny koszt leczenia jednego pacjenta o [REDACTED] z perspektywy wspólnej oraz o [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniając proponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka. W przypadku braku uwzględnienia RSS, wzrost wydatków wynosi odpowiednio 14 970 zł z perspektywy wspólnej oraz 8 812 zł z perspektywy płatnika publicznego.

Wartość wskaźnika ICUR, czyli równoważnie koszt płatnika za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy uwzględnieniu proponowanego RSS oszacowano na [REDACTED] z perspektywy wspólnej oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego. Przy braku uwzględnienia RSS, ICUR wyniósł odpowiednio 18 468 zł/QALY z perspektywy wspólnej oraz 10 871 zł/QALY z perspektywy płatnika.

## Analiza wrażliwości

Przeprowadzono rozbudowaną analizę wrażliwości, na którą składały się jednokierunkowa analiza deterministyczna oraz analiza probabilistyczna.

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości lek Jardiance® wykazywał się wysoką kosztową efektywnością, zarówno w wariacie z uwzględnieniem RSS, jak i bez jego uwzględnienia.

W wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka największa niepewność wyników analizy związana jest z oszacowaniem skuteczności EMPA w redukcji zdarzeń sercowo naczyniowych oraz w zakresie redukcji powikłań mikronaczyniowych. [REDACTED]

W przeprowadzonej probabilistycznej analizie wrażliwości średni wskaźnik ICUR wyniósł [REDACTED]. Prawdopodobieństwo, że dodanie produktu Jardiance® do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (166 758 zł/QALY), wynosi [REDACTED] z perspektywy PPP oraz PPP+P.

naczyniowego), co znacznie zwiększa wiarygodność projekcji modelu i wyników analizy ekonomicznej.

## Wnioski końcowe

---

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Jardiance® w terapii dodanej do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, jest strategią wysoce efektywną kosztowo względem leczenia standardowego, niezależnie od przyjętej perspektywy kosztów i uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance®.

Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej oszacowano na [REDACTED] (bez RSS: 10 871 zł/QALY) z perspektywy płatnika publicznego oraz na [REDACTED] (bez RSS: 18 468 zł/QALY) z perspektywy wspólnej. We wszystkich wariantach wartość ICUR znajdowała się znacznie poniżej wartości ustawowego progu opłacalności kosztowej (166 758 zł/QALY).

Wyniki analizy wrażliwości jednoznacznie potwierdzają opłacalność empagliflozyny nawet przy najbardziej pesymistycznych scenariuszach skuteczności klinicznej. Należy podkreślić, że wyniki skuteczności klinicznej ocenianych interwencji opierają się na udowodnionym w ramach dużego badania RCT, istotnym klinicznie i statystycznie wpływie empagliflozyny na istotne klinicznie punkty końcowe (w szczególności zmniejszenie ryzyka zgonu sercowo-

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

**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 pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z 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  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet,
  - dyslipidemia,
  - nadciśnienie tętnicze,
  - palenie tytoniu,
  - otyłość.

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.

Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2022*).

## 2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2022*), 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,

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



- **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 chorzy na cukrzycę typu 2 (T2DM, z ang. *type 2 diabetes mellitus*) stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:

- wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet,
- dyslipidemia,
- nadciśnienie tętnicze,
- palenie tytoniu,
- otyłość.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2022*).

Rozważana populacja docelowa jest zgodna z zakresem wskazań klinicznych, w których zarejestrowana do stosowania jest empagliflozyna na terenie Unii Europejskiej (*ChPL Jardiance 2022*).

Charakterystyka populacji ujętej w niniejszej analizie jest zasadniczo zgodna z populacją ITT (z ang. *intent to treat*) badania rejestracyjnego *EMPA-REG OUTCOME* (publikacja główna: *Zinman 2015*), na wynikach którego oparto oszacowanie efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji. Szczegółowy opis badania *EMPA-REG OUTCOME* znajduje się w analizie klinicznej (*AKL Jardiance 2022*).

## 2.2 Oceniana interwencja

Wnioskowaną interwencją stanowi zastosowanie leku Jardiance® (empagliflozyna), jako terapię dodaną do standardowej terapii (STD, z ang. *standard of care*). Interwencje stosowane w ramach STD omówiono szerzej w Rozdziale 2.3 (str. 18).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2, z ang. *sodium-glucose cotransporter 2*). Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem (*ChPL Jardiance 2022*).

Lek Jardiance® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych, podawanych w sposób doustny o mocy 10 mg oraz 25 mg. Zalecana dawka początkowa w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosi 10 mg raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg (*ChPL Jardiance 2022*). Analogiczne dawkowanie stosowano również w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* (*Zinman 2015*).

### 2.3 Komparator

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (*AOTMiT 2016*).

Empagliflozyna stanowi terapię dodaną do aktualnego leczenia przeciwcukrzycowego, w związku z czym za odpowiedni komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto **kontynuację dotychczasowej terapii przeciwcukrzycowej** (STD), ustalaną dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany, obejmującą

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

doustne leki przeciwcukrzycowe oraz insuliny stosowane w monoterapii lub skojarzeniu, w tym w szczególności leki refundowane w tej populacji, tj. metformina, pochodne sulfonilomocznika oraz insuliny i analogi insulin.

Na tej podstawie należy uznać, że badanie *EMPA-REG OUTCOME*, w którym komparatorem dla produktu Jardiance® było zastosowanie placebo wraz z dotychczasowym leczeniem przeciwcukrzycowym, stanowi najbardziej odpowiednie źródło danych dotyczących porównania skuteczności interwencji i komparatora w modelu ekonomicznym.

Szczegóły dotyczące aktualnych wytycznych klinicznych odnośnie leczenia cukrzycy oraz rozważań dotyczących procesu doboru komparatora znajdują się w analizie problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2022*).

## 2.4 Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące punkty końcowe, wykorzystane w modelowaniu długookresowej efektywności porównywanych interwencji:

- Zawał serca (MI, z ang. *myocardial infarction*) niezakończony zgonem;
- Udar mózgu niezakończony zgonem;
- Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (UA, z ang. *unstable angina*);
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HF, z ang. *heart failure*);
- Przemijający napad niedokrwienny mózgu (TIA, z ang. *transient ischemic attack*);
- Rewaskularyzacja mięśnia sercowego;
- Zgon sercowo-naczyniowy;
- Progresja do makroalbuminurii;
- Uszkodzenie nerek;
- Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej).

Uwzględnione w modelu zdarzenia oparto na punktach końcowych rozważanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*.

Badanie kliniczne dla rozważanej interwencji, wykorzystane jako źródło oszacowań parametrów skuteczności w modelu (*EMPA-REG OUTCOME*), dostarczało danych dotyczących istotnych klinicznie (twardych) punktów końcowych, m. in. częstości występowania odległych powikłań cukrzycy i śmiertelności

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

związanej z powikłaniami. Efektywność porównywanych strategii leczenia w horyzoncie długookresowym modelowano poprzez ekstrapolację wyników klinicznych z okresu obserwacji w badaniu klinicznym na horyzont dożywotni, bez konieczności – standardowego w przypadku modelowania skuteczności leczenia przeciwcukrzycowego – posługiwania się równaniami ryzyka opartymi na surogatach (np. poziom HbA1c, ciśnienie tętnicze).

Dla każdego schematu leczenia obliczono zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*) oraz zyskane lata życia (LYG, ang. *Life Years Gained*), miary efektu zdrowotnego rekomendowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ocenie technologii medycznych (AOTMiT 2016) oraz odpowiadające minimalnym wymaganiom, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, określonym w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021).

### 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 21/06/2022). Zakres obecnych wskazań objętych refundacją to:

- Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma dostępnymi 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  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość,
- Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $\leq 40\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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 1. Obecne warunki finansowe refundacji leku Jardiance® (MZ 21/06/2022).

Prezentacja	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania <sup>1)</sup>	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:

„Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z 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  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.”

Zapisy te wskazują, że nie nastąpi zmiana zapisów odnośnie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast nastąpi rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, chorych już stosujących insulinę oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HBA1c  $<$ 8%. Stanowi to odpowiedź na niezaspokojone potrzeby części chorych z cukrzycą typu 2 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nieobjętych refundacją flozyn zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz zaleceniami polskich i zagranicznych gremiów naukowych

Jednocześnie wnioskowane warunki refundacji dotyczące urzędowej ceny zbytu i zależnych od niej dalszych składowych (np. limitu finansowania czy poziomu odpłatności pacjenta) są zgodne z obecnymi warunkami, na których refundowany jest lek Jardiance®.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Jardiance® obejmują również instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*),

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wnioskowane warunki refundacji leku Jardiance® podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 2. 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 <sup>1)</sup>	■
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>	■
Cena hurtowa <sup>3)</sup>	■
Cena detaliczna <sup>4)</sup>	■
Grupa limitowa	■
Podstawa limitu	■
PDD <sup>5)</sup>	10 mg
Liczba PDD w opakowaniu	28
Cena hurtowa / PDD	■
Wysokość limitu finansowania	■
Poziom odpłatności	■
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	■
Koszt dziennej terapii <sup>6)</sup>	■
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	■

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

Jardiance® (empagliflozyna) | w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe

- 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 2022*;
- 6) Według ceny zbytu netto.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

## 4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Do wyników przeglądu odniesiono się w Dyskusji (zob. Rozdział 17 str.148).

### 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 3. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy na cukrzycę typu 2	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Jardiance® (empagliflozyna), 28 tabl. a 10 mg	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Metodyka	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów; 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.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono **6 czerwca 2022 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.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance® w leczeniu cukrzycy typu 2 – *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"	1 019 981
#2	Empagliflozin OR Jardiance	2 199
#3	#1 AND #2	107
#4	diabetes mellitus OR T2DM	566 151
#5	#3 AND #4	87

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance® w leczeniu cukrzycy typu 2 – *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'	1 249 738
#2	Empagliflozin OR Jardiance	5 938
#3	#1 AND #2	432
#4	diabetes mellitus OR T2DM	968 284
#5	#3 AND #4	374

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance® w leczeniu cukrzycy typu 2 – *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'	91 681
#2	Empagliflozin OR Jardiance	1 351
#3	#1 AND #2	38
#4	diabetes mellitus OR T2DM	72 643
#5	#3 AND #4	33

W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe. Do analizy włączano publikacje w językach: polskim, angielskim oraz niemieckim.

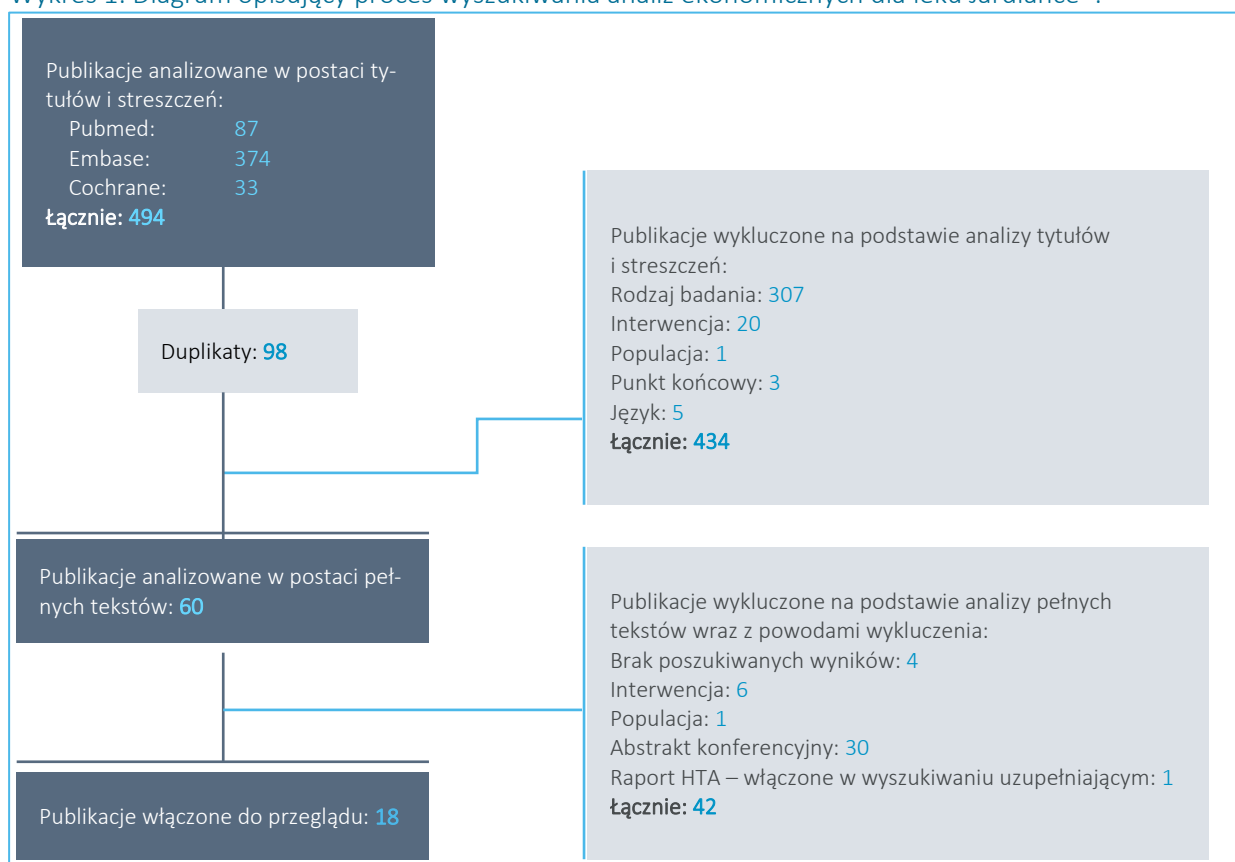
### 4.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 494 publikacje. Odnalezione doniesienia naukowe zostały przeanalizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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 18 publikacji pełnotekstowych: *Abushanab 2022, Abushanab 2022a, Ehlers 2021, Gorgojo-Martínez 2020, Gourzoulidis 2018, Gourzoulidis 2021, Kaku 2019, Kansal 2019, Men 2020, Nguyen 2018, Ramos 2019, Ramos 2020, Ramos 2021, Reifsnider 2020, Reifsnider 2021, Reifsnider 2021a, Reifsnider 2022, Reifsnider 2022a*. Odnaleziono jedną analizę HTA (*CADTH 2015*), która została opisana w wyszukiwaniu uzupełniającym, poświęconym raportom zagranicznych agencji HTA (zob. Rozdział 4.4, str. 38), dlatego wykluczono je z opisu w poniższej tabeli. Włączone publikacje opisano szczegółowo w poniżej.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 7. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań.

Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
<i>Abushanab 2022</i>	Katar	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: nowozdiagnozowani chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD (N = 10 399);</li> <li>▪ Sposób modelowania: model Markowa;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszt w QAR (oraz w przeliczeniu na \$)<sup>1</sup>;</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3%/rok;</li> <li>▪ Użyteczności: <i>Zhang 2012</i><sup>2</sup>;</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i> oraz dane z rejestru IHME dla populacji nowozdiagnozowanych chorych na T2DM ze współistniejącą CVD w Katarze (2019)<sup>3</sup>;</li> <li>▪ Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY</li> </ul>	EMPA + MET vs MET	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICER: 10 779 \$/QALY</u> (95% CI: 7 944 \$; 21 424 \$); 8 425 \$/LY (95% CI: 6 234 \$; 16 642 \$)</li> <li>▪ Δ QALY: 1,5</li> <li>▪ Δ LY: 1,9</li> <li>▪ Δ koszty: 15 619 \$</li> </ul>
<i>Abushanab 2022a</i>	Australia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD (N = 69 500);</li> <li>▪ Sposób modelowania: model Markowa;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego oraz społeczn<sup>5</sup>, koszty w AUD;</li> <li>▪ Horyzont: 5-letni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 5%/rok;</li> <li>▪ Użyteczności: <i>Zhang 2012</i><sup>2</sup>;</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i> oraz dane z rejestru chorych na T2DM ze współistniejącą CVD w Australii (2018)<sup>4</sup>;</li> <li>▪ Próg opłacalności: 50 000 AUD/QALY</li> </ul>	EMPA + MET vs MET	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICER: 28 244 AUD/QALY;</u> 22 076 AUD/LY</li> <li>▪ Δ QALY: 0,16</li> <li>▪ Δ LY: 0,2</li> <li>▪ Δ koszty: 4 408 AUD</li> <li>▪ VoSLY: 42 530 AUD/osobę<sup>5</sup></li> </ul>
<i>Ehlers 2021</i>	Dania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM z współistniejącą CVD;</li> <li>▪ Sposób modelowania: z wykorzystaniem IQVIA CDM, ver. 9.0<sup>6</sup>;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w DKK (oraz w przeliczeniu na €)<sup>10</sup>;</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni oraz 5-letni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 4%/rok;</li> <li>▪ Użyteczności: analiza <i>Beaudet 2014</i><sup>8</sup>;</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> i <i>LEADER</i><sup>7</sup> oraz przegląd <i>Balijepalli 2018</i><sup>9</sup>;</li> <li>▪ Próg opłacalności: 357 100 DKK/QALY</li> </ul>	EMPA + STD vs LIRA + STD	<p style="text-align: center;"><b>Horyzont dożywotni:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICER: dominujący</u></li> <li>▪ Δ QALY*: 0,186</li> <li>▪ Δ LY*: 0,191</li> <li>▪ Δ koszty*: -21 999 DKK</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Horyzont 5-letni:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICER: dominujący</u></li> <li>▪ Δ QALY*: 0,091</li> <li>▪ Δ LY*: 0,122</li> <li>▪ Δ koszty*: -38 370 DKK</li> </ul>

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
<i>Gorgojo-Martínez 2020</i>	Hiszpania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM z nieadekwatną kontrolą glikemii pomimo stosowania doustnych leków hipoglikemizujących;</li> <li>▪ Sposób modelowania: z wykorzystaniem IQVIA CDM, ver. 9.0<sup>6</sup>;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w €;</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3%/rok;</li> <li>▪ Użyteczności: przegląd <i>Beaudet 2014</i><sup>8</sup> oraz analiza <i>Evans 2013</i><sup>13</sup></li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: <i>NMA Sharma 2018</i><sup>12</sup>;</li> </ul> Próg opłacalności: 30 000 €/QALY	SEMA vs EMPA <sup>11</sup>	SEMA 0,5 mg vs EMPA ▪ ICER: 2 285 €/QALY <sup>11</sup> SEMA 1 mg vs EMPA ▪ ICER: 161 €/QALY <sup>11</sup>
<i>Gourzoulidis 2018</i>	Grecja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym;</li> <li>▪ Sposób modelowania: oparte na symulacji indywidualnej;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w €;</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,5%/rok;</li> <li>▪ Użyteczności: analiza <i>Sullivan 2016</i><sup>14</sup>;</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>;</li> </ul> Próg opłacalności: 34 000 €/QALY	EMPA + STD vs STD	▪ ICER: 4 633 €/QALY ▪ Δ QALY: 0,91 ▪ Δ LY: 2,13 ▪ Δ koszty: 4 235 €
<i>Gourzoulidis 2021</i>	Grecja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD;</li> <li>▪ Sposób modelowania: oparte na symulacji indywidualnej;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w €;</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,5%/rok;</li> <li>▪ Użyteczności: analiza <i>Sullivan 2016</i><sup>14</sup>;</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> oraz <i>DECLARE-TIMI 58</i>;</li> </ul> Próg opłacalności: 36 000 €/QALY	EMPA vs DAPA	▪ ICER: 965 €/QALY ▪ Δ QALY: 0,48 ▪ Δ LY: 1,16 ▪ Δ koszty: 462 €

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
<i>Kaku 2019</i>	Japonia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD;</li> <li>▪ Sposób modelowania: oparte na symulacji indywidualnej;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w ¥;</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 2%/rok;</li> <li>▪ Użyteczności: analizy <i>Sullivan 2016</i><sup>14</sup>, <i>Lindgren 2007</i><sup>15</sup> oraz <i>Takura 2013</i><sup>16</sup>;</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>;</li> <li>▪ Próg opłacalności: 420 000 ¥/QALY</li> </ul>	EMPA + STD vs STD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICER: 415 849 ¥/QALY</u></li> <li>▪ Δ QALY: 2,7</li> <li>▪ Δ LY: 6,2</li> <li>▪ Δ koszty: 1 115 475 ¥</li> </ul>
<i>Kansal 2019</i>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD;</li> <li>▪ Sposób modelowania: DES;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,5%/rok</li> <li>▪ Użyteczności: analizy <i>Sullivan 2016</i><sup>14</sup>, <i>Lindgren 2007</i><sup>15</sup> oraz <i>Clarke 2004</i><sup>17</sup></li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>;</li> <li>▪ Próg opłacalności: 30 000 £/QALY</li> </ul>	EMPA + STD vs STD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICER: 4 083 £/QALY</u></li> <li>▪ Δ QALY: 1,0</li> <li>▪ Δ koszty: 3 737 £</li> </ul>
<i>Men 2020</i>	Chiny	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym;</li> <li>▪ Sposób modelowania: oparte na symulacji indywidualnej;</li> <li>▪ Typ analizy: CUA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w ¥;</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,5%/rok;</li> <li>▪ Użyteczności: analiza <i>Sullivan 2016</i><sup>14</sup>;</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>;</li> <li>▪ Próg opłacalności: 70 892 ¥/QALY oraz 212 676 ¥/QALY<sup>18</sup></li> </ul>	EMPA + STD vs STD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICUR: 3 988 ¥/QALY</u></li> <li>▪ Δ QALY: 1,01</li> <li>▪ Δ koszty: 4 002 ¥</li> </ul>

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
<i>Nguyen 2018</i>	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym;</li> <li>▪ Sposób modelowania: model Markowa;</li> <li>▪ Typ analizy: CUA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$;</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3%/rok</li> <li>▪ Użyteczności: analizy <i>Lung 2011</i><sup>19</sup>, <i>Samsa 1999</i><sup>20</sup>, <i>Borisenko 2015</i><sup>21</sup>, <i>Alva 2014</i><sup>22</sup>, <i>Nguyen 2016</i><sup>23</sup>, <i>Pink 2014</i><sup>24</sup>, <i>Reed 2013</i><sup>25</sup>, <i>Parthan 2013</i><sup>26</sup>, <i>Taylor 2009</i><sup>27</sup> oraz <i>Evans 2013</i><sup>13</sup>;</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>;</li> <li>▪ Próg opłacalności: 100 000 \$/QALY<sup>28</sup></li> </ul>	EMPA + STD vs STD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICUR: 76 167 \$/QALY</u></li> <li>▪ Δ QALY*: 1,293</li> <li>▪ Δ koszty*: 98 484 \$</li> </ul>
<i>Ramos 2019</i>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD;</li> <li>▪ Sposób modelowania: z wykorzystaniem IQVIA CDM, ver. 9.0<sup>6</sup>;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £</li> <li>▪ Horyzont: 50-letni</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,5%/rok</li> <li>▪ Użyteczności: przegląd <i>Beaudet 2014</i><sup>8</sup> oraz analiza <i>Bagust 2005</i><sup>31</sup></li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, <i>TECOS</i><sup>29</sup>, <i>SAVOR-TIMI 53</i><sup>30</sup></li> <li>▪ Próg opłacalności: 20 000 £/QALY</li> </ul>	EMPA + STD vs SITA + STD; EMPA + STD vs SAXA + STD	<p><b>EMPA + STD vs SITA + STD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICER: 6 464 £/QALY</u></li> <li>▪ Δ QALY: 0,491</li> <li>▪ Δ LY: 0,766</li> <li>▪ Δ koszty: 3 174 £</li> </ul> <p><b>EMPA + STD vs SAXA + STD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICER: 3 878 £/QALY</u></li> <li>▪ Δ QALY: 0,704</li> <li>▪ Δ LY: 1,053</li> <li>▪ Δ koszty: 2 730 £</li> </ul>
<i>Ramos 2020</i>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD;</li> <li>▪ Sposób modelowania: z wykorzystaniem IQVIA CDM, ver. 9.0<sup>6</sup>;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £;</li> <li>▪ Horyzont: 50-letni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,5%/rok;</li> <li>▪ Użyteczności: przegląd <i>Beaudet 2014</i><sup>8</sup> oraz analiza <i>Bagust 2005</i><sup>31</sup>;</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> i <i>LEADER</i><sup>7</sup>;</li> <li>▪ Próg opłacalności: 20 000 £/QALY</li> </ul>	EMPA + STD vs STD; EMPA + STD vs LIRA + STD	<p><b>EMPA + STD vs STD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICER: 6 428 £/QALY</u></li> <li>▪ Δ QALY: 0,570</li> <li>▪ Δ LY: 0,853</li> <li>▪ Δ koszty: 3 664 £</li> </ul> <p><b>EMPA + STD vs LIRA + STD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICER: dominujący</u></li> <li>▪ Δ QALY: 0,218</li> <li>▪ Δ LY: 0,230</li> <li>▪ Δ koszty: -3 384 £</li> </ul>

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
Ramos 2021	Chiny	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD;</li> <li>▪ Sposób modelowania: z wykorzystaniem IQVIA CDM, ver. 9.0<sup>6</sup>;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w ¥ (oraz w przeliczeniu na \$)<sup>1</sup>;</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3%/rok;</li> <li>▪ Użyteczności: analizy <i>Li 2018</i><sup>33</sup> oraz <i>Bagust 2005</i><sup>31</sup>, oraz przegląd <i>Beaudet 2014</i><sup>8</sup></li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> oraz przeglądy <i>Balijepalli 2018</i><sup>9</sup> i <i>Balijepalli 2018a</i><sup>32</sup>;</li> <li>▪ Próg opłacalności: 212 676 ¥/QALY (30 292 \$/QALY)</li> </ul>	<p>EMPA + STD vs SITA + STD;</p> <p>EMPA + STD vs LIRA + STD</p>	<p><b>EMPA + STD vs SITA + STD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICER: 10 732 \$/QALY</u></li> <li>▪ Δ QALY: 0,564</li> <li>▪ Δ LY: 0,772</li> <li>▪ Δ koszty: 6 053 \$</li> </ul> <p><b>EMPA + STD vs LIRA + STD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICER: dominujący</u></li> <li>▪ Δ QALY: 0,211</li> <li>▪ Δ LY: 0,207</li> <li>▪ Δ koszty: -10 173 \$</li> </ul>
Reifsnider 2020	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM i współistniejącą HF;</li> <li>▪ Sposób modelowania: DES;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £;</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,5%/rok;</li> <li>▪ Użyteczności: w oparciu o analizę <i>Sullivan 2016</i><sup>14</sup> oraz badania <i>Clarke 2004</i><sup>17</sup></li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>;</li> <li>▪ Próg opłacalności: 20 000 £/QALY</li> </ul>	EMPA + STD vs STD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICER: 2 093 £/QALY</u></li> <li>▪ Δ QALY: 0,65</li> <li>▪ Δ koszty: 1 367 £</li> </ul>
Reifsnider 2021	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM z lub bez współistniejącej CVD;</li> <li>▪ Sposób modelowania: DICE;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$;</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,0%/rok;</li> <li>▪ Użyteczności: analizy <i>Grandy 2012</i><sup>34</sup>, <i>Lindgren 2007</i><sup>15</sup>, <i>Sullivan 2006</i><sup>35</sup>, <i>Sullivan 2016</i><sup>14</sup>, <i>van Hoek 2011</i><sup>36</sup>, <i>Xu 2011</i><sup>37</sup></li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> oraz <i>UKPDS-OM2</i><sup>17</sup></li> <li>▪ Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY</li> </ul>	EMPA + STD vs SITA + STD;	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ICER: 6 967 \$/QALY</u></li> <li>▪ Δ QALY: 0,19</li> <li>▪ Δ koszty: 1 318 \$</li> </ul>

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
Reifsnider 2021a	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD;</li> <li>▪ Sposób modelowania: DES;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego (Medicare) oraz ubezpieczenia komercyjnego<sup>38</sup>, koszty w \$;</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,0%/rok;</li> <li>▪ Użyteczności: analizy <i>Grandy 2012</i><sup>34</sup>, <i>Lindgren 2007</i><sup>15</sup>, <i>Sullivan 2016</i><sup>14</sup>;</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, <i>CANVAS</i><sup>39</sup> oraz <i>DECLARE-TIMI 58</i><sup>40</sup>;</li> <li>▪ Próg opłacalności: b.d.</li> </ul>	EMPA vs CANA, EMPA vs DAPA, EMPA vs STD	<p style="text-align: center;"><b>EMPA vs CANA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ICER: <u>dominujący</u></li> <li>▪ Δ QALY: 0,38</li> <li>▪ Δ koszty: -306 \$</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>EMPA vs DAPA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ICER: <u>3 054 \$/QALY</u></li> <li>▪ Δ QALY: 0,50</li> <li>▪ Δ koszty: 1 517 \$</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>EMPA vs STD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ICER: <u>32 848 \$/QALY</u></li> <li>▪ Δ QALY: 0,84</li> <li>▪ Δ koszty: 27 539 \$</li> </ul>
Reifsnider 2022	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD i DKD;</li> <li>▪ Sposób modelowania: DES;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego (Medicare) oraz ubezpieczenia komercyjnego<sup>38</sup>, koszty w \$;</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,0%/rok;</li> <li>▪ Użyteczności: analizy <i>Sullivan 2016</i><sup>14</sup>, <i>Grandy 2012</i><sup>34</sup>, <i>Lindgren 2007</i><sup>15</sup>;</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>;</li> <li>▪ Próg opłacalności: b.d.</li> </ul>	EMPA + STD vs STD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ICER: <u>25 974 \$/QALY</u></li> <li>▪ Δ QALY: 0,67</li> <li>▪ Δ koszty: 17 322 \$</li> </ul>
Reifsnider 2022a	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM;</li> <li>▪ Sposób modelowania: DICE;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,0%/rok;</li> <li>▪ Użyteczności: analizy <i>Sullivan 2016</i><sup>14</sup>, <i>Grandy 2012</i><sup>34</sup>, <i>Lindgren 2007</i><sup>15</sup>, <i>Matza 2007</i><sup>41</sup>, <i>Shao 2019</i><sup>42</sup>, <i>Boye 2011</i><sup>43</sup></li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> oraz <i>UKPDS-OM2</i><sup>17</sup></li> <li>▪ Próg opłacalności: b.d.</li> </ul>	EMPA + MET vs LIRA + MET	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ICER: <u>dominujący</u></li> <li>▪ Δ QALY: 0,32</li> <li>▪ Δ koszty: 11 244 \$</li> </ul>

\* obliczenia na podstawie dostępnych danych;

DES – symulacja zdarzeń dyskretnych (z ang. *discrete event simulation*);

DICE – z ang. *discretely integrated condition event*;

DKD – cukrzycowa choroba nerek (z ang. *diabetic kidney disease*);

1 w tabeli przedstawiono wyniki w \$;

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- 2 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;35:2250–6;
- 3 *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME; źródło: <https://www.healthdata.org/about>);
- 4 *Australian Bureau of Statistics* (źródło: <https://www.abs.gov.au/>);
- 5 w ramach analizy z perspektywy społecznej autorzy przeprowadzili analizę wartości „statystycznego roku życia” w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego w Australii (VoSLY, z ang. *value of statistical life year*);
- 6 *The IQVIA Core Diabetes Model* (CDM; źródło: <https://www.core-diabetes.com/>)
- 7 Publikacje do badania LEADER: Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19): 1834–44; Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22;
- 8 Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health*. 2014;17(4): 462–70;
- 9 Balijepalli C, Ayers D, Kandaswamy P, et al. Cardiovascular safety of empagliflozin versus glucagonlike-peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: systematic literature review and indirect comparisons. *Value Health*. 2018;21:S120–1;
- 10 w tabeli przedstawiono wyniki w DKK ze względu na przedstawienie prognozy opłacalności w tej walucie;
- 11 w CEA *Gorgojo-Martinez 2020* oceniano semaglutyd w porównaniu z empagliflozyną – przedstawiony w wynikach ICER został obliczony dla semaglutylu;
- 12 Sharma R, Wilkinson L, Vrazic H, et al. Comparative efficacy of once-weekly semaglutide and SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic literature review and network meta-analysis. *Curr Med. Res Opin*. 2018;34(9):1595–1603;
- 13 Evans M, Khunti K, Mamdani M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes*. 2013; 11(1):90;
- 14 Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D scores for diabetes-related comorbidities. *Value Health*. 2016;19(8):1002–8;
- 15 Lindgren P, Graff J, Olsson AG, et al. IDEAL Trial Investigators. Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. *Eur Heart J*. 2007;28:1448e1453;
- 16 Takura T, Kawanishi H, Minakuchi J, et al. Cost-effectiveness analysis of online hemodiafiltration in Japan. *Blood Purif*. 2013;35(Suppl 1):85e89;
- 17 Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ 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: 1747–1759.
- 18 Ze względu na brak danych dotyczących prognozy opłacalności stosowanego w Chinach, autorzy przyjęli dwa warianty, odpowiednio wartość rocznego PKB oraz trzykrotność rocznej wartości PKB na jednego mieszkańca;
- 19 Lung TWC, Hayes AJ, Hayen A, et al. A meta-analysis of health state valuations for people with diabetes: explaining the variation across methods and implications for economic evaluation. *Qual Life Res*. 2011;20:1669–78;
- 20 Samsa GP, Reutter RA, Parmigiani G, et al. Performing cost-effectiveness analysis by integrating randomized trial data with a comprehensive decision model: application to treatment of acute ischemic stroke. *J Clin Epidemiol*. 1999;52:259–71;
- 21 Borisenko O, Haude M, Hoppe UC, et al. Cost-utility analysis of percutaneous mitral valve repair in inoperable patients with functional mitral regurgitation in German settings. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:43;
- 22 Alva M, Gray A, Mihaylova B, Clarke P. The effect of diabetes complications on health-related quality of life: the importance of longitudinal data to address patient heterogeneity. *Health Econ*. 2014;23:487–500;
- 23 Nguyen E, Egri F, Mearns ES, et al. Cost-effectiveness of high-dose edoxaban compared with adjusted-dose warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation patients. *Pharmacotherapy*. 2016;36: 488–95;
- 24 Pink J, Pirmohamed M, Lane S, Hughes DA. Cost-effectiveness of pharmacogenetics-guided warfarin therapy vs. alternative anticoagulation in atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95:199–20;
- 25 Reed SD, Kaul P, Li Y, et al. Medical resource use, costs, and quality of life in patients with acute decompensated heart failure: findings from ASCEND-HF. *J Card Fail*. 2013;19:611–20;
- 26 Parthan A, Leahy KJ, O'sullivan AK, et al. Cost effectiveness of targeted high-dose atorvastatin therapy following genotype testing in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:519–31;
- 27 Taylor DCA, Pandya A, Thompson D, et al. *Eur J Health Econ*. 2009;10:255–65;
- 28 Założenie przyjęte przez autorów analizy;
- 29 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–42;
- 30 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–26;
- 31 Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ*. 2005;14(3):217–30;
- 32 Balijepalli C, Shirali R, Kandaswamy P, et al. Cardiovascular safety of empagliflozin versus dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors in type 2 diabetes: systematic literature review and indirect comparisons. *Diabetes Ther*. 2018;9(4):1491–500;
- 33 Li T, Wan X, Ma J, et al. Cost-effectiveness of primary prevention with statin treatment for Chinese patients with type 2 diabetes. *Adv Ther*. 2018;35(12):2214–23;
- 34 Grandy S, Fox KM, Shield Study Group. Change in health status (EQ-5D) over 5 years among individuals with and without type 2 diabetes mellitus in the SHIELD longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:99;
- 35 Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006; 26(4):410–420;
- 36 van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. *PLoS One*. 2011;6(3):e17030;
- 37 Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. *Qual Life Res*. 2011;20(4):601–608;

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- 38 w analizie podstawowej wykorzystano średnią kosztów komercyjnych i Medicare (odsetki oszacowane na podstawie danych pacjentów z *EMPA-REG OUTCOME*);
- 39 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–57;
- 40 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57;
- 41 Matza LS, Boye KS, Yurgin N, et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res*. 2007;16(7): 1251-1265;
- 42 Shao H, Yang S, Fonseca V, Stoecker C, Shi L. Estimating quality of life decrements due to diabetes complications in the United States: the health utility index (HUI) diabetes complication equation. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(7):921-929;
- 43 Boye KS, Matza LS, Walter KN, Van Brunt K, Palsgrove AC, Tynan A. Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. *Eur J Health Econ*. 2011;12(3):219-230.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 18 prac zawierających analizę kosztów efektywności lub użyteczności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 10 analiz wśród chorych ze współistniejącą CVD (*Abushanab 2022, Abushanab 2022a, Ehlers 2021, Gourzoulidis 2021, Kaku 2019, Kansal 2019, Ramos 2019, Ramos 2020, Ramos 2021, Reifsnider 2021*), jedna wśród pacjentów ze współistniejącą CVD i DKD (*Reifsnider 2022*), jedna dla chorych ze współistniejącą HF (*Reifsnider 2020*), jedna wśród pacjentów ze stwierdzoną dodatkowo nieadekwatną kontrolą glikemii (*Gorgojo-Martínez 2020*), 3 wśród chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (*Gourzoulidis 2018, Men 2020, Nguyen 2018, Reifsnider 2021a*) oraz jedna publikacja dotycząca szerokiej populacji chorych na T2DM (*Reifsnider 2022a*). Niemal wszystkie prace dotyczyły oceny empagliflozyny jako interwencji i zostały oparte na wynikach pierwszego badania klinicznego dla wnioskowanej populacji tj. *EMPA-REG OUTCOME* – wyjątek stanowiła analiza *Gorgojo-Martínez 2020*, w której jako interwencję oceniano semaglutyd w porównaniu z empagliflozyną. Włączone analizy były przeprowadzane w różnych częściach świata: dla Stanów Zjednoczonych (*Nguyen 2018, Reifsnider 2021, Reifsnider 2021a, Reifsnider 2022, Reifsnider 2022a*), Wielkiej Brytanii (*Kansal 2019, Ramos 2019, Ramos 2020, Reifsnider 2020*), Chin (*Men 2020, Ramos 2021*), Grecji (*Gourzoulidis 2018, Gourzoulidis 2021*), Australii (*Abushanab 2022a*), Danii (*Ehlers 2021*), Hiszpanii (*Gorgojo-Martínez 2020*), Kataru (*Abushanab 2022*) oraz Japonii (*Kaku 2019*). Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wyniósł odpowiednio:

- od 10 732 \$/QALY (*Ramos 2021*) do 76 167 \$/QALY (*Nguyen 2018*), 28 244 AUD/QALY (*Abushanab 2022a*), 4 633 €/QALY (*Gourzoulidis 2018*), od 3 988 ¥/QALY (*Men 2020*) do 415 849 ¥/QALY (*Kaku 2019*) oraz od 2 093 £/QALY (*Reifsnider 2020*) do 6 428 £/QALY (*Ramos 2020*) dla porównania empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego z samym STD,
- 3 054 \$/QALY (*Reifsnider 2021a*) oraz 965 €/QALY (*Gourzoulidis 2021*) dla porównania empagliflozyny z dapagliflozyną,
- 6 967 \$/QALY (*Reifsnider 2021*) oraz 6 464 £/QALY dla porównania empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego z sitagliptyną dodaną do STD,
- 3 878 £/QALY (*Ramos 2019*) dla empagliflozyny dodanej do STD z saksagliptyną i STD.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Porównanie empagliflozyny dodanej do STD i liraglutynu + STD wykazało ICER dominujący (*Ehlers 2021, Ramos 2020, Ramos 2021, Reifsnider 2022a*). Taki sam wynik (ICER dominujący) uzyskano porównując empagliflozynę + STD z kanagliflozyną + STD. Jedynie w publikacji *Gorgojo-Martínez 2020*, w której oceniano semaglutynę w porównaniu z empagliflozyną, uzyskany w analizie ICER był niekorzystny dla empagliflozyny.

#### 4.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15 czerwca 2022 roku. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Jardiance® w leczeniu chorych na T2DM, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2022*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (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 ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji odnaleziono 8 dokumentów zawierających ocenę farmakoekonomiczną leku Jardiance® w rozważanym wskazaniu: analizy *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2015)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2015, CADTH 2016)*, *Haute Autorité de Santé (HAS 2016)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2015)*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2014, PBAC 2015)* oraz *Scottish Medicines Consortium (SMC 2014)* – najważniejsze informacje zestawiono w tabeli poniżej:

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 8. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik (analiza podstawowa)
AWMSG 2015	Walia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: chorzy na T2DM z nieodpowiednią kontrolą glikemii i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych</li> <li>Sposób modelowania: 1. rok model drzewa decyzyjnego, następne 40. Lat metodą ekstrapolacji na podstawie wyników badania UKPDS<sup>8</sup></li> <li>Typ analizy: CUA, CMA</li> <li>Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £</li> <li>Horyzont czasowy: dożywotni (41 lat)</li> <li>Dyskontowanie: 3,5%/rok</li> <li>Użyteczności: badanie UKPDS<sup>8</sup></li> <li>Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i></li> <li>Próg opłacalności: -20 000 £/QALY</li> </ul>	<p><u>Na podstawie 52-tyg. wyników klinicznych:</u><sup>1</sup></p> <p>EMPA vs PIO45</p> <p>EMPA vs SITA100</p> <p>EMPA vs SU</p> <p><u>Na podstawie 24-tyg. wyników klinicznych:</u><sup>1</sup></p> <p>EMPA vs CANA100</p> <p>EMPA vs CANA300</p> <p>EMPA vs DAPA5</p> <p>EMPA vs DAPA10</p>	<p>Główne wyniki zamieszczone w publikacji są niejawne (nie podano wartości QALY i ICUR);</p> <p><u>Na podstawie 52-tyg. wyników klinicznych</u> stosowanie empagliflozyny jest kosztowo efektywne w porównaniu z PIO45 i SU;</p> <p>EMPA dominuje nad SITA100</p> <p><u>Na podstawie 24-tyg. wyników klinicznych:</u> EMPA dominuje nad DAPA5 i DAPA10 oraz jest zdominowana przez CANA100</p>
CADTH 2015	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: chorzy na T2DM z nieodpowiednią kontrolą glikemii</li> <li>Sposób modelowania:-</li> <li>Typ analizy: CMA</li> <li>Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$</li> <li>Horyzont czasowy: 1-roczyzny</li> <li>Dyskontowanie:-</li> <li>Użyteczności:-</li> <li>Źródło danych klinicznych: NMA<sup>2</sup></li> <li>Próg opłacalności:-</li> </ul>	<p>EMPA vs CANA vs SITA</p> <p>vs SAXA5 vs LINA vs</p> <p>ALOG vs PIO vs ACAR</p> <p>vs INS</p>	<p><u>Dzienne koszty terapii:</u></p> <p>EMPA: 2,62 \$</p> <p>CANA: 2,62 \$</p> <p>SITA: 2,98 \$</p> <p>SAXA5: 2,88 \$</p> <p>LINA: 2,25- 2,55 \$</p> <p>ALOG: 2,10 \$</p> <p>EMPA jest droższa niż PIO, ACAR, INS</p>
CADTH 2016	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: chorzy na T2DM z nieodpowiednią kontrolą glikemii i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</li> <li>Sposób modelowania: oparte na symulacji indywidualnej;</li> <li>Typ analizy: CEA</li> <li>Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$</li> <li>Horyzont czasowy: dożywotni</li> <li>Dyskontowanie: 5%/rok</li> <li>Użyteczności: analiza <i>Sullivan 2015</i><sup>3</sup></li> <li>Źródło danych klinicznych: Badanie <i>EMPA REG OUTCOME</i></li> <li>Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY</li> </ul>	<p>EMPA+STD vs</p> <p>PBO+STD</p>	<p><b>W ocenie wnioskodawcy<sup>4</sup>:</b></p> <p>ICUR: 5 977 \$/QALY</p> <p>(ΔQALY: 0,74</p> <p>ΔKoszty: 4 447 \$)</p>

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik (analiza podstawowa)
HAS 2016	Francja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</li> <li>▪ Sposób modelowania: DES</li> <li>▪ Typ analizy: CEA, CUA</li> <li>▪ Perspektywa: wspólna płatnika i pacjentów, koszty w €</li> <li>▪ Horyzont czasowy: 20-letni</li> <li>▪ Dyskontowanie: 4%</li> <li>▪ Użyteczności: analiza <i>Sullivan 2015</i><sup>3</sup></li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i></li> <li>▪ Próg opłacalności: bd.</li> </ul>	EMPA+STD vs STD	ICUR: 16 905 €/QALY
NICE 2015	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM z nieadekwatnie kontrolowaną cukrzycą</li> <li>▪ Sposób modelowania: mikrosymulacje (model ECEM)<sup>5</sup></li> <li>▪ Typ analizy: CEA</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego (NHS) oraz indywidualne usługi społeczne, koszty w £</li> <li>▪ Horyzont czasowy: 40-letni</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,5%/rok</li> <li>▪ Użyteczności: badanie UKPDS<sup>8</sup> oraz analiza <i>Bagust 2005</i><sup>7</sup></li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>Clarke 2002</i><sup>7</sup> i <i>Clarke 2003</i><sup>9</sup>, badanie kliniczne <i>EMPA-REG OUTCOME</i> oraz metaanaliza sieciowa<sup>10</sup></li> <li>▪ Próg opłacalności: b.d.</li> </ul>	<p><b>Terapie 2-lekowe<sup>1</sup>:</b> EMPA+MET vs SITA+MET</p> <p><b>Terapie 3-lekowe<sup>1</sup>:</b> EMPA+MET+SU vs SITA+MET+SU; CANA+MET+SU vs EMPA+MET+SU<sup>11</sup></p> <p><b>Terapie dodane do insuliny<sup>1</sup>:</b> INS+EMPA vs INS+SITA</p>	<p><b>W ocenie Wnioskodawcy:</b> <u>EMPA+MET vs SITA+MET:</u> ICER: zdominowany (ΔQALY: 0) ΔKoszty: 608 £)</p> <p><u>EMPA+MET+SU vs SITA+MET+SU:</u> ICER: 1 433 (ΔQALY: 0,03) ΔKoszty: 43 £)</p> <p><u>CANA+MET+SU vs EMPA+MET+SU<sup>8</sup></u> ICER: 17 445 (ΔQALY: 0,011) ΔKoszty: 192 £)</p> <p><u>INS+EMPA vs INS+SITA</u> ICER: dominujący (ΔQALY: 0,03) ΔKoszty: -118 £)</p> <p><b>W ocenie ERG NICE<sup>12</sup>:</b> <u>EMPA+MET vs SITA+MET:</u> ICER: zdominowany (ΔQALY: -0,001) ΔKoszty: 608 £)</p>

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik (analiza podstawowa)
PBAC 2014	Australia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM</li> <li>▪ Sposób modelowania:-</li> <li>▪ Typ analizy: CMA</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$</li> <li>▪ Horyzont czasowy: 1-roczy</li> <li>▪ Dyskontowanie:-</li> <li>▪ Użyteczności:-</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: porównanie pośrednie<sup>13</sup></li> <li>▪ Próg opłacalności: bd.</li> </ul>	[MET+/SU+] EMPA vs DAPA EMPA vs CANA EMPA vs SITA	<u>Koszt rocznej paciento-terapii:</u> EMPA: 1 173,84 \$ CANA: 1 173,84 \$ DAPA: 1 260,81 \$ SITA: 770,02 \$
PBAC 2015	Australia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM</li> <li>▪ Sposób modelowania:-</li> <li>▪ Typ analizy: CMA</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$</li> <li>▪ Horyzont czasowy: bd.</li> <li>▪ Dyskontowanie:-</li> <li>▪ Użyteczności:-</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: porównanie pośrednie<sup>14</sup>19.3.2</li> <li>▪ Próg opłacalności: bd.</li> </ul>	[MET+SU+] EMPA vs DAPA	<u>Koszt rocznej paciento-terapii:</u> EMPA: 742 \$ DAPA: 750 \$
SMC 2014	Szkocja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy na T2DM z nieodpowiednią kontrolą glikemii</li> <li>▪ Sposób modelowania: symulacje kohortowe</li> <li>▪ Typ analizy: CMA, CUA</li> <li>▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £</li> <li>▪ Horyzont czasowy: bd.</li> <li>▪ Dyskontowanie: bd.</li> <li>▪ Użyteczności: badanie UKPDS<sup>7</sup></li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: 4 analizy sieciowe, w których oceniano skuteczność w redukcji HbA1c, SBP i masy ciała<sup>15</sup></li> <li>▪ Próg opłacalności: bd.</li> </ul>	<b>Terapie 2-lekowe:</b> [MET+/INS+] EMPA vs DAPA <b>Terapie 3-lekowe:</b> [MET+SU+/MET+TZD+] EMPA vs DPP-4i	<b>Terapie 2-lekowe:</b> EMPA neutralne kosztowo vs DAPA <b>Terapie 3-lekowe:</b> <u>[MET+SU+] EMPA vs DPP-4i:</u> ICUR: 806 £//QALY (ΔQALY: 0,036 ΔKoszty: 29 £) <u>[MET+TZD+] EMPA10 vs DPP-4i:</u> ICUR: 12 798 £//QALY (ΔQALY: 0,04 ΔKoszty: 516 £)

UKPDS – *United Kingdom Prospective Diabetes Study*;

- 1 w dokumencie przedstawiono więcej porównań opłacalności leków, jednak na potrzeby niniejszej analizy w tabeli powyżej przedstawiono jedynie te dotyczące ocenianej interwencji;
- 2 Dane niepublikowane, dostarczone CADTH przez Wnioskodawcę;
- 3 Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D scores for diabetes-related comorbidities. *Value Health*. 2016;19(8):1002–8;
- 4 ze względu na ograniczenia dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu ekonomicznego, CDR nie była w stanie przeprowadzić ponownej analizy. Uznano jednak, że zidentyfikowane ograniczenia miałyby minimalny wpływ na ICER, w związku z czym zaakceptowano wyniki Wnioskodawcy;
- 5 model ECEM (*Empagliflozin Cost Effectiveness Model*), napisany w Visual Basic. Według opinii ERG, model ten nie został skonstruowany poprawnie, efektem czego uzyskane przez Wnioskodawcę wyniki nie są wiarygodne;
- 6 Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ 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: 1747–1759;

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- 7 Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ.* 2005;14(3):217–30;
- 8 Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making.* 2002 Jul-Aug;22(4):340-9;
- 9 Clarke P, Gray A, Legood R, Briggs A, Holman R. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No. 65). *Diabetic Medicine.* 2003;20(6):442-50;
- 10 spis źródeł publikacji wykorzystanych w NMA dodano do załącznika (zob. Załącznik 19.2, str. 153);
- 11 Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej przeprowadził porównanie CANA+MET+SU vs EMPA+MET+SU;
- 12 Według ERG wartość bezwzględna w zakresie korzyści zdrowotnych była mniejsza, a odpowiadające im koszty wyższe niż w przypadku analiz przedstawionych we wniosku, jednakże różnice te nie były istotne. W ocenie ERG, przedstawiony przez Wnioskodawcę model zawiera błędy, przez które wyniki mogą nie być wiarygodne;
- 13 źródła w załączniku 19.3.2 (str. 161);
- 14 źródła w załączniku 19.3.1 (str. 163).
- 15 brak szczegółowych informacji ad. piśmiennictwa.

Dominującą techniką analityczną była ocena kosztów-użyteczności. Długookresowe modelowanie wyników zdrowotnych i kosztów dokonywano w zaawansowanych matematycznie modelach, bazujących na symulacji wyników uzyskiwanych w kohortach pacjentów w procesie wielokrotnego losowania profilu czynników rokowniczych na poziomie pojedynczego pacjenta – takich jak symulacje zdarzeń dyskretnych (DES, ang. *discrete event simulation*). Źródłem danych dotyczących zależności pomiędzy wynikiem surogatowym a wynikiem końcowym było przede wszystkim duże, długookresowe badanie UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*). W większości przypadków przeprowadzone porównania prowadziły do wniosku o opłacalności empagliflozyny – ze względu na niski, akceptowalny dla płatnika koszt uzyskania QALY, bądź dominację ocenianej terapii nad komparatorem. W pojedynczych przypadkach stwierdzono dominację innej terapii nad empagliflozyną (*AWMSG 2015, NICE 2015*). Generalnie jednak różnice pomiędzy empagliflozyną a kluczowymi komparatorami (SGLT-2i, DPP-4i) w uzyskiwanej liczbie QALY, jak i kosztach terapii były bardzo niewielkie, w związku z czym za uzasadniony uznawano wniosek o porównywalnej efektywności kosztów tych terapii.

## 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 2022*),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny jako terapii dołączonej do optymalnego leczenia T2DM (*AKL Jardiance 2022*).

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 2022*) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 8.1).

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 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Wykorzystany model ekonomiczny użyto we wcześniejszym wniosku o objęcie refundacją produktu Jardiance we wskazaniu leczenia pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (AE Jardiance 2017). Struktura i założenia modelu zostały pozytywnie zweryfikowane przez Agencję (AWA Jardiance 2017).

## 5.2 Technika analityczna

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

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, z 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 (dożywotnim) 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).

Równolegle przeprowadzono analizę kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia (LYG), obliczając inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia w wyniku zastąpienia komparatora przez ocenianą interwencję.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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 **166 758 zł**.

W ramach badania RCT III fazy *EMPA-REG OUTCOME* przeprowadzono bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej empagliflozyny jako terapii dołączonej do STD oraz terapii wyłącznie STD (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 wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, a także z perspektywy wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących kosztów pośrednich cukrzycy w warunkach polskich jak również wpływu poszczególnych interwencji na utratę produktywności, w analizie pominięto perspektywę społeczną. Biorąc pod uwagę zaawansowany, zbliżony do emerytalnego wiek wyjściowy modelowanej kohorty (63 lata) wydaje się, że koszty pośrednie nie stanowiłyby istotnych kosztów różniących, w związku z czym pominięcie perspektywy społecznej nie ogranicza wnioskowania z analizy.

## 5.4 Horyzont czasowy

Cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej kosztów-użyteczności 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).

W analizie wrażliwości rozpatrywano także wariant uwzględniający pośredni horyzont czasowy 10 lat.

## 5.5 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.

## 6 Struktura modelu ekonomicznego

Zastosowany model farmakoekonomiczny (zwany dalej modelem) jest zaadaptowaną wersją modelu globalnego Wnioskodawcy, skonstruowanego w programie Microsoft Office Excel, opartego na symulacji zdarzeń dyskretnych (DES, z ang. *discrete event simulation*).

W odróżnieniu od standardowych modeli wykorzystujących technikę symulacji kohortowej, modele symulacji indywidualnej (mikrosymulacji przeprowadzonej z poziomu pacjenta) uwzględniają wpływ różnic w charakterystyce poszczególnych pacjentów na wyniki zdrowotne i koszty leczenia. Techniki mikrosymulacji znajdują szczególne zastosowanie w modelowaniu przebiegu cukrzycy, gdyż dostępne badania długookresowe wskazują jednoznacznie na obecność istotnych czynników ryzyka powikłań cukrzycy i zgonu sercowo-naczyniowego na poziomie pojedynczego pacjenta (np. wiek, BMI, stężenie HbA1c, historia powikłań).

Jardiance® (empagliflozyna)

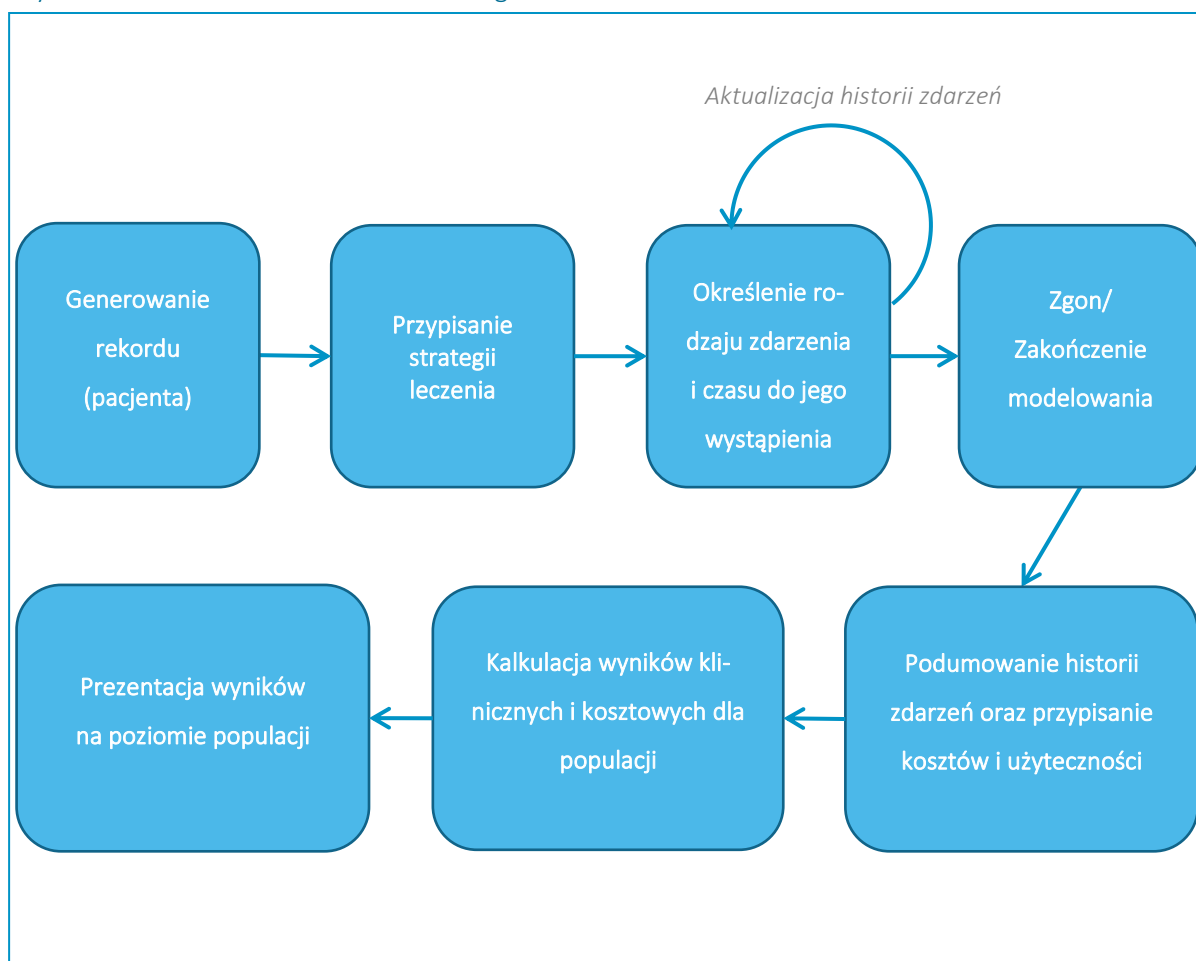
w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykorzystany model ekonomiczny empagliflozyny ma strukturę modelu symulacji zdarzeń dyskretnych, który charakteryzuje się następującymi właściwościami:

- w odróżnieniu od modeli Markowa nie występuje cykl o stałej długości, a czas pomiędzy kolejnymi zdarzeniami jest wyznaczany w sposób ciągły poprzez losowanie z rozkładów czasu do wystąpienia zdarzeń;
- stany zdrowotne modelu są określone przez kolejne zdarzenia (*events*), np. powikłania cukrzycy oraz zgon. Stany modelu nie wykluczają się wzajemnie, tj. chorzy mogą znajdować się jednocześnie w kilku stanach (np. przebyty zawał i przebyty udar mózgu);
- w modelu DES kolejne zdarzenia występują sekwencyjnie, a w odróżnieniu od klasycznego modelu Markowa z brakiem pamięci zachowywana jest historia wcześniejszych zdarzeń. Możliwość śledzenia indywidualnych charakterystyk pacjenta, w szczególności historii klinicznej chorego, ma bardzo istotne znaczenie w modelowaniu progresji cukrzycy, gdyż wiele parametrów z poziomu pacjenta stanowi czynniki ryzyka odległych powikłań (przykładowo, ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego jest wyższe u chorych z historią makroangiopatii). W przypadku zastosowania modelu z brakiem pamięci, zróżnicowanie ryzyka zgonu ze względu na status makroangiopatii wymagałoby znaczącej, mało praktycznej rozbudowy modelu wskutek konieczności definiowania dodatkowych stanów;
- ze względu na specyfikę symulacji zdarzeń dyskretnych (brak określonej długości cyklu), modele DES nie wymagają korekty połowy cyklu.

Schemat modelu z wyszczególnieniem uwzględnionych stanów zdrowia przedstawia poniższy diagram.

Wykres 2. Schemat modelu ekonomicznego.



Model rozpoczyna się utworzeniem symulowanych profili pacjenta. Na każdy profil pacjenta składa się zestaw 16 parametrów ciągłych i dychotomicznych, określających wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną chorego:

- Wiek pacjenta (zmienna ciągła),
- Płeć pacjenta (zmienna dychotomiczna: 1 – kobieta, 0 – mężczyzna),
- Indeks masy ciała pacjenta (zmienna dychotomiczna: 1 jeśli  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  i 0 w przeciwnym przypadku),
- Historia powikłań sercowo-naczyniowych, kolejno: pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG), wielonaczyniowa choroba wieńcowa (MCAD), jednonaczyniowa choroba wieńcowa (SVCAD), choroba naczyń obwodowych (PAD) (zmienna dychotomiczna: 1 w przypadku obecności określonego powikłania i 0 w przeciwnym przypadku),



- Umiarkowane/ciężkie uszkodzenie nerek (zmienna dychotomiczna: 1 jeśli eGFR < 60 ml/min i w przeciwnym przypadku),
- łagodne uszkodzenie nerek (zmienna dychotomiczna: 1 jeśli eGFR równe 60-90 ml/min i 0 w przeciwnym przypadku),
- Region geograficzny, kolejno: Afryka, Azja, Europa, Ameryka Łacińska (zmienna dychotomiczna: 1 w przypadku zamieszkania pacjenta w określonym regionie i 0 w przeciwnym przypadku).

W poniższej tabeli przedstawiono przykładowy profil pacjenta z badania *EMPA-REG OUTCOME*: mężczyzny z Europy w wieku 64 lat, z indeksem masy ciała powyżej 30 kg/m<sup>2</sup>, stężeniem HbA1c ≥ 8,5, z chorobą naczyń obwodowych (i bez historii innych zdarzeń sercowo-naczyniowych) oraz łagodnym uszkodzeniem nerek.

Tabela 9. Przykładowy profil początkowy pacjenta z kohorty badania *EMPA-REG OUTCOME*.

Parametr	Wartość parametru	Interpretacja wartości parametru
Wiek	64	wiek wyjściowy w latach
Płeć żeńska	0	0 – nie (mężczyzna), 1 – tak (kobieta)
BMI ≥ 30	1	0 – nie (BMI < 30), 1 – tak (BMI ≥ 30)
HbA1c ≥ 8,5	1	0 – nie (HbA1c < 8,5), 1 – tak (HbA1c ≥ 8,5)
BCV1 (historia udaru mózgu)	0	0 – nie (bez historii udaru mózgu), 1 – tak (z historią udaru mózgu)
BCV2 (historia zawału serca)	0	0 – nie (bez historii zawału), 1 – tak (z historią zawału)
BCV3 (CABG)	0	0 – nie (bez historii CABG), 1 – tak (z historią CABG)
BCV4 (MCAD)	0	0 – nie (brak MCAD), 1 – tak (obecność MCAD)
BCV5 (SVCAD)	0	0 – nie (brak SVCAD), 1 – tak (obecność SVCAD)
BCV 6(PAD)	1	0 – nie (brak PAD), 1 – tak (obecność PAD)
eGFR < 60 (umiarkowane/ciężkie uszkodzenie nerek)	0	0 – nie (eGFR ≥ 60), 1 – tak (eGFR < 60)
eGFR od 60 do 90 (łagodne uszkodzenie nerek)	1	0 – nie (eGFR < 60 lub eGFR ≥ 90), 1 – tak (eGFR 60-90)
Region (Afryka)	0	0 – nie (pacjent spoza Afryki), 1 – tak (pacjent z Afryki)
Region (Azja)	0	0 – nie (pacjent spoza Azji), 1 – tak (pacjent z Azji)
Region (Europa)	1	0 – nie (pacjent spoza Europy), 1 – tak (pacjent z Europy)
Region (Ameryka Łacińska)	0	0 – nie (pacjent spoza Ameryki Łac.), 1 – tak (pacjent z Ameryki Łac.)

W bazie modelu wprowadzono profile wszystkich n=7020 pacjentów uczestniczących w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. W zależności od wyboru modelowanej populacji, baza profili jest odpowiednio

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

filtrowana – przykładowo, w analizie dla subpopulacji chorych z historią zawału serca, wykorzystane są wyłącznie rekordy, dla których zmienna „BCV2 (historia zawału serca)” przyjmuje wartość 1. W analizie opartej na populacji ITT możliwe jest wylosowanie dowolnego pacjenta z bazy. W każdym powtórzeniu mikrosymulacji losowany jest profil jednego pacjenta (jeden rekord), który następnie – celem zapewnienia identycznej charakterystyki populacji w porównywanych grupach – jest klonowany i przyporządkowany dla obu strategii leczenia (empagliflozyny i leczenia standardowego). Następnie, dla każdego z 10 możliwych zdarzeń klinicznych (powikłań cukrzycy i zgonu) określany jest – poprzez losowanie z odpowiednich rozkładów parametrycznych – czas wystąpienia zdarzenia. Rozkłady czasu wystąpienia poszczególnych zdarzeń zostały dopasowane poprzez ekstrapolację wyników badania *EMPA-REG OUT-COME*, a ich szczegółowe omówienie przedstawiono w dalszej części raportu (zob. Rozdział 6, str. 46). Pacjentowi zostaje przypisane to zdarzenie, którego czas do wystąpienia był najkrótszy spośród wszystkich możliwych zdarzeń. Obserwacja pacjenta w modelu przesuwana jest następnie do momentu wystąpienia nowego zdarzenia, tj. wydłuża (względem poprzedniego kroku) o czas do przewidywanego wystąpienia tego epizodu. Jeśli obserwowane zdarzenie jest śmiertelne (lub – w przypadku założenia horyzontu innego niż dożywotni – osiągnięto maksymalny horyzont analizy), dotychczas uzyskane u pacjenta koszty, wyniki kliniczne i efekty zdrowotne są zliczane i zapisywane, a model przenosi się do kolejnej próby mikrosymulacji (kolejnego losowanego rekordu/pacjenta). Jeśli natomiast zdarzenie nie jest śmiertelne, ryzyka przyszłych zdarzeń są aktualizowane zgodnie z dotychczasową historią kliniczną pacjenta, i w oparciu o zaktualizowane równania ryzyka generowany jest zestaw czasów do wystąpienia następnego epizodu. Analogicznie jak poprzednio, jako kolejne zdarzenie wybierane jest to z najkrótszym czasem do wystąpienia, a cały proces jest powtarzany do momentu zaobserwowania zdarzenia zakończonego zgonem (lub – w przypadku horyzontu innego niż dożywotni – osiągnięcia maksymalnego horyzontu analizy). W modelu założono, że u jednego pacjenta może wystąpić maksymalnie sześć zdarzeń niezakończonych zgonem – w takim przypadku, w siódmym kroku symulacji uwzględniane są wyłącznie zdarzenia terminalne: zgony sercowo-naczyniowe i zgony z innych przyczyn.

Po ukończeniu symulacji dla wszystkich pacjentów i obu ramion leczenia, koszty i wyniki zdrowotne są sumowane w obrębie każdej z grup oraz wykonywane są obliczenia inkrementalnej analizy kosztów-efektywności (kosztów-użyteczności).

Symulacje we wszystkich analizach (poza probabilistyczną analizą wrażliwości) przeprowadzono dla 5 000 pacjentów (rekordów), co stanowiło racjonalny kompromis między błędem losowym symulacji

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

a czasem obliczeniowym. Szacowana liczba prób symulacji dla dożywotniego horyzontu analizy, przy której uzyskiwana jest zbieżność symulacji, wynosi około 2 500 pacjentów.

## 7 Parametry kliniczne modelu

Kluczowym źródłem danych klinicznych w modelu było randomizowane badanie *EMPA-REG OUTCOME*, na podstawie którego oszacowano długoletnie ryzyka powikłań cukrzycy dla porównywanych strategii leczenia oraz określono charakterystykę kliniczno-demograficzną populacji docelowej.

Zgodnie z wytycznymi HTA, użyteczności stanów zdrowotnych modelu określono w oparciu o przegląd systematyczny użyteczności (*AOTMiT 2016*).

Dane dotyczące umieralności ogólnej zaczerpnięto z publikacji Głównego Urzędu Statystycznego za rok 2019 (*GUS 2020*). Koszty powikłań cukrzycy oszacowano w oparciu o te same dane źródłowe, które wykorzystano w przeprowadzonej wcześniej analizie ekonomicznej dla empagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 (*AE Jardiance 2017*), z aktualizacją o wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI, z ang. *consumer price index*) w kategorii „zdrowie” do roku 2021 oraz z aktualizacją wycen grup JGP. Definicje zdarzeń klinicznych, dla których oszacowano koszty, zamieszczono w Załączniku 19.2 (str. 153).

Koszty leczenia przeciwcukrzycowego, w analizie podstawowej ograniczone do kosztu ocenianej interwencji, obliczono w oparciu o cenę produktu Jardiance®, proponowaną przez Wnioskodawcę. Koszty innych leków przeciwcukrzycowych, uwzględnione w scenariuszach analizy wrażliwości, zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (dla leków refundowanych) oraz z aptek internetowych (dla leków nierefundowanych). Szczegółowe dane dostępne są w wersji elektronicznej modelu, dodanego jako załącznik do niniejszej analizy. W tabeli poniżej podsumowano grupy parametrów wykorzystanych w modelu oraz źródła danych.

Tabela 10. Źródła danych dla kluczowych parametrów modelu ekonomicznego.

Grupa parametrów modelu	Źródło danych
Charakterystyka populacji	Badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i> (główna publikacja: <i>Zinman 2015</i> ), zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego (zob. <i>AKL Jardiance 2022</i> )
Czas do wystąpienia zdarzeń klinicznych (powikłania cukrzycy, umieralność z powodu powikłań)	Badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i> (główna publikacja: <i>Zinman 2015</i> ), zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego (zob. <i>AKL Jardiance 2022</i> )

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Grupa parametrów modelu	Źródło danych
Umieralność z przyczyn niezwiązanych z cukrzycą	Trwanie życia w Polsce (publikacja GUS)
Koszty empagliflozyny	Informacja otrzymana od Wnioskodawcy
Koszty powikłań cukrzycy	Oszacowanie kosztów w analizie ekonomicznej dla empagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 (AE Jardiance 2017)
Użyteczności stanów zdrowia	Na podstawie przeglądu systematycznego publikowanych badań (zob. Rozdział 8, str. 62)
Dyskontowanie kosztów i wyników	Wytyczne AOTMiT 2016

Szczegółowe omówienie źródeł danych oraz metodyki oszacowania poszczególnych parametrów modelu przedstawiono w kolejnych podrozdziałach raportu.

## 7.1 Charakterystyka populacji docelowej

Jak wspomniano w Rozdziale 6 (str. 46), w modelu symulowano indywidualne profile pacjentów z badania *EMPA-REG OUTCOME*. W analizie podstawowej, opartej na populacji całkowitej badania (ITT), w każdej próbie symulacji losowano jeden profil (rekord) z bazy  $n = 7\,020$  pacjentów. Losowanie przeprowadzono ze zwracaniem, co oznacza, że każdy profil pacjenta mógł być użyty wielokrotnie w ramach symulacji. W celu zbadania wpływu charakterystyki wyjściowej na wyniki analizy, w analizie wrażliwości testowano subpopulacje chorych po zawale serca, po udarze mózgu oraz kohortę pacjentów europejskich.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę kliniczno-demograficzną w populacji ITT badania *EMPA-REG OUTCOME* oraz charakterystykę  $n = 5\,000$  pacjentów symulowanych w modelu. Zgodnie z oczekiwaniem, charakterystyka modelowanych pacjentów nie odbiegała od badania RCT, a niewielkie różnice liczbowe są wyłącznie wynikiem błędu z próby losowej.

Tabela 11. Charakterystyki wejściowe populacji docelowej – analiza podstawowa.

Charakterystyka	Badanie RCT (Zinman 2015)	Symulacja w modelu
<b>Liczba pacjentów</b>		
Liczba pacjentów / rekordów	7 020	5 000
<b>Charakterystyka demograficzno-kliniczna</b>		
Wiek	63,1	63,0
Odsetek kobiet	29%	27%
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	52%	51%
HbA1c $\geq 8,5\%$	31%	30%

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Charakterystyka	Badanie RCT (Zinman 2015)	Symulacja w modelu
<b>Historia zdarzeń sercowo-naczyniowych</b>		
BCV1 (historia udaru mózgu)	23%	22%
BCV2 (historia zawału serca)	47%	48%
BCV3 (pomostowanie aortalno-wieńcowe, CABG)	25%	24%
BCV4 (wielonaczyniowa choroba wieńcowa, MCAD)	47%	47%
BCV5 (jednonaczyniowa choroba wieńcowa, SVCAD)	10%	11%
BCV6 (choroba naczyń obwodowych, PAD)	21%	20%
<b>Historia nefropatii</b>		
eGFR od 60 do 90 (łagodne uszkodzenie nerek)	52%	54%
eGFR < 60 (umiarkowane/ciężkie uszkodzenie nerek)	26%	25%
<b>Region geograficzny</b>		
Afryka	4%	4%
Azja	19%	20%
Europa	41%	41%
Ameryka Łacińska	15%	15%
Ameryka Północna	20%	20%

Indywidualne charakterystyki pacjentów wykorzystano w modelu przede wszystkim jako niezależne czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń klinicznych – powikłań cukrzycy i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, tj. zmienne niezależne równań ryzyka, w oparciu o które konstruowano rozkłady czasu do wystąpienia zdarzeń. Innymi słowy, rozkład czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych był obliczany dla każdego pacjenta na podstawie jego indywidualnego profilu czynników ryzyka. Przykładowo, w równaniu ryzyka niewydolności serca zmiennymi niezależnymi były między innymi zawał serca w wywiadzie i BMI  $\geq 30$ . W konsekwencji, przewidywany średni czas do wystąpienia HF różni się u chorych z historią i bez historii zawału, jak również u chorych z otyłością i BMI < 30.

## 7.2 Skuteczność kliniczna

Parametrami skuteczności porównywanych strategii leczenia w modelu były częstości zdarzeń klinicznych związanych z powikłaniami cukrzycy:

- Zawał serca niezakończony zgonem;

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Udar mózgu niezakończony zgonem;
- Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej;
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
- Przemijający napad niedokrwienności mózgu;
- Rewaskularyzacja mięśnia sercowego;
- Zgon sercowo-naczyniowy;
- Progresja do makroalbuminurii;
- Uszkodzenie nerek;
- Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej).

W modelu ekonomicznym nie uwzględniono niektórych bardzo rzadkich powikłań cukrzycy, takich jak utrata wzroku i amputacje. Częstość zdarzeń zaawansowanej mikroangiopatii była zbyt niska, aby możliwe było ich uchwycenie w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. W niezależnych badaniach wykazano, że ryzyko zdarzeń mikronaczyniowych można przewidzieć poprzez zmiany poziomu HbA1c. Biorąc pod uwagę wykazany w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* korzystny wpływ empagliflozyny w zakresie kontroli glikemii, pominięcie rzadkich powikłań mikroangiopatii najprawdopodobniej stanowi podejście konserwatywne.

W celu określenia długookresowego przebiegu choroby (sekwencji kolejnych zdarzeń klinicznych) u każdego symulowanego pacjenta w modelu, konieczne było wyznaczenie rozkładów czasu do występowania każdego z rozważanych zdarzeń klinicznych. Rozkłady te estymowano metodami parametrycznymi analizy przeżycia, w oparciu o indywidualne dane przeżycia pacjentów z badania *EMPA-REG OUTCOME*.

W pierwszej kolejności, dla każdego z punktów końcowych (10 zdarzeń klinicznych związanych z powikłaniami cukrzycy) zidentyfikowano typ rozkładu parametrycznego, który w najlepszym stopniu opisuje przebieg występowania danego zdarzenia w czasie. W analitycznym procesie dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania RCT testowano następujące typy rozkładów: Gompertza, Weibulla, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny, wykładniczy i uogólniony rozkład gamma. Wybór najlepiej dopasowanych rozkładów dla poszczególnych zdarzeń opierał się zarówno na formalnej ocenie statystycznej jakości dopasowania modelu do danych obserwacyjnych (kryteria informacyjne: Akaike i bayesowskie), ocenie wizualnej krzywych jak i zasadności biologicznej i klinicznej długookresowych projekcji modelu. Zastosowane podejście do dopasowania krzywych, opisane pokrótce poniżej, a szerzej m. in.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

w *Ishak 2013*, jest zgodne z zalecaniami NICE odnośnie modelowania przeżycia w ocenie technologii medycznych (*NICE TSU TSD21*).

Wstępną ocenę dopasowania przeprowadzono na podstawie wykresów diagnostycznych związanych z każdym z uwzględnionych typów rozkładu (Gompertza, Weibulla, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny, wykładniczy i uogólniony rozkład gamma). Przykładowo, liniowa zależność danych przeżycia ( $t, S(t)$ ) na wykresie przedstawionym na skali  $\log(t)$  vs  $\log(-\log(S(t)))$  wskazuje na zasadność zastosowania modelu Weibulla. Graficzna ocena miała na celu wstępny wybór potencjalnych modeli do uwzględnienia w kolejnych krokach dopasowania.

Parametry rozkładów estymowano z wykorzystaniem procedury LIFEREG w programie SAS oraz makra skonstruowanego na potrzeby dopasowania modelu Gompertza (który nie jest standardową opcją w SAS). Na tym etapie analizy, jako jedyną zmienną niezależną modelu uwzględniono rodzaj leczenia. Jakość dopasowania poszczególnych krzywych oceniano poprzez porównanie wartości kryteriów informacyjnych: Akaike (AIC) i bayesowskiego (BIC), przy czym niższe wartości AIC i BIC oznaczają lepszą jakość dopasowania do danych. Wizualnej oceny jakości dopasowania dokonano poprzez porównanie wykresów krzywych parametrycznych oraz krzywej empirycznej (estymatora Kaplana-Meiera).

Projekcje modelu powinny zapewniać zarówno akceptowalne dopasowanie do obserwowanych danych w horyzoncie badania, jak i racjonalną ekstrapolację wyników poza okresem obserwacji w badaniu. Ocena jakości dopasowania w horyzoncie badania jest przeprowadzana w oparciu o kryteria informacyjne i została opisana w poprzednim punkcie. Ocena jakości dopasowania krzywych poza horyzontem badań klinicznych z konieczności opiera się na zasadności klinicznej długookresowych projekcji (ekstrapolacji) i może być przeprowadzona np. poprzez ocenę kształtu krzywej w długim horyzoncie (ekstrapolacja krzywej) oraz wartości krzywej w wybranych punktach czasowych (np. 20-letnie odsetki przeżyć bez zdarzenia). Oszacowania, które stoją w sprzeczności z logiką oraz klinicznym rozumieniem ocenianego zjawiska, wskazują na niewłaściwe dopasowanie modelu.

Szczegółowe omówienie procesu wyboru rozkładów czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych w modelu przedstawiono w załączniku (zob. Załącznik 19.4, str.166).

Po określeniu optymalnych rozkładów dla każdego z rozważanych punktów końcowych, w kolejnym kroku testowano wpływ potencjalnych czynników ryzyka (wyjściowych i zależnych od czasu) na czas występowanie poszczególnych zdarzeń. Przykładowo, w modelu czasu do wystąpienia niezakończzonego zgonem zawału serca jako zmienne zależne od czasu analizowano obecność – w całym okresie

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

obserwacji – innych zdarzeń sercowo-naczyniowych: niestabilnej dławicy piersiowej, niewydolności serca, TIA i rewaskularyzacji. Identyfikacja zmiennych istotnie powiązanych z czasem do wystąpienia zdarzeń posłużyła do skonstruowania wieloczynnikowych parametrycznych równań ryzyka. Ponieważ wszystkie modele wybrane do analizy podstawowej (wykładniczy, Weibulla, Gompertza) należą do klasy tzw. modeli proporcjonalnego hazardu, estymowane współczynniki regresji mogą być interpretowane jako logarytm hazardu względnego wystąpienia danego zdarzenia przy jednostkowym wzroście wartości zmiennej niezależnej. Przykładowo, wartość współczynnika regresji wynosząca 0,657 dla obecności niestabilnej dławicy piersiowej w modelu czasu do wystąpienia zawału serca niezakończonego zgonem oznacza, że hazard (ryzyko) MI nieprowadzącego do zgonu wzrasta  $HR = e^{0,657} = 1,93$  razy po wystąpieniu niestabilnej dławicy piersiowej.

Wieloczynnikowe, zależne od czasu parametryczne modele regresji (modele przeżycia proporcjonalnego hazardu) skonstruowano z wykorzystaniem pakietu statystycznego R. Proces doboru zmiennych wyjściowych oraz zależnych od czasu obejmował następujące kroki:

- Każdy potencjalny czynnik predykcyjny testowano w jednoczynnikowym modelu regresji celem oceny jego związku z punktem końcowym. Do kolejnego etapu zakwalifikowano zmienne istotnie związane z czasem przeżycia (przyjmując poziom istotności statystycznej  $p < 0,2$ ) oraz kilka kluczowych zmiennych stanowiących znane czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych bez względu na istotność statystyczną efektu.
- Istotne zmienne połączono następnie w wieloczynnikowym modelu regresji, który następnie zredukowano usuwając zmienne nieistotne na poziomie  $p < 0,2$ . Ostateczny model zawiera jedynie zmienne istotnie związane z czasem przeżycia oraz inne ważne czynniki o znaczącym efekcie. W każdym z modeli zachowano także zmienną określającą rodzaj leczenia, co jest uzasadnione celem niniejszej analizy (porównawcza ocena empagliflozyny i standardowej terapii przeciwcukrzycowej).



Tabela 12. Zestawienie wyjściowych oraz zależnych od czasu czynników ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń klinicznych.

Punkt końcowy	Czynniki wyjściowe	Czynniki zależne od czasu
Zawał serca niezakończony zgonem	Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe	Wystąpienie zdarzenia (tak/nie) podczas follow-up: udar mózgu niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca, przemijający napad niedokrwienny mózgu, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, makroalbuminuria, uszkodzenie nerek
Udar mózgu niezakończony zgonem	Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe	Wystąpienie zdarzenia (tak/nie) podczas follow-up: zawał serca niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca, przemijający napad niedokrwienny mózgu, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, makroalbuminuria, uszkodzenie nerek
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe	Wystąpienie zdarzenia (tak/nie) podczas follow-up: udar mózgu niezakończony zgonem, zawał serca niezakończony zgonem, niewydolność serca, przemijający napad niedokrwienny mózgu, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, makroalbuminuria, uszkodzenie nerek
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe	Wystąpienie zdarzenia (tak/nie) podczas follow-up: udar mózgu niezakończony zgonem, zawał serca niezakończony zgonem, przemijający napad niedokrwienny mózgu, niestabilna dławica piersiowa, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, makroalbuminuria, uszkodzenie nerek
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe	Wystąpienie zdarzenia (tak/nie) podczas follow-up: udar mózgu niezakończony zgonem, zawał serca niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, makroalbuminuria, uszkodzenie nerek
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe	Wystąpienie zdarzenia (tak/nie) podczas follow-up: udar mózgu niezakończony zgonem, zawał serca niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca, przemijający napad niedokrwienny mózgu, makroalbuminuria, uszkodzenie nerek

Punkt końcowy	Czynniki wyjściowe	Czynniki zależne od czasu
Zgon sercowo-naczyniowy	Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe	Wystąpienie zdarzenia (tak/nie) podczas follow-up: udar mózgu niezakończony zgonem, zawał serca niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca, przemijający napad niedokrwienny mózgu, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, makroalbuminuria, uszkodzenie nerek
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, (eGFR $\leq$ 45)	Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe	Rozwinięcie się makroalbuminurii (Wartość wskaźnika albumina/kreatynina $>$ 300 mg/g.)
Progresja do makroalbuminurii (wartość wskaźnika albumina/kreatynina $>$ 300 mg/g.)	Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe	Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, (eGFR $\leq$ 45)

Tabelaryczne zestawienie wartości współczynników regresji dla poszczególnych zmiennych niezależnych modeli czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych zamieszczono w załączniku (zob. Załącznik 19.5., str. 183). Niezależny efekt ocenianej interwencji jest wyrażony poprzez wartość współczynnika regresji dla zmiennej „Terapia” kodującej rodzaj leczenia (0 – placebo, 1 – empagliflozyna), który można interpretować jako logarytm hazardu względnego danego zdarzenia dla porównania empagliflozyny ze standardową terapią przeciwcukrzycową. W przypadku, gdy współczynniki regresji są mniejsze od zera, zastosowanie EMPA powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia danego zdarzenia (tj. HR  $<$  1), a w przypadku gdy współczynniki regresji są dodatnie, dodanie empagliflozyny prowadzi do zwiększenia tego ryzyka (HR  $>$  1). Zgodnie z wykonaną analizą regresji, zastosowanie empagliflozyny:

- Zmniejsza ryzyko wystąpienia (równoważnie: wydłuża czas do wystąpienia) zawału serca niezakończony zgonem, niewydolności serca, przejściowego udaru niedokrwiennego, rewaskularyzacji, zgonu sercowo-naczyniowego, progresji makroalbuminurii, uszkodzenia nerek i rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (HR  $<$  1)
- Zwiększa ryzyko wystąpienia (równoważnie: skraca czas do wystąpienia) udaru niezakończony zgonem oraz niestabilnej dławicy piersiowej (HR  $>$  1).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Szczegółowe statystyki dla parametrów skuteczności empagliflozyny w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Niezależny efekt empagliflozyny w zakresie redukcji ryzyka powikłań cukrzycy.

Punkt końcowy	Współczynnik regresji			Hazard względny	
	średnia	SE	95% CI	średnia	95% CI
Zawał serca niezakończony zgonem	-0,138	0,114	(-0,361; 0,085)	0,87	(0,70; 1,09)
Udar mózgu niezakończony zgonem	0,256	0,153	(-0,045; 0,556)	1,29	(0,96; 1,74)
Niestabilna dławica piersiowa	0,027	0,151	(-0,269; 0,322)	1,03	(0,76; 1,38)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	-0,370	0,137	(-0,638; -0,102)	0,69	(0,53; 0,90)
Przemijający napad niedokrwienności mózgu	-0,156	0,263	(-0,672; 0,360)	0,86	(0,51; 1,43)
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	-0,060	0,093	(-0,242; 0,121)	0,94	(0,78; 1,13)
Zgon sercowo-naczyniowy	-0,363	0,117	(-0,591; -0,134)	0,70	(0,55; 0,87)
Progresja do makroalbuminurii	-0,471	0,072	(-0,613; -0,330)	0,62	(0,54; 0,72)
Uszkodzenie nerek	-0,472	0,176	(-0,818; -0,126)	0,62	(0,44; 0,88)
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	-0,509	0,396	(-1,285; 0,268)	0,60	(0,28; 1,31)

Wpływ empagliflozyny na poszczególne punkty końcowe jest zgodny z wynikami badania *EMPA-REG OUTCOME (AKL Jardiance 2022)*. Numeryczne wartości hazardu względnego w niniejszym modelu mogły się nieco różnić od przedstawionych w publikacjach z badania *EMPA-REG OUTCOME*, co wynika z zastosowania różnych modeli analizy przeżycia (analizę przeżycia w badaniu przeprowadzono metodą regresji Coxa, podczas gdy na potrzeby modelu ekonomicznego wykonano w pełni parametryczną analizę przeżycia) oraz uwzględnienia innego zestawu zmiennych niezależnych.

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące alternatywne scenariusze skuteczności empagliflozyny:

- minimalna i maksymalna skuteczność empagliflozyny w zakresie powikłań sercowo-naczyniowych (Zawał serca niezakończony zgonem; Udar mózgu niezakończony zgonem; Niestabilna dławica piersiowa; Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; Przemijający napad niedokrwienności mózgu; Rewaskularyzacja mięśnia sercowego; Zgon sercowo-naczyniowy)
- minimalna i maksymalna skuteczność empagliflozyny w zakresie powikłań mikroangiopatii (Progresja do makroalbuminurii; Uszkodzenie nerek; Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- konserwatywny scenariusz z uwzględnieniem wyłącznie istotnych statystycznie (na poziomie istotności 5%) efektów empagliflozyny (Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; Zgon sercowo-naczyniowy; Progresja do makroalbuminurii; Uszkodzenie nerek)

W wariantach minimalnej i maksymalnej skuteczności, wartości współczynników regresji dla empagliflozyny (zmienna „Terapia”) przyjmowano na poziomie odpowiednio górnej i dolnej granicy 95% CI (zob. Tabela 13).

W wariancie z uwzględnieniem wyłącznie istotnych (na poziomie 5%) efektów EMPA, współczynniki regresji dla zmiennej „Terapia” przyjęto na poziomie z analizy podstawowej dla następujących zdarzeń: Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; Zgon sercowo-naczyniowy; Progresja do makroalbuminurii; Uszkodzenie nerek, oraz na poziomie 0 (równoznacznym z brakiem różnic między EMPA a PBO) dla pozostałych punktów końcowych.

Tabelaryczne zestawienie wartości parametrów skuteczności empagliflozyny w omawianych wariantach AW zamieszczono w załączniku (zob. Załącznik 19.5., str. 183).

W ramach analizy dodatkowej testowano ponadto dwa scenariusze skuteczności EMPA w podgrupie pacjentów niestosujących insuliny.

### 7.3 Umieralność z innych przyczyn

Czas zgonu z innych przyczyn niż zdarzenia sercowo-naczyniowe modelowano na podstawie danych dotyczących trwania życia w Polsce w 2019 roku, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (*GUS 2020*). Do rocznych prawdopodobieństw zgonu zależnych od wieku (zob. Załącznik 19.8, str. 194) dopasowano – oddzielnie dla populacji kobiet i mężczyzn – krzywe o rozkładzie Gompertza, w oparciu o które losowano następnie czas do zgonu dla każdego pacjenta w mikrosymulacji. Postać skumulowanej funkcji przeżycia dla przyjętej parametryzacji modelu przedstawia się następująco:

$$S(t) = e^{\left(\frac{\lambda}{\gamma}\right) \cdot (e^{\gamma t} - 1)},$$

gdzie  $\lambda$  i  $\gamma$  są odpowiednio parametrami skali i kształtu. Wartości parametrów dopasowanego rozkładu przedstawiono w poniższej tabeli.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

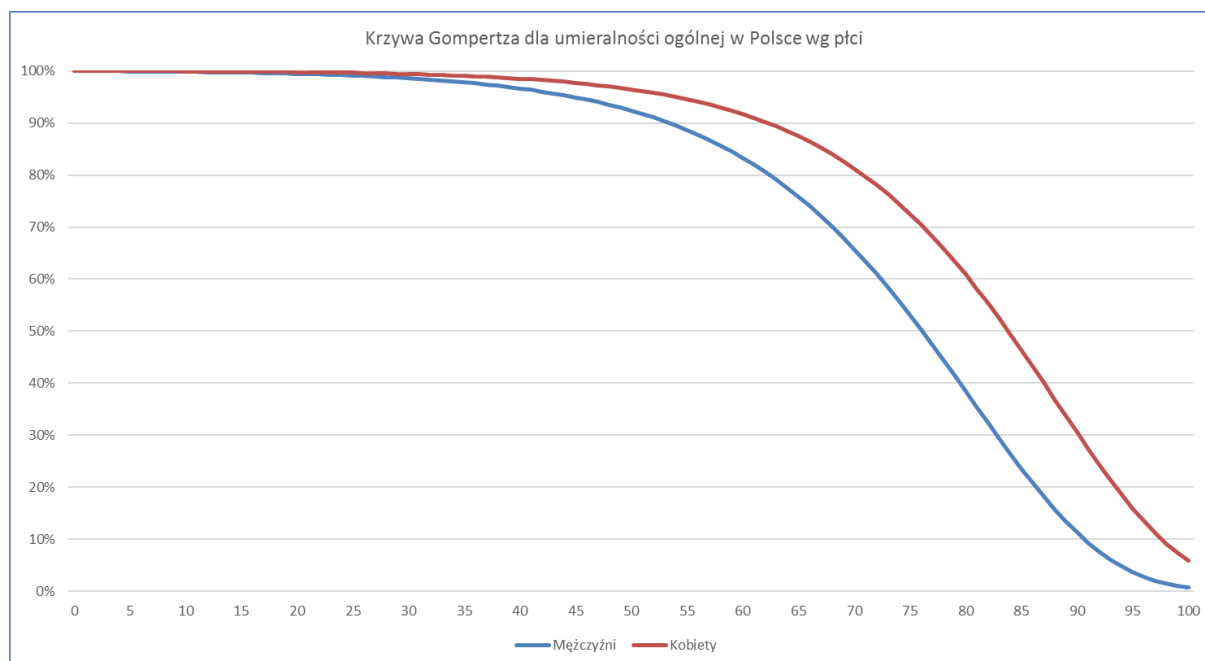
Tabela 14. Parametry rozkładu Gompertza dla umieralności z innych przyczyn.

Populacja	Rozkład	Parametry rozkładu	
		Lambda ( $\lambda$ ) *	Gamma ( $\gamma$ )
Mężczyźni	Gompertza	0,00011	0,08239
Kobiety	Gompertza	0,00004	0,08709

\* w skali 1. roku.

Przebieg funkcji przeżycia Gompertza dla kobiet i mężczyzn zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 3. Model Gompertza dla umieralności ogólnej w Polsce.

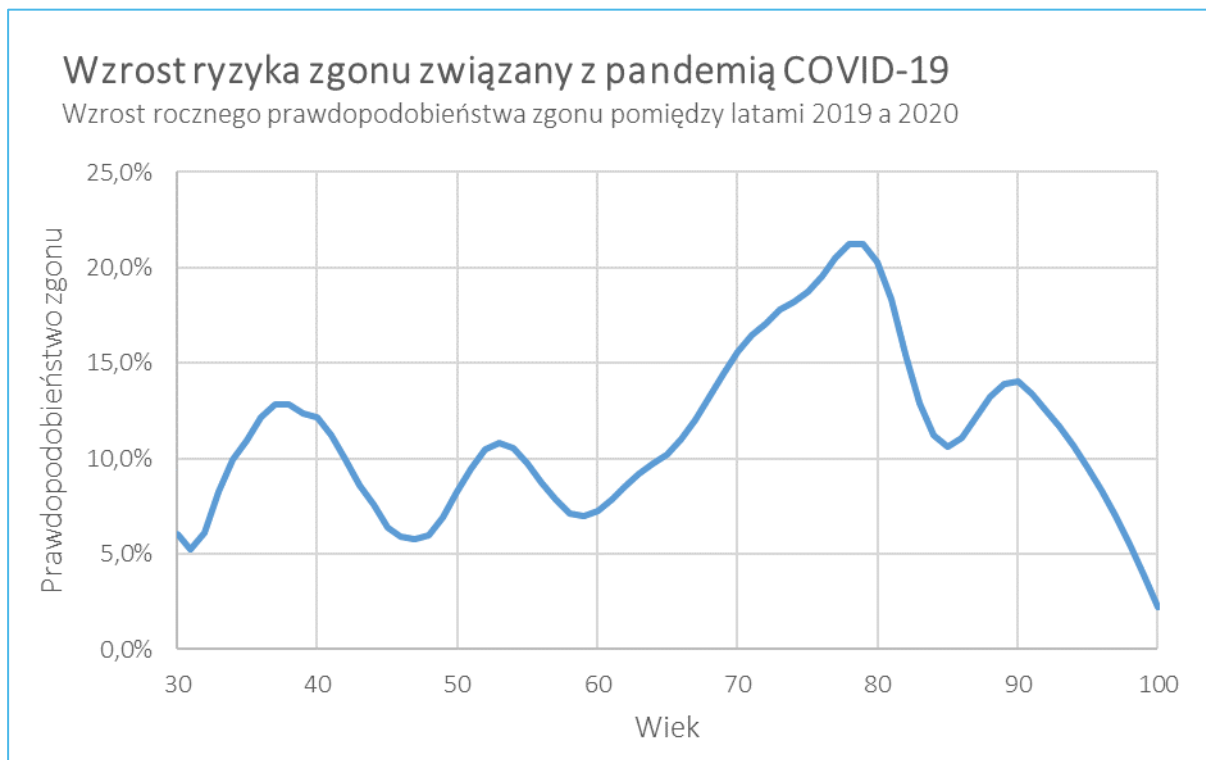


Dane dotyczące umieralności ogólnej zaczerpnięto z publikacji Głównego Urzędu Statystycznego za rok 2019 (*GUS 2020*). Na dzień sporządzenia analizy dostępne były już dane dotyczące prognoz trwania życia na rok 2020 (*GUS 2021*), jednakże ze względu na pandemię koronawirusa COVID-19 w tym roku zaobserwowano 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 4, poniżej).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykres 4. Wpływ pandemii COVID-19 na ryzyko zgonu w Polsce.



Wykorzystywanie danych z roku 2020 wiązałoby się 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 umieralności za 2019 rok.

## 8 Użyteczności stanów zdrowia

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie było przeżycie skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY. Liczbę QALY uzyskanych w wyniku zastosowania każdej z porównywanych strategii obliczano poprzez ważenie czasu spędzonego w poszczególnych stanach zdrowia wartościami użyteczności poszczególnych stanów i zdarzeń klinicznych.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), przeprowadzono przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych we wnioskowanym wskazaniu.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

## 8.1 Przegląd systematyczny użyteczności

### 8.1.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na T2DM, 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.

### 8.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

W związku z przeprowadzonym wcześniej przeglądem systematycznym użyteczności chorych na cukrzycę typu 2, zweryfikowanym przez AOTMiT (*AE Jardiance 2017*), w niniejszej analizie dokonano aktualizacji przeglądu wtórnych badań użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby. Przeszukania dokonano w dniu 27 czerwca 2022 r. w bazie informacji medycznych MEDLINE (poprzez Pubmed) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji.

Do przeglądu włączano publikacje zawierające wyniki oceny co najmniej jednego z następujących stanów zdrowia (odpowiadających stanom w modelu własnym; skróty w nawiasach odpowiadają skrótom użytym w tabeli wyników):

- zawał serca (MI – myocardial infarction),
- niestabilna dławica piersiowa (UA – unstable angina),
- niewydolność serca (HF – heart failure),
- udar mózgu (udar),
- przemijający napad niedokrwienny mózgu (TIA – transient ischemic attack),
- rewaskularyzacja mięśnia sercowego (Rev),
- rozwinięcie się makroalbuminurii (Ma),
- uszkodzenie nerek (RI – renal injury),
- schyłkowa niewydolność nerek / leczenie nerkozastępcze (ESRD/RRT).

W pierwszej kolejności poszukiwano użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). Do oceny włączono publikacje w języku

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

polskim i angielskim. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

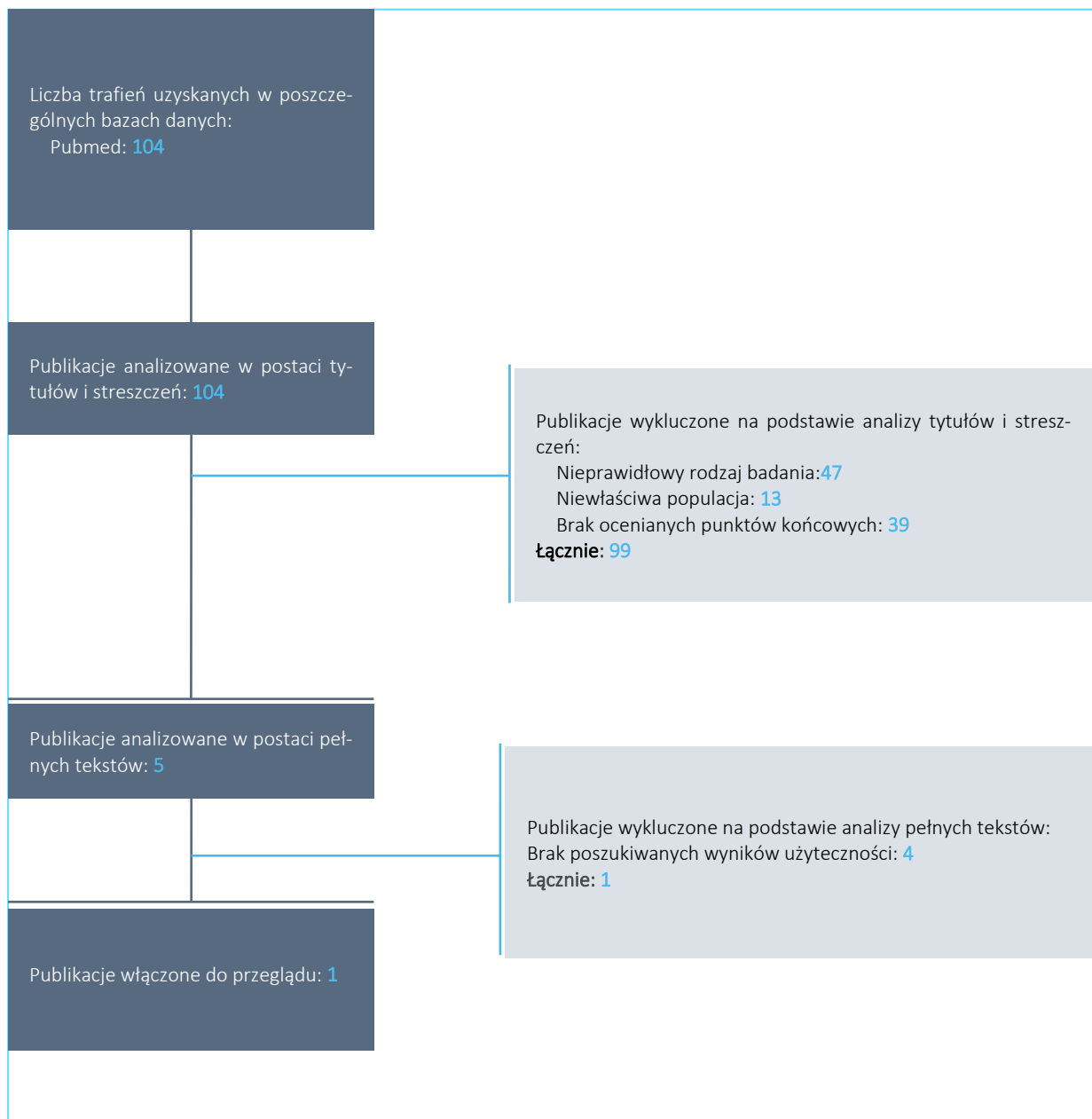
Tabela 15. Strategia wyszukiwania wtórnych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (*Medline* przez *PubMed*).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	"Diabetes Complications"[Mesh]	144 700
#2	("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR diabetes[tiab] OR T2DM[tiab] OR NIDDM[tiab] OR diabetic[tiab] OR diabetics[tiab]) AND complications[tiab]	78 179
#3	utility[tiab] OR disutility[tiab] OR utilities[tiab] OR disutilities[tiab] OR "health status"[tiab] OR "health preference"[tiab] OR "preference based measure"[tiab] OR "preference based measures"[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-qol[tiab] OR "HUI"[tiab] OR "HUI3"[tiab] OR "HUI-3"[tiab] OR "HUIIII"[tiab] OR "HUI-III"[tiab] OR "SF-6D"[tiab] OR "SF6D"[tiab] OR "short-form six-dimension"[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR sg[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab]	336 557
#4	systematic*[tiab] OR "literature review"[tiab] OR search[tiab] OR catalogue[tiab] OR meta-anal*[tiab] OR metaanal*[tiab] OR pooled[tiab]	1 106 984
#5	(#1 OR #2) AND #3 AND #4	219
#6	Zawężenie czasowe: 2016/12/6- 2022/6/30	104

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 104 rekordy. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 5 publikacji, z których jedna spełniła predefiniowane kryteria włączenia. Na zamieszczonym poniżej diagramie zaprezentowano proces wyszukiwania badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.



Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z T2DM.



W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu zidentyfikowano jeden aktualny przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia z metaanalizą, spełniający przyjęte kryteria włączenia: *Mok 2021*. W publikacji zidentyfikowano jedynie część wyników z rekomendowanego zestawu użyteczności przyjętego w modelu farmakoekonomicznym.

Poszukiwane wartości użyteczności dla zdarzeń wyróżnionych w modelu przedstawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo w tabeli przedstawiono podsumowanie publikacji uwzględnionych w ocenie *AE*

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

*Jardiance 2017*, w których do oceny użyteczności wykorzystywano kwestionariusz EQ-5D (szczegóły zob. *AE Jardiance 2017*).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 16. Wyniki wyszukiwania wtórnych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (Medline przez PubMed).

Badanie/wariant oceny	Powikłania makronaczyniowe						Nefropatia cukrzycowa		
	MI	UA	HF	Udar	TIA	Rev	Ma	RI	ESRD/RRT
<b>Publikacje uwzględnione w ocenie AE Jardiance 2017</b>									
<i>Beaudet 2014</i>	-0,055		-0,108	-0,164			-0,048		Hemodializa: -0,164 (-0,274; -0,054) [Wasserfallen 2004]
wartość preferowana (95% CI) [Źródło]	(-0,067;- 0,042) [Clarke 2002]	-	(-0,169;-0,048) [Clarke 2002]	(-0,222;-0,105) [Clarke 2002]	-	-	(-0,091; -0,005) (proteinuria) [Bagust 2005]	-	Dializa otrzewnowa: -0,204 (-0,342; -0,066) [Wasserfallen 2004] Przeszczep: +0,762 (+0,658; +0,866) [Kiberd 1995]
<i>Lung 2011</i>	0,75			0,59					0,48
średnia z metaanalizy (95% CI) [N badań]	(0,73; 0,78) [5]	-	-	(0,41; 0,77) [5]	-	-	-	-	(0,25; 0,71) (ESRD) [4]
<i>Alva 2014</i> (UKPDS 1997-2007)†	≤1 r.: -0,065†† >1 r.: +0,008††	-	-0,101	-0,165	-	-	-	-	-
<i>Bagust 2005</i> (CODE-2)	Regresja prosta (OLS)	-	-	-0,115	-	-	-0,048 (proteinuria)	-	-0,175 (ESRD)
	Regresja złożona (model addytywny)	-	-	-0,038	-	-	-0,015 (proteinuria)	-	-0,059 (ESRD)

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Badanie/wariant oceny	Powikłania makronaczyniowe					Nefropatia cukrzycowa			
	MI	UA	HF	Udar	TIA	Rev	Ma	RI	ESRD/RRT
<i>Boonman-de Winter 2016</i>	-	-	0,73 (znana) 0,66 (nowo zdiagnozowana) -0,13 (znana) -0,10 (nowo zdiagnozowana)	-0,02 (udar lub TIA)		-	-	-0,04	-
<i>Clarke 2002 (UKPDS 62)</i>	Estymator to-bit (efekt marginalny) -0,055	-	-0,108	-0,164		-	-	-	-
	Estymator CLAD (efekt marginalny) -0,035	-	-0,045	-0,090		-	-	-	-
<i>Dukes 2013</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	0,81 (przeszczep)
	-	-	-	-	-	-	-	-	0,81 (przeszczep)
<i>Glasziou 2007 (ADVANCE)</i>	Taryfa UK 0,767 -0,041•	0,741* -0,068•	-	0,708 (udar lub TIA) -0,104•	0,788 (CABG) -0,016•	-	-	-	Taryfa UK
	Taryfa USA 0,826 -0,027•	0,805* -0,049•	-	0,783 (udar lub TIA) -0,073•	0,839 (CABG) -0,011•	-	-	-	Taryfa USA
<i>Hayes 2011 (FIELD - QoL substudy)</i>	-0,044	-	-0,055	-0,165	-	-	-	-	-0,010 (dializa)
<i>Hayes 2016 (ADVANCE)</i>	-0,026	-	-0,045	-0,099	-	-	-0,049 (niewydolność nerek: ostra, przewlekła lub nieokreślona)		

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Badanie/wariant oceny	Powikłania makronaczyniowe					Nefropatia cukrzycowa			
	MI	UA	HF	Udar	TIA	Rev	Ma	RI	ESRD/RRT
<i>Hunger 2012 (MONICA/KORA)</i>	-0,0650	-	-	-0,1336	-	-	-	-	-
				-0,1111					
	-0,0220 (AMI) pojedynczy: -0,0205 mnogi:-0,0230		-0,0821 ≤1 r.: -0,0128 2-5 lat: -0,2193 >5 lat: -0,0296	pojedynczy: -0,0797 mnogi: -0,2617 ≤1 r.: -0,0962 2-5 lat: -0,2212 >5 lat: -0,0708				-0,1144 (choroba nerek) ≤1 r.: -0,1624 2-5 lat: -0,1629 >5 lat: -0,0656	
Taryfa UK	≤1 r.: +0,0674 2-5 lat: +0,0025 >5 lat: -0,0314	-			-	-			
<i>Kiadaliri 2014 (NDR)</i>				-0,0590					
	-0,0119 (AMI) pojedynczy: -0,0113 mnogi:-0,0121		-0,0422 ≤1 r.: -0,0114 2-5 lat: -0,1123 >5 lat: -0,0196	pojedynczy: -0,0460 mnogi: -0,1217 ≤1 r.: -0,0696 2-5 lat: -0,0848 >5 lat: -0,0429				-0,0406 (choroba nerek) ≤1 r.: -0,0459 2-5 lat: -0,0615 >5 lat: -0,0465	
Taryfa szwedzka	≤1 r.: +0,0110 2-5 lat: +0,0084 >5 lat: -0,0135	-			-	-			
<i>Kiadaliri 2015 (NDR)</i>	Taryfa szwedzka (pacjenci)	0,85 -0,03	-	0,82 -0,06	0,82 -0,06	-	-	0,82 / -0,06 (choroba nerek)	

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Badanie/wariant oceny	Powikłania makronaczyniowe					Nefropatia cukrzycowa			
	MI	UA	HF	Udar	TIA	Rev	Ma	RI	ESRD/RRT
Taryfa UK (populacja ogólna)	0,71 -0,06	-	0,65 -0,13	0,66 -0,12	-	-		0,61 /-0,16 (choroba nerek)	
Taryfa USA (populacja ogólna)	0,79 -0,04	-	0,74 -0,09	0,75 -0,09	-	-		0,72 /-0,11 (choroba nerek)	
Taryfa duńska (populacja ogólna)	0,76 -0,05	-	0,71 -0,10	0,72 -0,09	-	-		0,69 /-0,12 (choroba nerek)	
Taryfa niemiecka (populacja ogólna)	0,81 -0,05	-	0,75 -0,11	0,76 -0,10	-	-		0,73 /-0,13 (choroba nerek)	
Kontidimopoulos 2012	Bez korekty zmiennych zakłócających	-	-	0,563 -0,159*	-	-		0,752 / +0,04 (nefropatia)	
	Po korekcie zmiennych zakłócających	-	-	-	-	-		-	
O'Reilly 2011	-0,0586	-	-	-0,0462	-	-	-	-0,1018 (niewydolność nerek)	
Sullivan 2016 (MEPS 2000-2011); wartości EQ-5D mapowane z SF-12+++	-0,047	-	-0,050	-0,060	-0,070	-		-0,038 (nefropatia, z uwzględnieniem ESRD)	

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Badanie/wariant oceny	Powikłania makronaczyniowe						Nefropatia cukrzycowa		
	MI	UA	HF	Udar	TIA	Rev	Ma	RI	ESRD/RRT
Publikacje odnalezione w ramach aktualnego wyszukiwania									
<i>Mok 2021</i> wartość preferowana (95% CI)	-0,007 (-0,036; 0,022)	-0,017 (-0,041; 0,007) (choroba niedokrwienna serca)	-0,050 (-0,081; -0,020)	-	-	-	-	-0,022 (-0,037;- 0,007)	-0,053 (-0,081;-0,025)

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą *Mok 2021* przeprowadzono ocenę użyteczności stanów zdrowia pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 ze Wschodniej i Południowo-Wschodniej Azji. Autorzy w ramach przeglądu włączyli 17 analiz przeprowadzanych na terenie Chin, Hing Kongu, Korei Południowej, Wietnamu, Singapuru, Japonii, Malezji, Tajwanu oraz Tajlandii.

## 8.2 Użyteczności przyjęte w modelu

### 8.2.1 Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

W analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności pochodzące z badania *Sullivan 2016*, odnalezione z ramach przeglądu systematycznego w *AE Jardiance 2017*. Celem badania było oszacowanie użyteczności EQ-5D dla przewlekłych powikłań cukrzycy w oparciu o dane z reprezentatywnego badania ankietowego MEPS (*Medical Expenditure Panel Survey*). Użyteczności EQ-5D szacowano poprzez mapowanie z kwestionariusza SF-12 z użyciem wielomianowej regresji logistycznej w oparciu o dane MEPS z 2010-2011 roku. Wyniki EQ-5D uzyskano łącznie dla  $n = 20\,705$  badanych z cukrzycą. W modelu regresji uwzględniono marginalne wartości utraty użyteczności dla 17 powikłań i chorób współtowarzyszących cukrzycy oraz kategorii BMI z użyciem taryf z czterech krajów (USA, Wielkiej Brytanii, Francji i Hiszpanii). Wybór podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynika z następujących przesłanek:

- W badaniu *Sullivan 2016* oceniano najszerze – spośród zidentyfikowanych badań użyteczności – spektrum chorób towarzyszących cukrzycy zgodnych z definicją stanów zdrowotnych modelu. Wybór badania *Sullivan 2016* odpowiada zatem zalecanemu w Wytycznych AOTMiT dążeniu do uwzględniania w modelu zestawu użyteczności pochodzących możliwie z jednego badania.
- Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, preferowane jest użycie użyteczności EQ-5D. W badaniu *Sullivan 2016*, użyteczności EQ-5D oszacowano co prawda technikami mapowania z innego kwestionariusza HRQoL (SF-12), jednak przeprowadzona analiza regresji z kontrolą na czynniki demograficzne, BMI i choroby towarzysząca była spójna z wcześniejszymi publikowanymi katalogami wartości EQ-5D w Stanach Zjednoczonych.
- Użyteczności z badania *Sullivan 2016* pochodzą z dużej ( $n = 20\,705$ ), reprezentatywnej na poziomie narodowym populacji chorych z cukrzycą.

Użyteczność wyjściową zaczerpnięto z badania *Clarke 2002* (wartość EQ-5D u chorych bez powikłań). Źródło to jest standardowo wykorzystywane w modelach ekonomicznych w cukrzycy dla stanu cukrzycy bez powikłań (tj. wartości bazowej, o którą pomniejszana jest użyteczność po wystąpieniu powikłań



w modelu); w szczególności, przyjęta wartość jest rekomendowana do stosowania w analizach farmakoekonomicznych w cukrzycy przez autorów zidentyfikowanego przeglądu systematycznego użyteczności (*Beaudet 2014*).

Podstawowe użyteczności zestawiono w poniższej tabeli. Wartości ujemne oznaczają utratę użyteczności w stosunku do stanu bez obecności danego powikłania. Zgodnie z modelem regresji w badaniu *Sullivan 2016*, w analizie podstawowej uwzględniono zmianę użyteczności w przypadku obecności wielu ( $\geq 2$ ) powikłań jednocześnie. Korekta ta odzwierciedla fakt, że ujemny wpływ pojedynczych zdarzeń na jakość życia zmniejszał się wraz z liczbą powikłań. Przykładowo, u pacjenta z zawałem serca i niewydolnością nerek, łączna zmiana użyteczności względem wartości bazowej (0,785) wynosi  $-0,047 - 0,038 + 0,017 = -0,068$  (Tabela 17).

Tabela 17. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej.

Stan zdrowotny lub zdarzenie	Wartość	Źródło
<b>Użyteczność podstawowa</b>		
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785	<i>Clarke 2002</i>
<b>Utrata użyteczności z powodu wystąpienia powikłań (zdarzeń klinicznych)</b>		
Zawał serca niezakończony zgonem	-0,047	<i>Sullivan 2016</i>
Udar mózgu niezakończony zgonem	-0,060	<i>Sullivan 2016</i>
Niestabilna dławica piersiowa	-0,047 *	<i>Sullivan 2016</i>
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	-0,050	<i>Sullivan 2016</i>
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	-0,070	<i>Sullivan 2016</i>
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	-0,030 **	<i>Glasziou 2007, Wermeling 2012</i>
Progresja do makroalbuminurii	-0,038 ***	<i>Sullivan 2016</i>
Uszkodzenie nerek	-0,038 ***	<i>Sullivan 2016</i>
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	-0,038 ***	<i>Sullivan 2016</i>
<b>Korekta użyteczności w przypadku wystąpienia wielu powikłań jednocześnie</b>		
Obecność 2 powikłań	0,017	<i>Sullivan 2016</i>
Obecność 3 powikłań	0,042	<i>Sullivan 2016</i>
Obecność 4 powikłań	0,070	<i>Sullivan 2016</i>
Obecność $\geq 5$ powikłań	0,087	<i>Sullivan 2016</i>
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785	<i>Sullivan 2016</i>

\* przyjęto jak dla zawału serca

\*\* Średnia z oszacowań odnalezionych w PS: -0,01, -0,02 (*Glasziou 2007*), -0,06 (*Wermeling 2012*)

\*\*\* w modelu *Sullivan 2016* wyróżniono wspólny stan dla wszystkich faz powikłań nerkowych („nefropatia, łącznie z ESRD”)

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Utratę użyteczności związaną z powikłaniami naliczano w modelu długookresowo, tj. od momentu wystąpienia danego zdarzenia klinicznego do zgonu chorego.

## 8.2.2 Użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano trzy alternatywne scenariusze użyteczności związanych z powikłaniami cukrzycy:

W dwóch wariantach skrajnych testowano minimalne oraz maksymalne wartości utraty użyteczności, przyjęte na poziomie odpowiednio górnych i dolnych granic 95% CI dla zmiany użyteczności związanej z poszczególnymi zdarzeniami w modelu *Sullivan 2016*. Użyteczności przyjęte w omawianych wariantach AW zestawiono w poniższej tabeli. W obu analizach zachowano podstawowe oszacowanie użyteczności bez obecności powikłań zaczerpnięte z badania *Clarke 2002* (0,785).

Tabela 18. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie wrażliwości (warianty minimalnej i maksymalnej utraty użyteczności).

Stan zdrowotny lub zdarzenie	Wariant minimalnej utraty użyteczności	Wariant maksymalnej utraty użyteczności
Zawał serca niezakończony zgonem	-0,036	-0,057
Udar mózgu niezakończony zgonem	-0,046	-0,074
Niestabilna dławica piersiowa	-0,036	-0,057
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	-0,036	-0,064
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	-0,008	-0,131
Progresja do makroalbuminurii	-0,016	-0,059
Uszkodzenie nerek	-0,016	-0,059
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	-0,016	-0,059
Obecność 2 powikłań	0,029	0,004
Obecność 3 powikłań	0,064	0,019
Obecność 4 powikłań	0,104	0,037
Obecność $\geq 5$ powikłań	0,130	0,044

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych *AOTMiT 2016*, w ramach AW testowano także zestaw użyteczności pochodzący z zewnętrznego źródła danych. W wyniku wyszukiwania użyteczności zidentyfikowano niedawno opublikowany przegląd systematyczny *Beaudet 2014*, mający na celu zidentyfikowanie analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów w jakich może znaleźć się pacjent

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

z cukrzycą typu 2. W ramach badania *Beaudet 2014* przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie medycznej MEDLINE, Medline In-Process, Embase, EconLIT oraz National Health Service Economic Evaluation Database, włączając publikacje od najstarszej dostępnej do opublikowanych do maja 2012 roku. Dodatkowymi kryteriami włączenia były zgodność metodologii badania z wytycznymi NICE, populacja docelowa powyżej 18 roku życia oraz język angielski publikacji. Do przeglądu zostało włączonych 21 badań oceniających użyteczność lub zmianę użyteczności wywołaną powikłaniami cukrzycy typu 2. W oparciu o przeprowadzony przegląd, autorzy badania *Beaudet 2014* opracowali zestawienie preferowanych wartości użyteczności związanych z powikłaniami cukrzycy typu 2. Zestaw ten testowano w wariancie analizy wrażliwości, przy czym użyteczności dla zdarzeń nieuwzględnionych w przeglądzie *Beaudet 2014* przyjęto na poziomie z analizy podstawowej.

Tabela 19. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie wrażliwości (zestaw użyteczności na podstawie *Beaudet 2014*).

Stan zdrowotny lub zdarzenie	Wartość	Źródło pierwotne oszacowania użyteczności
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785	Clarke 2002
Zawał serca niezakończony zgonem	-0,055	Clarke 2002
Udar mózgu niezakończony zgonem	-0,164	Clarke 2002
Niestabilna dławica piersiowa	-0,090 *	Clarke 2002
Niewydolność serca	-0,108	Clarke 2002
Progresja do makroalbuminurii	-0,048 **	Bagust 2005
Uszkodzenie nerek	-0,048 **	Bagust 2005
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	-0,184 ***	Wasserfallen2004

\* przyjęto użyteczność dla stanu „choroba niedokrwienna serca”

\*\* przyjęto użyteczność dla stanu „proteinuria”

\*\*\* przyjęto średnią z utraty użyteczności dla hemodializy (-0,164) i dializy otrzewnowej (-0,204)

W dodatkowym wariancie analizy wrażliwości za użyteczność stanu wyjściowego przyjęto wartość wyznaczoną na podstawie badania *Golicki 2015* przeprowadzonego w polskiej próbie chorych na cukrzycę typu 2 (n=274). W badaniu *Golicki 2015* podano wartość indeksu EQ-5D w podziale na grupy wiekowe. Na potrzeby modelu obliczono średnią użyteczność ważoną odsetkami chorych w poszczególnych grupach wiekowych.

Tabela 20. Wyliczenie użyteczności stanu wyjściowego w analizie wrażliwości na podstawie danych z badania *Golicki 2015*.

Grupa wiekowa [zakres lat]	n (%)	Użyteczność (EQ-5D index)
32- 44	11 (4,0%)	0,902

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Grupa wiekowa [zakres lat]	n (%)	Użyteczność (EQ-5D index)
45- 54	47 (17,2%)	0,855
55- 64	105 (38,3%)	0,809
65+	111 (40,5%)	0,739
Średnia ważona	274 (100%)	0,792

Badanie *Golicki 2015* wybrano jako najbardziej aktualne badanie oceniające użyteczność stanu zdrowia polskich diabetyków za pomocą indeksu *EQ-5D*. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano także badanie *Dudzińska 2013*, w którym podano *EQ-5D index* w próbie chorych na cukrzycę typu 2 o tej samej liczebności, z podziałem na mieszkańców terenów miejskich i wiejskich. Uzyskane wartości użyteczności były bardzo zbliżone do wartości 0,792 obliczonej na podstawie danych z publikacji *Golicki 2015* (mieszkańcy miast: 0,80; mieszkańcy wsi: 0,79; różnica ns).

## 9 Analiza kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne ponoszone w związku z leczeniem cukrzycy typu 2. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyceńskich istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej jako mało istotnej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe leków objętych refundacją oparto na aktualnym obwieszczeniu Ministerstwa Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*MZ 21/06/2022*). W procesie leczenia cukrzycy typu 2 wyróżniono następujące składowe koszty:

- koszty leków przeciwcukrzycowych
- koszty leczenia powikłań cukrzycy.

Szczegóły dotyczące źródeł danych i kalkulacji poszczególnych kategorii kosztów w modelu przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

## 9.1 Koszty lekowe

### 9.1.1 Empagliflozyna (produkt leczniczy Jardiance®)

Koszt jednostkowy opakowania leku Jardiance® oszacowano na podstawie danych otrzymanych od Wnioskodawcy. Zakładane w analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym warunki finansowania empagliflozyny ze środków publicznych w poszerzeniu wskazania leczenia cukrzycy typu 2 pokrywają się z aktualnymi warunkami finansowania (szczegóły zob. Rozdział 3, str. 20).

W tabeli poniżej podsumowano koszt jednostkowy opakowania Jardiance®, 28 tabl. a 10 mg w zależności od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 21. Koszt jednostkowy Jardiance®, 28 tabl. a 10 mg przyjęty w analizie.

Perspektywa/RSS	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Z uwzględnieniem RSS	■	■
Bez uwzględnienia RSS	116,38 zł	170,38 zł

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Jardiance® (*ChPL Jardiance 2022*), zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę, a u pacjentów tolerujących tę dawkę, z wartością eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę (dawka maksymalna).

W badaniu klinicznym *EMPA-REG OUTCOME*, przeprowadzonym w populacji zgodnej z wnioskowanymi wskazaniami refundacyjnymi, empagliflozynę stosowano w dziennej dawce 10 lub 25 mg. W badaniu nie obserwowano efektu dawki w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – wartości względnego hazardu zgonu, zdarzeń sercowo-naczyniowych, wyników związanych z niewydolnością serca i nefropatii były zbliżone u chorych przyjmujących empagliflozyną w dawce 10 i 25 mg dziennie. W związku z powyższym, oraz biorąc pod uwagę, że wniosek o refundację dotyczy wyłącznie opakowania zawierającego tabletki o mocy 10 mg, w analizie założono, że chory będzie otrzymywał dawkę równą 10 mg empagliflozyny dziennie. W poniższej tabeli przedstawiono dzienny koszt terapii empagliflozyną w wariacie bez proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz w wariacie uwzględniającym RSS.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 22. Dzienny koszt terapii empagliflozyną z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS).

Perspektywa/RSS	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	Perspektywa wspólna (PPP+P)
Z uwzględnieniem RSS	████████	████████
Bez uwzględnienia RSS	████████	████████

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dzienny koszt terapii empagliflozyną wynosi ██████████ z perspektywy płatnika oraz ██████████ z perspektywy wspólnej. W przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, dzienny koszt leczenia empagliflozyną ██████████ z perspektywy płatnika oraz ██████████ z perspektywy wspólnej.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z założeniem dziennej dawki empagliflozyny na poziomie DDD określonej przez WHO (17,5 mg). Należy podkreślić, że w rozważanym wskazaniu leczenia pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego standardowo stosowana będzie dawka 10 mg, zapewniająca równoważny efekt kliniczny jak dawka maksymalna. W związku z powyższym, wariant z założeniem dobowej dawki EMPA w wysokości 17,5 mg należy traktować jako skrajnie konserwatywny i mało realistyczny w praktyce.

### 9.1.2 Pozostałe leki przeciwcukrzycowe (STD)

Populacja chorych włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME* składała się w zdecydowanej większości z chorych objętych wyjściowo farmakologicznym leczeniem hipoglikemizującym (n=6 891; 98,2%). Po upływie pierwszych 12 tygodni fazy randomizowanej, lekarz prowadzący mógł dowolnie modyfikować farmakoterapię stosowaną jako leczenie podstawowe, zgodnie z obowiązującymi lokalnymi standardami. W średnio 3-letnim okresie obserwacji odnotowano zmniejszone zapotrzebowanie na dodanie kolejnego leku hipoglikemizującego w grupie leczonej empagliflozyną względem grupy kontrolnej (19,5% vs 31,5%).

W analizie podstawowej, zgodnie z założeniem globalnego modelu farmakoekonomicznego nie uwzględniono kosztów innych (niż empagliflozyna) leków przeciwcukrzycowych, co – biorąc pod uwagę wykazaną w badaniu redukcję zużycia leków w ramieniu EMPA – można uznać za podejście konserwatywne.

W ramach analizy wrażliwości testowano natomiast dwa warianty kosztów innych leków hipoglikemizujących, uwzględniając:

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- wszystkie grupy leków przeciwcukrzycowych stosowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, bez względu na ich status refundacyjny w Polsce (Wariant 1):
  - Metformina,
  - Pochodna sulfonylomocznika,
  - Tiazolidynedion (glitazon),
  - Agonista PPAR- $\gamma$  (akarboza),
  - Glinid,
  - Inhibitor DPP-4,
  - Agonista GLP-1,
  - Insulina;
- wyłącznie refundowane w Polsce leki stosowane w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* (Wariant 2):
  - Metformina,
  - Pochodna sulfonylomocznika,
  - Agonista PPAR- $\gamma$  (akarboza),
  - Agonista GLP-1,
  - Insulina.

Wykorzystanie zużycia leków z badania *EMPA-REG OUTCOME* uznano za akceptowalne źródło danych ze względu na możliwość uwzględnienia zmian w zużyciu innych leków w trakcie leczenia empagliflozyną oraz spójność polskich zaleceń dotyczących leczenia przeciwcukrzycowego ze standardami międzynarodowymi (*PTD 2022*).

Zestawienie oszacowanych dziennych kosztów standardowego leczenia hipoglikemizującego w ramionach EMPA i placebo zamieszczono w poniższej tabeli. Szczegółowe kalkulacje kosztów STD są dostępne w wersji elektronicznej modelu.

Tabela 23. Dzienny koszt leczenia hipoglikemizującego w wariantach AW; EMPA vs STD.

Wariant	Perspektywa PPP+P [zł/dzień]		Perspektywa PPP [zł/dzień]	
	STD	EMPA	STD	EMPA
Wariant 1: z uwzględnieniem leków refundowanych i nierefundowanych w Polsce	4,60	4,09	2,48	2,24
Wariant 2: z uwzględnieniem wyłącznie leków refundowanych w Polsce	3,29	2,97	2,48	2,24

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Dzienny koszt z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oszacowano na 4,60 zł (STD) i 4,09 zł (EMPA) w wariacie z uwzględnieniem kosztu leków refundowanych i nierefundowanych, oraz 3,29 zł (STD) i 2,97 zł (EMPA) w wariacie z uwzględnieniem wyłącznie leków refundowanych. Z perspektywy płatnika publicznego, koszty w obu wariantach są z oczywistych względów jednakowe i wynoszą 2,48 zł (STD) i 2,24 zł (EMPA).

W analizie nie uwzględniano kosztów innych (poza hipoglikemizującymi) leków stosowanych w przebiegu leczenia cukrzycy, w szczególności farmakoterapii choroby sercowo-naczyniowej (leków hipotensyjnych, hipoglikemizujących i przeciwzakrzepowych). W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* wykazano, że dodanie empagliflozyny do leczenia standardowego prowadziło do istotnego zmniejszenia zużycia leków hipotensyjnych i przeciwzakrzepowych (odsetek pacjentów, u których wprowadzono nowy lek hipotensyjny: EMPA – 40,6% vs STD – 47,4%; przeciwzakrzepowy: EMPA – 25,2% vs STD – 26,7%; *Zinman 2015*). W związku z tym, pominięcie w analizie kosztów innego leczenia można traktować jako podejście konserwatywne.

## 9.2 Koszty powikłań cukrzycy

W modelu uwzględniono koszty zdarzeń klinicznych ocenianych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*.

Oszacowanie kosztów powikłań cukrzycy przeprowadzono w oparciu o te same dane źródłowe, które zostały wykorzystane w wykonanej wcześniej analizie dla Jardiance® (*AE Jardiance 2017*), skorygowane o wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „zdrowie” do roku 2021 oraz z aktualizacją wycen grup JGP. Informacje o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej <https://stat.gov.pl/> (*GUS CPI 2022*; zob. Załącznik 19.7, str. 194).

Na oszacowanie kosztów powikłań w modelu składały się koszty leczenia epizodu, ponoszone w chwili jego wystąpienia oraz opcjonalnie długookresowe koszty naliczane w kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia. W przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych, które z definicji mają najczęściej charakter epizodów, a nie stanów przewlekłych, największy koszt ponoszony jest w początkowym okresie leczenia (hospitalizacje, zabiegi), a ewentualne koszty długookresowe wynikają z uwzględnienia np. profilaktyki wtórnej lub ryzyka kolejnych epizodów. Z kolei niewydolność nerek ma charakter schorzenia przewlekłego, gdzie leczenie jest długotrwałe (najczęściej do końca życia chorego) a jego koszt względnie stały w czasie.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



W analizie podstawowej, tak samo jak w *AE Jardiance 2017*, przyjęto wartości uśrednione spośród oszacowań dla poszczególnych zdarzeń.

W przypadku źródeł, w których koszty podano z pojedynczej perspektywy (wyłącznie perspektywa płatnika lub wyłącznie perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta) założono, że koszty z obu tych perspektyw są jednakowe; założenie to jest uzasadnione znikomym udziałem świadczeniobiorców w koszcie całkowitym we wszystkich analizach, w których wyniki były dostępne dla obu perspektyw.

Koszty powikłań uwzględnione w modelu w analizie podstawowej przedstawiono tabeli poniżej.

Tabela 24. Koszty powikłań uwzględnione w modelu – analiza podstawowa.

Powikłanie cukrzycy typu 2	Koszt epizodu *	
	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	Perspektywa wspólna (PPP+P)
Zawał serca niezakończony zgonem	13 965,73 zł	14 085,74 zł
Udar mózgu niezakończony zgonem	20 435,57 zł	20 440,71 zł
Niestabilna dławica piersiowa	970,84 zł	999,30 zł
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	6 592,50 zł	6 596,51 zł
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	3 561,12 zł	3 561,12 zł
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	9 093,29 zł	9 093,29 zł
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	5 710,89 zł	5 710,89 zł
Rozwinięcie się makroalbuminurii	0 zł	0 zł
Uszkodzenie nerek	2 549,58 zł	2 549,58 zł
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	91 630,22 zł (Rok 1); 88 440,50 zł (Kolejne lata)	91 630,22 zł (Rok 1); 88 440,50 zł (Kolejne lata)

\* Koszt jednorazowy, za wyjątkiem niewydolności nerek, która wymaga leczenia przewlekłego do końca życia chorego.

W analizie wrażliwości testowano natomiast warianty, w których przyjęto minimalne (maksymalne) wartości kosztów poszczególnych powikłań z wykorzystanych źródeł. Wyniki oszacowań przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 25. Koszty powikłań uwzględnione w modelu – analiza wrażliwości.

Powikłanie cukrzycy typu 2	Analiza wrażliwości: min	Koszt epizodu *	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Zawał serca niezakończony zgonem	Analiza wrażliwości: min	11 765,66 zł	11 765,66 zł

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Powikłanie cukrzycy typu 2		Koszt epizodu *	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Udar mózgu niezakończony zgonem	Analiza wrażliwości: max	15 578,63 zł	15 578,63 zł
	Analiza wrażliwości: min	14 848,59 zł	14 866,61 zł
	Analiza wrażliwości: max	35 520,29 zł	35 520,29 zł
Niestabilna dławica piersiowa	Analiza wrażliwości: min	957,10 zł	984,57 zł
	Analiza wrażliwości: max	984,57 zł	1 014,03 zł
Niewydolność serca	Analiza wrażliwości: min	4 269,02 zł	4 269,02 zł
	Analiza wrażliwości: max	9 497,63 zł	9 497,63 zł
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	Analiza wrażliwości: min	2 219,21 zł	2 219,21 zł
	Analiza wrażliwości: max	4 194,59 zł	4 194,59 zł
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	Analiza wrażliwości: min	5 535,05 zł	5 535,05 zł
	Analiza wrażliwości: max	12 651,54 zł	12 651,54 zł
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	Analiza wrażliwości: min	2 794,07 zł	2 794,07 zł
	Analiza wrażliwości: max	11 612,61 zł	11 612,61 zł
Rozwinięcie się makroalbuminurii	Analiza wrażliwości: min	0 zł	0 zł
	Analiza wrażliwości: max	0 zł	0 zł
Uszkodzenie nerek	Analiza wrażliwości: min	1 274,79 zł	1 274,79 zł
	Analiza wrażliwości: max	3 824,37 zł	3 824,37 zł
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)		65 298,86 zł (Rok 1);	65 298,86 zł (Rok 1);
	Analiza wrażliwości: min	63 116,88 zł (Kolejne lata)	63 116,88 zł (Kolejne lata)
		110 788,39 zł (Rok 1);	110 788,39 zł (Rok 1);
	Analiza wrażliwości: max	106 910,35 zł (Kolejne lata)	106 910,35 zł (Kolejne lata)

\* Koszt jednorazowy, za wyjątkiem niewydolności nerek, która wymaga leczenia przewlekłego do końca życia chorego.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty leczenia następujących zdarzeń poza rokiem wystąpienia epizodu: zawał serca, udar mózgu, niestabilna dławica piersiowa oraz niewydolność serca. Wyniki podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 26. Długookresowy (>1 rok po wystąpieniu epizodu) koszt leczenia powikłań cukrzycy typu 2 – analiza wrażliwości.

Powikłanie cukrzycy typu 2	Kolejne lata po wystąpieniu epizodu (koszt roczny)	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Zawał serca niezakończony zgonem	3 484,81 zł	3 520,29 zł

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Powikłanie cukrzycy typu 2	Kolejne lata po wystąpieniu epizodu (koszt roczny)	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Udar mózgu niezakończony zgonem	6 206,81 zł	6 211,94 zł
Niestabilna dławica piersiowa	970,84 zł	999,30 zł
Niewydolność serca	6 592,50 zł	6 596,51 zł

Szczegółowe kalkulacje średnich kosztów są dostępne w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego, dodanego jako załącznik do niniejszej analizy.

## 10 Podsumowanie głównych założeń modelu

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe założenia modelu globalnego.

Tabela 27. Podsumowanie założeń modelu ekonomicznego.

Założenie	Uzasadnienie / źródło
Częstość występowania poszczególnych zdarzeń klinicznych w praktyce klinicznej będzie odzwierciedlała częstość ich występowania w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	Konstrukcja badania uwzględni standardową praktykę kliniczną w kontrolowaniu poziomu HbA1c oraz pozostałych czynników ryzyka, zgodną z aktualnymi wytycznymi polskimi i międzynarodowymi ( <i>PTD 2022</i> ), w związku z czym warunki badania eksperymentalnego nie odbiegały znacząco od warunków rzeczywistych
Efekt starzenia się oraz niemodelowanych chorób współistniejących zostały uwzględnione w kształcie ekstrapolacji statystycznych	Efekty te powinny być skorelowane ze starzeniem się, co zostało wyraźnie uwzględnione w rozkładach czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych. Rola jakichkolwiek czynników zakłócających poza wpływem empagliflozyny będzie zrównoważona pomiędzy ramionami, zmniejszając wpływ na wszelkie nieuwzględnione efekty.
Efekty związane z rzadko występującymi powikłaniami cukrzycy, takimi jak ślepotą czy amputacje, są niewielkie	Częstość zdarzeń zaawansowanej mikroangiopatii była zbyt niska, by możliwe było ich uchwycenie w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i> ( <i>Zinman 2015</i> ). W niezależnych badaniach wykazano (m.in. <i>UKPDS 1998</i> ), że ryzyko zdarzeń mikronaczyniowych można przewidzieć poprzez zmiany poziomu HbA1c, który był zbliżony w obydwu ramionach badania, ograniczając możliwy wpływ zdarzeń na wyniki inkrementalne.
Efekty i koszty związane z zakażeniem dróg moczowych oraz z zakażeniem narządów płciowych są niewielkie	W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej empagliflozyny (zob. <i>AKL Jardiance 2022</i> ), te zdarzenia niepożądane były raportowane jako przemijające i łagodne. Ponadto, dla porównania empagliflozyny w dawce 10 mg (zgodnej z dawką w modelu) z placebo, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych oraz zakażeniami narządów płciowych. W badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i> , częstość powikłanych zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych była niska i zbliżona w porównywanych grupach (1,8% w ramieniu placebo i 1,4% w ramieniu EMPA 10 mg). Podobnie, częstość ciężkich epizodów związanych z zakażeniami narządów płciowych była bardzo niska (0,1% w ramieniu placebo i 0,2% w ramieniu EMPA 10 mg); na podst. <i>CTR EMPA-REG OUTCOME</i> .
Zdarzenia kliniczne sercowo-naczyniowe skutkują jedynie jednorazowym kosztem	Założenie upraszczające. Wykazano, że występowanie zdarzeń klinicznych ma wpływ na długoterminowe koszty, jednakże koszty te obejmują zwiększone ryzyko przyszłych zdarzeń, co zostało uwzględnione w modelu. W celu uniknięcia ryzyka podwójnego naliczenia odległych kosztów powikłań, długoterminowe koszty zawiązane z każdym zdarzeniem klinicznym zostały ustawione na 0 zł.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Założenie	Uzasadnienie / źródło
Efekt leczenia empagliflozyną w każdym rodzaju zdarzeń utrzymuje się w obrębie subpopulacji	Założenie upraszczające. W analizowanych subpopulacjach z badania, istotny związek ze skutecznością leczenia dla pierwszorzędkowych punktów końcowych wykazano jedynie dla wyjściowego poziomu HbA1c, a zróżnicowanie skuteczności leczenia w ocenie zgonów sercowo-naczyniowych – dla wyjściowej wartości BMI.

## 11 Zestawienie parametrów modelu

### 11.1 Analiza podstawowa

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej. Szczegółowe omówienie założeń oraz źródeł oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (zob. Rozdział 4.1, str. 26).

Tabela 28. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
<b>Wyjściowa charakterystyka demograficzno-kliniczna</b>	
Wiek [lata]	63,0
Odsetek kobiet	27%
Odsetek chorych z BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	51%
Odsetek chorych z HbA1c $\geq$ 8,5%	30%
Region geograficzny: Afryka	4%
Region geograficzny: Azja	20%
Region geograficzny: Europa	41%
Region geograficzny: Ameryka Łacińska	15%
Region geograficzny: Ameryka Północna	20%
<b>Historia powikłań cukrzycy</b>	
BCV1 (historia udaru mózgu)	22%
BCV2 (historia zawału serca)	48%
BCV3 (pomostowanie aortalno-wieńcowe, CABG)	24%
BCV4 (wielonaczyniowa choroba wieńcowa, MCAD)	47%
BCV5 (jednonaczyniowa choroba wieńcowa, SVCAD)	11%
BCV6 (choroba naczyń obwodowych, PAD)	20%
eGFR od 60 do 90 (łagodne uszkodzenie nerek)	54%
eGFR < 60 (umiarkowane/ciężkie uszkodzenie nerek)	25%

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
<b>Parametry modeli czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych</b>	
Zawał serca niezakończony zgonem	Model wykładniczy; parametry – zob. Tabela 63
Udar mózgu niezakończony zgonem	Model Weibulla; parametry – zob. Tabela 63
Niestabilna dławica piersiowa	Model wykładniczy; parametry – zob. Tabela 63
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Model Weibulla; parametry – zob. Tabela 63
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	Model wykładniczy; parametry – zob. Tabela 63
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	Model wykładniczy; parametry – zob. Tabela 63
Zgon sercowo-naczyniowy	Model Weibulla; parametry – zob. Tabela 63
Progresja do makroalbuminurii	Model Gompertza; parametry – zob. Tabela 63
Uszkodzenie nerek	Model wykładniczy; parametry – zob. Tabela 63
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	Model wykładniczy; parametry – zob. Tabela 63
<b>Skuteczność kliniczna EMPA – współczynnik regresji (=ln(HR)) w modelach czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych</b>	
Zawał serca niezakończony zgonem	-0,138
Udar mózgu niezakończony zgonem	0,256
Niestabilna dławica piersiowa	0,027
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	-0,370
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	-0,156
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	-0,060
Zgon sercowo-naczyniowy	-0,363
Progresja do makroalbuminurii	-0,471
Uszkodzenie nerek	-0,472
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	-0,509
<b>Umieralność z innych przyczyn (niż sercowo-naczyniowe)</b>	
Czas do zgonu z innych przyczyn	Model Gompertza; parametry: $\lambda = 0,00011, \gamma = 0,08239$ (mężczyźni) $\lambda = 0,00004, \gamma = 0,08709$ (kobiety)
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>	
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785
Zawał serca niezakończony zgonem	-0,047 *
Udar mózgu niezakończony zgonem	-0,060 *
Niestabilna dławica piersiowa	-0,047 *
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	-0,050 *
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	-0,070 *
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	-0,030 *
Progresja do makroalbuminurii	-0,038 *

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
Uszkodzenie nerek	-0,038 *
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	-0,038 *
Obecność 2 powikłań	0,017 *
Obecność 3 powikłań	0,042 *
Obecność 4 powikłań	0,070 *
Obecność ≥5 powikłań	0,087 *
<b>Koszt jednostkowy leków przeciwcukrzycowych</b>	
Koszt dzienny empagliflozyny (bez uwzględnienia RSS)	■ (PPP); ■ (PPP+P)
Koszt dzienny empagliflozyny (z uwzględnieniem RSS)	■ (PPP); ■ (PPP+P)
Koszt standardowej farmakoterapii przeciwcukrzycowej	0 (nie uwzględniono w analizie podstawowej)
<b>Koszty powikłań cukrzycy</b>	
Zawał serca niezakończony zgonem	13 965,73 zł (PPP); 14 085,74 zł (PPP+P)
Udar mózgu niezakończony zgonem	20 435,57 zł (PPP); 20 440,71 zł (PPP+P)
Niestabilna dławica piersiowa	970,84 zł (PPP); 999,30 zł (PPP+P)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	6 592,50 zł (PPP); 6 596,51 zł (PPP+P)
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	3 561,12 zł (PPP); 3 561,12 zł (PPP+P)
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	9 093,29 zł (PPP); 9 093,29 zł (PPP+P)
Zgon sercowo-naczyniowy	5 710,89 zł (PPP); 5 710,89 zł (PPP+P)
Progresja do makroalbuminurii	0 zł (PPP); 0 zł (PPP+P)
Uszkodzenie nerek	2 549,58 zł (PPP); 2 549,58 zł (PPP+P)
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	Rok 1: 91 630,22 zł, Kolejne lata: 91 630,22 zł (PPP); Rok 1: 88 440,50 zł, Kolejne lata: 88 440,50 zł (PPP+P)
<b>Dyskontowanie</b>	
Roczna stopa dyskontowania kosztów	5,0%
Roczna stopa dyskontowania wyników	3,5%
<b>Horyzont czasowy</b>	
Horyzont czasowy	dożywotni
<b>Mikrosymulacja</b>	
Liczba prób symulacji (pacjentów)	5 000

\* zmiana użyteczności (ujemne wartości oznaczają redukcję, a wartości dodatnie – przyrost użyteczności względem wartości wyjściowej).

W kolejnej tabeli przedstawiono w skrócie tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 29. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Populacja	Populację docelową dla produktu leczniczego Jardiance® stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Populacja uwzględniona w analizie jest zgodna ze wskazaniem refundacyjnym określonym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jardiance® 10 mg tabletki powlekane.
Interwencja i komparatory	<p>Rozważaną interwencją stanowi zastosowanie produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Zalecana dawka empagliflozyny wynosi 10 mg raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi włącznie z insuliną.</p> <p>Empagliflozyna stanowi terapię dodaną do aktualnego leczenia przeciwcukrzycowego, w związku z czym odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej interwencji w badaniach klinicznych jest kontynuacja dotychczasowej, standardowej terapii przeciwcukrzycowej.</p> <p>Podsumowując, analiza ekonomiczna obejmowała porównanie strategii EMPA+STD vs STD</p>
Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	<p>Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a komparatorem, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej empagliflozyny uznano analizę kosztów-żyteczności (CUA) oraz analizę kosztów-efektywności (CEA).</p> <p>Jednostkę wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej stanowiły:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w analizie kosztów-żyteczności (CUA) – lata życia skorygowane o jakość (QALY)</li> <li>▪ w analizie kosztów-żyteczności (CEA)- zyskane lata życia (LYG).</li> </ul> <p>W ramach zestawienia kosztów i użyteczności przedstawiono oszacowania kosztów (z wyszczególnieniem kosztów leków przeciwcukrzycowych i kosztów leczenia poszczególnych powikłań) oraz wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia.</p> <p>Zgodnie z obowiązującym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznawano za opłacalną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY (w CEA: LYG) nie przekraczał 166 758 zł.</p>
Perspektywa analizy	W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.
Horyzont czasowy	Cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej kosztów-żyteczności 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).
Dyskontowanie	W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Źródła danych klinicznych	<p>Kluczowym źródłem danych klinicznych w modelu było randomizowane badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, na podstawie którego oszacowano długoletnie ryzyka powikłań cukrzycy dla porównywanych strategii leczenia oraz określono charakterystykę kliniczno-demograficzną populacji docelowej.</p> <p>Dane dotyczące umieralności ogólnej zaczerpnięto z publikacji Głównego Urzędu Statystycznego (<i>GUS 2020</i>).</p>

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Modelowanie wyników zdrowotnych i skuteczność kliniczna ocenianej interwencji	<p>W modelu uwzględniono następujące punkty końcowe, wykorzystane w modelowaniu długookresowej efektywności porównywanych interwencji: zawał serca niezakończony zgonem; udar mózgu niezakończony zgonem; niestabilna dławica piersiowa; hospitalizacja z powodu niewydolności serca; przemijający napad niedokrwienny mózgu; rewaskularyzacja mięśnia sercowego; zgon sercowo-naczyniowy; makroalbuminuria; uszkodzenie nerek; niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej). Na podstawie danych indywidualnych pacjentów z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> wyznaczono- metodami analizy przeżycia - wieloczynnikowe modele regresji (modele proporcjonalnego hazardu: Weibulla, wykładniczy i Gomperta), na podstawie których projektowano czas do wystąpienia poszczególnych zdarzeń w horyzoncie dalszego życia chorego.</p> <p>Leczenie empagliflozyną stanowiło jedną ze zmiennych niezależnych modeli czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych, a współczynniki regresji dla zmiennej kodującej strategię leczenia – będące parametrami skuteczności EMPA w modelu – można interpretować jako logarytm hazardu względnego danego zdarzenia dla porównania empagliflozyny ze standardową terapią przeciwcukrzycową.</p>
Użyteczności stanów zdrowia	<p>Zgodnie z wytycznymi HTA, użyteczności stanów zdrowotnych modelu określono w oparciu o przegląd systematyczny użyteczności (<i>AOTMiT 2016</i>).</p> <p>W analizie podstawowej wykorzystano zestaw użyteczności EQ-5D opublikowany w badaniu <i>Sullivan 2016</i>. Przyjęte źródło danych uznano za najbardziej odpowiednie, biorąc pod uwagę następujące przesłanki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W badaniu <i>Sullivan 2016</i> oceniano najszersze – spośród zidentyfikowanych badań użyteczności – spektrum chorób towarzyszących cukrzycy zgodnych z definicją stanów zdrowotnych modelu. Wybór badania <i>Sullivan 2016</i> odpowiada zatem zalecanemu w Wytycznych AOTMiT dążeniu do uwzględnienia w modelu zestawu użyteczności pochodzących możliwie z jednego badania.</li> <li>▪ Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, preferowane jest użycie użyteczności EQ-5D.</li> <li>▪ Użyteczności z badania <i>Sullivan 2016</i> pochodzą z dużej (n = 20 705), reprezentatywnej na poziomie narodowym populacji chorych z cukrzycą.</li> </ul> <p>Użyteczność wyjściową zaczerpnięto z badania <i>Clarke 2002</i> (wartość EQ-5D u chorych bez powikłań).</p> <p>Utratę użyteczności związaną z powikłaniami naliczano w modelu długookresowo, tj. od momentu wystąpienia danego zdarzenia klinicznego do zgonu chorego.</p>



Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>W modelu ekonomicznym wyróżniono następujące składowe kosztów bezpośrednich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ koszty leków przeciwcukrzycowych,</li> <li>▪ koszty leczenia powikłań cukrzycy.</li> </ul> <p>Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie produktu Jardiance® 10 mg 28 tabletek powlekanych wynosi [REDACTED].</p> <p>Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Jardiance® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
Koszty leczenia	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
	<p>W analizie podstawowej uwzględniono koszty empagliflozyny oraz koszty leczenia powikłań cukrzycy. Koszty innych leków przeciwcukrzycowych, zaczerpnięte z aktualnego wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (MZ 21/06/2022) oraz z aptek internetowych, uwzględniano w wariantach analizy wrażliwości. Koszty powikłań cukrzycy oszacowano w oparciu o dane źródłowe wykorzystane w wykonanej wcześniej analizie AE Jardiance 2017, skorygowane o CPI w kategorii „zdrowie” do roku 2021 oraz z aktualizacją wycen grup JGP.</p>

## 11.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej kosztów-użyteczności przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. W tabeli poniżej podsumowano testowane w ramach AW warianty.

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
-----------------------------	--

Tabela 30. Lista wariantów deterministycznej analizy wrażliwości.

Kategoria parametrów modelu	LP	Wariant analizy wrażliwości
Globalne	1	brak dyskontowania
	2	horyzont czasowy: 10 lat
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	3	
	4	
Skuteczność kliniczna EMPA	5	minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV
	6	maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV
	7	minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych
	8	maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych
	9	skuteczność EMPA z uwzględnieniem punktów istotnych statystycznie
Użyteczności	10	minimalna utrata użyteczności dla powikłań
	11	maksymalna utrata użyteczności dla powikłań
	12	alternatywny zestaw użyteczności ( <i>Beaudet 2014</i> )
	13	użyteczność bazowa z populacji polskiej ( <i>Golicki 2015</i> )
Koszty i zużycia zasobów	14	minimalne koszty powikłań
	15	maksymalne koszty powikłań
	16	uwzględnienie kosztów powikłań w kolejnych latach
	17	uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (wszystkie)
	18	uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (refundowane)
Charakterystyka początkowa pacjentów	19	dawka EMPA zgodna z DDD
	20	kohorta- chorzy po zawale serca
	21	kohorta- chorzy po udarze mózgu
Warunki refundacji leku Jardiance®	22	

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (*MZ 08/01/2021*), w tabeli poniżej przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej i ich uzasadnienie.

Tabela 31. Jednokierunkowa analiza wrażliwości – testowane założenia.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Roczna stopa dyskontowa	koszty – 5%; efekty – 3,5%	koszty – 0%; efekty – 0%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi <i>AOTMiT 2016</i>

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Horyzont analizy	Dożywotni	10 lat	Rozważenie pośredniego horyzontu czasowego miało na celu zbadanie, w jakim stopniu wyniki analizy zależą od modelowania odległych powikłań cukrzycy – założenie arbitralne.
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych	<p>Współczynniki regresji dla EMPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zawał serca: -0,138</li> <li>▪ Udar mózgu: 0,256</li> <li>▪ Niestabilna dławica piersiowa: 0,027</li> <li>▪ Niewydolność serca: -0,370</li> <li>▪ Przemijający napad niedokrwienny mózgu: -0,156</li> <li>▪ Rewaskularyzacja: -0,060</li> <li>▪ Zgon sercowo-naczyniowy: -0,363</li> </ul>	<p>Minimalna skuteczność; współczynniki regresji dla EMPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zawał serca: 0,085</li> <li>▪ Udar mózgu: 0,556</li> <li>▪ Niestabilna dławica piersiowa: 0,322</li> <li>▪ Niewydolność serca: -0,102</li> <li>▪ Przemijający napad niedokrwienny mózgu: 0,360</li> <li>▪ Rewaskularyzacja: 0,121</li> <li>▪ Zgon sercowo-naczyniowy: -0,134</li> </ul> <p>Maksymalna skuteczność; współczynniki regresji dla EMPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zawał serca: -0,361</li> <li>▪ Udar mózgu: -0,045</li> <li>▪ Niestabilna dławica piersiowa: -0,269</li> <li>▪ Niewydolność serca: -0,638</li> <li>▪ Przemijający napad niedokrwienny mózgu: -0,672</li> <li>▪ Rewaskularyzacja: -0,242</li> <li>▪ Zgon sercowo-naczyniowy: -0,591</li> </ul>	<p>W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (górną granicę 95% CI dla współczynników regresji z modeli parametrycznych dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>)</p> <p>W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (dolną granicę 95% CI dla współczynników regresji z modeli parametrycznych dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>)</p>
Skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikro-naczyniowych	<p>Współczynniki regresji dla EMPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Makroalbuminuria: -0,471</li> <li>▪ Uszkodzenie nerek: -0,472</li> <li>▪ Niewydolność nerek: -0,509</li> </ul>	<p>Minimalna skuteczność; współczynniki regresji dla EMPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Makroalbuminuria: -0,330</li> <li>▪ Uszkodzenie nerek: -0,126</li> <li>▪ Niewydolność nerek: -0,268</li> </ul>	<p>W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (górną granicę 95% CI dla współczynników regresji z modeli parametrycznych dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>)</p>

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
		<p>Maksymalna skuteczność; współczynniki regresji dla EMPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Makroalbuminuria: -0,613</li> <li>▪ Uszkodzenie nerek: -0,818</li> <li>▪ Niewydolność nerek: -1,285</li> </ul>	<p>W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (dolna granica 95% CI dla współczynników regresji z modeli parametrycznych dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>)</p>
Skuteczność EMPA	Z uwzględnieniem wpływu EMPA na wszystkie zdarzenia kliniczne	<p>Z uwzględnieniem wpływu EMPA jedynie na zdarzenia, dla których wykazano istotny efekt EMPA na 5% poziomie istotności</p> <p>Współczynniki regresji dla EMPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niewydolność serca: -0,370</li> <li>▪ Zgon sercowo-naczyniowy: -0,363</li> <li>▪ Makroalbuminuria: -0,613</li> <li>▪ Uszkodzenie nerek: -0,818</li> </ul> <p>Współczynniki regresji dla pozostałych zdarzeń = 0 (brak wpływu EMPA na czas do wystąpienia zdarzenia)</p>	<p>Konserwatywny wariant z uwzględnieniem wpływu EMPA jedynie na zdarzenia, dla których wykazano istotny efekt EMPA na 5% poziomie istotności (zgodnie z modelowaniem parametrycznym czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych, w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>)</p>
Utrata użyteczności związana z powikłaniami cukrzycy	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zawał serca: -0,047</li> <li>▪ Udar mózgu: -0,060</li> <li>▪ Niestabilna dławica piersiowa: -0,047</li> <li>▪ Niewydolność serca: -0,050</li> <li>▪ Przemijający napad niedokrwiniowy mózgu: -0,070</li> <li>▪ Rewaskularyzacja: -0,030</li> <li>▪ Makroalbuminuria: -0,038</li> <li>▪ Uszkodzenie nerek: -0,038</li> <li>▪ Niewydolność nerek: -0,038</li> <li>▪ Obecność 2 powikłań: 0,017</li> </ul>	<p>Minimalna utrata użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zawał serca: -0,036</li> <li>▪ Udar mózgu: -0,046</li> <li>▪ Niestabilna dławica piersiowa: -0,036</li> <li>▪ Niewydolność serca: -0,036</li> <li>▪ Przemijający napad niedokrwiniowy mózgu: -0,008</li> <li>▪ Rewaskularyzacja: -0,030</li> <li>▪ Makroalbuminuria: -0,016</li> <li>▪ Uszkodzenie nerek: -0,016</li> <li>▪ Niewydolność nerek: -0,016</li> <li>▪ Obecność 2 powikłań: 0,029</li> <li>▪ Obecność 3 powikłań: 0,064</li> <li>▪ Obecność 4 powikłań: 0,104</li> <li>▪ Obecność ≥5 powikłań: 0,130</li> </ul>	<p>W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (górną granicę 95% CI; <i>Sullivan 2016</i>)</p>

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obecność 3 powikłań: 0,042</li> <li>▪ Obecność 4 powikłań: 0,070</li> <li>▪ Obecność <math>\geq 5</math> powikłań: 0,087</li> </ul>	<p>Maksymalna utrata użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zawał serca: -0,057</li> <li>▪ Udar mózgu: -0,074</li> <li>▪ Niestabilna dławica piersiowa: -0,0457</li> <li>▪ Niewydolność serca: -0,064</li> <li>▪ Przemijający napad niedokrwienny mózgu: -0,131</li> <li>▪ Rewaskularyzacja: -0,030</li> <li>▪ Makroalbuminuria: -0,059</li> <li>▪ Uszkodzenie nerek: -0,059</li> <li>▪ Niewydolność nerek: -0,059</li> <li>▪ Obecność 2 powikłań: 0,004</li> <li>▪ Obecność 3 powikłań: 0,019</li> <li>▪ Obecność 4 powikłań: 0,037</li> <li>▪ Obecność <math>\geq 5</math> powikłań: 0,044</li> </ul> <hr/> <p>Alternatywny zestaw użyteczności, rekomendowany w publikowanym PS (<i>Beaudet 2014</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zawał serca: -0,055</li> <li>▪ Udar mózgu: -0,164</li> <li>▪ Niestabilna dławica piersiowa: -0,090</li> <li>▪ Niewydolność serca: -0,108</li> <li>▪ Makroalbuminuria: -0,048</li> <li>▪ Uszkodzenie nerek: -0,048</li> <li>▪ Niewydolność nerek: -0,184</li> </ul> <p>Utratę użyteczności dla pozostałych zdarzeń (nieujętych w przeglądzie <i>Beaudet 2014</i>) przyjęto jak w analizie podstawowej</p>	<p>W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (dolna granica 95% CI; <i>Sullivan 2016</i>)</p> <hr/> <p>Zakres zmienności w oparciu o publikowany przegląd użyteczności (<i>Beaudet 2014</i>)</p>
Użyteczność bazowa	0,785	0,792	Alternatywne źródło danych, pochodzące z populacji polskich pacjentów z T2DM (na podst. <i>Golicki 2015</i> )

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Koszty powikłań cukrzycy		Oszacowanie minimalne:	
		Zawał serca niezakończony zgonem: 11 765,66 zł (PPP); 11 765,66 zł (PPP+P)	
		Udar mózgu niezakończony zgonem: 14 848,59 zł (PPP); 14 866,61 zł (PPP+P)	
		Niestabilna dławica piersiowa: 957,10 zł (PPP); 984,57 zł (PPP+P)	
		Hospitalizacja z powodu niewydolności serca: 4 269,02 zł (PPP); 4 269,02 zł (PPP+P)	
		Zawał serca niezakończony zgonem: 13 965,73 zł (PPP); 14 085,74 zł (PPP+P)	Przemijający napad niedokrwienności mózgu: 2 219,21 zł (PPP); 2 219,21 zł (PPP+P)
		Udar mózgu niezakończony zgonem: 20 435,57 zł (PPP); 20 440,71 zł (PPP+P)	Rewaskularyzacja mięśnia sercowego: 5 535,05 zł (PPP); 5 535,05 zł (PPP+P)
		Niestabilna dławica piersiowa: 970,84 zł (PPP); 999,30 zł (PPP+P)	Zgon sercowo-naczyniowy: 2 794,07 zł (PPP); 2 794,07 zł (PPP+P)
		Hospitalizacja z powodu niewydolności serca: 6 592,50 zł (PPP); 6 596,51 zł (PPP+P)	Uszkodzenie nerek: 1 274,79 zł (PPP); 1 274,79 zł (PPP+P)
		Przemijający napad niedokrwienności mózgu: 3 561,12 zł (PPP); 3 561,12 zł (PPP+P)	Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej): Rok 1: 65 298,86 zł, Kolejne lata: 63 116,88 zł (PPP); Rok 1: 65 298,86 zł, Kolejne lata: 63 116,88 zł (PPP+P)
		Rewaskularyzacja mięśnia sercowego: 9 093,29 zł (PPP); 9 093,29 zł (PPP+P)	
		Zgon sercowo-naczyniowy: 5 710,89 zł (PPP); 5 710,89 zł (PPP+P)	Oszacowanie maksymalne:
		Uszkodzenie nerek: 2 549,58 zł (PPP); 2 549,58 zł (PPP+P)	Zawał serca niezakończony zgonem: 15 578,63 zł (PPP); 15 578,63 zł (PPP+P)
		Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej): Rok 1: 91 630,22 zł, Kolejne lata: 88 440,50 zł (PPP); Rok 1: 91 630,22 zł, Kolejne lata: 88 440,50 zł (PPP+P)	Udar mózgu niezakończony zgonem: 35 520,29 zł (PPP); 35 520,29 zł (PPP+P)
		Niestabilna dławica piersiowa: 984,57 zł (PPP); 1 014,03 zł (PPP+P)	
		Hospitalizacja z powodu niewydolności serca: 9 497,63 zł (PPP); 9 497,63 zł (PPP+P)	
		Przemijający napad niedokrwienności mózgu: 4 194,59 zł (PPP); 4 194,59 zł (PPP+P)	
		Rewaskularyzacja mięśnia sercowego: 12 651,54 zł (PPP); 12 651,54 zł (PPP+P)	
		Zgon sercowo-naczyniowy: 11 612,61 zł (PPP); 11 612,61 zł (PPP+P)	
		Uszkodzenie nerek: 3 824,37 zł (PPP); 3 824,37 zł (PPP+P)	
		Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej): Rok 1: 110 788,39 zł, Kolejne lata: 106 910,35 zł (PPP); Rok 1: 110 788,39 zł, Kolejne lata: 106 910,35 zł (PPP+P)	
			Na podstawie danych źródłowych wykorzystanych w <i>AE Jardiance 2017</i> (uzasadnienie zob. 9.2, str. 80)

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Odległe koszty powikłań	Nie uwzględniono (poza schyłkową niewydolnością nerek, która wymaga ciągłego i długotrwałego leczenia)	Uwzględniono dodatkowo dla następujących zdarzeń (koszt/rok): Zawał serca: 3 484,81 zł (PPP); 3 520,29 zł (PPP+P) Udar mózgu niezakończony zgonem: 6 206,81 zł (PPP); 6 211,94 zł (PPP+P) Niestabilna dławica piersiowa: 970,84 zł (PPP); 999,30 zł (PPP+P) Niewydolność serca 6 592,50 zł (PPP); 6 596,51 zł (PPP+P)	Na podstawie danych źródłowych wykorzystanych w <i>AE Jardiance 2017</i> (uzasadnienie zob. 9.2, str. 80)
Koszty innych (poza EMPA) leków przeciwcukrzycowych	Nie uwzględniono	Uwzględniono leki nierefundowane i refundowane (koszt dzienny): PPP+P: 4,60 zł (STD) 4,09 zł (EMPA+STD); PPP: 2,48 zł (STD) 2,24 zł (EMPA+STD) Uwzględniono wyłącznie leki refundowane (koszt dzienny): PPP+P: 3,29 zł (STD) 2,97 zł (EMPA+STD); PPP: 2,48 zł (STD) 2,24 zł (EMPA+STD)	Uzasadnienie przedstawiono w Rozdziale 9.1.2, str. 78
Dawka empagliflozyny	10 mg/d	17,5 mg/d	Dawka na poziomie DDD dla empagliflozyny
Charakterystyka początkowa pacjentów	Populacja ITT badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	Kohorta chorych po zawał serca Kohorta chorych po udarze mózgu	Analiza w podgrupach miała na celu zbadanie, w jakim stopniu wyniki CUA zależą od charakterystyki kliniczno-demograficznej chorych
Warunki refundacji leku Jardiance®			

Wyniki analizy przedstawiono Rozdziale 14, str. 124.

### 11.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W odróżnieniu od prostej analizy wrażliwości, badającej wpływ zmiany pojedynczej zmiennej na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (użyteczności), probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *PSA, Probabilistic Sensitivity Analysis*) umożliwia jednocześnie uwzględnienie niepewności oszacowań wszystkich parametrów modelu w całym zakresie ich wartości. W ramach analizy probabilistycznej wykonuje się następujące kroki:

Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- przypisanie *a priori* rozkładów prawdopodobieństw dla niepewnych parametrów modelu, przy czym wybrane rozkłady powinny odpowiadać charakterystyce zmiennej (zmiennie ciągłe lub dyskretne, zakres możliwych wartości zmiennej, skośność rozkładu);
- losowe wybranie wartości parametrów modelu w oparciu o założone rozkłady prawdopodobieństwa;
- uruchomienie modelu dla zestawu wylosowanych parametrów;
- symulacja Monte Carlo: wielokrotne (np. 1 000 prób) powtórzenie procesu, tj. uruchomienie modelu każdorazowo dla nowo wylosowanego zestawu wartości parametrów;
- obliczenie podstawowych statystyk liczbowych (np. średnia, mediana, odchylenie standardowe, współczynniki korelacji) dla uzyskanego w symulacji dwuwymiarowego rozkładu par kosztów i efektów (oddzielnie dla każdej ze strategii oraz inkrementalnych);
- ocena niepewności wyników inkrementalnych analizy CEA (lub CUA) przy użyciu jednej lub kilku spośród następujących metod:
  - wykresu rozrzutu wyników (*scatterplot*), obrazującego graficznie rozkład par inkrementalnych kosztów i efektów uzyskanych w symulacji Monte Carlo;
  - kalkulacji przedziału ufności wokół inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (kosztów-użyteczności);
  - wyznaczenia krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve*, CEAC), obrazującej prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja jest efektywna kosztowo względem komparatora przy zadanej wartości gotowości płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (*WTP*, ang. *willingness to pay*).

Wybór rozkładów prawdopodobieństwa powinien uwzględniać łączną wiedzę w odniesieniu do danego parametru. Przykładowo, jeśli oszacowanie parametru pochodzi z dużej próby badanych, rzeczywisty, nieznan rozkład prawdopodobieństwa może być przybliżony rozkładem normalnym w oparciu o centralne twierdzenie graniczne. W przypadkach, gdy parametr z założenia przyjmuje wartości nieujemne oraz charakteryzuje się dodatnią skośnością (np. koszty), racjonalny wybór stanowi np. rozkład gamma. Z kolei klasyczny rozkład beta jest określony na przedziale jednostkowym [0; 1] i z tego względu znajduje częste zastosowanie w modelowaniu użyteczności, prawdopodobieństw i parametrów wyrażonych odsetkiem (*Briggs 2002*).

Wykorzystany model ekonomiczny empagliflozyny opierał się na mikrosymulacji, tj. serii powtórzeń modelu dla odpowiednio dużej liczby losowo wygenerowanych, indywidualnych profili (pacjentów).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



W związku z powyższym probabilistyczna analiza wrażliwości wymagała przeprowadzenia dwuwymiarowej symulacji Monte Carlo, w której pierwszy poziom stanowiła zmienność wyników indywidualnych pacjentów (niepewność pierwszego rzędu), a drugi – niepewność oszacowań parametrów modelu (niepewność drugiego rzędu). Oznacza to, że całkowita liczba powtórzeń modelu jest równa iloczynowi prób mikrosymulacji w pojedynczej analizie oraz powtórzeń analizy PSA.

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono z użyciem 500 powtórzeń PSA dla 500 pacjentów (profilów). Innymi słowy, wykonano 500 powtórzeń mikrosymulacji z udziałem 500 indywidualnych pacjentów, przy czym każda mikrosymulacja wносиła do PSA pojedynczy zestaw wyników (średnich kosztów i wyników zdrowotnych), a w każdym z 500 powtórzeń PSA losowano nowy zestaw parametrów z zadanych rozkładów (niepewność drugiego rodzaju). Należy zaznaczyć, że użycie w pojedynczym powtórzeniu mniejszej liczby prób mikrosymulacji ( $n = 500$ ) niż w analizie podstawowej i jednokierunkowej AW ( $n = 5\,000$ ) prowadzi do zwiększenia wariancji w wynikach PSA, przy czym zabieg ten był podyktowany dużą czasochłonnością obliczeń (łączna liczba symulowanych pacjentów w PSA wynosi  $500 \times 500 = 250\,000$ ). Przeprowadzone testy wykazały jednak, że wyniki PSA są dostatecznie stabilne dla 500 prób mikrosymulacji.

W ramach PSA uwzględniono niepewność oszacowania tylko tych parametrów modelu, które nie podlegały zmienności na poziomie indywidualnej symulacji (pacjenta). Przykładowo, charakterystyki wyjściowe pacjentów, m. in. wiek, płeć, BMI, historia powikłań cukrzycy były określane indywidualnie dla każdego symulowanego pacjenta, w związku z czym nie podlegały ocenie niepewności w ramach PSA (*Briggs 2002, Halpern 2000*).

W oparciu o opisane kryteria, w analizie probabilistycznej wykorzystano następujące rozkłady prawdopodobieństwa:

- Rozkład gamma przyjmowano dla kosztów, tj. zmiennych przyjmujących wartości nieujemne bez określonej z góry wartości maksymalnej;
- Rozkład beta zakładano dla parametrów, których wartości z definicji zawierają się w zakresie od 0 do 1, tj. użyteczności oraz wartości bezwzględnych zmian użyteczności;
- Parametry krzywych czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych modelowano za pomocą wielowymiarowych rozkładów normalnych, co jest uzasadnione zastosowaną metodą statystyczną analizy przeżycia (regresja) oraz istniejącą korelacją między parametrami.

Zestawienie założonych rozkładów dla poszczególnych parametrów modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu
<b>Współczynniki regresji w modelach czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych</b>				
<b>Parametry regresji modeli czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych</b>	Zob. Rozdział 19.5, Tabela 63	Normalny wielowymiarowy (dla współczynników regresji)	Współczynniki regresji przedstawiono w Rozdziale 19.5, a macierze kowariancji współczynników regresji – w Rozdziale 19.6	Na podstawie modelu regresji w analizie przeżycia
<b>Koszty</b>				
<b>Zawał serca niezakończony zgonem</b>	13 965,73 zł (PPP); 14 085,74 zł (PPP+P)	Gamma	a = 120,1, b = 116,2 (PPP) a = 117,2, b = 120,2 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (13965,73) i błąd standardowy (1274,14), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (14085,74) i błąd standardowy (1301,29), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
<b>Udar mózgu niezakończony zgonem</b>	20 435,57 zł (PPP); 20 440,71 zł (PPP+P)	Gamma	a = 10,9, b = 1881,8 (PPP) a = 10,9, b = 1880,7 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (20435,57) i błąd standardowy (6201,25), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (20440,71) i błąd standardowy (6200,22), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
<b>Niestabilna dławica piersiowa</b>	970,84 zł (PPP); 999,30 zł (PPP+P)	Gamma	a = 2496,5, b = 0,4 (PPP) a = 2302,1, b = 0,4 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (970,84) i błąd standardowy (19,43), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (999,30) i błąd standardowy (20,83), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	6 592,50 zł (PPP); 6 596,51 zł (PPP+P)	Gamma	a = 9,1, b = 721,8 (PPP) a = 9,1, b = 723,8 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (6592,50) i błąd standardowy (2181,41), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (6596,51) i błąd standardowy (2185,11), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	3 561,12 zł (PPP); 3 561,12 zł (PPP+P)	Gamma	a = 6,5, b = 547,9 (PPP) a = 6,5, b = 547,9 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (3561,12) i błąd standardowy (1396,80), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (3561,12) i błąd standardowy (1396,80), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	9 093,29 zł (PPP); 9 093,29 zł (PPP+P)	Gamma	a = 3,3, b = 2784,7 (PPP) a = 3,3, b = 2784,7 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (9093,29) i błąd standardowy (5032,12), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (9093,29) i błąd standardowy (5032,12), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
Zgon sercowo-naczyniowy	5 710,89 zł (PPP); 5 710,89 zł (PPP+P)	Gamma	a = 3,0, b = 1874,9 (PPP) a = 3,0, b = 1874,9 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (5710,89) i błąd standardowy (3272,23), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (5710,89) i błąd standardowy (3272,23), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
Uszkodzenie nerek	2 549,58 zł (PPP); 2 549,58 zł (PPP+P)	Gamma	a = 4,0, b = 637,4 (PPP) a = 4,0, b = 637,4 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (2549,58) i błąd standardowy (1274,79), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (2549,58) i błąd standardowy (1274,79), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej) – Rok 1	91 630,22 zł (PPP); 91 630,22 zł (PPP+P)	Gamma	a = 63,7, b = 1439,2 (PPP) a = 63,7, b = 1439,2 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (91630,22) i błąd standardowy (11483,68), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (91630,22) i błąd standardowy (11483,68), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej) – kolejne lata	88 440,50 zł (PPP); 88 440,50 zł (PPP+P)	Gamma	a = 62,3, b = 1420,1 (PPP) a = 62,3, b = 1420,1 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (88440,50) i błąd standardowy (11206,91), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (88440,50) i błąd standardowy (11206,91), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
Użyteczności				
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785	Beta	a = 46,3, b = 12,7	W oparciu o średnią = 0,785 i błąd standardowy = 0,053, obliczony na podstawie 95% CI = (0,681; 0,889)
Zawał serca niezakończony zgonem	-0,047	Beta	a = 73,3, b = 1486,4	W oparciu o średnią = -0,047 i błąd standardowy = 0,005, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,057; -0,036)
Udar mózgu niezakończony zgonem	-0,060	Beta	a = 66,3, b = 1038,2	W oparciu o średnią = -0,060 i błąd standardowy = 0,007, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,074; -0,046)
Niestabilna dławica piersiowa	-0,047	Beta	a = 73,3, b = 1486,4	W oparciu o średnią = -0,047 i błąd standardowy = 0,005, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,057; -0,036)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	-0,050	Beta	a = 46,5, b = 883,5	W oparciu o średnią = -0,050 i błąd standardowy = 0,007, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,064; -0,036)
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	-0,070	Beta	a = 4,6, b = 60,6	W oparciu o średnią = -0,070 i błąd standardowy = 0,031, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,131; -0,008)
Progresja do makroalbuminurii	-0,038	Beta	a = 11,5, b = 291,3	W oparciu o średnią = -0,038 i błąd standardowy = 0,011, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,059; -0,016)

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu
Uszkodzenie nerek	-0,038	Beta	a = 11,5, b = 291,3	W oparciu o średnią = -0,038 i błąd standardowy = 0,011, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,059; -0,016)
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	-0,038	Beta	a = 11,5, b = 291,3	W oparciu o średnią = -0,038 i błąd standardowy = 0,011, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,059; -0,016)
Obecność 2 powikłań	0,017	Beta	a = 7,0, b = 402,9	W oparciu o średnią = 0,017 i błąd standardowy = 0,006, obliczony na podstawie 95% CI = (0,004; 0,029)
Obecność 3 powikłań	0,042	Beta	a = 12,8, b = 291,5	W oparciu o średnią = 0,042 i błąd standardowy = 0,011, obliczony na podstawie 95% CI = (0,019; 0,064)
Obecność 4 powikłań	0,070	Beta	a = 15,5, b = 206,3	W oparciu o średnią = 0,070 i błąd standardowy = 0,017, obliczony na podstawie 95% CI = (0,037; 0,104)
Obecność ≥5 powikłań	0,087	Beta	a = 14,3, b = 149,8	W oparciu o średnią = 0,087 i błąd standardowy = 0,022, obliczony na podstawie 95% CI = (0,044; 0,130)

Wyniki analizy przedstawiono Rozdziale 15, str. 137.14

## 12 Walidacja modelu

### 12.1 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

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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,
- założenie pośredniego horyzontu czasowego prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów;
- nieuwzględnienie dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zwiększenia całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego);
- w wariantach AW 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 14 (str. 124).

## 12.2 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 cukrzycy typu 2 (Rozdział 4, str. 26). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 17, str. 148).

## 12.3 Walidacja zewnętrzna

### 12.3.1 Ocena projekcji modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami badania *EMPA-REG OUTCOME*

W celu walidacji, czy wykorzystane w modelu modelowane równania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wiarygodnie odtwarzają częstości zdarzeń obserwowane w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, przeprowadzono obliczenia modelu w horyzoncie 3-letnim, odpowiadającym średniemu okresowi obserwacji w tym badaniu klinicznym. Symulację wykonano dla większej niż w analizie podstawowej liczby prób ( $n=10\ 000$ ), gdyż ze względu na krótki horyzont i wynikające z tego niewielkie liczby zdarzeń, wyniki walidacji były bardziej wrażliwe na zmienność losową towarzyszącą mikrosymulacji. Wyniki walidacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki walidacji modelu ekonomicznego.

Zdarzenie	Badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i> Liczba zdarzeń / 100 osobolat			Model ekonomiczny Liczba zdarzeń / 100 osobolat		
	EMPA	PBO	RR (EMPA vs PBO)	EMPA	PBO	RR (EMPA vs PBO)
Zawał serca niezakończony zgonem	1,60	1,85	0,86	1,97	2,27	0,87
Udar mózgu niezakończony zgonem	1,12	0,91	1,23	1,19	0,90	1,32
Niestabilna dławica piersiowa	1,00	1,00	1,00	1,06	1,05	1,01
Niewydolność serca	0,94	1,45	0,65	0,90	1,48	0,61
Przemijający napad niedokrwienności mózgu	0,29	0,35	0,83	0,31	0,35	0,87
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	2,51	2,91	0,86	3,02	3,21	0,94
Zgon sercowo-naczyniowy	1,24	2,02	0,61	1,21	1,89	0,64

Generalnie stwierdzono wysoką zgodność wyników badania z projekcjami modelu, zarówno w ocenie bezwzględnych częstości zdarzeń w obu ramionach leczenia, jak i ryzyka względnego dla empagliflozyny. Największą rozbieżność zaobserwowano w przypadku rewaskularyzacji mięśnia sercowego, gdzie modelowany efekt empagliflozyny jest nieco mniej korzystny od obserwowanego w badaniu RCT (ryzyko względne odpowiednio 0,94 i 0,86, zob. Tabela 33).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

### 12.3.2 Ocena projekcji modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami innych badań

Walidację zewnętrzną przeprowadzono ponadto poprzez porównanie projekcji modelu z wynikami innych (nie będących źródłem danych w modelu) badań długookresowych:

- w pierwszej kolejności: badań przeprowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną (chorzy na T2DM ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową),
- dodatkowo: badań długookresowych przeprowadzonych w populacji szerszej od wnioskowanej (chorzy na T2DM z obecnością lub bez obecności choroby sercowo-naczyniowej).

W ramach szybkiego przeglądu zidentyfikowano pięć dużych badań randomizowanych oceniających skuteczność leków przeciwcukrzycowych (inhibitorów DPP-4, agonistów GLP-1 oraz tiazolidynodionów) w porównaniu z leczeniem standardowym w populacji chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego: *SAVOR-TIMI 53* (główna publikacja *Scirica 2013*), *EXAMINE* (*White 2013*), *TECOS* (*Green 2015*), *PROactive* (*Dormandy 2005*) i *LEADER* (*Marso 2016*). Charakterystykę tych badań w zestawieniu z *EMPA-REG OUTCOME* zamieszczono w tabeli poniżej.



Tabela 34. Badania RCT w populacji chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Charakterystyka badania / populacji	SAVOR-TIMI 53	EXAMINE	TECOS	PROactive	LEADER	EMPA-REG OUTCOME / model
komparatory	Saksagliptyna vs placebo (+ STD)	Alogliptyna vs placebo (+ STD)	Sitagliptyna vs placebo (+ STD)	Pioglitazon vs placebo (+ STD)	Liraglutyd vs placebo (+STD)	Empagliflozyna vs placebo (+ STD)
N	16492	5380	14671	5238	9340	7020
średni wiek [lata]	65	61	65	62	64	63
odsetek kobiet	33%	32%	29%	34%	36%	29%
średni czas trwania cukrzycy [lata]	10	7	12	8	13	>10 (mediana)
odsetek leczonych insuliną	bd	30%	23,0%	34%	45%	48%
odsetek ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym	78%	100%	100%	100%	82%	100%
wyjściowa wartość HbA1c	8,0%	8,0%	7,2%	7,9%	8,7%	8,1%
horyzont (mediana/średnia) [lata]	2,1	1,5	3	2,875	3,8	3
maksymalna obserwacja [lata]	2,9	3,3	5,7	3	5	4 (badanie) / dożywni (projekcje modelu)
zawał + udar + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	Tak (max obs. 900 dni)	Tak (max obs. 30 mies.)	Tak (max obs. 48 mies.)	Tak (max obs. 36 mies.) *	Tak (max obs. 54 mies.)	Tak
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	Tak (max obs. 24 mies.)	Tak (max obs. 30 mies.)	Nie	Nie	Tak (max obs. 54 mies.)	Tak
zgon z dowolnej przyczyny	Tak (max obs. 24 mies.)	Tak (max obs. 30 mies.)	Tak (max obs. 48 mies.)	Nie	Tak (max obs. 54 mies.)	Tak

\* w definicji punktu końcowego uwzględniono zgony ze wszystkich przyczyn; badanie uwzględniono w walidacji uznając, że w stosunkowo krótkim horyzoncie analizy spodziewany udział zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowych w łącznej liczbie zdarzeń dla zdefiniowanego punktu końcowego będzie niewielki.

Dane z odnalezionych badań pozwoliły na porównanie projekcji modelu w horyzoncie 2-4 lat dla następujących punktów końcowych: zawał + udar + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy badania *EMPA-REG OUTCOME*), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgon z dowolnej przyczyny. W tym celu z publikowanych krzywych Kaplana-Meiera dla odnalezionych badań odczytano skumulowane prawdopodobieństwa zdarzeń w punktach czasowych 2, 3 i 4 lat (w zależności od

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

maksymalnej obserwacji w poszczególnych badaniach), a projekcje modelu ekonomicznego w ww. okresach obliczono poprzez symulację modelu w horyzoncie odpowiednio 2, 3 i 4 lat. Ze względu na fakt, że oceniane w poszczególnych badaniach terapie eksperymentalne mogą różnić się skutecznością, w ramach walidacji porównywano wyłącznie wyniki dla ramion leczenia standardowego. Wyniki walidacji przedstawiono w tabeli.

Tabela 35. Walidacja zewnętrzna modelu w oparciu o wyniki badań RCT przeprowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną (chorzy na cukrzycę typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową).

Punkt końcowy	Horyzont	Skumulowany odsetek chorych ze zdarzeniem (grupa leczona STD)					
		SAVOR-TIMI 53	EXAMINE	TECOS	PROactive	LEADER	Model
zawał + udar + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	2 lata	7%	14%	7%	10%	8%	8%
	3 lata	-	-	10%	14%	12%	12%
	4 lata	-	-	12%	-	15%	16%
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	2 lata	3%	5%	-	-	3%	3%
	3 lata	-	-	-	-	5%	5%
	4 lata	-	-	-	-	6%	7%
zgon z dowolnej przyczyny	2 lata	4%	7%	4%	-	4%	7%
	3 lata	-	-	7%	-	7%	11%
	4 lata	-	-	10%	-	10%	16%

W horyzoncie maksymalnie 4 lat obserwacji, projekcje modelu ekonomicznego nie odbiegają znacząco od wyników zdrowotnych leczenia standardowego cukrzycy w innych badaniach przeprowadzonych w zbliżonych populacjach pacjentów z wyjściową obecnością zdarzeń sercowo-naczyniowych. W szczególności, w ocenie głównego punktu końcowego projekcje modelu zawierają się pomiędzy skrajnymi oszacowaniami z innych badań. Nieco wyższą śmiertelność z dowolnej przyczyny projektowaną w modelu ekonomicznym można częściowo tłumaczyć faktem, że w modelu wykorzystano specyficzne dla Polski prawdopodobieństwa zgonu, które mogą być wyższe niż w populacjach krajów, w których przeprowadzono badania kliniczne.

Dodatkową walidację w dłuższym horyzoncie czasowym (5-8 lat) wykonano w oparciu o wyniki dużych, wieloletnich badań klinicznych oceniających wpływ różnych strategii kontroli glikemii na częstość makroangiopatii w szerszej populacji chorych z cukrzycą typu 2 (bez ograniczenia na wyjściową obecność zdarzeń sercowo-naczyniowych). Zidentyfikowano cztery badania, w których oceniano częstość występowania zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (główny punkt końcowy badania *EMPA-REG OUTCOME*): *ACCORD* (badanie ukierunkowane na kontrolę glikemii; *ACCORD*

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

2008), ACCORD (badanie ukierunkowane na kontrolę ciśnienia tętniczego; ACCORD 2010), ADVANCE (ADVANCE 2008) i VADT (Duckworth 2008). Charakterystykę badań w zestawieniu z badaniem EMPA-REG OUTCOME zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Badania długookresowe w populacji chorych na cukrzycę typu 2 z obecnością lub bez obecności choroby sercowo-naczyniowej vs EMPA-REG OUTCOME.

	ACCORD 2008	ACCORD 2010	ADVANCE	VADT	EMPA-REG OUTCOME / model
komparatory	Saksagliptyna vs placebo (+ STD)	Alogliptyna vs placebo (+ STD)	Sitagliptynavs placebo (+ STD)	Pioglitazon vs placebo (+ STD)	Empagliflozyna vs placebo (+ STD)
N	10251	4733	11140	1791	7020
średni wiek [lata]	62	62	66	60	63
odsetek kobiet	39%	48%	42%	3%	29%
średni czas trwania cukrzycy [lata]	10	10	8	11,5	>10 (mediana)
odsetek leczonych insuliną	35%	bd	1,5%	52%	48%
odsetek ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym	35%	34%	32%	40%	100%
wyjściowa wartość HbA1c	8,1%	8,3%	7,2%	9,4%	8,1%
horyzont (mediana/średnia)	3,5	4,7	5	5,6	3
maksymalna obserwacja	6,5	8,5	5,5	7,5	4 (badanie) / dożywotni (projekcje modelu)

W odnalezionych badaniach, skumulowane w czasie częstości zdarzeń przedstawiono wyłącznie w populacji całkowitej, przy czym odsetki chorych z wyjściową obecnością zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiły ok. 30-40%. Ponieważ ryzyko makroangiopatii i zgonu jest istotnie wyższe u chorych ze wcześniejszymi zdarzeniami CV, wyniki badań w populacji całkowitej nie są porównywalne z projekcjami modelu, właściwymi dla populacji z chorobą sercowo-naczyniową. W związku z powyższym wyniki w populacji całkowitej skorygowano z uwzględnieniem oszacowanego na podstawie innych danych ryzyka względnego wystąpienia zdarzenia w populacji z chorobą sercową naczyniową. Podobnie jak poprzednio, z publikowanych krzywych Kaplana-Meiera odczytano skumulowane prawdopodobieństwa zdarzeń w punktach czasowych 5, 6, 7 i 8 lat (w zależności od maksymalnej obserwacji w poszczególnych badaniach), a projekcje modelu ekonomicznego w ww. okresach obliczono poprzez symulację modelu w analogicznych horyzontach czasowych. Nieskorygowane i skorygowane odsetki chorych ze zdarzeniem

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

przedstawiono w poniższej tabeli. Ze względu na fakt, że empagliflozyna nie było stosowana w żadnym z odnalezionych badań, w ramach walidacji możliwe było porównanie wyłącznie wyników dla ramion leczenia standardowego.

Tabela 37. Walidacja zewnętrzna modelu w oparciu o wyniki badań długookresowych przeprowadzonych w szerokiej populacji chorych na cukrzycę typu 2.

Populacja	Horyzont	Skumulowany odsetek chorych ze zdarzeniem (grupa leczona STD)				
		ACCORD 2008	ACCORD 2010	ADVANCE	VADT	Model
wyniki dla populacji ogólnej (z lub bez choroby sercowo-naczyniowej)	5 lat	12%	10%	11%	-	20%
	6 lat	15%	11%	-	18% ^	24%
	7 lat	-	15%	-	-	28%
	8 lat	-	17%	-	-	32%
wyniki skorygowane dla populacji ogólnej z chorobą sercowo-naczyniową	5 lat	18% *	16% **	16% *	-	20%
	6 lat	23% *	19% **	-	28% *	24%
	7 lat	-	25% **	-	-	28%
	8 lat	-	28% **	-	-	32%

^ oszacowane przy założeniu braku współwystępowania zdarzeń stanowiących składowe złożonego punktu końcowego.

\* z zastosowaniem ryzyka względnego RR = 1,54 dla populacji z chorobą sercowo-naczyniową względem populacji całkowitej, obliczonego na podstawie częstości zdarzeń w podgrupach: z chorobą sercowo-naczyniową (393 / 3 608 = 10,9%) i bez choroby sercowo-naczyniowej (330 / 6 643 = 5,0%) oraz wyjściowego odsetka chorych z chorobą sercowo-naczyniową (35%) w badaniu ACCORD (glucose).

\*\* z zastosowaniem ryzyka względnego RR = 1,64 dla populacji z chorobą sercowo-naczyniową względem populacji całkowitej (grupa leczona standardowo), obliczonego na podstawie częstości zdarzeń w podgrupach: z chorobą sercowo-naczyniową (3,43/rok) i bez choroby sercowo-naczyniowej (1,46/rok) oraz wyjściowego odsetka chorych z chorobą sercowo-naczyniową (34%) w badaniu ACCORD (BP).

Skorygowane dla populacji z chorobą sercowo-naczyniową, skumulowane odsetki chorych ze zdarzeniem są porównywalne z projekcjami modelu ekonomicznego. Pomimo niepewności związanej z różnicami w charakterystykach populacji, jak również ograniczeniami techniki estymacji odsetków zdarzeń w populacji docelowej, przeprowadzona analiza wskazuje na realistyczne projekcje długookresowe wyników zdrowotnych leczenia standardowego cukrzycy. Szersza walidacja zewnętrzna wyników dla empagliflozyny nie jest możliwa z uwagi na brak innych (poza EMPA-REG OUTCOME) badań dotyczących zastosowania produktu Jardiance® w populacji zgodnej z wnioskowaną.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

## 13 Analiza podstawowa

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz oceny technologii medycznych, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia cukrzycy typu 2;
- oszacowanie wartości współczynnika kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z dodania empagliflozyny do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego;
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z dodania empagliflozyny do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (166 758 zł/QALY);
- zestawienie tabelaryczne wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

Analizę podstawową przeprowadzono równoległe z dwóch perspektyw:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance®.

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

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

## 13.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W rozdziale przedstawiono oszacowania kosztów oraz efektów zdrowotnych porównywanych strategii leczenia cukrzycy typu 2 u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (EMPA+STD; STD). Koszty dyskontowano na poziomie 5% rocznie. Ponieważ wielkość uzyskiwanych efektów zdrowotnych jest niezależna od perspektywy analizy oraz instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawione oszacowania wyników zdrowotnych są jednakowe w każdym z wymienionych wariantów

### 13.1.1 Zestawienie kosztów – analiza z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zestawiono oszacowania kosztów porównywanych strategii leczenia przeciwcukrzycowego, przypadające na jednego chorego w dożywotnim horyzoncie czasowym, w podziale na wyróżnione kategorie kosztów z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne, w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance®.

Tabela 38. Zestawienie kosztów: EMPA+STD vs STD, analiza z uwzględnieniem RSS.

Składowa kosztu	EMPA+STD	STD	Różnica (EMPA+STD vs STD)
<b>Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta</b>			
<b>Łączne koszty [zł], w tym:</b>	■	24 971	■
Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł]	■	0	■
<i>w tym koszty Jardiance® [zł]</i>	■	0	■
Koszty powikłań cukrzycy [zł]	20 510	24 971	-4 460
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>			
<b>Łączne koszty [zł], w tym:</b>	■	24 945	■
Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł]	■	0	■
<i>w tym koszty Jardiance® [zł]</i>	■	0	■
Koszty powikłań cukrzycy [zł]	20 486	24 945	-4 459

Średni koszt w ramieniu stosującym empagliflozynę w horyzoncie życia jednego pacjenta oszacowano na ■ z perspektywy wspólnej (PPP+P) oraz ■ z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego (PPP). Koszt w ramieniu komparatora wynosi 25,0 tys. zł (PPP+P; PPP).

Inkrementalny koszt wynikający z dodania empagliflozyny do standardowego leczenia cukrzycy jest częściowo rekompensowany przez oszczędności kosztów leczenia powikłań. Pomimo dłuższego przeżycia

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

chorych w ramieniu empagliflozyny, koszty leczenia zdarzeń klinicznych są niższe o 4,5 tys. zł w grupie EMPA+STD i wynoszą odpowiednio 20,5 tys. zł i 20,5 tys. zł z obu rozważanych perspektyw.

### 13.1.2 Zestawienie kosztów – analiza bez uwzględnienia RSS

Zestawienie kosztów leczenia jednego pacjenta w grupach EMPA+STD i STD w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance® zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Zestawienie kosztów: EMPA+STD vs STD, analiza bez uwzględnienia RSS.

Składowa kosztu	EMPA+STD	STD	Różnica (EMPA+STD vs STD)
<b>Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta</b>			
Łączne koszty [zł], w tym:	39 941	24 971	14 970
Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł]	19 431	0	19 431
<i>w tym koszty Jardiance® [zł]</i>	<i>19 431</i>	<i>0</i>	<i>19 431</i>
Koszty powikłań cukrzycy [zł]	20 510	24 971	-4 461
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>			
Łączne koszty [zł], w tym:	33 758	24 945	8 812
Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł]	13 272	0	13 272
<i>w tym koszty Jardiance® [zł]</i>	<i>13 272</i>	<i>0</i>	<i>13 272</i>
Koszty powikłań cukrzycy [zł]	20 486	24 945	-4 459

Średni koszt w ramieniu stosującym empagliflozynę w horyzoncie życia jednego pacjenta oszacowano na 39,9 tys. zł z perspektywy wspólnej (PPP+P) oraz 33,8 tys. zł z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego (PPP). Koszt w ramieniu komparatora wynosi 25,0 tys. zł (PPP+P; PPP).

Inkrementalny koszt wynikający z dodania empagliflozyny do standardowego leczenia cukrzycy jest częściowo rekompensowany przez oszczędności kosztów leczenia powikłań. Pomimo dłuższego przeżycia chorych w ramieniu empagliflozyny, koszty leczenia zdarzeń klinicznych są niższe o 4,5 tys. zł w grupie EMPA+STD i wynoszą odpowiednio 20,5 tys. zł i 20,5 tys. zł z obu rozważanych perspektyw

### 13.1.3 Zestawienie wyników zdrowotnych

W ramach zestawienia konsekwencji zdrowotnych przedstawiono następujące wyniki zdrowotne porównywanych strategii leczenia cukrzycy typu 2:

- Lata życia skorygowane o jakość (QALY),

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Czas całkowitego przeżycia (LY),
- Częstość wystąpienia zdarzeń klinicznych (powikłań cukrzycy) w przeliczeniu na 100 pacjentolat życia,
- Skumulowaną częstość wystąpienia odległych powikłań cukrzycy w horyzoncie dożywotnim, wyrażonej odsetkiem chorych z modelowanej kohorty, u którego w ciągu życia wystąpi dane zdarzenie.

Poniżej zestawiono oszacowania efektów zdrowotnych w postaci średniej (dyskontowanej i niedyskontowanej) liczby lat przeżycia całkowitego (LY) oraz skorygowanego o jakość (QALY), przypadającej na jednego pacjenta leczonego empagliflozyną w terapii dodanej do leczenia standardowego (EMPA+STD) lub standardową terapią przeciwcukrzycową (STD).

Tabela 40. Zestawienie wyników zdrowotnych – średnie przeżycie całkowite i skorygowane o jakość; EMPA+STD vs STD.

Miara wyników zdrowotnych	EMPA+STD	STD	Różnica (EMPA+STD vs STD)
<b>Przeżycie skorygowane o jakość [QALY]</b>			
Lata życia skorygowane o jakość, niedyskontowane [QALY]	9,792	8,417	1,375
Lata życia skorygowane o jakość, dyskontowane [QALY]	7,354	6,544	0,811
<b>Przeżycie całkowite [LY]</b>			
Czas całkowitego przeżycia, niedyskontowany [lata]	13,078	11,233	1,845
Czas całkowitego przeżycia, dyskontowany [lata]	9,758	8,686	1,072

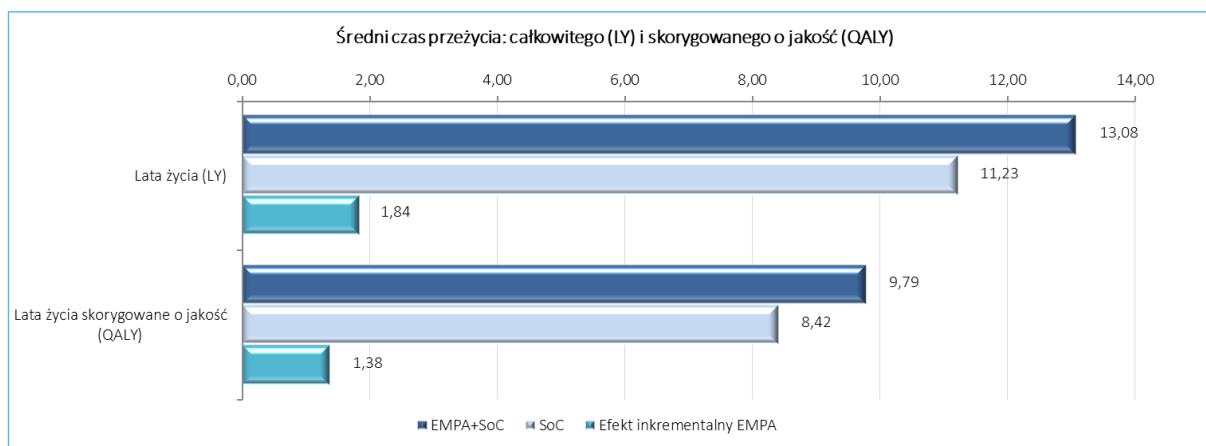
Średni czas dalszego przeżycia chorych leczonych empagliflozyną wynosi 9,76 lat (13,08 lat w wartościach niedyskontowanych), podczas gdy w ramieniu leczenia standardowego – 8,69 lat (11,23 lat w wartościach niedyskontowanych). Liczba lat życia skorygowanych o jakość, przypadająca na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, wynosi średnio 7,35 QALY w ramieniu empagliflozyny (9,79 QALY w wartościach niedyskontowanych) oraz 6,54 QALY w ramieniu leczenia standardowego (8,42 lat w wartościach niedyskontowanych; zob. Wykres 6, Wykres 7).

Jardiance® (empagliflozyna)

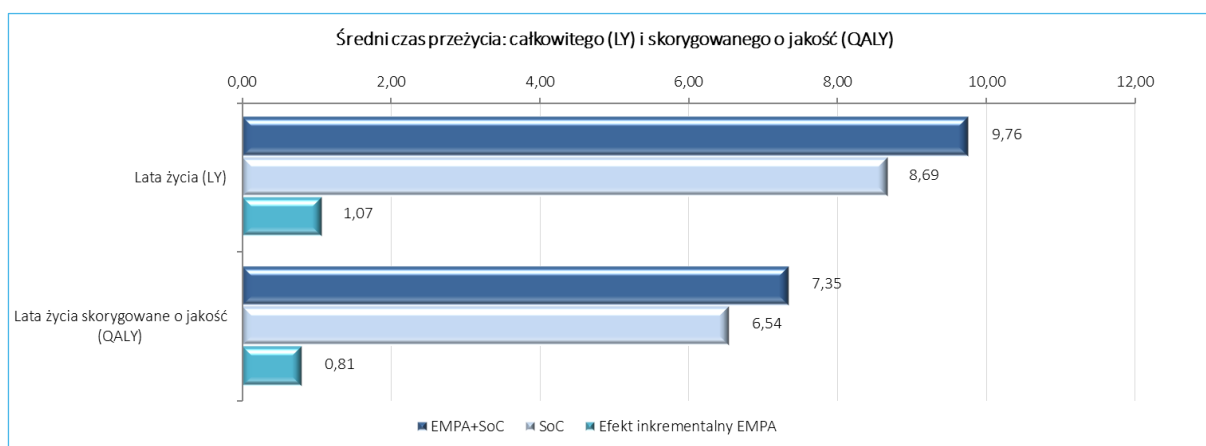
w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



Wykres 6. Zestawienie wyników zdrowotnych – średnie niedyskontowane przeżycie całkowite i skorygowane o jakość; EMPA+STD vs STD.



Wykres 7. Zestawienie wyników zdrowotnych – średnie dyskontowane przeżycie całkowite i skorygowane o jakość; EMPA+STD vs STD.



Dodanie empagliflozyny do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia: całkowitego (dodatkowy efekt dyskontowany: 1,07 LYG) i skorygowanego o jakość (dodatkowy efekt dyskontowany: 0,81 QALY).

W tabeli poniżej przedstawiono częstości poszczególnych zdarzeń klinicznych w przeliczeniu na 100 pacjentów-let leczenia w grupach EMPA+STD i STD.

Jardiance® (empagliflozyna)

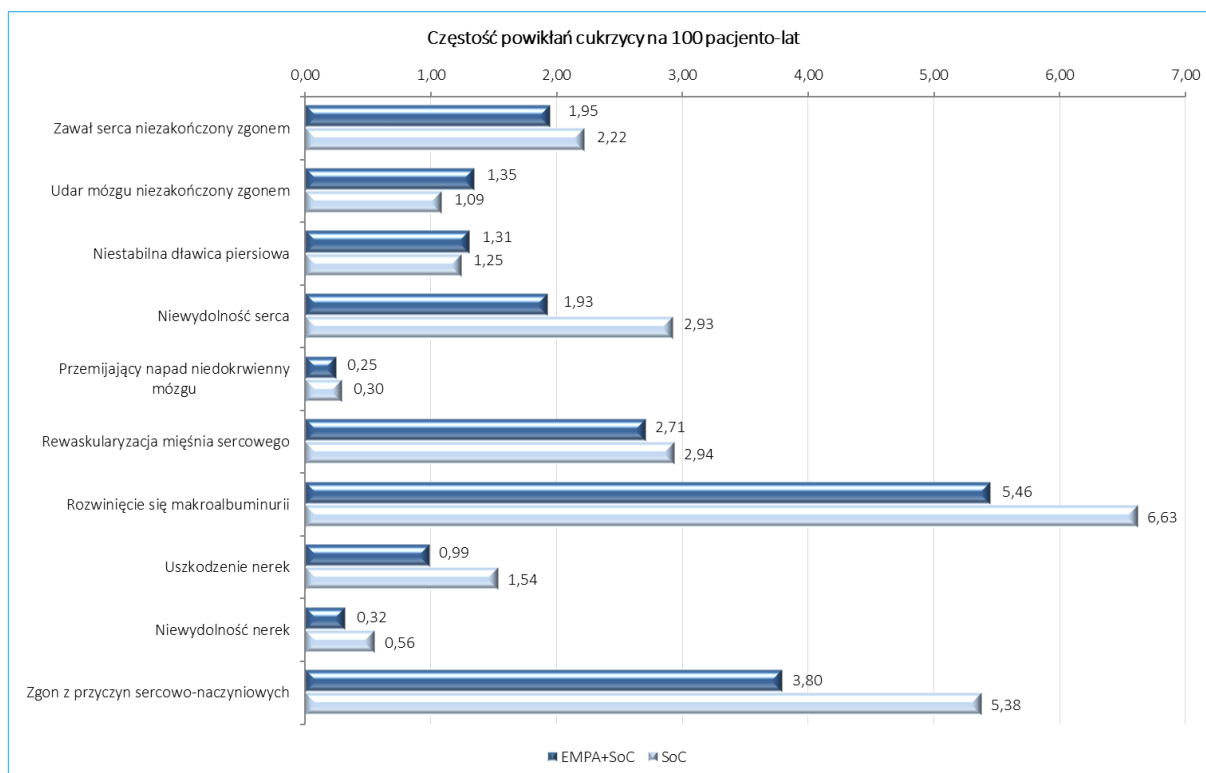
w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 41. Zestawienie wyników zdrowotnych: częstość zdarzeń klinicznych na 100 pacjento-lat; EMPA+STD vs STD.

Zdarzenie	Liczba zdarzeń / 100 pacjento-lat		
	EMPA+STD	STD	Różnica (EMPA+STD vs STD)
Zawał serca niezakończony zgonem	1,95	2,22	-0,27
Udar mózgu niezakończony zgonem	1,35	1,09	0,26
Niestabilna dławica piersiowa	1,31	1,25	0,06
Niewydolność serca	1,93	2,93	-0,99
Przemijający napad niedokrwienności mózgu	0,25	0,30	-0,05
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	2,71	2,94	-0,23
Rozwinięcie się makroalbuminurii	5,46	6,63	-1,17
Uszkodzenie nerek	0,99	1,54	-0,55
Niewydolność nerek (terapia nerkozastępcza)	0,32	0,56	-0,23
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	3,80	5,38	-1,58

Dane dodatkowo zobrazowano na wykresie poniżej.

Wykres 8. Zestawienie wyników zdrowotnych: częstość zdarzeń klinicznych na 100 pacjento-lat; EMPA+STD vs STD.



Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Zgodnie z kierunkiem wpływu leczenia empagliflozyną na ryzyko poszczególnych zdarzeń (zob. Tabela 13, str. 59), dodanie EMPA do standardu leczenia przeciwcukrzycowego zmniejsza częstość występowania wszystkich zdarzeń klinicznych poza udarem mózgu niezakończonym zgonem oraz hospitalizacją z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. W szczególności, stosowanie produktu Jardiance® prowadzi do uniknięcia 1,6 zgonów sercowo-naczyniowych, 1,2 nowych przypadków makroalbuminurii, 0,5 przypadków uszkodzenia nerek i 1,0 hospitalizacji z powodu niewydolności serca na każde 100 pacjento-lat leczenia.

Poniżej przedstawiono oszacowania odsetków pacjentów leczonych empagliflozyną lub wyłącznie standardową terapią przeciwcukrzycową, u których w horyzoncie życia wystąpią poszczególne rodzaje powikłań cukrzycy.

Tabela 42. Zestawienie wyników zdrowotnych: odsetek pacjentów ze zdarzeniem klinicznym w horyzoncie dożywoćnim; EMPA+STD vs STD.

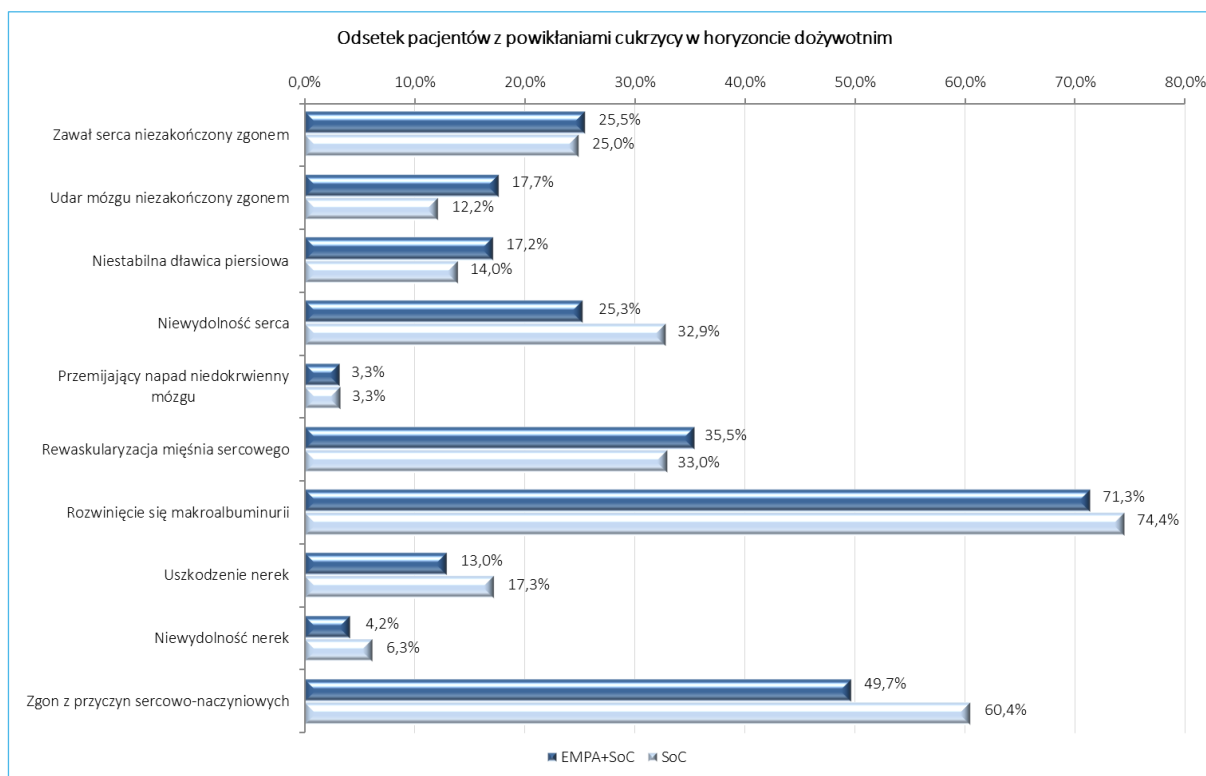
Zdarzenie	% pacjentów, u których wystąpi zdarzenie kliniczne		
	EMPA+STD	STD	Różnica (EMPA+STD vs STD)
Zawał serca niezakończony zgonem	25,5%	25,0%	0,5%
Udar mózgu niezakończony zgonem	17,7%	12,2%	5,5%
Niestabilna dławica piersiowa	17,2%	14,0%	3,1%
Niewydolność serca	25,3%	32,9%	-7,6%
Przemijający napad niedokrwienności mózgu	3,3%	3,3%	-0,1%
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	35,5%	33,0%	2,4%
Rozwinięcie się makroalbuminurii	71,3%	74,4%	-3,1%
Uszkodzenie nerek	13,0%	17,3%	-4,3%
Niewydolność nerek (terapia nerkozastępcza)	4,2%	6,3%	-2,0%
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	49,7%	60,4%	-10,8%

Wyniki zobrazowano na wykresie poniżej.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykres 9. Zestawienie wyników zdrowotnych: odsetek pacjentów ze zdarzeniem klinicznym w horyzoncie dożywotnim; EMPA+STD vs STD.



Skumulowane, dożywotnie prawdopodobieństwo wystąpienia niektórych zdarzeń klinicznych (zawał serca niezakończony zgonem, rewaskularyzacja mięśnia sercowego) jest nieco wyższe dla ocenianej interwencji, pomimo niższej częstości ich występowania w ramieniu empagliflozyny w przeliczeniu na rok leczenia (rok życia; por. Tabela 41). Wynik ten jest konsekwencją faktu, że dodanie empagliflozyny znacząco wydłuża czas całkowitego przeżycia, przez co chorzy z ramienia EMPA+STD znajdują się średnio dłużej w grupie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń klinicznych.

### 13.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA) i kosztów-efektywności (CEA)

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności, tj. oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z dodania produktu leczniczego Jardiance® do standardowej terapii przeciwcukrzycowej w populacji docelowej dla empagliflozyny.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją leku Jardiance® zawierają instrument dzielenia ryzyka, wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez uwzględnienia RSS.

### 13.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności produktu Jardiance®, stosowanego jako terapia dodana do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego, z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W tabeli zamieszczono oszacowania całkowitych kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii, inkrementalnych kosztów i efektów strategii z zastosowaniem empagliflozyny oraz inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla rozważanej technologii.

Tabela 43 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA): EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
<b>Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta</b>					
EMPA+STD	█	7,354	█	0,811	█
STD	24 971	6,544			
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>					
EMPA+STD	█	7,354	█	0,811	█
STD	24 945	6,544			

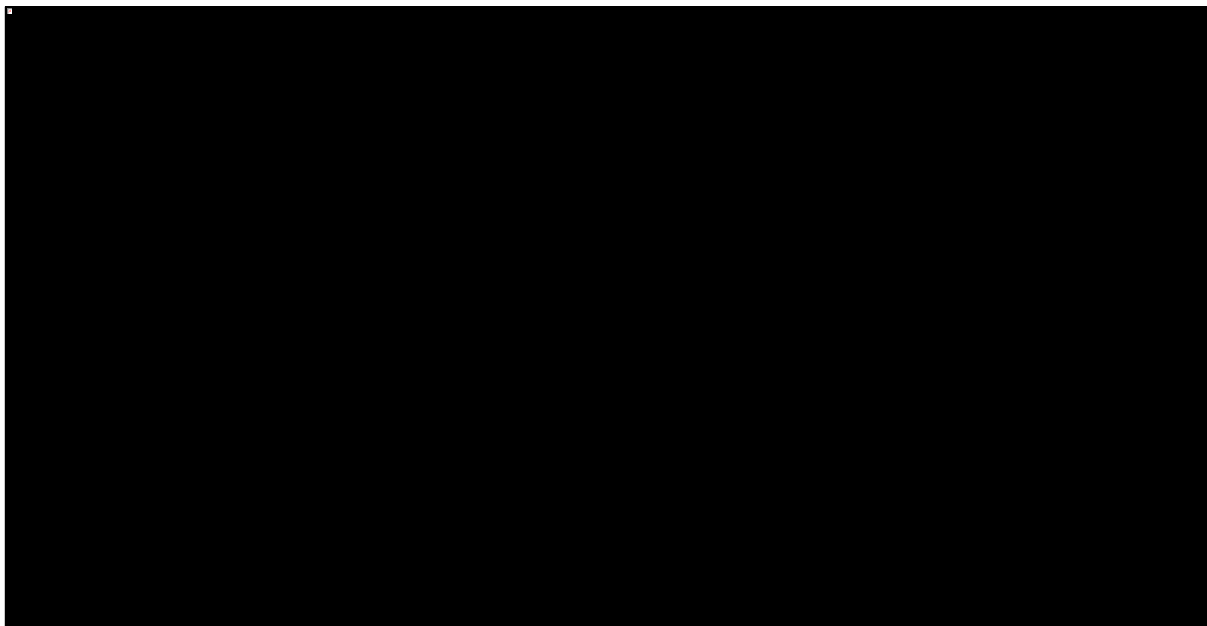
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z dodania produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) do standardowej terapii przeciwcukrzycowej, wynosi █ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz █ z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki CUA przedstawiono dodatkowo w formie graficznej na płaszczyźnie koszty – użyteczność (Wykres 10, Wykres 11).

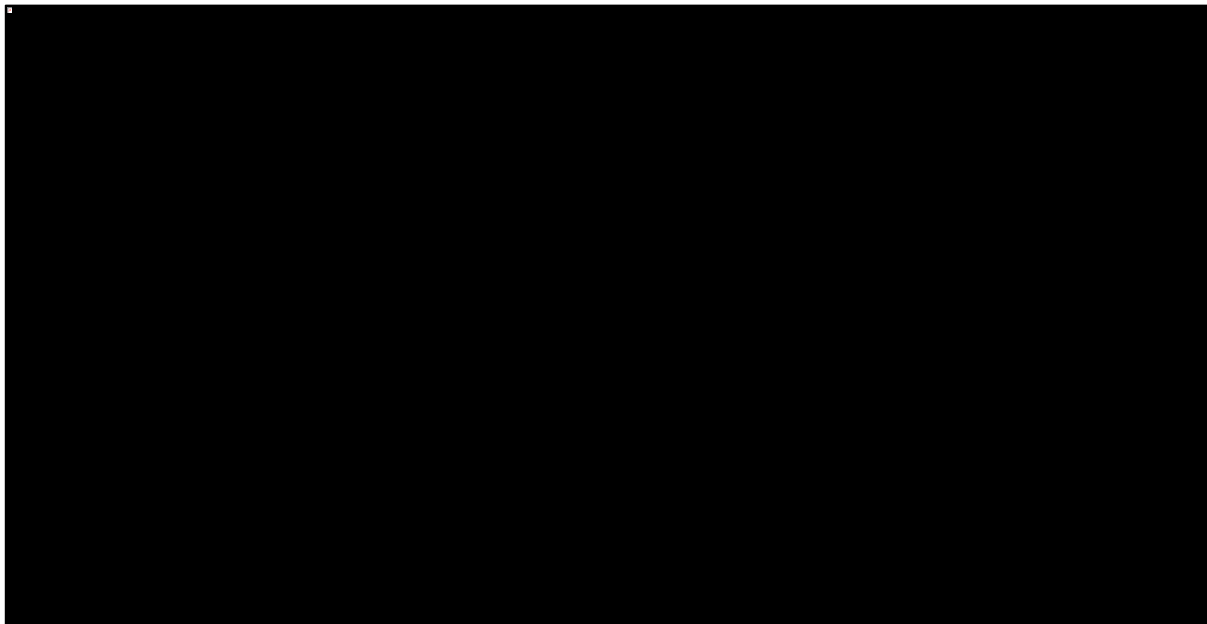
Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykres 10. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS; PPP+P.



Wykres 11. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS; PPP.



Zastosowanie empagliflozyny zamiast leczenia standardowego prowadzi do [czarna klatka] [czarna klatka] z perspektywy wspólnej oraz [czarna klatka]

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

■ z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowy efekt przypadający na jednego chorego leczonego produktem Jardiance® wynosi 0,811 QALY, licząc w wartościach dyskontowanych.

W ramach analizy kosztów-efektywności oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w wyniku dodania produktu leczniczego Jardiance® do standardowej terapii przeciwcukrzycowej w populacji docelowej dla empagliflozyny. Wyniki podstawowej analizy kosztów-efektywności, w wariancie z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Jardiance®, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 44 Wyniki analizy kosztów-efektywności (CEA): EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LY]	ICER [zł/LY]
<b>Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta</b>					
EMPA+STD	■	9,758	■	1,072	■
STD	24 971	8,686			
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>					
EMPA+STD	■	9,758	■	1,072	■
STD	24 945	8,686			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG), wynikający z dodania produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) do standardowej terapii przeciwcukrzycowej, wynosi ■ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz ■ z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

### 13.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności empagliflozyny z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance®.

Tabela 45. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA): EMPA+STD vs STD; analiza dodatkowa, bez uwzględnienia RSS.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
<b>Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)</b>					
EMPA+STD	39 941	7,354	14 970	0,811	18 468
STD	24 971	6,544			

Jardiance® (empagliflozyna)

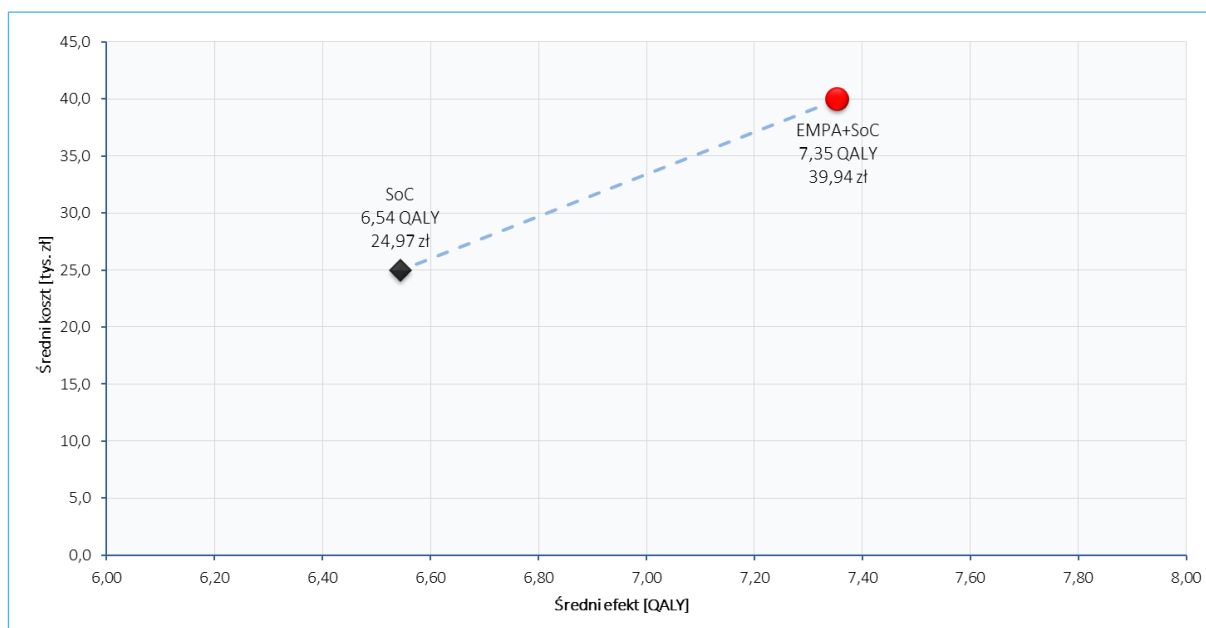
w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
<b>Perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>					
EMPA+STD	33 758	7,354	8 812	0,811	10 871
STD	24 945	6,544			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z dodania produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) do standardowej terapii przeciwcukrzycowej, wynosi **18 468 zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz **10 871 zł** z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla ocenianej interwencji.

Wyniki CUA przedstawiono dodatkowo w formie graficznej na płaszczyźnie koszty – użyteczność (Wykres 12, Wykres 13).

Wykres 12. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS; PPP+P.

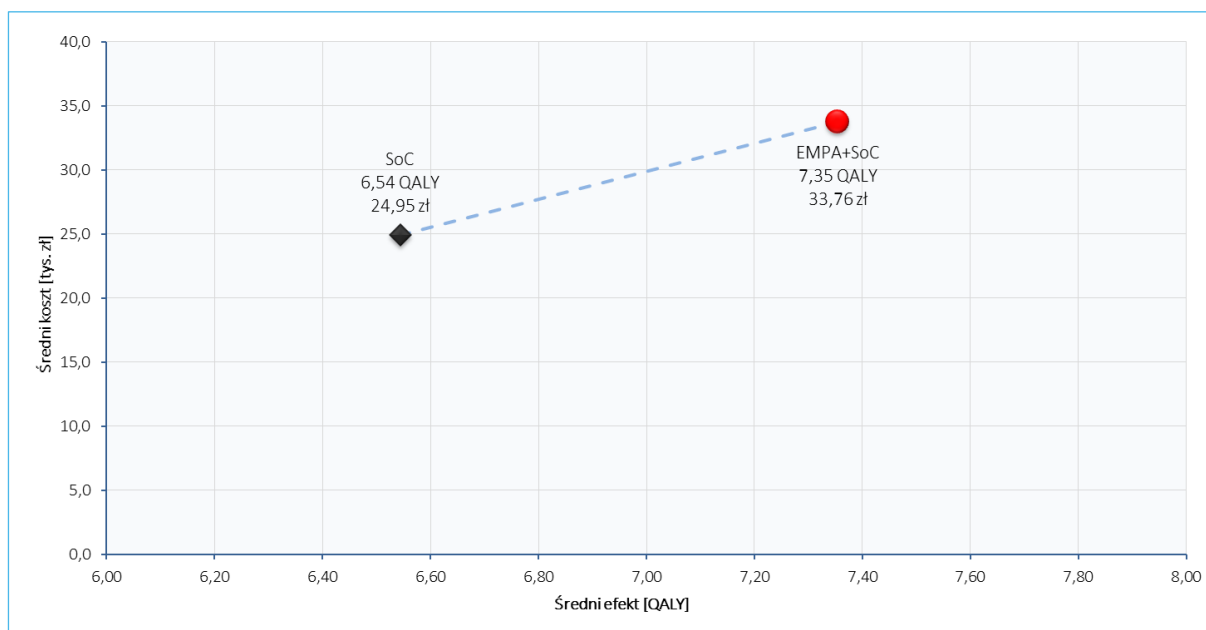


Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



Wykres 13. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS; PPP.



Zastosowanie empagliflozyny zamiast leczenia standardowego prowadzi do zwiększenia całkowitych kosztów leczenia cukrzycy typu 2 u jednego pacjenta: o 15,0 tys. zł z perspektywy wspólnej oraz o 8,8 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowy efekt przypadający na jednego chorego leczonym produktem Jardiance® wynosi 0,811 QALY, licząc w wartościach dyskontowanych.

W kolejnej tabeli zamieszczono wyniki podstawowej analizy kosztów-efektywności, w wariancie bez uwzględnienia RSS dla produktu leczniczego Jardiance®.

Tabela 46 Wyniki analizy kosztów-efektywności (CEA): EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LY]	ICER [zł/LY]
<b>Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta</b>					
EMPA+STD	39 941	9,758	14 970	1,072	13 959
STD	24 971	8,686			
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>					
EMPA+STD	33 758	9,758	8 812	1,072	8 217
STD	24 945	8,686			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG), wynikający z dodania produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) do standardowej terapii przeciwcukrzycowej, wynosi **13 959 zł** z perspektywy wspólnej

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

płatnika publicznego i pacjenta oraz **8 217 zł** z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla ocenianej interwencji.

### 13.3 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* (166 758zł/QALY).

Przy wyznaczaniu ceny progowej w analizie podstawowej, zgodnie ze stanem aktualnym jako podstawę grupy limitowej przyjęto prezentację leku Forxiga®, 30 tabl. a 10 mg.

Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 47.

Tabela 47. Wyniki analizy progowej dla opakowania Jardiance® 28 tab. a 10 mg w analizie kosztów-użyteczności (CUA) – analiza podstawowa.

Wariant	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna <sup>1</sup>	Koszt refundacji dla NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Proponowane warunki refundacji	■	■	■	■	■	■	■
Perspektywa płatnika publicznego <sup>2</sup>							
Wariant z uwzględnieniem RSS	■	■	■	■	■	■	
Wariant bez uwzględnienia RSS	■	■	■	■	■	■	
Perspektywa wspólna							
Wariant z uwzględnieniem RSS	■	■	■	■	■	■	■
Wariant bez uwzględnienia RSS	■	■	■	■	■	■	■

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

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Maksymalna cena zbytu netto Jardiance®, przy której oceniana strategia pozostaje kosztowo-efektywna przy zadanym progu opłacalności, wynosi [REDACTED] (z RSS) i 1 065,62zł (bez RSS) w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Ponieważ jako podstawę grupy limitowej przyjęto prezentację leku Forxiga®, 30 tabl. a 10 mg, ceny progowe z punktu widzenia perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]

Zestawienie cen progowych w analogicznych wariantach analizy kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia (LYG) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Wyniki analizy progowej dla opakowania Jardiance® 28 tab. a 10 mg w analizie kosztów-efektywności (CEA) – analiza podstawowa.

Wariant	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna <sup>1</sup>	Koszt refundacji dla NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Proponowane warunki refundacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego <sup>2</sup>							
Wariant z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Wariant bez uwzględnienia RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Perspektywa wspólna							
Wariant z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant bez uwzględnienia RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Maksymalna cena zbytu netto Jardiance®, przy której oceniana strategia pozostaje kosztowo-efektywna przy zadanym progu opłacalności, wynosi [REDACTED] (z RSS) i 1 403,24 zł (bez RSS) w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Ponieważ jako podstawę grupy limitowej przyjęto prezentację leku Forxiga®, 30 tabl. a 10 mg, ceny progowe z punktu widzenia perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

## 14 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości warianty przedstawiono w Rozdziale 11.2 (str. 89). 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, z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

### 14.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii z udziałem empagliflozyny,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii z udziałem empagliflozyny,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii z udziałem empagliflozyny,
- ceny efektywnej netto produktu Jardiance®, przy której koszt zyskania 1 QALY osiąga wartość progową (166 758 zł).

Wyniki zobrazowano graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 49. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszty – EMPA+STD [zł]	Koszty – STD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+STD [QALY]	Efekty – STD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Jardiance® [zł] *
P	████	████	████	7,354	6,544	0,811	████	█	████
1	████	████	████	9,792	8,417	1,375	████	████	████
2	████	████	████	5,346	5,091	0,256	████	████	████
3	████	████	████	7,354	6,544	0,811	████	████	████
4	████	████	████	7,354	6,544	0,811	████	████	████
5	████	████	████	6,858	6,544	0,315	████	████	████
6	████	████	████	7,788	6,544	1,245	████	████	████
7	████	████	████	7,263	6,544	0,719	████	████	████
8	████	████	████	7,435	6,544	0,891	████	████	████
9	████	████	████	7,334	6,544	0,790	████	████	████
10	████	████	████	7,550	6,725	0,825	████	████	████
11	████	████	████	7,164	6,367	0,797	████	████	████
12	████	████	████	7,047	6,277	0,770	████	████	████
13	████	████	████	7,425	6,607	0,818	████	████	████
14	████	████	████	7,354	6,544	0,811	████	████	████
15	████	████	████	7,354	6,544	0,811	████	████	████
16	████	████	████	7,354	6,544	0,811	████	████	████
17	████	████	████	7,354	6,544	0,811	████	████	████
18	████	████	████	7,354	6,544	0,811	████	████	████

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wariant	Koszty – EMPA+STD [zł]	Koszty – STD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+STD [QALY]	Efekty – STD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Jardiance® [zł] *
P	████	████	████	7,354	6,544	0,811	████	█	████
19	████	████	████	7,354	6,544	0,811	████	████	████
20	████	████	████	7,325	6,522	0,802	████	████	████
21	████	████	████	7,266	6,470	0,796	████	████	████
22	████	████	████	7,354	6,544	0,811	████	████	████

\* cena zbytu netto za opakowanie Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (166 758 zł/QALY).

Tabela 50. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszty – EMPA+STD [zł]	Koszty – STD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+STD [QALY]	Efekty – STD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Jardiance® [zł] *
P	████	████	████	7,354	6,544	0,811	████	█	████
1	████	████	████	9,792	8,417	1,375	████	████	████
2	████	████	████	5,346	5,091	0,256	████	████	████
3	████	████	████	7,354	6,544	0,811	████	████	████
4	████	████	████	7,354	6,544	0,811	████	████	████
5	████	████	████	6,858	6,544	0,315	████	████	████
6	████	████	████	7,788	6,544	1,245	████	████	████
7	████	████	████	7,263	6,544	0,719	████	████	████
8	████	████	████	7,435	6,544	0,891	████	████	████
9	████	████	████	7,334	6,544	0,790	████	████	████
10	████	████	████	7,550	6,725	0,825	████	████	████

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

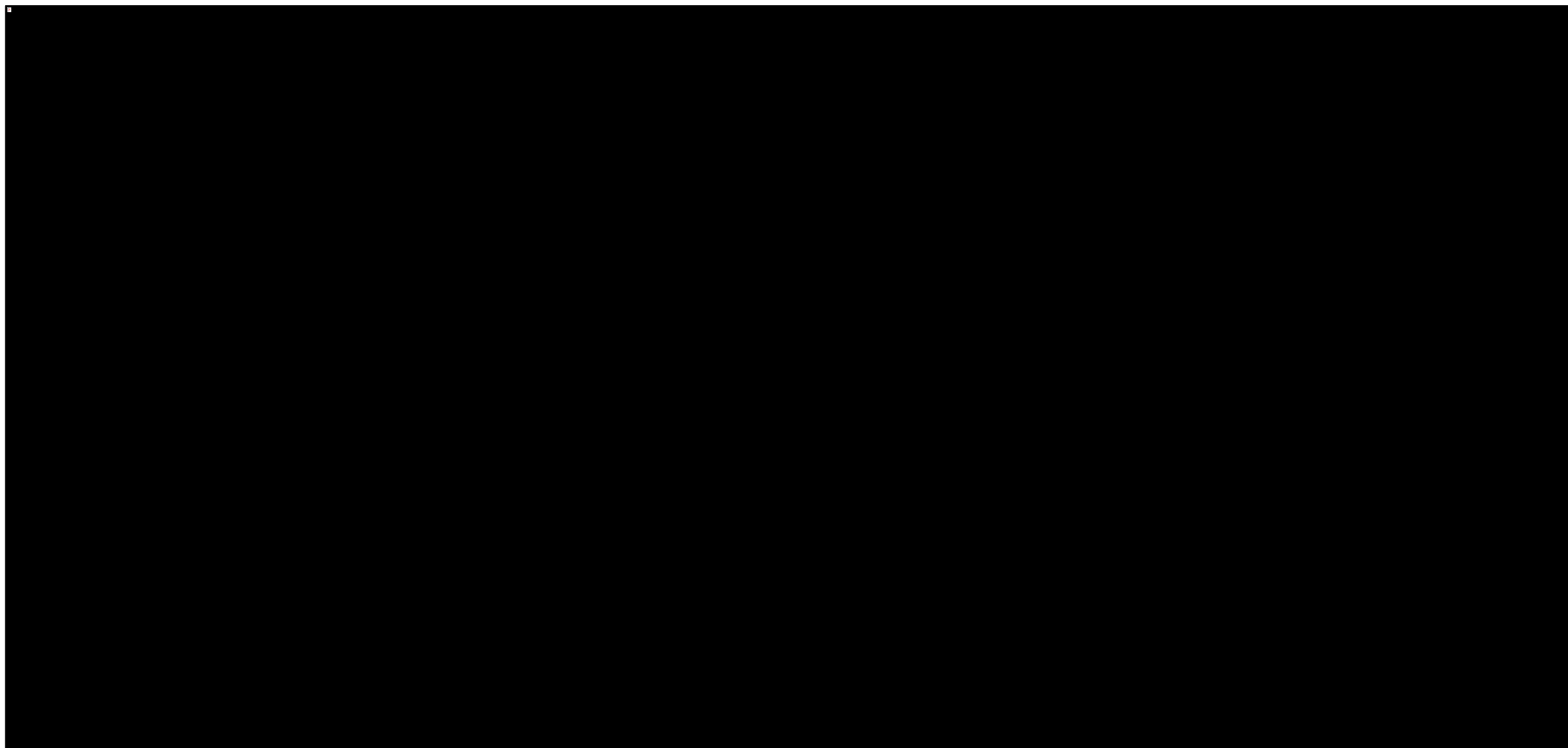
Wariant	Koszty – EMPA+STD [zł]	Koszty – STD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+STD [QALY]	Efekty – STD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Jardiance® [zł] *
P	■	■	■	7,354	6,544	0,811	■	■	■
11	■	■	■	7,164	6,367	0,797	■	■	■
12	■	■	■	7,047	6,277	0,770	■	■	■
13	■	■	■	7,425	6,607	0,818	■	■	■
14	■	■	■	7,354	6,544	0,811	■	■	■
15	■	■	■	7,354	6,544	0,811	■	■	■
16	■	■	■	7,354	6,544	0,811	■	■	■
17	■	■	■	7,354	6,544	0,811	■	■	■
18	■	■	■	7,354	6,544	0,811	■	■	■
19	■	■	■	7,354	6,544	0,811	■	■	■
20	■	■	■	7,325	6,522	0,802	■	■	■
21	■	■	■	7,266	6,470	0,796	■	■	■
22	■	■	■	7,354	6,544	0,811	■	■	■

\* cena zbytu netto za opakowanie Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (166 758 zł/QALY).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykres 14. Wykres tornado przedstawiający malejące wartości ICUR dla jednokierunkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.

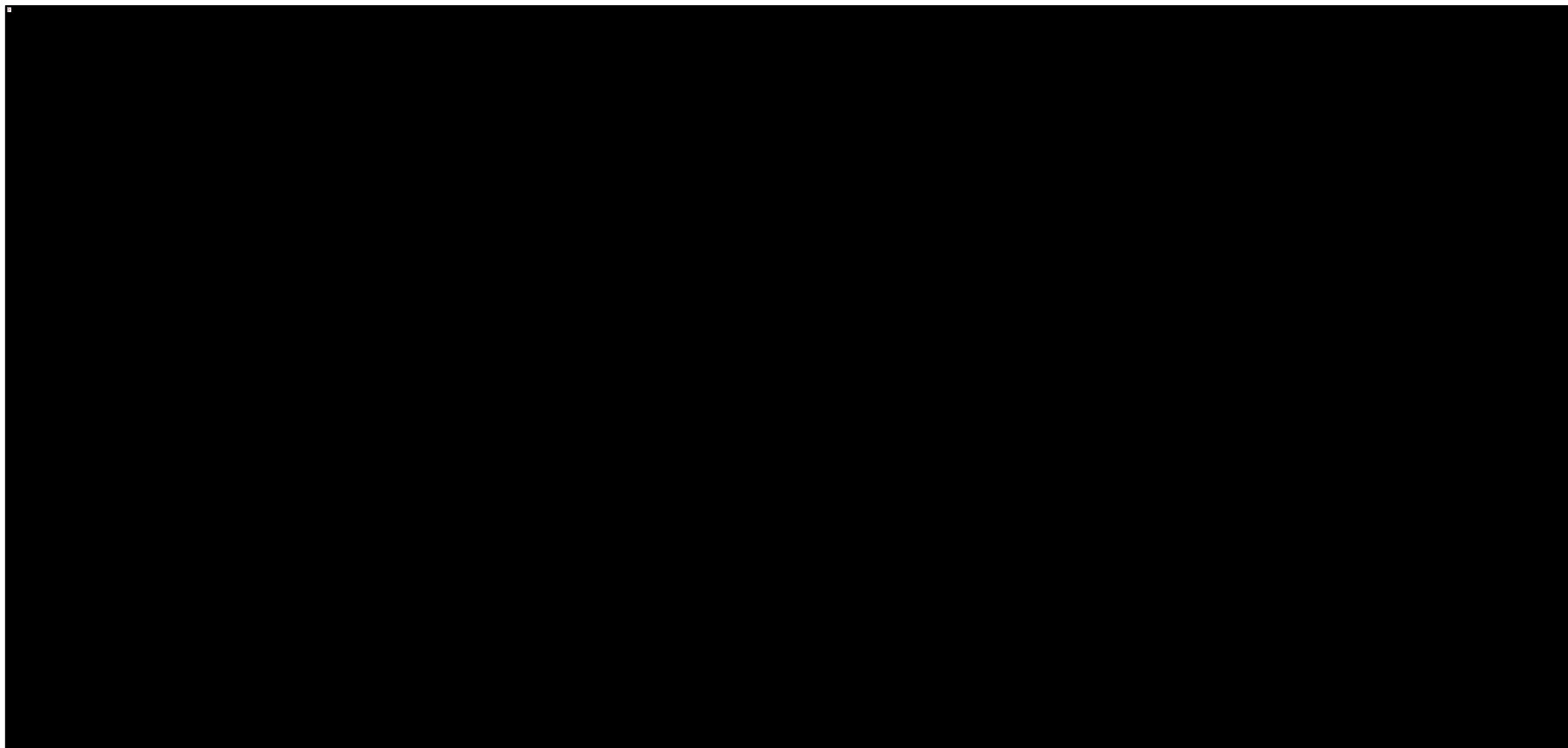


Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



Wykres 15. Wykres tornado przedstawiający malejące wartości ICUR dla jednokierunkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.



Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

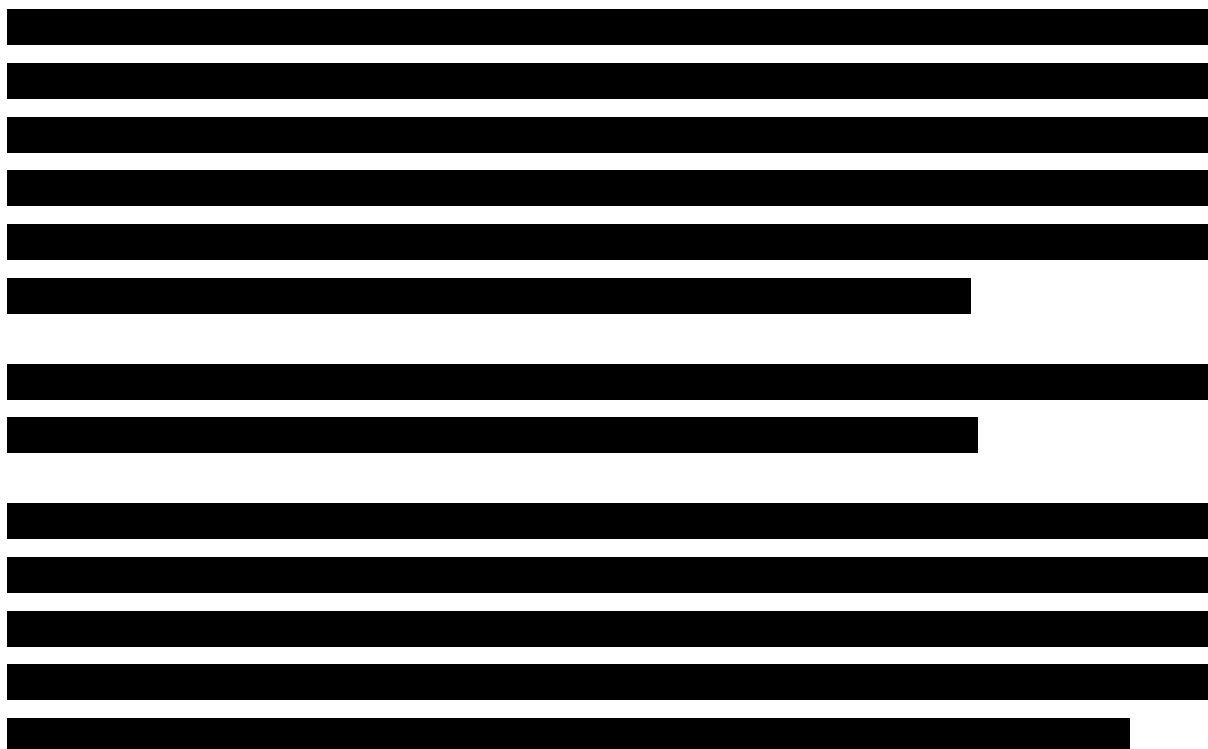
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



## 14.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii z udziałem empagliflozyny,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii z udziałem empagliflozyny,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii z udziałem empagliflozyny,
- ceny efektywnej netto produktu Jardiance®, przy której koszt zyskania 1 QALY osiąga wartość progową (166 758 zł).

Wyniki zobrazowano graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 51. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszty – EMPA+STD [zł]	Koszty – STD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+STD [QALY]	Efekty – STD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Jardiance® [zł] *
<b>P</b>	<b>39 941</b>	<b>24 971</b>	<b>14 970</b>	<b>7,354</b>	<b>6,544</b>	<b>0,811</b>	<b>18 468</b>	<b>-</b>	<b>1 065,62</b>
<b>1</b>	66 734	43 472	23 262	9,792	8,417	1,375	16 916	-8,4%	1 201,94
<b>2</b>	25 722	14 312	11 410	5,346	5,091	0,256	44 592	141,5%	458,44
<b>3</b>	39 941	24 971	14 970	7,354	6,544	0,811	18 468	<1%	1 065,62
<b>4</b>	39 941	24 971	14 970	7,354	6,544	0,811	18 468	<1%	1 065,62
<b>5</b>	39 645	24 971	14 674	6,858	6,544	0,315	46 649	152,6%	446,38
<b>6</b>	39 899	24 971	14 929	7,788	6,544	1,245	11 994	-35,1%	1 554,49
<b>7</b>	50 771	24 971	25 800	7,263	6,544	0,719	35 867	94,2%	871,21
<b>8</b>	34 394	24 971	9 423	7,435	6,544	0,891	10 570	-42,8%	1 203,63
<b>9</b>	46 299	24 971	21 328	7,334	6,544	0,790	26 992	46,2%	992,18
<b>10</b>	39 941	24 971	14 970	7,550	6,725	0,825	18 149	-1,7%	1 083,95
<b>11</b>	39 941	24 971	14 970	7,164	6,367	0,797	18 792	1,8%	1 047,60
<b>12</b>	39 941	24 971	14 970	7,047	6,277	0,770	19 442	5,3%	1 013,24
<b>13</b>	39 941	24 971	14 970	7,425	6,607	0,818	18 292	-1,0%	1 075,67
<b>14</b>	36 177	20 604	15 572	7,354	6,544	0,811	19 210	4,0%	1 060,96
<b>15</b>	45 386	30 909	14 477	7,354	6,544	0,811	17 859	-3,3%	1 069,44
<b>16</b>	76 040	56 718	19 322	7,354	6,544	0,811	23 835	29,1%	1 031,97
<b>17</b>	53 010	38 209	14 801	7,354	6,544	0,811	18 258	-1,1%	1 066,94
<b>18</b>	49 440	34 442	14 998	7,354	6,544	0,811	18 502	<1%	1 065,41

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wariant	Koszty – EMPA+STD [zł]	Koszty – STD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+STD [QALY]	Efekty – STD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Jardiance® [zł] *
P	39 941	24 971	14 970	7,354	6,544	0,811	18 468	-	1 065,62
19	54 514	24 971	29 543	7,354	6,544	0,811	36 445	97,3%	602,86
20	38 254	22 929	15 325	7,325	6,522	0,802	19 100	3,4%	1 055,71
21	38 253	22 956	15 297	7,266	6,470	0,796	19 223	4,1%	1 054,70
22	39 961	24 971	14 991	7,354	6,544	0,811	18 493	<1%	1 042,69

\* cena zbytu netto za opakowanie Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (166 758 zł/QALY).

Tabela 52. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszty – EMPA+STD [zł]	Koszty – STD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+STD [QALY]	Efekty – STD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Jardiance® [zł] *
P	33 758	24 945	8 812	7,354	6,544	0,811	10 871	-	nie istnieje
1	57 491	43 436	14 055	9,792	8,417	1,375	10 221	-6,0%	nie istnieje
2	21 085	14 292	6 794	5,346	5,091	0,256	26 550	144,2%	nie istnieje
3	33 758	24 945	8 812	7,354	6,544	0,811	10 871	<1%	nie istnieje
4	33 758	24 945	8 812	7,354	6,544	0,811	10 871	<1%	nie istnieje
5	33 816	24 945	8 871	6,858	6,544	0,315	28 201	159,4%	nie istnieje
6	33 412	24 945	8 466	7,788	6,544	1,245	6 802	-37,4%	nie istnieje
7	44 647	24 945	19 702	7,263	6,544	0,719	27 389	151,9%	nie istnieje
8	28 158	24 945	3 212	7,435	6,544	0,891	3 603	-66,9%	nie istnieje
9	40 128	24 945	15 183	7,334	6,544	0,790	19 215	76,8%	nie istnieje
10	33 758	24 945	8 812	7,550	6,725	0,825	10 684	-1,7%	nie istnieje

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

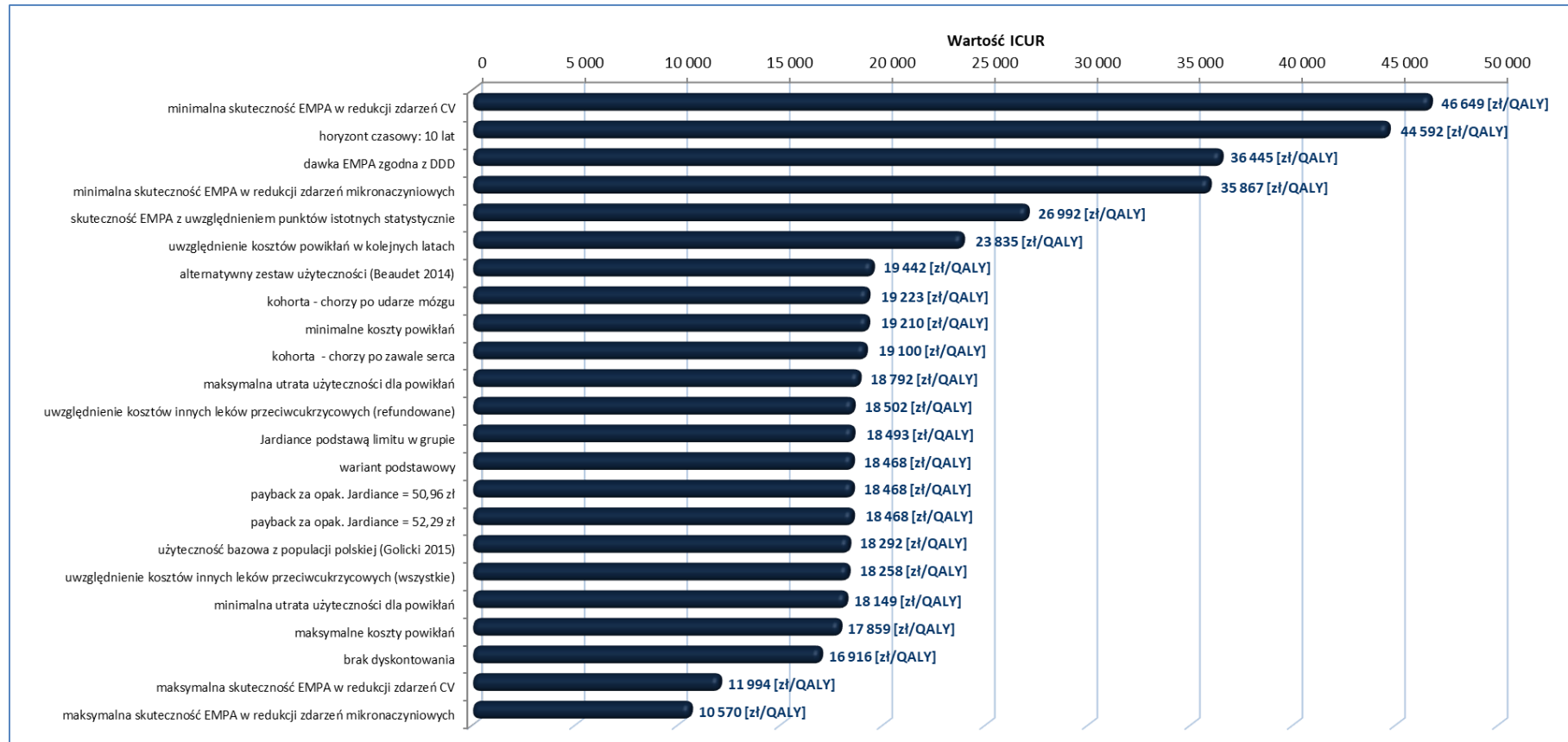
Wariant	Koszty – EMPA+STD [zł]	Koszty – STD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+STD [QALY]	Efekty – STD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Jardiance® [zł] *
<b>P</b>	<b>33 758</b>	<b>24 945</b>	<b>8 812</b>	<b>7,354</b>	<b>6,544</b>	<b>0,811</b>	<b>10 871</b>	<b>-</b>	<b>nie istnieje</b>
<b>11</b>	33 758	24 945	8 812	7,164	6,367	0,797	11 062	1,8%	nie istnieje
<b>12</b>	33 758	24 945	8 812	7,047	6,277	0,770	11 445	5,3%	nie istnieje
<b>13</b>	33 758	24 945	8 812	7,425	6,607	0,818	10 767	-1,0%	nie istnieje
<b>14</b>	30 013	20 600	9 413	7,354	6,544	0,811	11 612	6,8%	nie istnieje
<b>15</b>	39 224	30 906	8 318	7,354	6,544	0,811	10 261	-5,6%	nie istnieje
<b>16</b>	69 654	56 517	13 137	7,354	6,544	0,811	16 206	49,1%	nie istnieje
<b>17</b>	40 903	32 077	8 826	7,354	6,544	0,811	10 888	<1%	nie istnieje
<b>18</b>	40 903	32 077	8 826	7,354	6,544	0,811	10 888	<1%	nie istnieje
<b>19</b>	43 712	24 945	18 767	7,354	6,544	0,811	23 151	113,0%	nie istnieje
<b>20</b>	32 095	22 904	9 191	7,325	6,522	0,802	11 454	5,4%	nie istnieje
<b>21</b>	32 143	22 932	9 212	7,266	6,470	0,796	11 576	6,5%	nie istnieje
<b>22</b>	34 101	24 945	9 156	7,354	6,544	0,811	11 294	3,9%	1 045,44

\* cena zbytu netto za opakowanie Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (166 758 zł/QALY).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

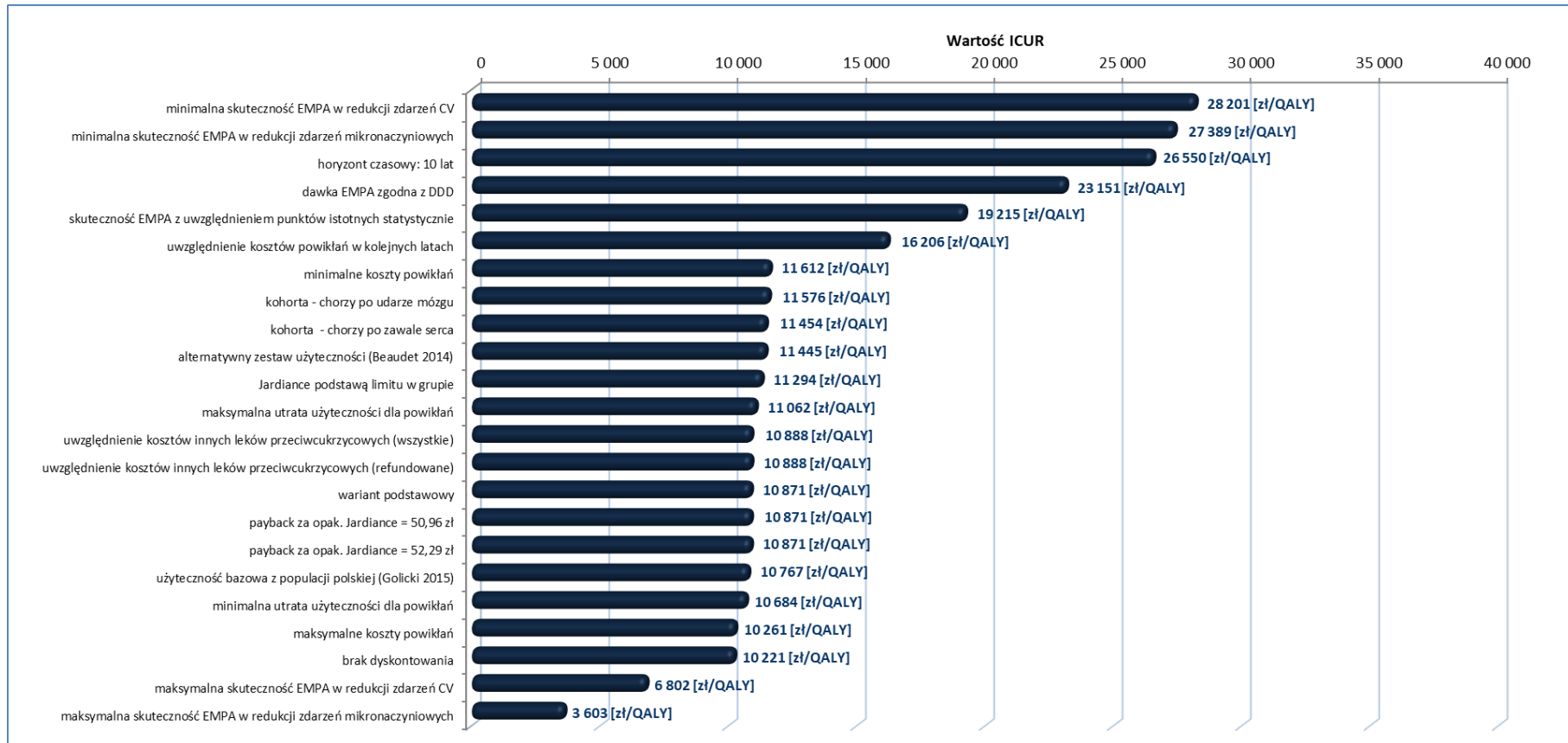
Wykres 16. Wykres tornado przedstawiający malejące wartości ICUR dla jednokierunkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.



Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykres 17. Wykres tornado przedstawiający malejące wartości ICUR dla jednokierunkowej analizy wrażliwości kosztów-żyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.



Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność przyjętych założeń – w każdym z rozważanych wariantów z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywy wspólnej (PPP+P), strategia polegająca na dodaniu empagliflozyny do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego pozostawała kosztowo-efektywna przy ustalonym progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Wpływ modyfikacji poszczególnych parametrów modelu na wyniki jest analogiczny jak w analizie z uwzględnieniem RSS (zob. Rozdział 14.1). Podobnie, największa niepewność wyników związana jest z oszacowaniem skuteczności empagliflozyny w zakresie redukcji powikłań makro- i mikronaczyniowych oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych. W najbardziej pesymistycznych scenariuszach ICUR wzrastał przeszło dwukrotnie w stosunku do wartości z analizy podstawowej, jednak w żadnym przypadku nie przekraczał 28 tys. zł/QALY (PPP) i 47 tys. zł/QALY (PPP+P). Założenie maksymalnej skuteczności empagliflozyny prowadziło do zmniejszenia kosztu uzyskania QALY do poziomu odpowiednio 4-7 tys. zł/QALY (PPP) i 11-12 tys. zł/QALY (PPP+P).

## 15 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

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

### 15.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta.

Tabela 53. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.

Wyniki (EMPA + STD vs STD)	Strategia	Średnia	95% LCL	95% UCL
Koszty [zł]	EMPA + STD	■	■	■
	STD	22 539	13 578	32 955
Koszty inkrementalne [zł]	EMPA + STD vs STD	■	■	■

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wyniki (EMPA + STD vs STD)	Strategia	Średnia	95% LCL	95% UCL
Efekty [QALY]	EMPA + STD	6,860	5,910	7,730
	STD	6,071	5,179	6,835
Efekt inkrementalny [QALY]	EMPA + STD vs STD	0,789	0,441	1,133
Efekty [LY]	EMPA + STD	9,075	8,527	9,457
	STD	8,033	7,482	8,458
Efekt inkrementalny [LY]	EMPA + STD vs STD	1,042	0,634	1,468
ICUR [zł/QALY]	EMPA + STD vs STD	██████	████	██████
CUA: progowa cena zbytu netto Jardiance® [zł]	EMPA + STD	██████	██████	██████
ICER [zł/LYG]	EMPA + STD vs STD	████	████	██████
CEA: progowa cena zbytu netto Jardiance® [zł]	EMPA + STD	██████	██████	██████

████████████████████ Inkrementalny dyskontowany efekt zdrowotny wynikający z dołączenia produktu Jardiance® do STD oszacowano na **0,789 QALY** i **1,042 lat życia** w przeliczeniu na jednego pacjenta.

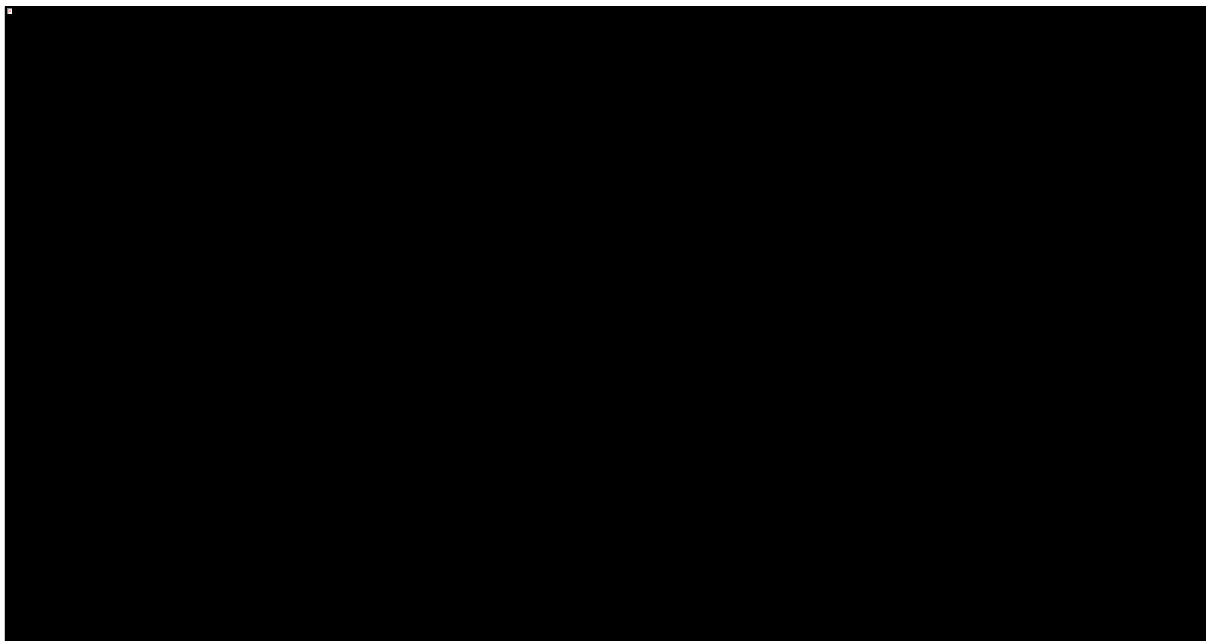
Średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi ██████████ ██████████ (██████████; por. Rozdział 13.2.1).

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między strategiami z zastosowaniem i bez zastosowania empagliflozyny, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem Jardiance®.

Jardiance® (empagliflozyna)

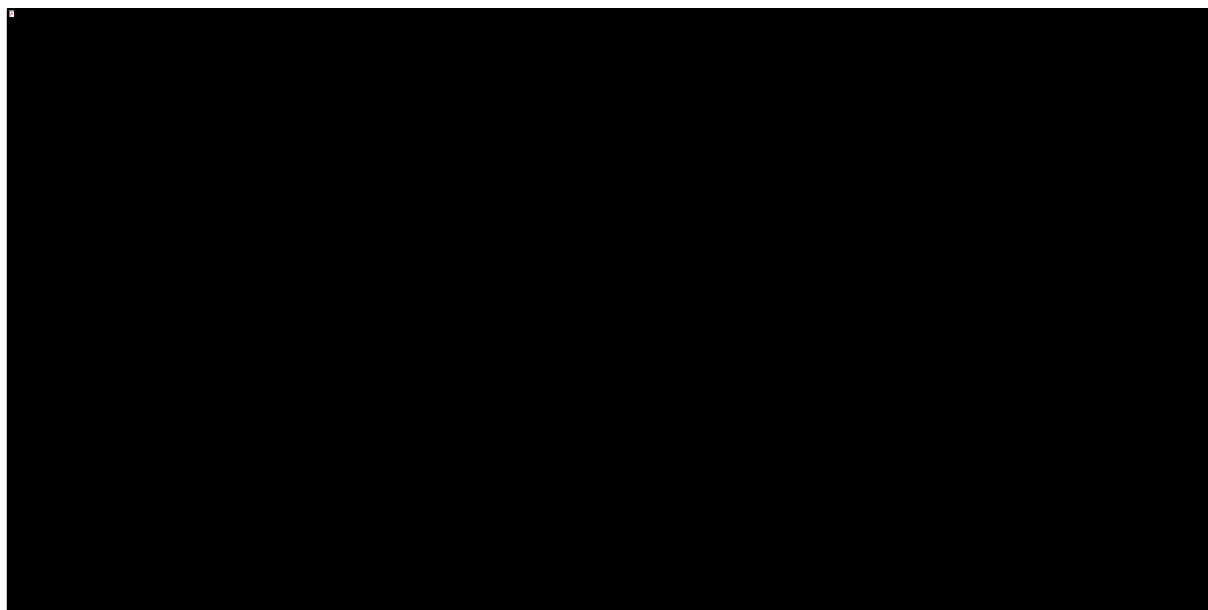
w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykres 18. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.



Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na poniższym wykresie w postaci krzywej akceptowalności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii z zastosowaniem empagliflozyny, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY). Prawdopodobieństwo w danym punkcie krzywej obliczono jako odsetek prób symulacji PSA, dla których obliczony ICUR nie przekraczał zadanej wartości gotowości do płacenia (WTP).

Wykres 19. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.



Prawdopodobieństwo, że dodanie produktu Jardiance® do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (166 758 zł/QALY), wynosi [czarna klatka] z perspektywy wspólnej, pod warunkiem realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki PSA z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przedstawia Tabela 54 oraz Wykres 20 i Wykres 21.

Tabela 54. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.

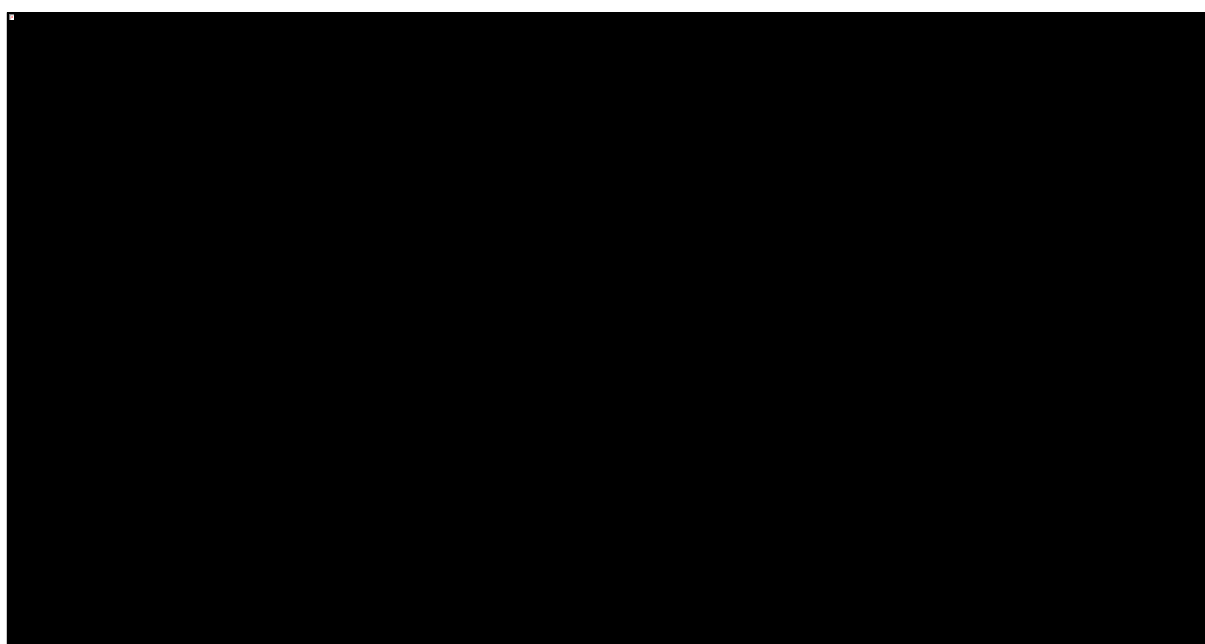
Wyniki (EMPA + STD vs STD)	Strategia	Średnia	95% LCL	95% UCL
Koszty [zł]	EMPA + STD	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
	STD	22 513	14 148	33 685
Koszty inkrementalne [zł]	EMPA + STD vs STD	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
Efekty [QALY]	EMPA + STD	6,883	5,907	7,754
	STD	6,083	5,245	6,843
Efekt inkrementalny [QALY]	EMPA + STD vs STD	0,801	0,497	1,137
Efekty [LY]	EMPA + STD	9,096	8,617	9,482
	STD	8,039	7,516	8,459

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wyniki (EMPA + STD vs STD)	Strategia	Średnia	95% LCL	95% UCL
Efekt inkrementalny [LY]	EMPA + STD vs STD	1,056	0,666	1,504
ICUR [zł/QALY]	EMPA + STD vs STD	■	■	■
CUA: progowa cena zbytu netto Jardiance® [zł]	EMPA + STD		■	
ICER [zł/LYG]	EMPA + STD vs STD	■	■	■
CEA: progowa cena zbytu netto Jardiance® [zł]	EMPA + STD		■	

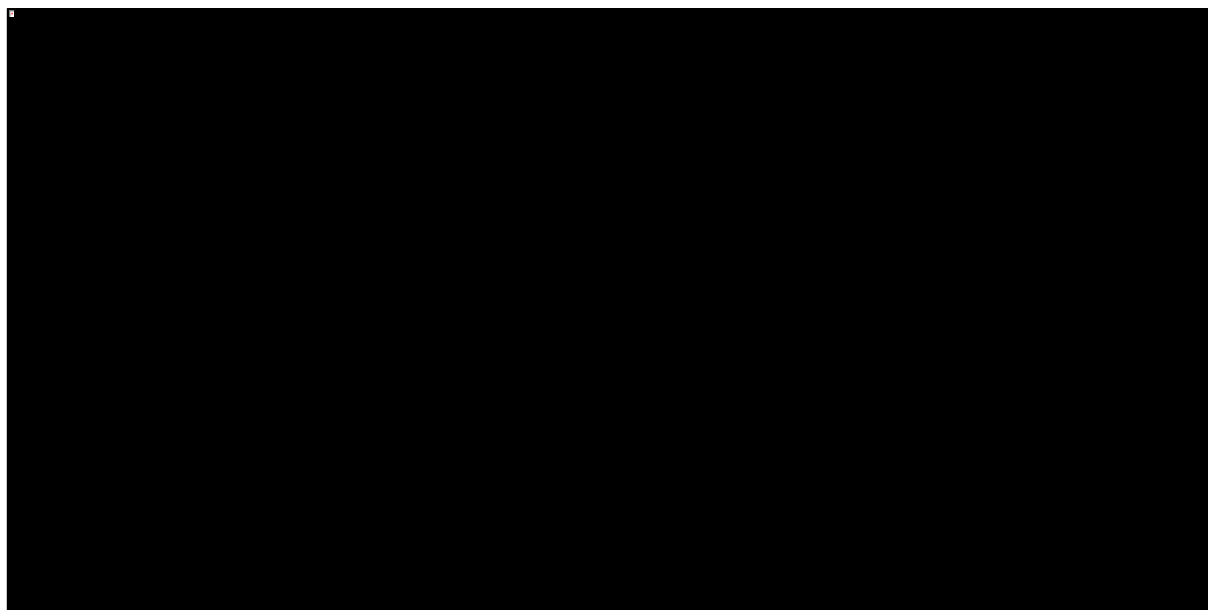
Wykres 20. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP, z uwzględnieniem RSS.



Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykres 21. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP, z uwzględnieniem RSS.



. Inkrementalny dyskontowany efekt zdrowotny wynikający z dołączenia produktu Jardiance® do STD oszacowano na **0,801 QALY i 1,056 lat życia** w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi [redacted] [redacted] por. Rozdział 13.2.1).

Prawdopodobieństwo, że dodanie produktu Jardiance® do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płaćenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (166 758 zł/QALY), wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, pod warunkiem realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

## 15.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 55. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.

Wyniki (EMPA+STD vs STD)	Strategia	Średnia	95% LCL	95% UCL
Koszty [zł]	EMPA + STD	36 961	30 323	45 001
	STD	22 874	14 716	32 888
Koszty inkrementalne [zł]	EMPA + STD vs STD	14 086	3 776	23 622
Efekty [QALY]	EMPA + STD	6,870	5,815	7,784
	STD	6,071	5,152	6,875
Efekt inkrementalny [QALY]	EMPA + STD vs STD	0,799	0,474	1,111
Efekty [LY]	EMPA + STD	9,091	8,640	9,427
	STD	8,034	7,594	8,462
Efekt inkrementalny [LY]	EMPA + STD vs STD	1,056	0,613	1,465
<b>ICUR [zł/QALY]</b>	<b>EMPA + STD vs STD</b>	<b>18 128</b>	<b>4 756</b>	<b>34 135</b>
<b>CUA: progowa cena zbytu netto Jardiance® [zł]</b>	<b>EMPA + STD</b>	<b>1 119,63</b>	<b>692,55</b>	<b>1 508,59</b>
<b>ICER [zł/LYG]</b>	<b>EMPA + STD vs STD</b>	<b>13 706</b>	<b>3 380</b>	<b>25 172</b>
<b>CEA: progowa cena zbytu netto Jardiance® [zł]</b>	<b>EMPA + STD</b>	<b>1 473,53</b>	<b>911,30</b>	<b>1 975,50</b>

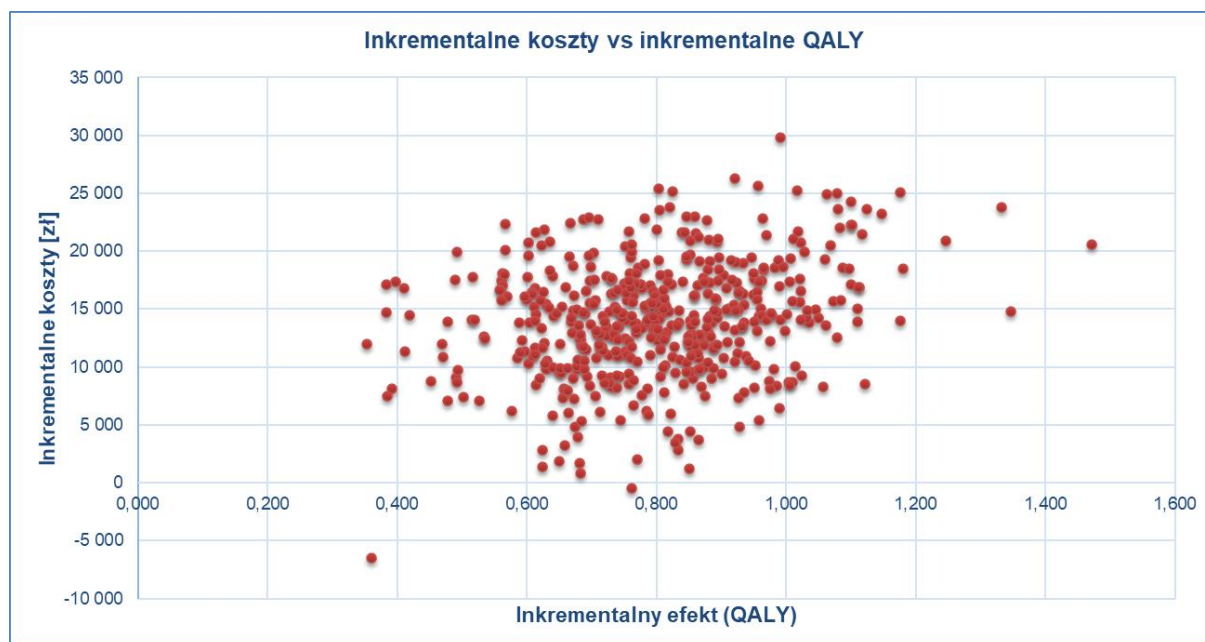
Leczenie empagliflozyną jest interwencją o wyższej skuteczności w porównaniu do stosowania wyłącznie leczenia standardowego. Inkrementalny dyskontowany efekt zdrowotny wynikający z dołączenia produktu Jardiance® do STD oszacowano na **0,799 QALY** i **1,056 lat życia** w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej z perspektywy PPP+P, bez uwzględniania RSS wynosi **18 128 zł/QALY** i jest zbliżony do wartości ICUR w analizie podstawowej (18 468 zł/QALY; por. Rozdział 13.2.2).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

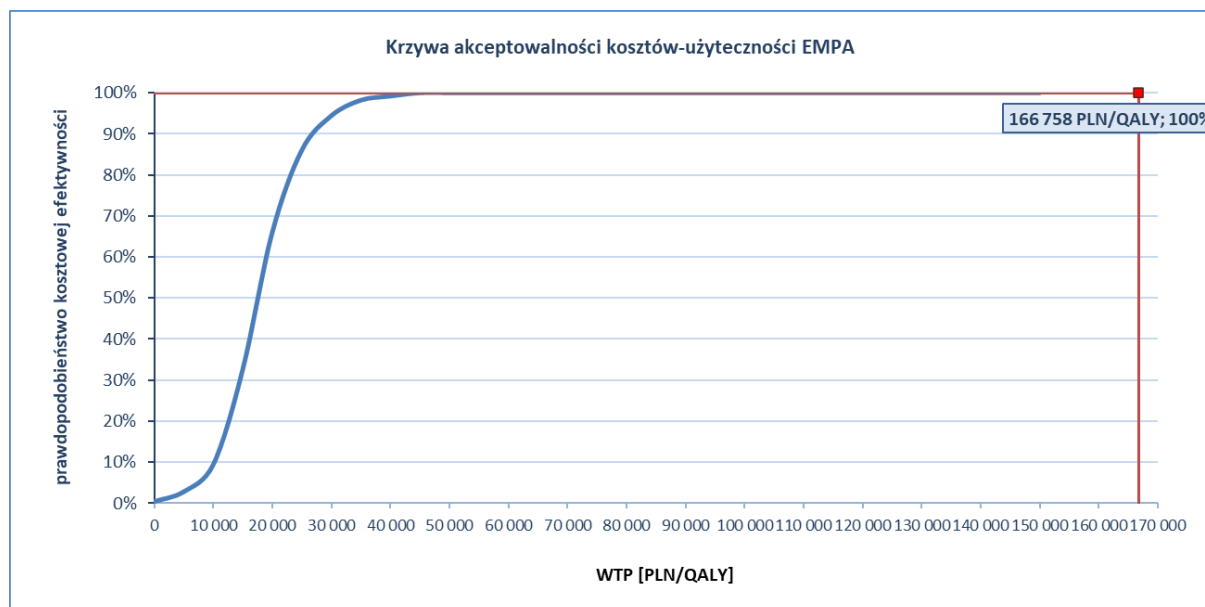
Wykres 22. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.



Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na poniższym wykresie w postaci krzywej akceptowalności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii z zastosowaniem empagliflozyny, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY). Prawdopodobieństwo w danym punkcie krzywej obliczono jako odsetek prób symulacji PSA, dla których obliczony ICUR nie przekraczał zadanej wartości gotowości do płacenia (WTP)



Wykres 23. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.



Prawdopodobieństwo, że dodanie produktu Jardiance® do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płaconia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (166 758 zł/QALY), wynosi 100% z perspektywy wspólnej, bez instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki PSA z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka przedstawia Tabela 56 oraz Wykres 24 i Wykres 25.

Tabela 56. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.

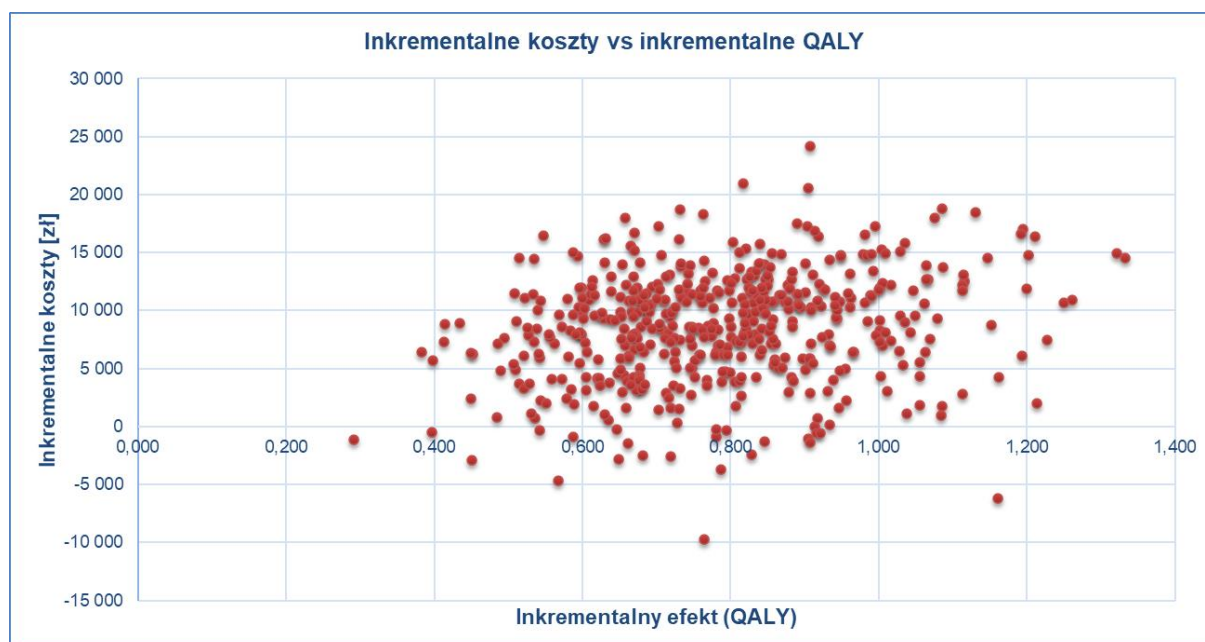
Wyniki (EMPA+STD vs STD)	Strategia	Średnia	95% LCL	95% UCL
Koszty [zł]	EMPA + STD	31 093	24 921	38 506
	STD	22 505	14 691	33 438
Koszty inkrementalne [zł]	EMPA + STD vs STD	8 587	-1 087	17 137
Efekty [QALY]	EMPA + STD	6,859	5,887	7,760
	STD	6,074	5,165	6,957
Efekt inkrementalny [QALY]	EMPA + STD vs STD	0,786	0,488	1,161
Efekty [LY]	EMPA + STD	9,079	8,672	9,462

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wyniki (EMPA+STD vs STD)	Strategia	Średnia	95% LCL	95% UCL
	STD	8,040	7,569	8,476
Efekt inkrementalny [LY]	EMPA + STD vs STD	1,039	0,616	1,482
ICUR [zł/QALY]	EMPA + STD vs STD	11 150	-1 502	24 265
CUA: progowa cena zbytu netto Jardiance® [zł]	EMPA + STD		Nie istnieje	
ICER [zł/LYG]	EMPA + STD vs STD	8 400	-1 161	17 672
CEA: progowa cena zbytu netto Jardiance® [zł]	EMPA + STD		Nie istnieje	

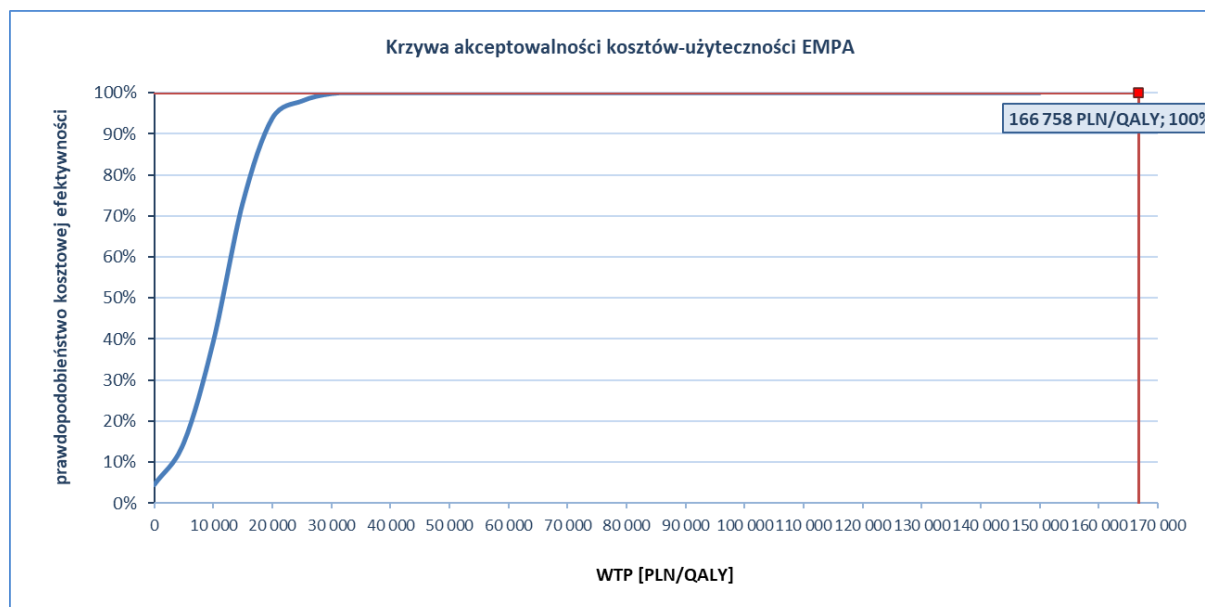
Wykres 24. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP, bez uwzględnia RSS.



Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykres 25. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP, bez uwzględnienia RSS.



Leczenie empagliflozyną jest interwencją o wyższej skuteczności w porównaniu do stosowania wyłącznie leczenia standardowego. Inkrementalny dyskontowany efekt zdrowotny wynikający z dołączenia produktu Jardiance® do STD oszacowano na **0,786 QALY** i **1,039 lat życia** w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi **11 150 zł/QALY** i jest zbliżony do wartości ICUR w analizie podstawowej (10 871 zł/QALY; por. Rozdział 13.2.2).

Prawdopodobieństwo, że dodanie produktu Jardiance® do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (166 758 zł/QALY), wynosi 100% z perspektywy płatnika publicznego, bez instrumentu dzielenia ryzyka.

## 16 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia modelu ekonomicznego empagliflozyny przedstawiono w poniższych punktach:

- Struktura modelu oraz wykorzystane źródła danych nie pozwalały na modelowanie kolejnych linii leczenia, w szczególności modyfikacji (intensyfikacji) leczenia przeciwcukrzycowego

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

w czasie. Przyjęte w modelu założenia dotyczące kosztów dalszego leczenia były jednak konserwatywne, zatem powyższe ograniczenie nie powinno wpływać na wnioskowanie z analizy.

- W modelu nie uwzględniono kilku bardzo rzadkich, lecz poważnych powikłań cukrzycy, takich jak utrata widzenia i amputacje, jak również łżejszych, lecz częstych powikłań związanych z leczeniem, np. infekcji dróg moczowo-płciowych. Częstość zdarzeń zaawansowanej mikroangiopatii była zbyt niska, by możliwe było ich uchwycenie w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. W niezależnych badaniach wykazano, że ryzyko zdarzeń mikronaczyniowych można przewidzieć poprzez zmiany poziomu HbA1c. Biorąc pod uwagę wykazany w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, korzystny wpływ empagliflozyny w zakresie kontroli glikemii, pominięcie rzadkich powikłań mikroangiopatii można uznać za podejście konserwatywne. Z kolei pominięcie infekcji dróg moczowo-płciowych – zdarzenia występującego istotnie częściej w ramieniu empagliflozyny – wydaje się zaniedbywalne z uwagi na przejściowy charakter i umiarkowane nasilenie epizodów.
- W modelu nie uwzględniano wpływu hipoglikemii na jakość życia chorych. Częstość potwierdzonych epizodów hipoglikemii nie różniła się jednak między porównywanymi grupami w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* (28% pacjentów w każdej z grup), a epizody wymagające pomocy osób trzecich występowały rzadko (1,5% w ramieniu PBO i 1,3% w połączonej grupie EMPA). Biorąc pod uwagę, że dodanie EMPA nie zwiększa częstości hipoglikemii, a ryzyko hipoglikemii może być odzwierciedlone w użyteczności stanów zdrowotnych modelu, pominięcie hipoglikemii nie powinno mieć istotnego wpływu na wyniki i wnioski z analizy.

## 17 Dyskusja

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Powyższej oceny dokonano przeprowadzając analizę kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności, z wykorzystaniem dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu globalnego, adaptowanego do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym, z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P). W oparciu o przeprowadzoną analizę problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2022*) zdefiniowano kontekst kliniczny, posługując się schematem PICO. Ponieważ empagliflozyna stanowi terapię dodaną do aktualnego leczenia

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

przeciwcukrzycowego, w związku z tym za odpowiedni komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto kontynuację dotychczasowej terapii przeciwcukrzycowej (STD).

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 symulacji zdarzeń dyskretnych. W odróżnieniu od standardowych modeli wykorzystujących technikę symulacji kohortowej, modele symulacji indywidualnej (mikrosymulacji przeprowadzonej z poziomu pacjenta) uwzględniają wpływ różnic w charakterystyce poszczególnych pacjentów na wyniki zdrowotne i koszty leczenia. Techniki mikrosymulacji znajdują szczególne zastosowanie w modelowaniu przebiegu cukrzycy, gdyż dostępne badania długookresowe wskazują jednoznacznie na obecność istotnych czynników ryzyka powikłań cukrzycy i zgonu sercowo-naczyniowego na poziomie pojedynczego pacjenta (np. wiek, BMI, stężenie HbA1c, historia powikłań).

Przy założeniach analizy podstawowej, strategia polegająca na dodaniu empagliflozyny do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego jest wysoce kosztowo-efektywna zarówno z perspektywy płatnika publicznego (koszt dodatkowego QALY równy █████ z uwzględnieniem RSS i 10 871 zł bez RSS), jak i perspektywy wspólnej, obejmującej wydatki płatnika publicznego i pacjenta (ICUR równy █████ z uwzględnieniem RSS i 18 468 zł/QALY bez RSS). Zastosowanie produktu Jardiance® prowadzi do znaczącego wydłużenia czasu przeżycia: całkowitego (dodatkowy efekt dyskontowany: 1,07 LYG) i skorygowanego o jakość (dodatkowy efekt dyskontowany: 0,81 QALY). Wyniki analizy wrażliwości jednoznacznie potwierdziły kosztową efektywność empagliflozyny – we wszystkich wariantach AW, niezależnie od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, w ramieniu EMPA uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika, a koszt uzyskania QALY nie przekraczał progu opłacalności (166 758 zł). Stabilność wyników potwierdzono również w probabilistycznej analizie wrażliwości – w każdym wariantcie PSA strategia z empagliflozyną była kosztowo-efektywna z prawdopodobieństwem █████

W badaniu klinicznym *EMPA-REG OUTCOME*, przeprowadzonym w populacji zgodnej z wnioskowanymi wskazaniami refundacyjnymi, empagliflozynę stosowano w dziennej dawce 10 lub 25 mg. W badaniu nie obserwowano efektu dawki w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – wartości względnego hazardu zgonu, zdarzeń sercowo-naczyniowych, wyników związanych z niewydolnością serca i nefropatii były zbliżone u chorych przyjmujących empagliflozyną w dawce 10 i 25 mg dziennie. W związku z powyższym, oraz biorąc pod uwagę, że wniosek o refundację dotyczy wyłącznie opakowania

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

zawierającego tabletki o mocy 10 mg, w analizie założono, że chory będzie otrzymywał dawkę równą 10 mg empagliflozyny dziennie.

Przeprowadzona analiza ma kilka mocnych stron, z których najważniejszą jest wykorzystanie – jako wyjątkowego źródła danych klinicznych w modelu – dużego, randomizowanego badania *EMPA-REG OUTCOME*. Modelowanie długookresowej skuteczności farmakoterapii cukrzycy polega standardowo na przekształceniu surogatów (krótkookresowych wyników skuteczności klinicznej, np. zmiana stężenia HbA1c, zmiana ciśnienia tętniczego krwi) na istotne punkty końcowe (wystąpienie powikłań, zgon) z wykorzystaniem walidowanych równań ryzyka powikłań, skonstruowanych w oparciu o zewnętrzne zbiory danych (np. wieloletnie badanie populacyjne UKPDS). Podejście to – najczęściej wynikające z braku danych o skuteczności badanych interwencji w ocenie twardych punktów końcowych – wiąże się z ograniczeniami związanymi z nieznanym czasem utrzymywania się efektu interwencji oraz rzeczywistym wpływem poszczególnych surogatów na istotne zdarzenia kliniczne. Niniejszy model wykorzystuje natomiast bezpośrednio wyniki skuteczności w odniesieniu do twardych, istotnych klinicznie punktów końcowych – częstości najważniejszych powikłań cukrzycy oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, bez konieczności posługiwania się surogatami. W odróżnieniu od modeli dla innych leków przeciwcukrzycowych, w szczególności modeli farmakoekonomicznych w cukrzycy ocenianych przez AOTMiT, skuteczność kliniczna ocenianej interwencji opiera się na udowodnionym w ramach badania RCT, istotnym wpływie na istotne punkty końcowe, przede wszystkim w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego. Dostępność bezpośrednich dowodów na skuteczność empagliflozyny w redukcji ryzyka powikłań i zgonów sercowo-naczyniowych znacznie zwiększa wiarygodność długookresowych projekcji modelu i wyników analizy ekonomicznej.

Inną mocną stroną analizy jest przyjęcie szeregu konserwatywnych założeń z punktu widzenia opłacalności empagliflozyny w modelowaniu kosztów i efektów. W szczególności, w analizie podstawowej założono, że różnice w kosztach leków wynikają jedynie z dodanego kosztu empagliflozyny, nie uwzględniając potencjalnych oszczędności kosztów innych leków hipoglikemizujących oraz leków kardiologicznych stosowanych u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Założenie to należy uznać za konserwatywne (co potwierdzają wyniki AW, gdzie w wariancie z uwzględnieniem kosztów innych leków, refundowanych i nier refundowanych w Polsce, uzyskano nieco niższą od podstawowej wartość ICUR), gdyż w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* wykazano istotne zmniejszenie zużycia innych leków w ramieniu stosującym Jardiance®. W analizie kosztów zakładano ponadto konserwatywnie, że leczenie empagliflozyną jest kontynuowane dożywotnio, bez możliwości przedwczesnego przerwania terapii.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Model ekonomiczny empagliflozyny został skonstruowany w oparciu o najlepsze możliwe dane i założenia, jednak jak każdy model ma pewne ograniczenia. Najważniejsze spośród nich wymieniono w Rozdziale 16 (str. 147).

Wyniki analizy poddano wyczerpującej walidacji wewnętrznej i zewnętrznej. Kluczowym elementem walidacji wewnętrznej była szczegółowa analiza wrażliwości: deterministyczna oraz probabilistyczna

W ramach walidacji konwergencji, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) przeprowadzono przegląd opracowań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji w rozważanym wskazaniu (zob. Rozdział 4, str. 26). W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 18 prac zawierających analizę kosztów efektywności lub użyteczności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z cukrzycą typu, w tym 10 analiz wśród chorych ze współistniejącą CVD (*Abushanab 2022, Abushanab 2022a, Ehlers 2021, Gourzoulidis 2021, Kaku 2019, Kansal 2019, Ramos 2019, Ramos 2020, Ramos 2021, Reifsnider 2021*), jedna wśród pacjentów ze współistniejącą CVD i DKD (*Reifsnider 2022*), jedna dla chorych ze współistniejącą HF (*Reifsnider 2020*), jedna wśród pacjentów ze stwierdzoną dodatkowo nieadekwatną kontrolą glikemii (*Gorgojo-Martínez 2020*), 3 wśród chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (*Gourzoulidis 2018, Men 2020, Nguyen 2018, Reifsnider 2021a*) oraz jedna publikacja dotycząca szerokiej populacji chorych na T2DM (*Reifsnider 2022a*). Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wyniósł odpowiednio: od 10 732 \$/QALY (*Ramos 2021*) do 76 167 \$/QALY (*Nguyen 2018*), 28 244 AUD/QALY (*Abushanab 2022a*), 4 633 €/QALY (*Gourzoulidis 2018*), od 3 988 ¥/QALY (*Men 2020*) do 415 849 ¥/QALY (*Kaku 2019*) oraz od 2 093 £/QALY (*Reifsnider 2020*) do 6 428 £/QALY (*Ramos 2020*) dla porównania empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego z samym STD; 3 054 \$/QALY (*Reifsnider 2021a*) oraz 965 €/QALY (*Gourzoulidis 2021*) dla porównania empagliflozyny z dapagliflozyną; 6 967 \$/QALY (*Reifsnider 2021*) oraz 6 464 £/QALY dla porównania empagliflozyny dodanej do leczenia

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

standardowego z sitagliptyną dodaną do STD; 3 878 £/QALY (Ramos 2019) dla empagliflozyny dodanej do STD z saksagliptyną i STD. Porównanie empagliflozyny dodanej do STD i liraglutylu + STD wykazało ICER dominujący (Ehlers 2021, Ramos 2020, Ramos 2021, Reifsnider 2022a). Taki sam wynik (ICER dominujący) uzyskano porównując empagliflozynę + STD z kanagliflozyną + STD. Jedynie w publikacji Gorgojo-Martínez 2020, w której oceniano semaglutyl w porównaniu z empagliflozyną, uzyskany w analizie ICER był niekorzystny dla empagliflozyny. W większości analiz jako źródło danych klinicznych wykorzystano badanie EMA-REG OUTCOME.

Dzięki dostępności wyników badania EMPA-REG OUTCOME analiza własna cechuje się wyższą wiarygodnością, ze względu na możliwość wykorzystania w modelu wyników badania klinicznego, w miejsce konieczności symulacji przeżywalności i częstości odległych powikłań za pomocą równań regresji opartych na surogatach – co pozwoliło na znaczne zmniejszenie zakresu niepewności w porównaniu do dotąd przeprowadzanych ocen.

## 18 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Jardiance® w terapii dodanej do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, jest strategią wysoce efektywną kosztowo względem leczenia standardowego, niezależnie od przyjętej perspektywy kosztów i uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance®.

Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej oszacowano na [REDACTED] (bez RSS: 10 871 zł/QALY) z perspektywy płatnika publicznego oraz na [REDACTED] (bez RSS: 18 468 zł/QALY) z perspektywy wspólnej. We wszystkich wariantach wartość ICUR znajdowała się znacznie poniżej wartości ustawowego progu opłacalności kosztowej (166 758 zł/QALY).

[REDACTED]

[REDACTED] Należy podkreślić, że wyniki skuteczności klinicznej ocenianych interwencji opierają się na udowodnionym w ramach dużego badania RCT, istotnym klinicznie i statystycznie wpływie empagliflozyny na istotne klinicznie punkty końcowe (w szczególności zmniejszenie ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego), co znacznie zwiększa wiarygodność projekcji modelu i wyników analizy ekonomicznej.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



## 19 Załączniki

### 19.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 57. Wkład autorów w opracowanie raportu.

Autor	Wkład w opracowanie raportu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bieżące konsultacje</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeprowadzenie i opis analizy wrażliwości</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adaptacja modelu do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia</li> <li>Analiza kosztów</li> <li>Opis metodyki analizy</li> <li>Przygotowanie analizy wrażliwości</li> <li>Walidacja zewnętrzna</li> <li>Dyskusja oraz opis wniosków końcowych</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych</li> <li>Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia</li> <li>Opis wyników analizy</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ostateczna weryfikacja raportu</li> <li>Bieżące konsultacje</li> </ul>

### 19.2 Definicje punktów końcowych związanych ze zdarzeniami klinicznymi w badaniu EMPA-REG OUTCOME

Tabela 58. Definicje punktów końcowych w badaniu EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	Definicja
<b>Zawał serca niezakończony zgonem</b>	Termin „zawał serca” mógł być stosowany przy obecności dowodów martwicy mięśnia sercowego i obrazie klinicznym odpowiadającym niedokrwieniu mięśnia sercowego oraz jeżeli spełnione były kryteria definicji samoistnego zawału serca (zawał serca typu 1), zawału serca wtórnego do zwiększonego zapotrzebowania w tlen lub spadku jego podaży (zawał serca typu 2) lub zawału serca związanego z przezskórnymi interwencjami wieńcowymi lub udokumentowaną zakrzepicą w stencie (zawał serca typu 4a/4b). Szczegółowe definicje zawałów serca stosowane w badaniu podano w publikacji <i>Zinman 2015 (Supplementary Appendix, s. 22-25)</i> . Do zawałów serca nie zaliczano zawałów niemych.
<b>Udar mózgu niezakończony zgonem</b>	Nagłe wystąpienie nowego, przetrwałego ubytku neurologicznego, przypisanego zatorowi naczyń mózgowych lub krwotokowi mózgowemu, przy braku przyczyny innej niż naczyniowa. Wyniki badań neuroobrazowych mogły posłużyć jako wsparcie diagnozy klinicznej oraz ustaleniu, czy można wskazać ogniskowe uszkodzenie odpowiadające ostremu udarowi. Udary klasyfikowano jako niedokrwienne, krwotoczne lub o nieustalonej etiologii. Bardziej szczegółowo kryteria rozpoznania udaru mózgu oraz stosowaną w badaniu klasyfikacją udarów opisano w publikacji ( <i>Zinman 2015 – Supplementary Appendix, s. 30-33</i> ).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	Definicja
<b>Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej</b>	<p>Wystąpienie niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji można było stwierdzić pod warunkiem spełnienia każdego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak podwyższenia biochemicznych wskaźników zawału serca, zgodnie z konwencjonalnie stosowanymi badaniami lub badaniami o porównywalnej czułości diagnostycznej;</li> <li>▪ obraz kliniczny- objawy sercowe trwające <math>\geq 10</math> minut i uznane w końcowym rozpoznaniu za objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, przy obecności jednego z następujących: dolegliwości występujące w spoczynku (<i>rest angina</i>), nowy przypadek (&lt;2 mies.) ciężkiej dławicy piersiowej, nasilająca się dławica piersiowa;</li> <li>▪ konieczność odbycia nieplanowej wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej lub przyjęcia całonocnego;</li> <li>▪ niedokrwienie mięśnia sercowego udokumentowane wynikiem badania elektrokardiograficznego, obrazowania serca lub badania angiograficznego (szczegółowe kryteria - <i>Zinman 2015 - Supplementary Appendix</i>, s. 26).</li> </ul> <p>Data tego zdarzenia odpowiada dacie hospitalizacji, z uwzględnieniem całonocnego pozostawiania pacjenta w szpitalnym oddziale ratunkowym lub oddziale diagnostyki bólu w klatce piersiowej.</p>
<b>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca</b>	<p>Wystąpienie niewydolności serca wymagającej hospitalizacji można było stwierdzić pod warunkiem spełnienia każdego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ konieczność hospitalizacji zdefiniowana jako przyjęcie do szpitala lub co najmniej 12-godzinny pobyt w szpitalnym oddziale ratunkowym;</li> <li>▪ kliniczna manifestacja niewydolności serca (nowe wystąpienie lub pogorszenie), obejmująca co najmniej jeden z następujących: duszność, <i>orthopnoë</i>, napadowa duszność nocna, obrzęk, przypodstawne trzeszczenia, rozdęcie żył szyjnych, obecność trzeciego tonu lub rytmu cwałowego, radiologiczne dowody pogorszenia niewydolności serca;</li> <li>▪ zastosowanie dodatkowej lub intensyfikacja dotychczas stosowanej terapii – co najmniej jedno z następujących: rozpoczęcie leczenia doustnym lub dożylnym, lekiem działającym inotropowo lub obkurczającym naczynia; zwiększenie dawki doustnego lub dożylnego leku moczopędnego; rozpoczęcie mechanicznego wspomagania krążenia lub interwencja chirurgiczna (mechaniczne wspomaganie krążenia, przeszczepienie serca, stymulacja komorowa w celu poprawy czynności serca) lub zastosowanie ultrafiltracji, hemofiltracji lub dializ ukierunkowanych na leczenie niewydolności serca.</li> </ul> <p>Zmiany wartości wskaźników biochemicznych (np. peptydu natriuretycznego typu B) spójne z rozpoznaniem zastoinowej niewydolności serca mogły stanowić wsparcie dla diagnozy.</p> <p>Data tego zdarzenia odpowiada dacie hospitalizacji, z uwzględnieniem całonocnego pozostawiania pacjenta w szpitalnym oddziale ratunkowym lub oddziale diagnostyki bólu w klatce piersiowej.</p>
<b>Niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)</b>	<p>Zdarzenia identyfikowano na podstawie standardowego zapytania MedDRA SMQ (<i>narrow standardized MedDRA query</i>) „cardiac failure”, odwołującego się do następujących haseł: „acute pulmonary oedema”; „cardiac failure”; „cardiac failure, acute”; „cardiac failure, chronic”; „cardiac failure, congestive”; „cardiogenic shock”; „cardiopulmonary failure”; „left ventricular failure”; „pulmonary oedema”; „right ventricular failure”.</p> <p>Punkt końcowy nie podlegał ocenie komisji CEC.</p>
<b>Przemijający napad niedokrwienny mózgu</b>	<p>Przemijający epizod dysfunkcji neurologicznej spowodowany ogniskowym niedokrwieniem mózgu, rdzenia kręgowego lub epizod niedokrwienia siatkówki, bez ostrego udaru mózgu.</p>
<b>Rewaskularyzacja mięśnia sercowego</b>	<p>Pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG; ang. <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>) lub przezskórna interwencja wieńcowa (PCI; ang. <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>), np. angioplastyka lub stentowanie tętnic wieńcowych (szczegółowe definicje zdarzeń odnotowywanych jako CABG i PCI podano w publikacji <i>Zinman 2015 – Supplementary Appendix</i>, s. 30). W przypadkach, w których następstwem procedury był zawał serca (typ 4a, 4b lub 5) zdarzenie uznawano za zawał serca.</p>

Za przyczynę zgonu uznawano stan (chorobę), który spowodował zgon, a nie bezpośrednią przyczynę zgonu. Wszystkie informacje dostępne na temat zgonu były analizowane przez członków CEC, którzy następnie orzekali o przyczynie zgonu, bazując również na własnym doświadczeniu klinicznym. Wszystkie zgony, które nie zostały przypisane do poszczególnych kategorii zgonów sercowo-naczyniowych ani do kategorii zgonów z innych przyczyn, niż sercowo-naczyniowe, uznawano za zgony sercowo-naczyniowe.

W przypadku każdego zmarłego pacjenta dostarczano, o ile było to możliwe, akt zgonu lub skrócony akt zgonu, zawierający datę i informację o okolicznościach śmierci. Jednak, jeżeli akt zgonu był jedyną informacją, poza profilem pacjenta w bazie badania klinicznego, CEC mógł zdecydować o niewykorzystaniu informacji o przyczynie zgonu z aktu zgonu, jeżeli inna etiologia śmierci była bardziej prawdopodobna.

W orzekaniu o przyczynie zgonu posługiwano się następującymi definicjami:

Nagły zgon sercowy – niespodziewany zgon pacjenta uprzednio w stanie stabilnym, z uwzględnieniem następujących zdarzeń:

- natychmiastowy zgon w obecności świadków, niepoprzedzony nowymi objawami lub pogorszeniem;
- zgon w obecności świadków w ciągu godziny od wystąpienia nowych objawów lub pogorszenia objawów sercowych;
- zgon w obecności świadków przypisany zidentyfikowanej niemierności serca;
- osoby, u których nie powiodła się resuscytacja po zatrzymaniu akcji serca lub osoby, u których przywrócono krążenie, ale zmarły w okresie 24 godzin, przy braku identyfikacji niekardiologicznej przyczyny zgonu;
- zgon, do którego doszło bez świadków i nie określono innej przyczyny, niezwiązanej z układem sercowo-naczyniowym.

**Zgon sercowo-naczyniowy  
(Cardiovascular death, CV death)**

Nagły zgon spowodowany świeżym zawałem serca (zawał serca typu 3) – nagła śmierć, która wystąpiła do 14 dni po udokumentowanym świeżym zawałem serca (weryfikacja na podstawie kryteriów diagnostycznych świeżego zawału serca lub wynikach autopsji wykazujących świeży zawał serca lub świeży zakrzep w tętnicy wieńcowej), przy braku definitywnych dowodów wystąpienia innej przyczyny zgonu. Jeżeli zgon poprzedził możliwość biochemicznego potwierdzenia martwicy mięśnia sercowego, orzeczenie o przyczynie zgonu powinno być oparte o obraz kliniczny lub dokumentację elektrokardiograficzną.

Zgon w wyniku niewydolności serca lub wstrząsu kardiogennego – śmierć, której towarzyszyły kliniczne objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe pogorszenia zastoinowej niewydolności serca, przy braku dowodów innej przyczyny zgonu. Nowe objawy lub objawy pogorszenia zastoinowej niewydolności serca obejmowały którykolwiek z poniższych:

- nowe lub narastające objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe niewydolności serca wymagającej rozpoczęcia lub intensyfikacji leczenia niewydolności serca lub obecne u chorego już poddanego maksymalnie intensywnej terapii niewydolności serca;
- przedmiotowe i/lub podmiotowe objawy niewydolności serca wymagające stosowania ciągłej terapii dożylniej lub podawania tlenu;
- pacjent leżący, głównie z powodu objawów niewydolności serca;
- obrzęk płuc wystarczający do przyspieszenia oddechu (*tachypnoe*) i dolegliwości niewystępujących w przebiegu świeżego zawału serca ani w następstwie niemierności serca występującej przy braku pogorszenia niewydolności serca;
- wstrząs kardiogenny nie towarzyszący świeżemu zawałowi serca ani niemierności serca występującej przy braku pogorszenia niewydolności serca (szczegółową definicję wstrząsu kardiogennego podano w publikacji *Zinman 2015- Supplementary Appendix*, s. 21-22).

Zgon w wyniku udaru mózgu, zdarzenia mózgowo-naczyniowego – zgon, który wystąpił do 30 dni po udarze, spowodowany udarem lub powikłaniem udaru.

Zgon w wyniku innej przyczyny sercowo-naczyniowej – zgon, który nastąpił w wyniku w pełni udokumentowanej przyczyny sercowo-naczyniowej, innej niż ujętej w w/w kategoriach, np. dysrytmii, zatorowości płucnej lub interwencji sercowo-naczyniowej. Także zgon spowodowany zawałem serca, który był bezpośrednim następstwem badania/procedury/operacji sercowo-naczyniowej.

Punkt końcowy	Definicja
Progresja do makroalbuminurii	Wartość wskaźnika albumina/kreatynina >300 mg/g.
Uszkodzenie nerek- podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Podwojenie stężenia kreatyniny (tj. wzrost stężenia kreatyniny do co najmniej dwukrotności wartości wyjściowej) oceniano względem wyjściowego stężenia kreatyniny w osoczu, tj. ostatniego oznaczenia poprzedzającego pierwsze przyjęcie leku w badaniu i jednocześnie wymagane było stwierdzenie wartości eGFR ≤45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (MDRD) w tej samej próbce.
Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej (niewydolność nerek)	Konieczność rozpoczęcia ciągłej terapii nerkozastępczej. Definicja ciągłej terapii nerkozastępczej została zawarta w PDMAP; brak dalszych szczegółów w opublikowanym protokole. Wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schyłkowa niewydolność nerek;</li> <li>▪ Hemodializa;</li> <li>▪ Dializa otrzewnowa;</li> <li>▪ Przeszczepienie nerki.</li> </ul>

## 19.3 Źródła danych klinicznych w wyszukiwaniu uzupełniającym do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (raporty HTA)

### 19.3.1 Źródła danych klinicznych, przedstawionej w raporcie HTA NICE 2015

Tabela 59. Publikacje włączone do metaanalizy sieciowej, przedstawionej w raporcie HTA NICE 2015.

Nazwa	Referencja
<b>Badania trwające co najmniej 24 (+/- 4) tygodnie</b>	
<i>Arechavaleta 2011</i>	Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2011;13(2):160-8.
<i>Bailey 2010</i>	Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2010;375(9733):2223-33. Epub 2010/07/09.
<i>Barnett 2012</i>	Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. <i>Current medical research and opinion</i> . 2012;28(4):513-23.
<i>BI GMBH (1245-28) 2013</i>	Ridderstrale M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle H, Broedl U, et al. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control. <i>Cardiovascular diabetology</i> . 2013;12(1):129.
<i>BI GMBH (1245-33) 2013</i>	Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, Kim G, Broedl U, Woerle H, et al. Empagliflozin as Add-On to Basal Insulin for 78 Weeks Improves Glycaemic Control with Weight Loss in Insulin-Treated Type 2 Diabetes (T2DM). <i>American Diabetes Association (ADA) 73rd Scientific Sessions</i> ; 21-25 June 2013; Chicago, IL, 2013
<i>BI GMBH (1245-49) 2013</i>	EMPA-REG MDI; NCT01370005 (clinical trial report 1245.49).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Nazwa	Referencja
<i>Bolinder 2012</i>	Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> . 2012;97(3):1020-31.
<i>Bosi 2011</i>	Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2011;13(12):1088-96. Epub 2011/07/08.
<i>Bosi 2007</i>	Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. <i>Diabetes care</i> . 2007;30(4):890-5.
<i>Charbonnel 2006</i>	Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G, Sitagliptin Study G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. <i>Diabetes care</i> . 2006;29(12):2638-43.
<i>Charpentier 2001</i>	Charpentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. <i>Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association</i> . 2001;18(10):828-34.
<i>DeFronzo 2009</i>	DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. <i>Diabetes care</i> . 2009;32(9):1649-55. Epub 2009/05/30.
<i>Derosa 2010</i>	Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. <i>Metabolism: clinical and experimental</i> . 2010;59(6):887-95. Epub 2009/12/18.
<i>Ferrannini 2009</i>	Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2009;11(2):157-66.
<i>Filozof 2010</i>	Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. <i>Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association</i> . 2010;27(3):318-26. Epub 2010/06/12.
<i>Fonseca 2007</i>	Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. <i>Diabetologia</i> . 2007;50(6):1148-55.
<i>Gallwitz 2012</i>	Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. <i>Lancet</i> . 2012;380(9840):475-83.
<i>Garber 2007</i>	Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2007;9(2):166-74.
<i>Goke 2010</i>	Goke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I, Investigators DC. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. <i>International journal of clinical practice</i> . 2010;64(12):1619-31. Empagliflozin, Boehringer Ingelheim Page 446 of 455.
<i>Goodman 2009</i>	Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. <i>Hormone and metabolic research = Hormon- und Empagliflozin, Boehringer Ingelheim Page 447 of 455 Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme</i> . 2009;41(5):368-73. Epub 2009/02/18.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Nazwa	Referencja
<i>Haring 2013</i>	Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as Add-on to Metformin Plus Sulfonylurea in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Diabetes care</i> . 2013;36(11):3396-404. Epub 2013/08/22.
<i>Henry 2012</i>	Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. <i>International journal of clinical practice</i> . 2012;66(5):446-56. Epub 2012/03/15.
<i>Hermansen 2007</i>	Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2007;9(5):733-45. Epub 2007/06/27.
<i>Hollander 2009</i>	Hollander P, Li J, Allen E, Chen R. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> . 2009;94(12):4810-9. Epub 2009/10/30.
<i>Janssen (DIA3006) 2013</i>	Janssen. Canagliflozin Manufacturer Submission. 2013.
<i>Janssen (DIA3009) 2013</i>	Janssen Research & Development Canagliflozin FDA report. Canagliflozin as an Adjunctive Treatment to Diet and Exercise Alone or Co-administered with Other Antihyperglycemic Agents to Improve Glycemic Control in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. 2012.
<i>Kovacs 2012</i>	Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2013. Epub2013/08/03.
<i>Moses 2013</i>	Moses RG, Kalra S, Brook D, Sockler J, Monyak J, Visvanathan J, et al. A Randomized Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Saxagliptin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Plus a Sulfonylurea. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2013.
<i>Nauck 2011</i>	Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. <i>Diabetes care</i> . 2011;34(9):2015-22. Epub 2011/08/06.
<i>Nauck 2007</i>	Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2007;9(2):194-205. Epub 2007/02/16.
<i>Owens 2011</i>	Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. <i>Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association</i> . 2011;28(11):1352-61.
<i>Pan 2012</i>	Pan C, Xing X, Han P, Zheng S, Ma J, Liu J, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2012;14(8):737-44.
<i>Pratley 2009</i>	Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Current medical research and opinion</i> . 2009;25(10):2361-71. Epub 2009/08/05. Empagliflozin, Boehringer Ingelheim Page 448 of 455
<i>Raz 2008</i>	Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatrua JM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. <i>Current medical research and opinion</i> . 2008;24(2):537-50. Epub 2008/01/16.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Nazwa	Referencja
<i>Rosenstock 2009</i>	Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2009;11(12):1145-52.
<i>Rosenstock 2012</i>	Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. <i>Diabetes care</i> . 2012;35(7):1473-8.
<i>Scott 2008</i>	Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS, Sitagliptin Study G. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2008;10(10):959-69. Epub 2008/01/19.
<i>Taskinen 2011</i>	Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2011;13(1):65-74.
<i>Vilsboll 2010</i>	Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2010;12(2):167-77.
<i>Wilding 2012</i>	Wilding J, Mathieu, C., Deng, L. et al. Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, improves glycaemia in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin plus sulphonylurea. Poster presented at the 2012 EASD conference (presentation number 766). 2012.
<i>Yang 2011</i>	Yang W, Pan CY, Tou C, Zhao J, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. <i>Diabetes research and clinical practice</i> . 2011;94(2):217-24.
<i>Yang 2012</i>	Yang W, Guan Y, Shentu Y, Li Z, Johnson-Levonas AO, Engel SS, et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. <i>Journal of diabetes</i> . 2012;4(3):227-37.
<b>Badania trwające co najmniej 52 (+/- 4) tygodnie</b>	
<i>Barnett 2012</i>	Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. <i>Current medical research and opinion</i> . 2012;28(4):513-23.
<i>BI GMBH (1245-28) 2013</i>	Ridderstrale M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle H, Broedl U, et al. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. <i>Cardiovascular diabetology</i> . 2013;12(1):129
<i>BI GMBH (1245-33) 2013</i>	Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, Kim G, Broedl U, Woerle H, et al. Empagliflozin as Add-On to Basal Insulin for 78 Weeks Improves Glycemic Control with Weight Loss in Insulin-Treated Type 2 Diabetes (T2DM). American Diabetes Association (ADA) 73rd Scientific Sessions; 21-25 June 2013; Chicago, IL, 2013.
<i>BI GMBH (1245-49) 2013</i>	EMPA-REG MDI; NCT01370005 (clinical trial report 1245.49).
<i>Bosi 2011</i>	Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2011;13(12):1088-96. Epub 2011/07/08.
<i>Derosa 2010</i>	Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. <i>Metabolism: clinical and experimental</i> . 2010;59(6):887-95. Epub 2009/12/18.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Nazwa	Referencja
<i>Ferrannini 2009</i>	Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2009;11(2):157-66.
<i>Filozof 2010</i>	Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. <i>Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association</i> . 2010;27(3):318-26. Epub 2010/06/12.
<i>Fonseca 2007</i>	Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. <i>Diabetologia</i> . 2007;50(6):1148-55.
<i>Gallwitz 2012</i>	Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. <i>Lancet</i> . 2012;380(9840):475-83.
<i>Garber 2007</i>	Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2007;9(2):166-74.
<i>Goke 2010</i>	Goke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I, Investigators DC. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. <i>International journal of clinical practice</i> . 2010;64(12):1619-31.
<i>Hollander 2009</i>	Hollander P, Li J, Allen E, Chen R. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> . 2009;94(12):4810-9. Epub 2009/10/30.
<i>Janssen (DIA3006) 2013</i>	Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. <i>Diabetologia</i> . 2013;56(12):2582-92. Epub 2013/09/13.
<i>Janssen (DIA3009) 2013</i>	Janssen Research & Development Canagliflozin FDA report. Canagliflozin as an Adjunctive Treatment to Diet and Exercise Alone or Co-administered with Other Antihyperglycemic Agents to Improve Glycemic Control in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. 2012.
<i>Janssen (DIA3015) 2013</i>	Janssen. Canagliflozin Manufacturer Submission. 2013.
<i>Kovacs 2012</i>	Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2013. Epub 2013/08/03.
<i>Nauck 2011</i>	Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. <i>Diabetes care</i> . 2011;34(9):2015-22. Epub 2011/08/06.
<i>Nauck 2007</i>	Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2007;9(2):194-205. Epub 2007/02/16.
<i>Pratley 2009</i>	Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Current medical research and opinion</i> . 2009;25(10):2361-71. Epub 2009/08/05.
<i>Rosenstock 2009</i>	Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2009;11(12):1145-52.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



Nazwa	Referencja
Rosenstock 2012	Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. <i>Diabetes care</i> . 2012;35(7):1473-8
VilSBoll 2010	VilSBoll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2010;12(2):167-77.
Wilding 2012	Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Longterm efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. <i>Annals of internal medicine</i> . 2012;156(6):405-15.

### 19.3.2 Źródła danych klinicznych, przedstawione w raporcie HTA PBAC 2014

Tabela 60. Publikacje wykorzystane do CMA, przedstawionej w raporcie HTA PBAC 2014.

Nazwa	Źródła
1245.10	A Phase II, Randomised, Parallel Group Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics Study of BI 10773 (1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, and 50 mg) Administered Orally Once Daily Over 12 Weeks Compared DoubleBlind to Placebo With an Additional Open-label Sitagliptin Arm in Type 2 Diabetic Patients With Insufficient Glycaemic Control Despite Metformin Therapy. NCT00749190. Internal study report, September 2010
	Rosenstock et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2013; 15(12):1154-60
1245.23	Trial 1245.23. A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulphonylurea. Internal study report, September 2012
1245.31	Trial 1245.31. A Phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25 mg once daily) and sitagliptin (100 mg once daily) given for minimum 76 weeks (including 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different background therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23. Internal study report, December 2012
Bergental 2012	Bergental et al. Efficacy and Safety of Taspoglutide Versus Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus (T-Emerge 4 Trial). <i>Diabetes Ther</i> 2012; 3:13 Bergental et al. Once weekly taspoglutide, a human GLP-1 analog, is superior to sitagliptin in improving glycaemic control and weight loss in patients with type 2 diabetes (T2D): results from the T-emerge 4 trial. <i>Diabetes</i> 2010b; 59(Suppl 1):A16
Charbonnel 2016	Charbonnel et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. <i>Diabetes care</i> 2006; 29:2638-2643
Nucci 2011	Nucci et al. The sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitor, PF04971729, provides multi-faceted improvements in diabetic patients inadequately controlled on metformin [Abstract]. <i>Diabetologia</i> . 2011; 54(Suppl 1):S347.
Raz 2008	Raz et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2008; 24:537-550
Scott 2008	Scott et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Met</i> 2008; 10(10):959-969

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Nazwa	Źródła
Yang 2012	Yang et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemc control in Chinese patients with type 2 diabetes. <i>Journal of Diabetes</i> 2012; 4(3):227-237
CANTATA-D	<p>A randomised, double-blind, placebo and active-controlled, 4-arm, paralel group, multicentre study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of canagliflozin in the treatment of subjects with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemc control on metformin monotherapy. NCT01106677 ClinicalTrials.gov</p> <p>Lavalle-Gonzalez et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. <i>Diabetologia</i> 2013; 56:2582–2592.</p> <p>Nicolle, L. E., Capuano, G., Ways, K., &amp; Usiskin, K. Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, on bacteriuria and urinary tract infection in subjects with type 2 diabetes enrolled in a 12-week, phase 2 study. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2012; 28(7):1167-1171.</p> <p>Nyirjesy et al. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2012; 28(7): 1173-1178</p>
Rosenstock 2012	Rosenstock et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2012; 35:1232–1238.
Study CT-003	A 16-week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin 2.5 mg BID, 5 mg BI and 10 mg QD versus placebo in patients with type 2 diabetes who are inadequately controlled on metformin-IR monotherapy (NCT01217892) ClinicalTrials.gov
Study CT-012	<p>A 24-week, Multicentre, Int., Double blind, Rand., Parallel group, Plac.-Controlled, Phase III Study With a 78-week Ext.Per. to Evaluate the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemc Control on Metformin Alone. NCT00855166. ClinicalTrials.gov</p> <p>Bolinder et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemc control on metformin. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2012; 97:1020-31</p> <p>Ljunggren et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2012;14:990-9</p> <p>Bolinder et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2014; 16:159–169.</p>
Study CT-014	<p>A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. NCT00528879 ClinicalTrials.gov</p> <p>Bailey et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2010; 375: 2223-2233</p> <p>Bailey et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. <i>BMC Med.</i> 2013; 11:43</p>
1245.28	<p>A Phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks with a 104-week extension period in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment. Internal study report January 2013</p> <p>Ridderstrale et al. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) Phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemc control. <i>Cardiovascular Diabetology</i> 2013, 12(1): 129-139</p>
Koren 2012	Koren et al 2012. The effect of sitagliptin versus glihenclamide on arterial stiffness, blood pressure, lipids, and inflammation in type 2 diabetes mellitus patients. <i>Diabetes Technology and Therapeutics.</i> 2012; 14(7): 561-567

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Nazwa	Źródła
<i>Nauck 2007</i>	Nauck MA et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. <i>Diabetes Obes Met</i> 2007; 9(2):194-205
<i>Seck 2010b</i>	Arechavaleta R et al 2011. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. <i>Diabetes Obes Met</i> 2011; 13(2):160-168
<i>Srivastava 2012</i>	Srivastava et al 2012. Comparing the efficacy and safety profile of sitagliptin versus glimepiride in patients of type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin alone. <i>Journal of Association of Physicians of India</i> 2012; 60(3):27-30.
<i>Trial CT-004</i>	52-Week International, Multicentre, Randomised, Parallel group, Doubleblind, Active-controlled, Phase III Study With a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared With Sulphonylurea in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. NCT00660907. <a href="http://ClinicalTrials.gov">ClinicalTrials.gov</a> Nauck et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomised, 52-week, double-blind, active-controlled non-inferiority trial. <i>Diabetes Care</i> 2011; 34:2015-22
<i>CANTATA-SU</i>	A Randomised, Double-Blind, 3-Arm Parallel Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-28431754 Compared With Glimepiride in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Not Optimally Controlled on Metformin Monotherapy. NCT00968812. <a href="http://ClinicalTrials.gov">ClinicalTrials.gov</a> Cefalu et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. <i>Lancet</i> . 2013, 382(9896): 941-950.

### 19.3.1 Źródła danych klinicznych, przedstawione w raporcie HTA PBAC 2015

Tabela 61. Publikacje wykorzystane do CMA, przedstawionej w raporcie HTA PBAC 2014.

Nazwa	Źródła
<i>1245.33</i>	A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control (NCT01011868). 11 January 2013 Rosenstock J, Jelaska A, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycaemic control with weight loss in patients with Type 2 diabetes: A phase III, randomised, double-blind trial. <i>Diabetic Medicine</i> 2014; 31(Suppl. 1):64 Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycaemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes. <i>Diabetes</i> 2013; 62 (Suppl.1):A285 Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycaemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetologia</i> 2013; 56 (Suppl. 1):S372

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Nazwa	Źródła
1245.49	<p>A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, paralel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control on MDI insulin regimen alone or with metformin (NCT01306214). 20 September 2013</p> <p>Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycaemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2014; 37 (7):1815-23</p>
1245.36	<p>A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, paralel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic therapy over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment and insufficient glycaemic control (NCT01164501). 07 January 2013</p> <p>Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinology</i> 2014; 2 (5):369-84</p>
CT-006	<p>A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Report for the 24-week short-term treatment period plus 24-week long-term extension period I and 56-week long-term extension period II. (NCT00673231). August 2011</p> <p>Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2014; 16 (2):124-36</p> <p>Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. <i>Annals of Internal Medicine</i> 2012; 156 (6):405-415</p> <p>Wilding JPH, Woo V, Pahor A, Sugg J, Langkilde A, Parikh S (2010) Effect of dapagliflozin, a novel insulin-independent treatment, over 48 weeks in patients with type 2 diabetes poorly controlled with insulin. <i>Diabetologia</i> 2010; 53 (Suppl. 1): S348</p>

Nazwa	Źródła
GWCO	A randomized trial comparing exenatide with placebo in subjects with type 2 diabetes on insulin glargine with or without oral antihyperglycemic medications (NCT00765817). June 2010
	Rosenstock J, Shenouda SK, Bergenstal RM, Buse JB, Glass LC, Heilmann CR, Kwan AYM, MacConell LA, Hoogwerf BJ. Baseline factors associated with glycemic control and weight loss when exenatide twice daily is added to optimised insulin glargine in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2012; 35 (5):955-958
	Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AYM, Hoogwerf BJ, Rosenstock J. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. <i>Annals of Internal Medicine</i> 2011; 154 (2): 103-112
	Wintle M, Pencek R, Han J, Miller S, Buse J. Addition of fixed-dose exenatide to insulin glargine therapy improved glycaemic control without increasing hypoglycaemia or weight gain across a range of insulin titration. <i>Diabetologia</i> 2012; 55 (Suppl. 1):S331
	Buse J, Glass L, Heilmann C, Shenouda S, Kwan AYM, Macconell L, Hoogwerf B. Weight change in placebo and exenatide (BID)-treated subjects with type 2 diabetes on insulin glargine: Effects of sex, diabetes duration, baseline A1C, and insulin dose. <i>Diabetes</i> 2011; 60 (Suppl.1):A266-A267
	Bergenstal RM, Buse JB, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AYM, Hoogwerf BJ, Rosenstock J. Exenatide added to insulin glarginetreated patients with type 2 diabetes provided excellent fasting and postprandial control with weight loss and no increased risk of hypoglycaemia. <i>Diabetologia</i> 2010; 53: S37
	Buse JB, Han J, Miller S, Macconell L, Pencek R, Wintle M. Addition of exenatide BID to insulin glargine: A post-hoc analysis of the effect on glycemia and weight across a range of insulin titration. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2014; 30 (7):1209-1218
	A randomized trial comparing two therapies: Basal insulin glargine, exenatide and metformin therapy (BET) or basal insulin glargine, bolus insulin lispro and metformin therapy (BBT) in subjects with type 2 diabetes who were previously treated by basal insulin glargine with either metformin or metformin and sulfonylurea (4b: basal insulin glargine, exenatide BD, and metformin therapy or basal insulin glargine, bolus insulin lispro and metformin therapy (NCT00960661). August 2013
	Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, de Vries D, Hoogwerf BJ, MacConell L, Wolffenbittel BH; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimised basal insulin in type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2014 Oct; 37(10):2763-73. <i>Diabetes Care</i> 2014; 37 (10):2763-2773

## 19.4 Analiza statystyczna czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych

W przypadku niemal wszystkich zdarzeń klinicznych, dobrą jakość dopasowania do danych empirycznych z badania *EMPA-REG OUTCOME* uzyskano dla kilku, lub nawet wszystkich testowanych modeli parametrycznych, co znalazło odzwierciedlenie w niewielkich różnicach wartości kryteriów informacyjnych – Akaike i bayesowskiego (zob. Tabela 62). Z tego powodu, wyboru podstawowych modeli czasu do wystąpienia poszczególnych zdarzeń dokonano nie tylko w oparciu o jakość dopasowania do danych, lecz także zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji krzywych oraz prostotę rozkładu (przy zbliżonej jakości dopasowania, preferowane są modele o mniejszej liczbie parametrów).

Zestawienie wartości AIC i BIC dla poszczególnych punktów końcowych oraz typów modeli zamieszczono w poniższej tabeli. Szersze uzasadnienie wyboru podstawowych modeli dla każdego z uwzględnionych zdarzeń klinicznych znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

Tabela 62. Jakość dopasowania (AIC i BIC) testowanych modeli parametrycznych czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych w *EMPA-REG OUTCOME*.

Rozkład czasu do wystąpienia zdarzenia klinicznego	MI niezakończony zgonem Wykładniczy		Udar niezakończony zgonem Weibull		UA Wykładniczy		HF Weibull		TIA Wykładniczy		Rev Wykładniczy		Zgon CV Weibull		Malbum Gompertz		RI Wykładniczy		RF Wykładniczy	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	3304	3325	2308	2329	2235	2256	2350	2371	842	862	4664	4684	2986	3006	5965	5985	1419	1440	397	418
Log-normalny	3303	3324	2302	2323	2235	2255	2360	2380	840	861	4659	4680	2995	3016	6011	6031	1425	1445	397	418
Log-logistyczny	3304	3325	2308	2329	2235	2256	2351	2371	842	862	4662	4683	2986	3007	5969	5989	1419	1440	397	418
Wykładniczy	3303	3317	2307	2320	2235	2248	2350	2363	840	854	4662	4675	2998	3012	5980	5994	1436	1450	396	410
Uogólniony gamma	3305	3332	2303	2330	2237	2265	2352	2379	841	868	4660	4688	2988	3015	5963	5990	1421	1448	399	427
Gompertz	3305	3325	2305	2326	2235	2256	2347	2368	841	862	4663	4684	2986	3006	5946	5967	1422	1442	398	418

AIC – kryterium informacyjne Akaike;

BIC – bayesowskie kryterium informacyjne;

MI – Zawał serca;

UA – Niestabilna dławica piersiowa;

HF – Niewydolność serca;

TIA – Przemijający napad niedokrwienny;

Rev – Rewaskularyzacja mięśnia sercowego;

CV – Zdarzenia sercowo-naczyniowe;

Malbum – Makroalbuminuria;

RI – Uszkodzenie nerek;

RF – Niewydolność nerek.

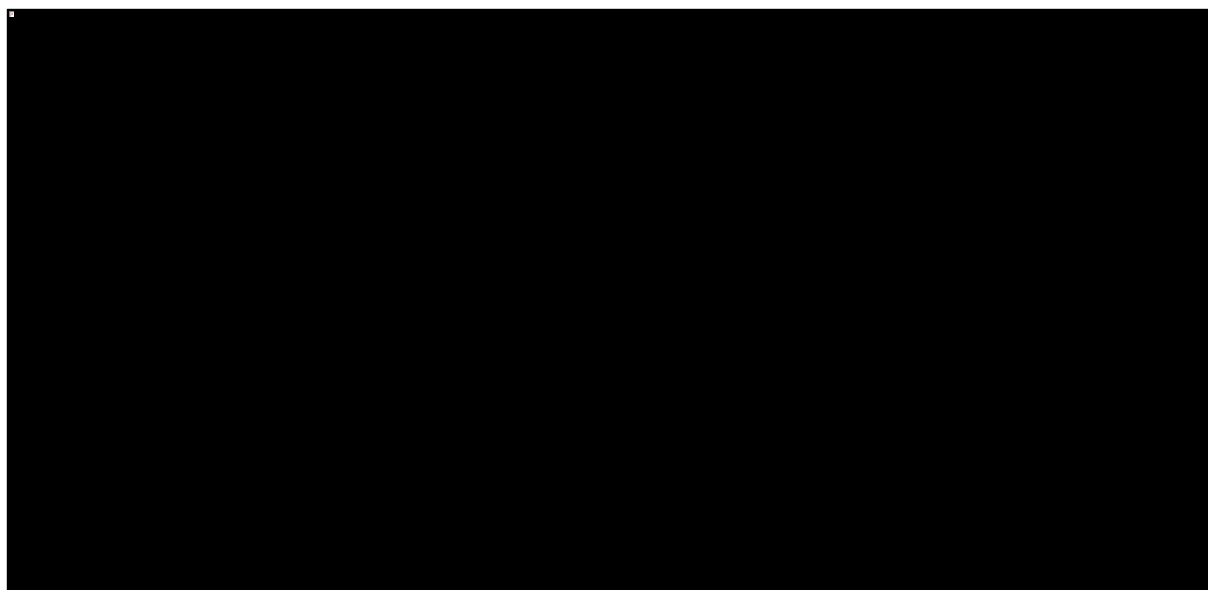
Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

### 19.4.1 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

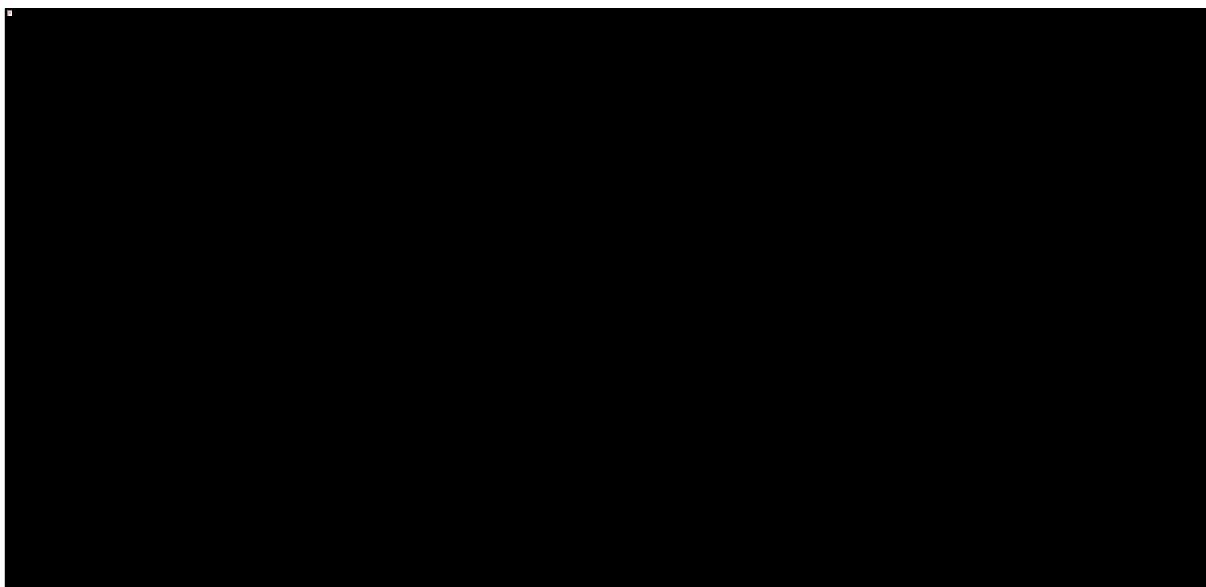
W horyzoncie badania klinicznego, wszystkie testowane krzywe zapewniały dobre dopasowanie do danych obserwacyjnych, a najniższe wartości AIC i BIC uzyskano dla modeli: Weibulla, Gompertza i logistycznego.

Wykres 26. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUT-COME: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.





Wykres 27. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

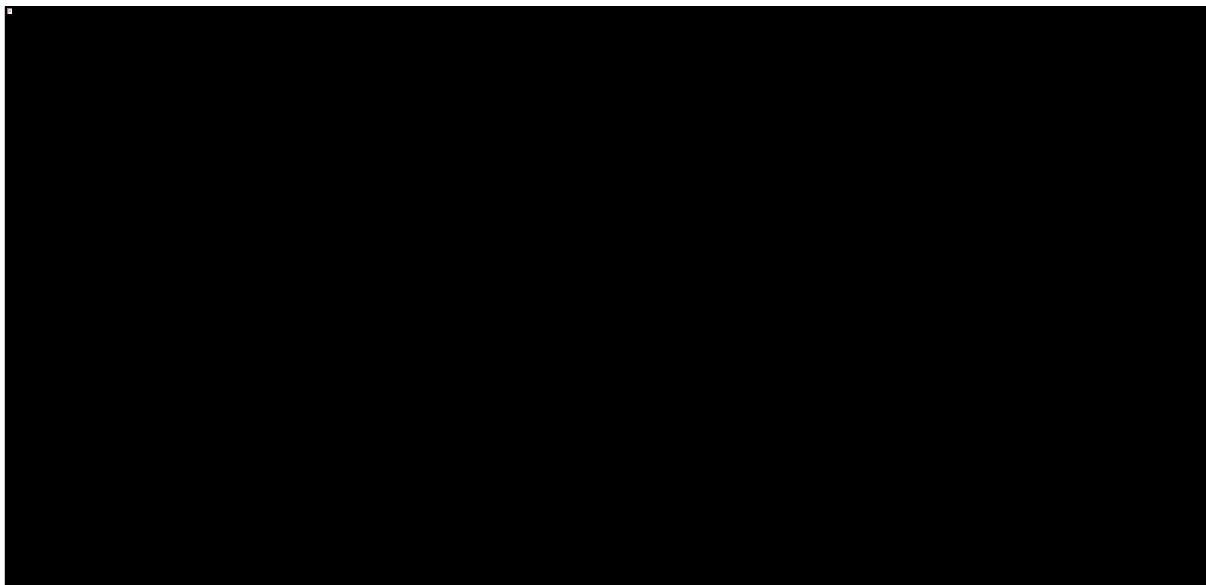


W horyzoncie długookresowym różnice w projekcjach modelu zaznaczają się wyraźniej: funkcje Gomperta i gamma przewidują niemal 100% prawdopodobieństwo zgonu sercowo-naczyniowego po 40 latach, z kolei skumulowane prawdopodobieństwo zgonu CV dla modelu wykładniczego wynosi niepełna 40%. W analizie podstawowej wybrano model Weibulla, jako model o akceptowalnej projekcji długookresowych (zawierającej się pomiędzy skrajnymi modelami) oraz o najniższej wartości kryterium AIC i BIC.

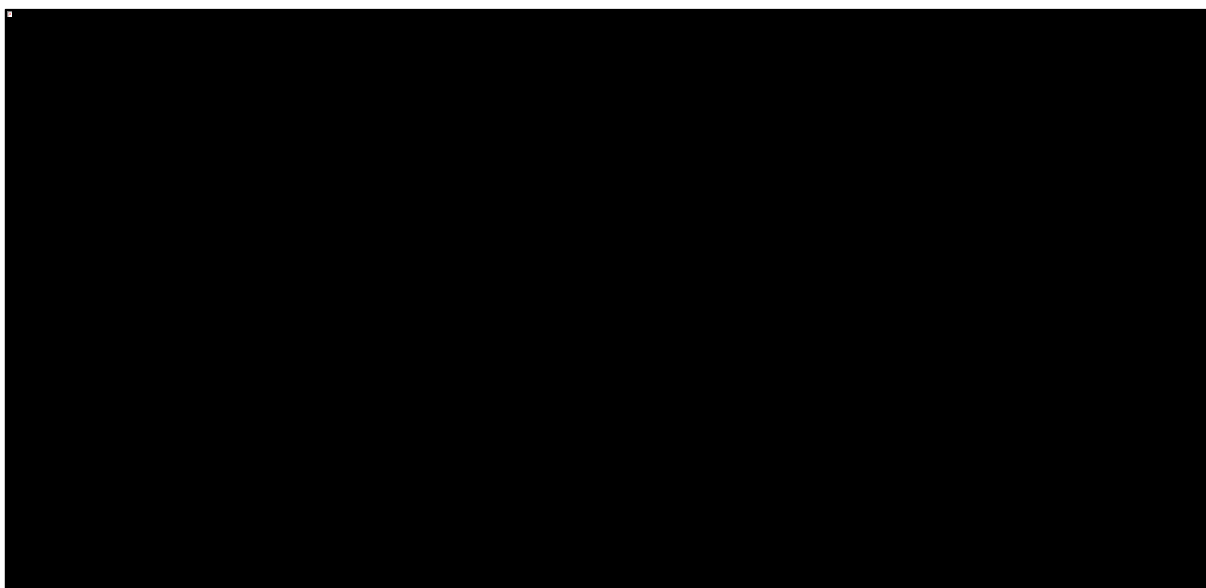
#### 19.4.2 Zawał serca niezakończony zgonem

W horyzoncie badania *EMPA-REG OUTCOME*, wszystkie krzywe parametryczne zapewniały dobre dopasowanie do danych obserwacyjnych, a wartości kryterium informacyjnego AIC różniły się minimalnie między testowanymi alternatywami.

Wykres 28. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUT-COME: zawał serca niezakończony zgonem (MI).



Wykres 29. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia zawału serca niezakończonego zgonem (MI).



Do analizy wybrano funkcję wykładniczą jako model o najniższych wartościach AIC i BIC spośród testowanych alternatyw parametrycznych. Funkcje: log-normalna i Gompertza miały podobną wartość AIC lecz wyższą BIC niż model wykładniczy, ponadto dostarczały skrajnie maksymalnych projekcji skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia bez zdarzenia, wynoszącego ok. 80% po 40 latach. Mniejsza złożoność rozkładu wykładniczego (tylko 1 parametr, przy 2-3 parametrach dla pozostałych rozkładów)

Jardiance® (empagliflozyna)

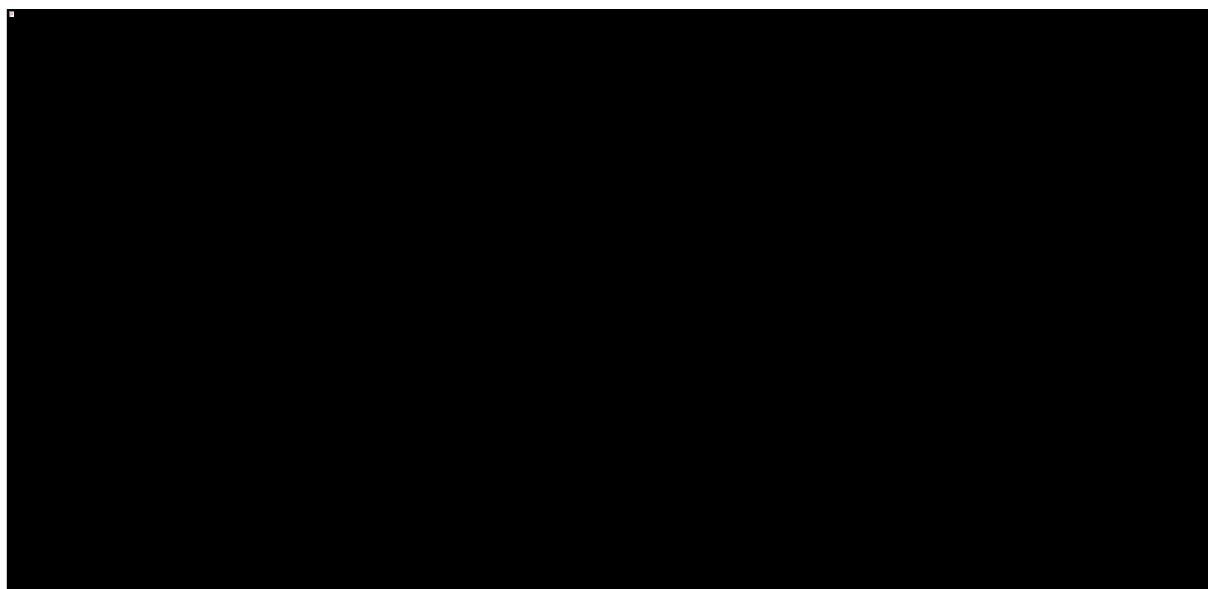
w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

przy nie gorszej jakości dopasowania do danych stanowiła dodatkowy argument za wyborem modelu wykładniczego do analizy podstawowej.

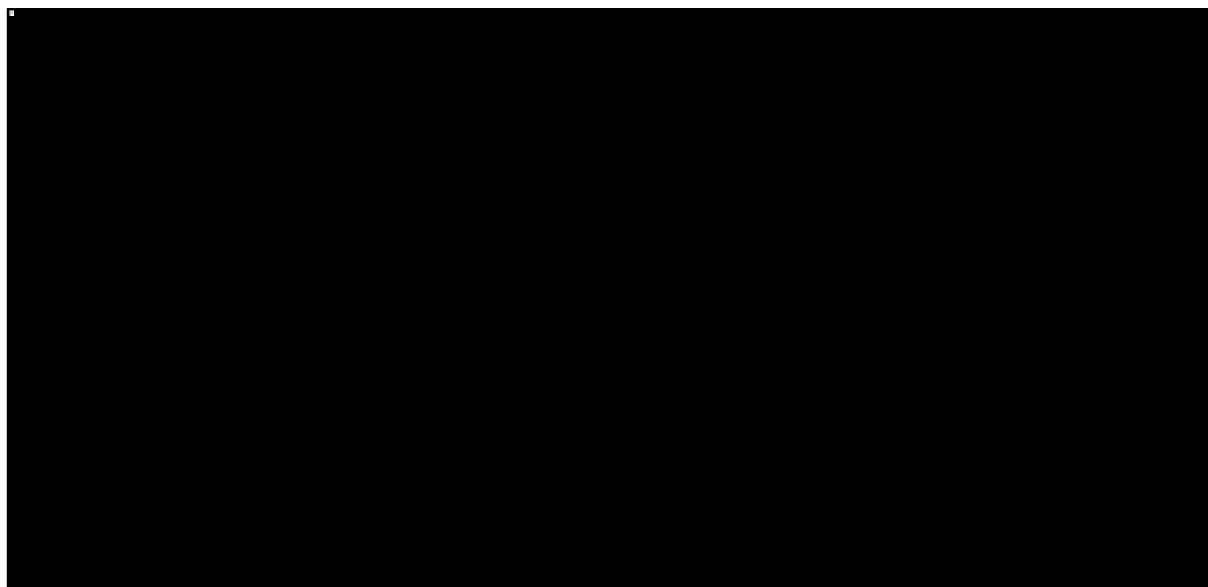
### 19.4.3 Udar mózgu niezakończony zgonem

Wszystkie testowane krzywe oprócz funkcji gamma, w przypadku której nie osiągnięto zbieżności w procedurze dopasowania krzywych, zapewniały dobrą jakość dopasowania do danych obserwacyjnych, a różnice między modelami – zarówno w formalnej ocenie kryteriów informacyjnych, jak i ocenie wizualnej, były niewielkie.

Wykres 30. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: udar mózgu niezakończony zgonem.



Wykres 31. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia udaru mózgu niezakończonych zgonem.

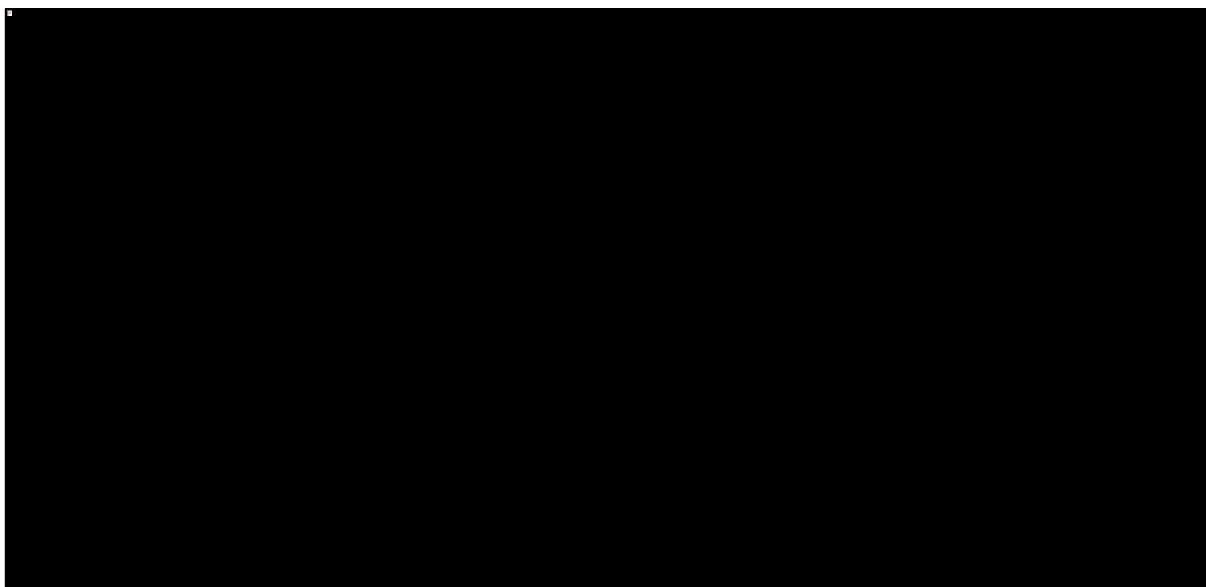


W długim horyzoncie czasowym dopasowane krzywe rozchodzą się umiarkowanie, przy czym długookresowe projekcje modeli Gompertza i log-normalnego (>80% chorych bez zdarzenia po 40 latach) uznano za mało realistyczne. Pozostałe krzywe (Weibulla, wykładnicza i log-logistyczna) nie różniły się znacząco zarówno w ocenie statystycznej (AIC / BIC) jak i wizualnej, a jako podstawowy wybrano model pośredni spośród nich, tj. Weibulla.

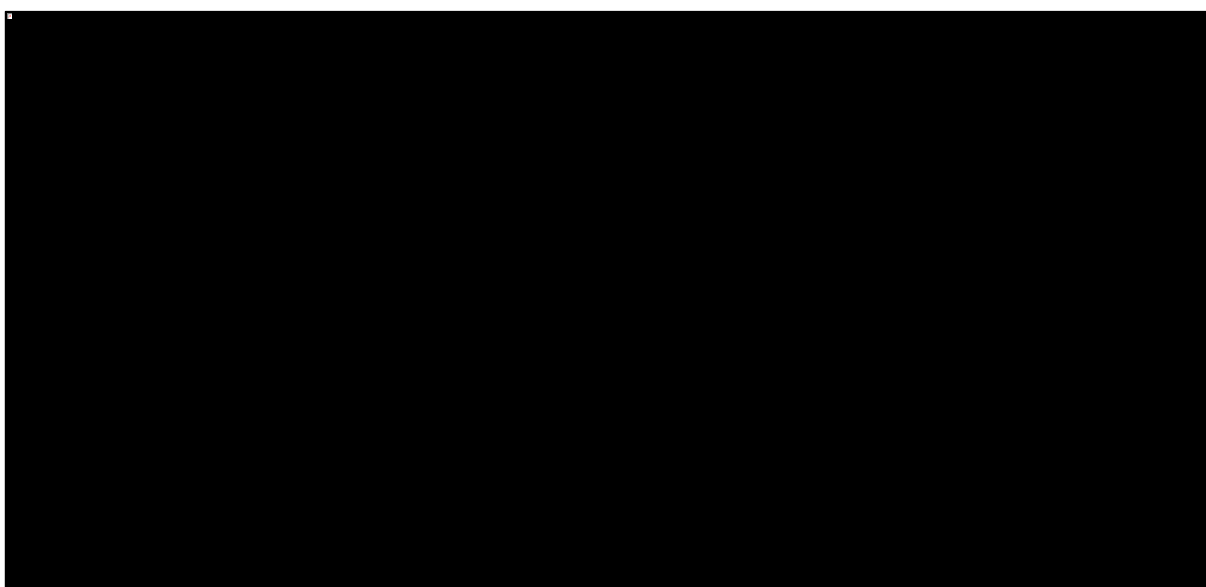
#### 19.4.4 Hospitalizacja z powodu niewydolności serca

W horyzoncie badania klinicznego, wszystkie testowane krzywe charakteryzowały się dobrym dopasowaniem do danych empirycznych z *EMPA-REG OUTCOME*, choć żaden z modeli nie uchwycił dość gwałtownego spadku krzywej Kaplana-Meiera w końcowym okresie obserwacji.

Wykres 32. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUT-COME: hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HF).



Wykres 33. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF).



Rozrzut długookresowych projekcji przeżycia bez zdarzenia dla poszczególnych krzywych był znaczący – model Gompertza przewiduje prawie 90% ryzyko niewydolności serca po 40 latach, podczas gdy model log-normalny – zaledwie ok. 20%. Projekcje modeli: Weibulla, wykładniczego, gamma i log-logistycznego były względnie zbliżone, a najlepszą jakość dopasowania uzyskano dla modelu wykładniczego, a w dalszej kolejności: Weibulla i log-logistycznego. Do analizy podstawowej wybrano model Weibulla jako

Jardiance® (empagliflozyna)

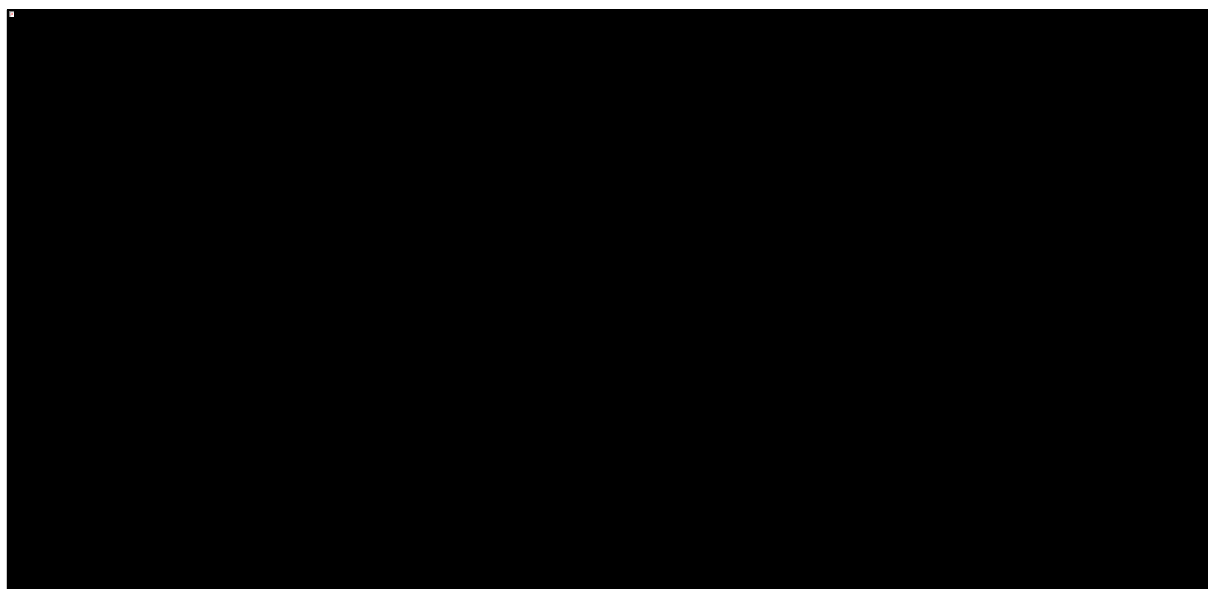
w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

bardziej konserwatywny z punktu widzenia skuteczności empagliflozyny (dodanie EMPA do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego zmniejszało ryzyko wystąpienia niewydolności serca, w związku z czym modelem bardziej konserwatywnym jest ten o niższej projektowanej częstości zdarzeń).

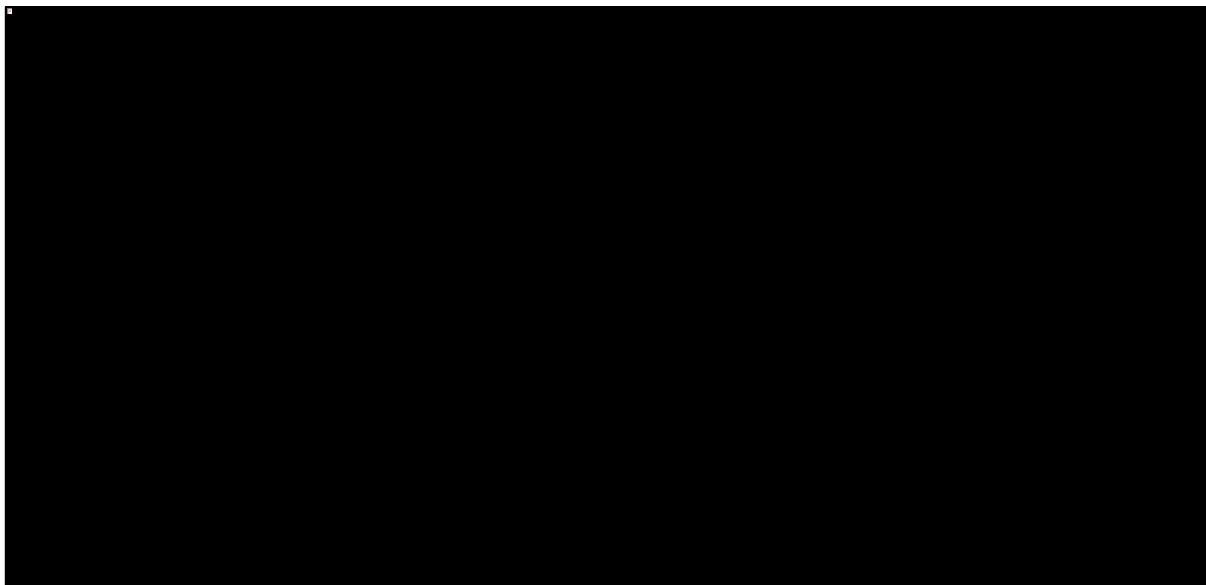
#### 19.4.5 Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej

W horyzoncie badania klinicznego, testowane krzywe zapewniały porównywalne dopasowanie do danych obserwacyjnych, a wartości kryterium AIC były niemal identyczne dla wszystkich modeli.

Wykres 34. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUT-COME: hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (UA).



Wykres 35. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (UA).

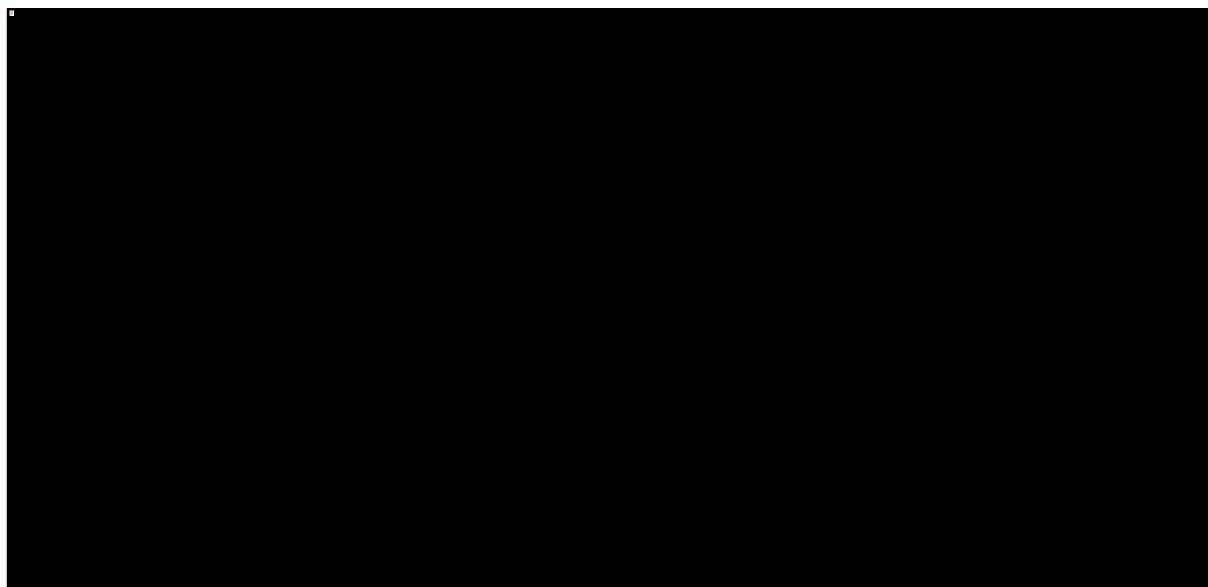


Niska częstość występowania zdarzenia (ok. 1%/rok) skutkowała stosunkowo niewielkim rozrzutem długookresowych projekcji poszczególnych krzywych. Do analizy podstawowej wybrano model o najmniejszej złożoności, preferowany na podstawie kryterium informacyjnego BIC, tj. wykładniczy.

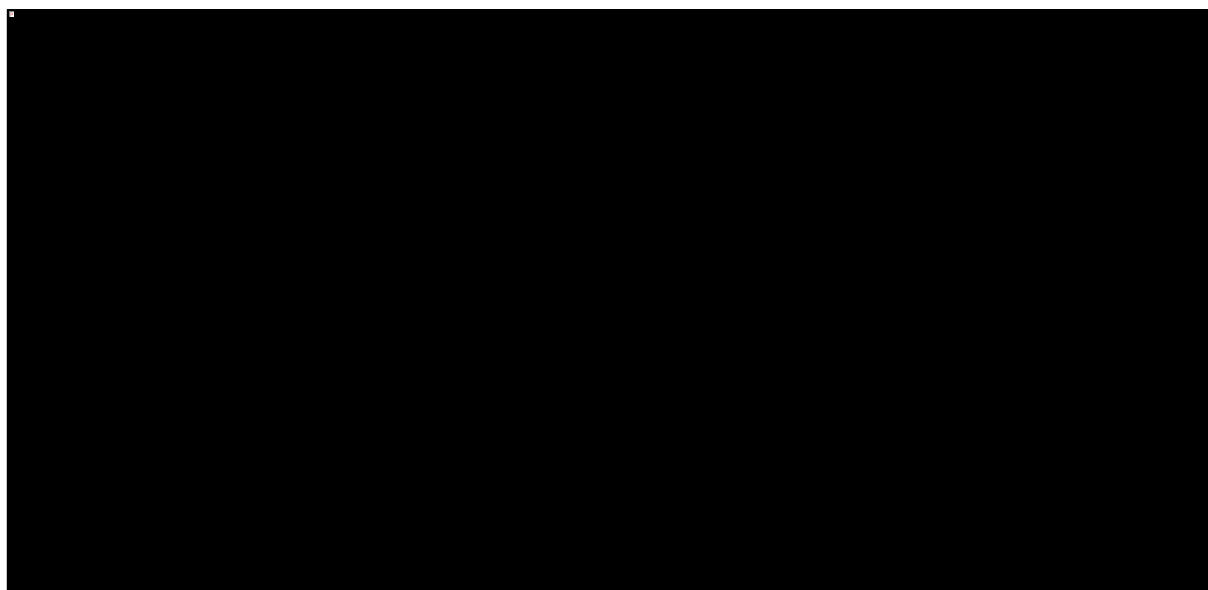
#### 19.4.6 Rewaskularyzacja mięśnia sercowego

W horyzoncie badania klinicznego, wszystkie testowane krzywe zapewniały akceptowalne dopasowanie do danych obserwacyjnych, a najniższe wartości BIC uzyskano dla modeli: Weibulla, Gompertza i log-logistycznego.

Wykres 36. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUT-COME: rewaskularyzacja.



Wykres 37. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia rewaskularyzacji.



Rozrzut długookresowych projekcji przeżycia bez zdarzenia dla poszczególnych krzywych był bardzo duży – przewidywane skumulowane częstości rewaskularyzacji w horyzoncie 40-letnim wynosiły od niespełna 20% (model gamma) do >80% (model Gompertza). Model wykładniczy wybrano do analizy podstawowej w oparciu o kryterium BIC oraz małą złożoność modelu.

Jardiance® (empagliflozyna)

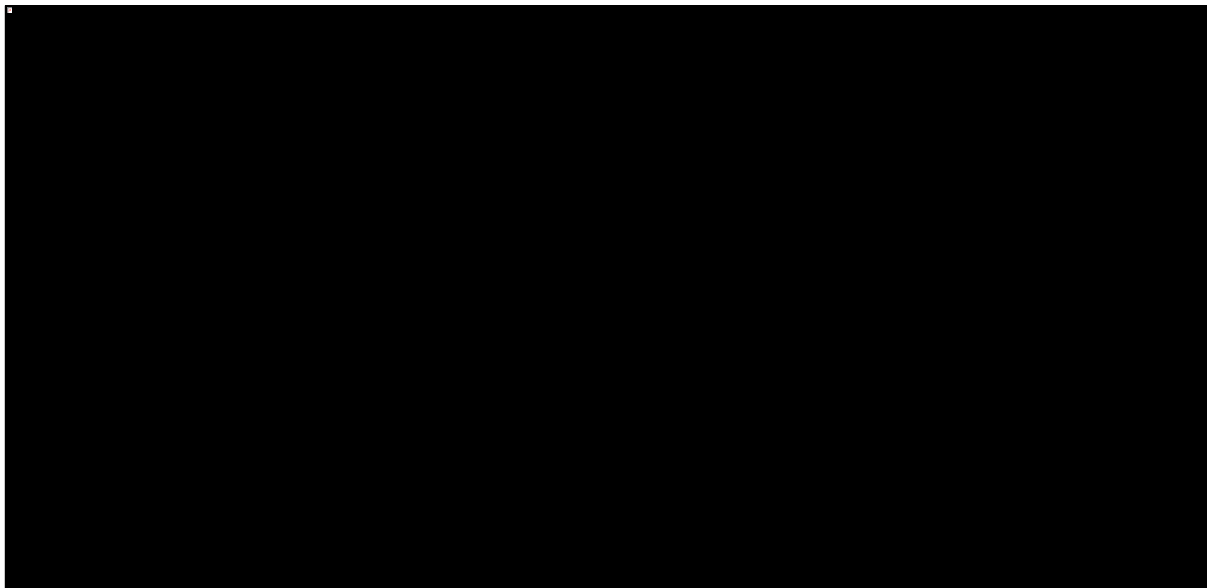
w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



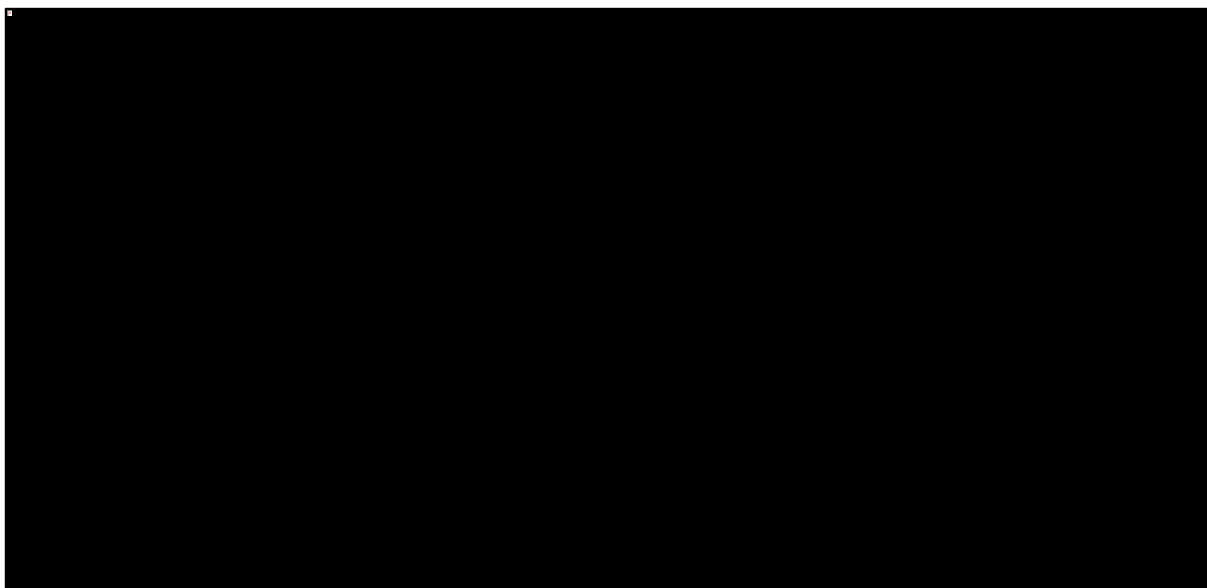
### 19.4.7 Przemijający napad niedokrwienny mózgu (TIA)

W horyzoncie badania klinicznego, wszystkie testowane krzywe zapewniały dobre dopasowanie do danych empirycznych z badania klinicznego, przy czym obserwowana liczba zdarzeń była bardzo niska.

Wykres 38. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUT-COME: przemijający napad niedokrwienny (TIA).



Wykres 39. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia przemijającego napadu niedokrwiennego (TIA).

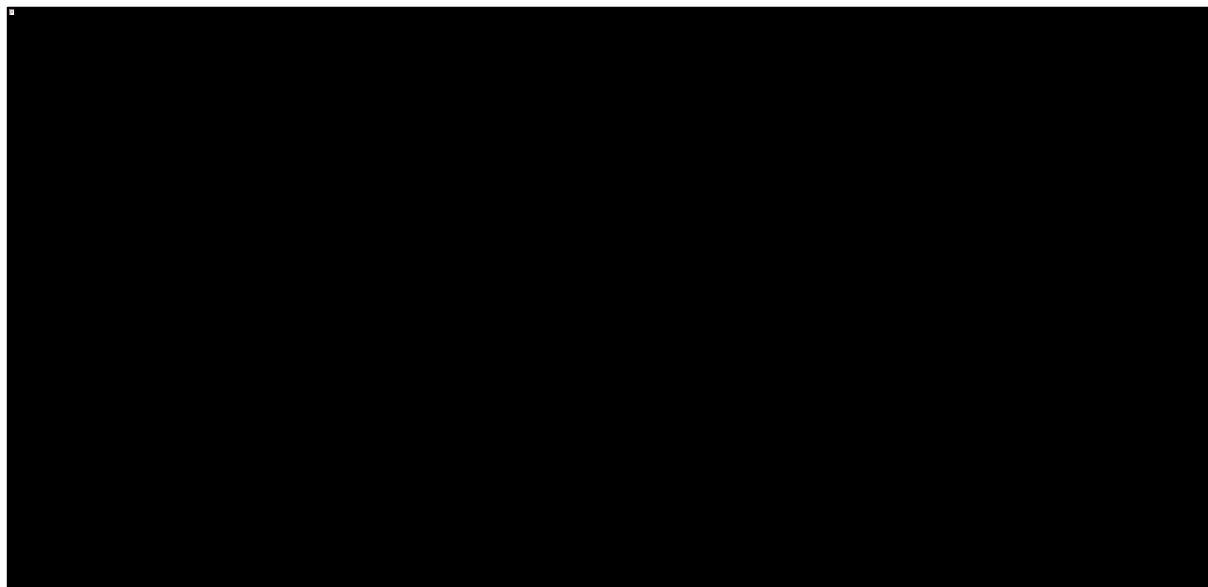


W konsekwencji niskiej częstości TIA, również bezwzględne różnice w projektowanej częstości długookresowej zdarzenia nie są znaczące. W analizie uwzględniono model wykładniczy, gdyż – oprócz najmniejszej złożoności (liczby parametrów) – charakteryzował się najniższymi wartościami AIC i BIC (tj. najlepszym dopasowaniem do danych) spośród testowanych alternatyw.

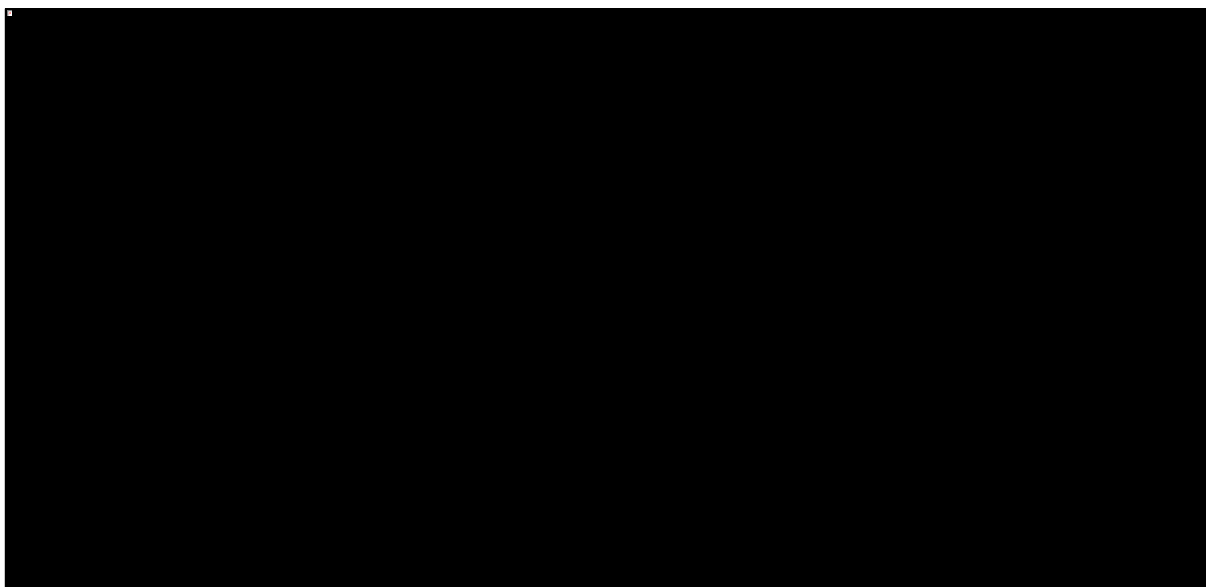
### 19.4.8 Uszkodzenie nerek

W horyzoncie badania klinicznego, wszystkie testowane krzywe zapewniały dobre dopasowanie do danych obserwacyjnych. Funkcja Gompertza charakteryzowała się szybszym spadkiem niż pozostałe krzywe.

Wykres 40. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: uszkodzenie nerek.



Wykres 41. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia uszkodzenia nerek.



Spadek obserwowany w końcowej części krzywej Kaplana-Meiera odzwierciedlił się w kształcie krzywych z rosnącym w czasie hazardem (Gompertza, gamma i Weibulla). Długookresowe projekcje wskazujące na >50% ryzyko uszkodzenia nerek uznano za mało realistyczne z klinicznego punktu widzenia. Pozostałe modele (wykładniczy i log-normalny) były bardzo zbliżone, a w analizie podstawowej uwzględniono – pomimo wyższych wartości AIC i BIC – mniej złożony model wykładniczy. Należy podkreślić, że dodanie EMPA do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego zmniejszyło ryzyko wystąpienia uszkodzenia nerek, w związku z czym wykorzystanie krzywej o powolnym spadku (tj. niskiej projektowanej częstości zdarzeń) jest konserwatywne z punktu widzenia skuteczności empagliflozyny.

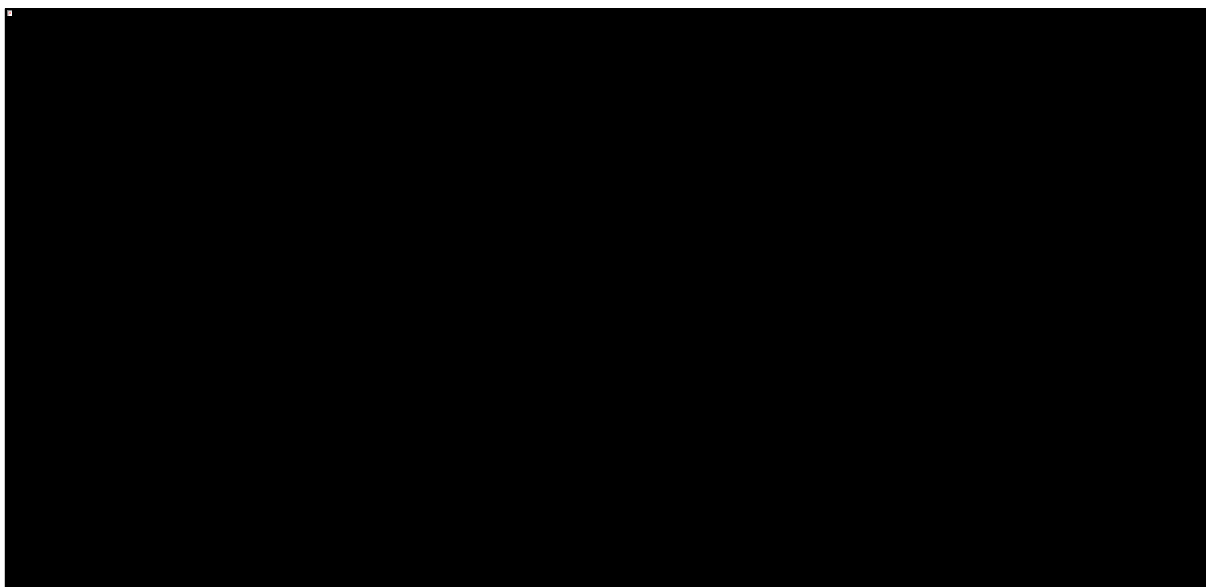
#### 19.4.9 Rozwinięcie makroalbuminurii

Wszystkie testowane krzywe zapewniały dobre dopasowanie do danych obserwacyjnych, jedynie w przypadku modelu log-normalnego obserwuje się lekkie niedoszacowanie ryzyka wystąpienia zdarzenia pod koniec obserwacji.

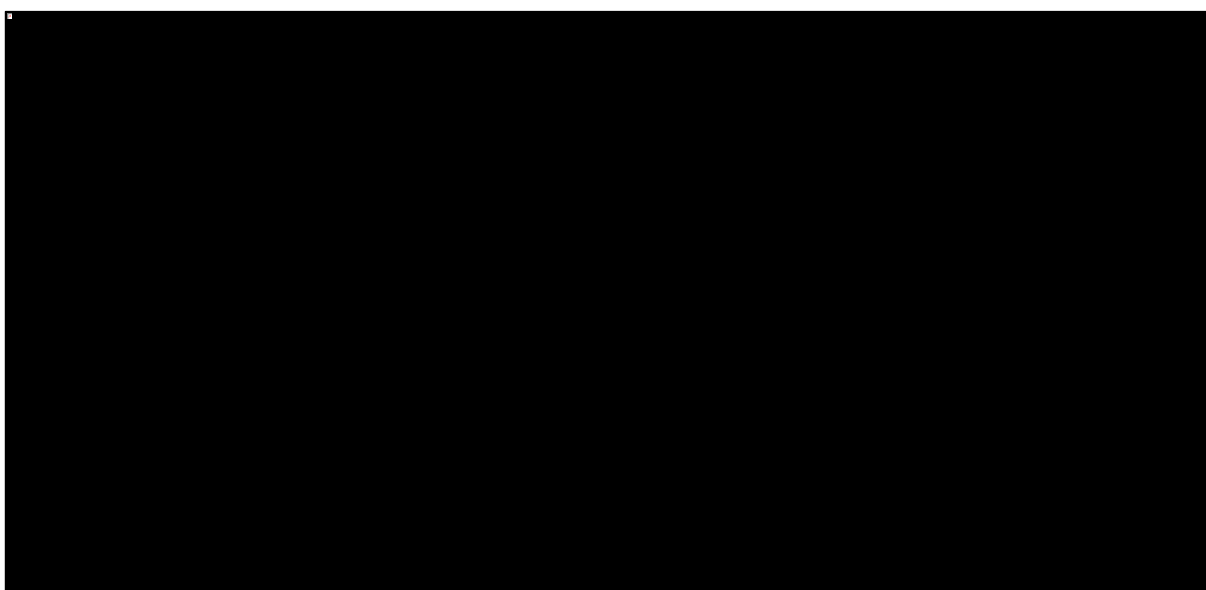
Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykres 42. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUT-COME: rozwinięcie makroalbuminurii.



Wykres 43. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia makroalbuminurii.



W analizie uwzględniono krzywą Gompertza, co jest uzasadnione zarówno najlepszym dopasowaniem do danych obserwacyjnych (wartości AIC i BIC znacząco niższe w porównaniu z innymi modelami) jak i faktem, że projekcje częstości makroalbuminurii dla modelu Gompertza zawierały się pomiędzy skrajnymi oszacowaniami innych modeli.

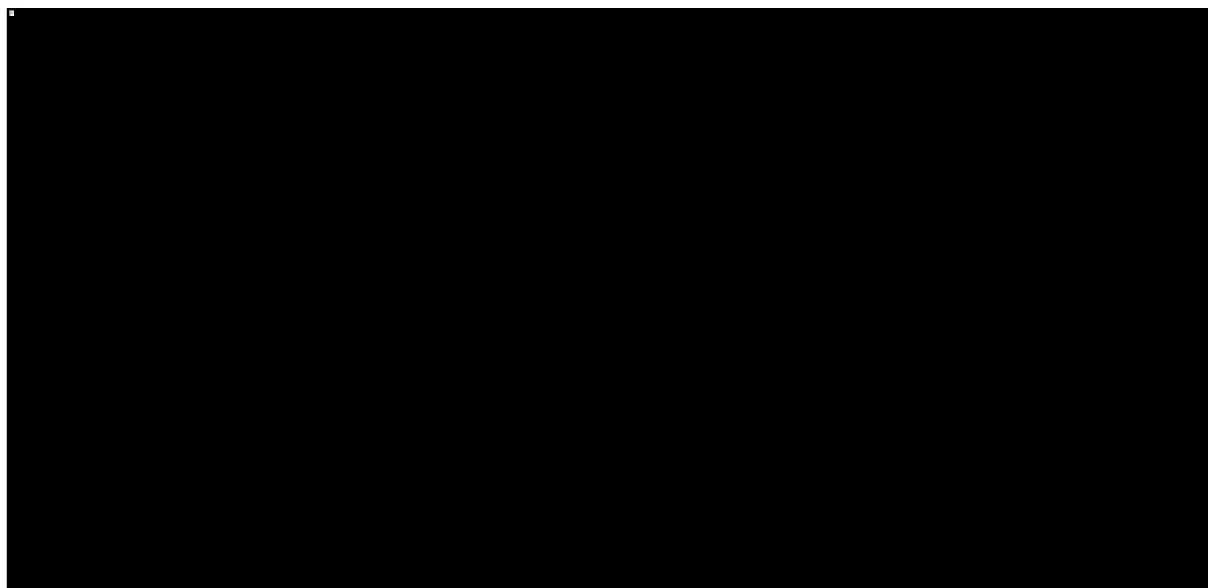
Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

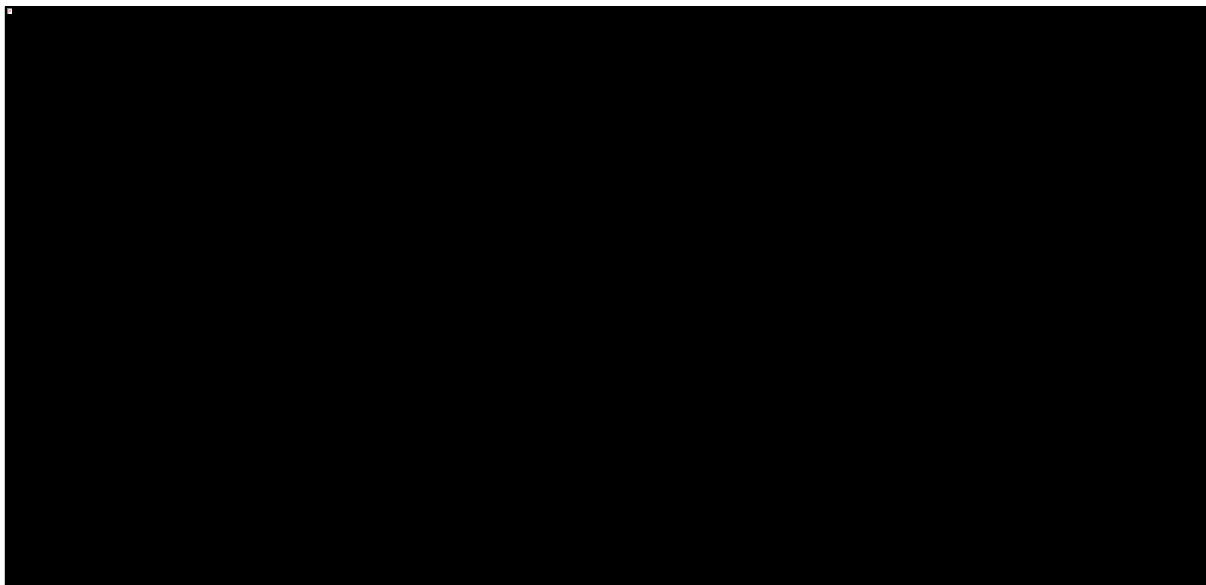
### 19.4.10 Niewydolność nerek (konieczność rozpoczęcia terapii nerkozastępczej)

W horyzoncie badania *EMPA-REG OUTCOME*, testowane krzywe zapewniały dobre dopasowanie do danych obserwacyjnych. Wartości AIC były bardzo zbliżone dla wszystkich modeli, natomiast wartość bayesowskiego kryterium informacyjnego była najbardziej korzystna dla modelu wykładniczego.

Wykres 44. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania *EMPA-REG OUTCOME*: niewydolność nerek (konieczność rozpoczęcia terapii nerkozastępczej).



Wykres 45. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia niewydolności nerek (konieczności rozpoczęcia terapii nerkozastępczej).



Ze względu na bardzo niską liczbę obserwowanych zdarzeń w badaniu klinicznym, w celu uniknięcia nadmiernego dopasowania (*overfitting*) wybrano model o najmniejszej liczbie parametrów (wykładniczy). Za wyborem modelu wykładniczego przemawiają także najniższe wartości kryteriów informacyjnych AIC i BIC (zob. Tabela 62).

## 19.5 Współczynniki regresji parametrycznych modeli ryzyka zdarzeń klinicznych

Tabela 63. Współczynniki regresji parametrycznych modeli ryzyka zdarzeń klinicznych (analiza podstawowa).

Zmienna zależna modelu	Rodzaj zdarzenia klinicznego; typ rozkładu dla czasu wystąpienia zdarzenia									
	MI niezakończony zgonem Wykładniczy	Udar niezakończony zgonem Weibull	UA Wykładniczy	HF Weibull	TIA Wykładniczy	Rev Wykładniczy	CV Weibull	Malbum Gompertz	RI Wykładniczy	RF Wykładniczy
Parametr kształtu <i>Shape</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Parametr skali <i>Log (scale)</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wskaźniki klin.-de- mogr.	■		■	■		■				
		■		■		■		■		
						■		■		
		■	■	■	■	■	■	■		
Historia zdarzeń CV	■		■	■		■				
	■		■			■				
Czynność nerek	■		■	■		■	■	■	■	■
	■		■	■		■	■	■	■	■
Region	■	■	■	■	■	■		■	■	

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Zmienna zależna modelu	Rodzaj zdarzenia klinicznego; typ rozkładu dla czasu wystąpienia zdarzenia									
	MI niezakończony zgonem Wykładniczy	Udar niezakończony zgonem Weibull	UA Wykładniczy	HF Weibull	TIA Wykładniczy	Rev Wykładniczy	CV Weibull	Malbum Gompertz	RI Wykładniczy	RF Wykładniczy
	■	■	■	■	■	■		■		
	■	■	■	■	■	■		■		
	■	■	■	■	■	■		■		
Terapia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■		■	■			■
					■		■			
	■			■		■				
	■	■				■				■
Zdarzenia		■					■			
			■							
		■		■			■	■		
				■			■	■		■

MI: Zawał serca;

UA: Niestabilna dławica piersiowa;

CABG: Pomostowanie aortalno-wieńcowe;

HF: Niewydolność serca;

TIA: Przemijający napad niedokrwienny;

Rev: Rewaskularyzacja mięśnia sercowego;

CV: Zdarzenia sercowo-naczyniowe;

Malbum: Makroalbuminuria;

RI: Uszkodzenie nerek;

RF: Niewydolność nerek;

MCAD: Wielonaczyniowa choroba wieńcowa;

SVCAD: Jednonaczyniowa choroba wieńcowa;

PAD: Choroba tętnic obwodowych

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



Tabela 64. Współczynniki regresji dla terapii empagliflozyną w scenariuszach testowanych w ramach AW.

Zmienna niezależna modelu	Analiza	Rodzaj zdarzenia klinicznego										
		MI niezakończony zgonem	Udar niezakończony zgonem	UA	HF	TIA	Rev	CV	Malbum	RI	RF	
	Podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	AW1: minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	AW2: maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	AW3: minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikro-naczyniowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Terapia	AW4: maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikro-naczyniowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	AW5: skuteczność EMPA z uwzględnieniem punktów istotnych statystycznie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	AW6: wyniki kliniczne dla populacji nieleczzonej insuliną (Wariant 1)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	AW7: wyniki kliniczne dla populacji nieleczzonej insuliną (Wariant 2)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

## 19.6 Macierze kowariancji współczynników regresji w modelach czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych (PSA)

Tabela 65. Macierz kowariancji współczynników regresji; zawał serca niezakończony zgonem.

	Empa	Afryka	Azja	Europa	Ameryka łac.	Wiek	eGFR <60	eGFR 60- 90	BCV2	BCV4	BCV6	CHF	UA	Log (scale)
Empa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Afryka	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Azja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Europa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ameryka łac.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
eGFR <60	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
eGFR 60-90	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CHF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
UA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log (scale)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 66. Macierz kowariancji współczynników regresji; udar mózgu niezakończony zgonem.

	Empa	Afryka	Azja	Europa	Ameryka łac.	Wiek	BMI≥30	BCV1	MI	CHF	TIA	Malbum	Log (scale)	Log (shape)
Empa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Afryka	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Azja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Europa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ameryka łac.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BMI≥30	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MI	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CHF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TIA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Malbum	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log (scale)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log (shape)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 67. Macierz kowariancji współczynników regresji; hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (UA).

	Empa	Afryka	Azja	Europa	Ameryka łac.	eGFR <60	eGFR 60- 90	BCV1	BCV2	BCV4	BCV6	MI	CR	Log (scale)
Empa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Afryka	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Azja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

	Empa	Afryka	Azja	Europa	Ameryka Łąc.	eGFR <60	eGFR 60- 90	BCV1	BCV2	BCV4	BCV6	MI	CR	Log (scale)
Europa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ameryka Łąc.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
eGFR <60	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
eGFR 60-90	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MI	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log (scale)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 68. Macierz kowariancji współczynników regresji; hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HF).

	Empa	Afryka	Azja	Europa	Ameryka Łąc.	Wiek	BMI≥30	eGFR <60	eGFR 60-90	BCV2	BCV3	BCV6	MI	UA	Malbum	Uszk. nerek	Log (scale)	Log (shape)
Empa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Afryka	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Azja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Europa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ameryka Łąc.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BMI≥30	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

	Empa	Afryka	Azja	Europa	Ameryka łac.	Wiek	BMI≥30	eGFR <60	eGFR 60-90	BCV2	BCV3	BCV6	MI	UA	Malbum	Uszk. nerek	Log (scale)	Log (shape)
eGFR <60	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
eGFR 60-90	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MI	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
UA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Malbum	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Uszk. nerek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log (scale)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log (shape)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 69. Macierz kowariancji współczynników regresji; przemijający napad niedokrwienny (TIA).

	Empa	Afryka	Azja	Europa	Ameryka łac.	Wiek	BCV1	BCV3	Udar	Log (scale)
Empa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Afryka	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Azja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Europa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ameryka łac.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

	Empa	Afryka	Azja	Europa	Ameryka łac.	Wiek	BCV1	BCV3	Udar	Log (scale)
BCV3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Udar	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log (scale)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 70. Macierz kowariancji współczynników regresji; rewaskularyzacja.

	Empa	Afryka	Azja	Europa	Ameryka łac.	Płeć żeńska	BMI≥30	HbA1c≥8,5	BCV1	BCV3	BCV4	MI	UA	Log (scale)
Empa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Afryka	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Azja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Europa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ameryka łac.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Płeć żeńska	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BMI≥30	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
HbA1c≥8,5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MI	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
UA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log (scale)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 71. Macierz kowariancji współczynników regresji; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

	Empa	BAGE	Płeć żeńska	eGFR <60	eGFR 60-90	BCV1	BCV2	BCV3	BCV6	MI	Udar	CHF	TIA	Malbum	Uszk. nerek	Log (scale)	Log (shape)
Empa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BAGE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Płeć żeńska	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
eGFR <60	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
eGFR 60-90	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MI	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Udar	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CHF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TIA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Malbum	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Uszk. nerek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log (scale)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log (shape)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 72. Macierz kowariancji współczynników regresji; makroalbuminuria.

	Empa	Afryka	Azja	Europa	Ameryka łac.	Płeć żeńska	HbA1c≥8,5	eGFR <60	eGFR 60-90	BCV1	BCV3	BCV6	Uszk. nerek	rate	log(level)
Empa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Afryka	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Azja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Europa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ameryka Łac.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Płeć żeńska	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
HbA1c≥8,5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
eGFR <60	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
eGFR 60-90	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Uszk. nerek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
rate	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log(level)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 73. Macierz kowariancji współczynników regresji; uszkodzenie nerek.

	Empa	BMI≥30	eGFR <60	eGFR 60-90	Afryka	BCV6	Malbum	Log (scale)
Empa	■	■	■	■	■	■	■	■
BMI≥30	■	■	■	■	■	■	■	■

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



	Empa	BMI≥30	eGFR <60	eGFR 60-90	Afryka	BCV6	Malbum	Log (scale)
eGFR <60	■	■	■	■	■	■	■	■
eGFR 60-90	■	■	■	■	■	■	■	■
Afryka	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV6	■	■	■	■	■	■	■	■
Malbum	■	■	■	■	■	■	■	■
Log (scale)	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 74. Macierz kowariancji współczynników regresji; niewydolność nerek (konieczność rozpoczęcia terapii nerkozastępczej).

	Empa	eGFR <60	eGFR 60-90	BCV6	MI	CHF	Uszk. nerek	Log (scale)
Empa	■	■	■	■	■	■	■	■
eGFR <60	■	■	■	■	■	■	■	■
eGFR 60-90	■	■	■	■	■	■	■	■
BCV6	■	■	■	■	■	■	■	■
MI	■	■	■	■	■	■	■	■
CHF	■	■	■	■	■	■	■	■
Uszk. nerek	■	■	■	■	■	■	■	■
Log (scale)	■	■	■	■	■	■	■	■

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

## 19.7 Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych

Tabela 75. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (GUS CPI 2022).

Rok	Wskaźnik cen przy podstawie rok poprzedni = 100	Wskaźnik inflacji
2006	101,30	1,013
2007	102,10	1,021
2008	103,40	1,034
2009	103,20	1,032
2010	102,90	1,029
2011	104,50	1,045
2012	103,20	1,032
2013	101,80	1,018
2014	100,20	1,002
2015	101,90	1,019
2016	99,20	0,992
2017	101,20	1,012
2018	102,00	1,020
2019	103,20	1,032
2020	104,80	1,048
2021	103,30	1,033

## 19.8 Tablice trwania życia

Tabela 76. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w Polsce w 2019 r. (GUS 2020).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
0	0,003910	0,003660
1	0,000270	0,000210
2	0,000180	0,000140
3	0,000120	0,000100
4	0,000100	0,000080
5	0,000090	0,000080
6	0,000090	0,000080
7	0,000090	0,000090
8	0,000090	0,000090
9	0,000090	0,000090

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
10	0,000090	0,000090
11	0,000100	0,000090
12	0,000110	0,000090
13	0,000130	0,000110
14	0,000180	0,000130
15	0,000250	0,000150
16	0,000350	0,000180
17	0,000470	0,000210
18	0,000600	0,000230
19	0,000700	0,000240
20	0,000770	0,000230
21	0,000820	0,000230
22	0,000860	0,000230
23	0,000900	0,000230
24	0,000950	0,000240
25	0,001000	0,000250
26	0,001040	0,000250
27	0,001090	0,000260
28	0,001150	0,000280
29	0,001230	0,000300
30	0,001320	0,000320
31	0,001420	0,000350
32	0,001520	0,000380
33	0,001610	0,000410
34	0,001700	0,000450
35	0,001790	0,000500
36	0,001890	0,000550
37	0,002010	0,000600
38	0,002140	0,000660
39	0,002290	0,000730
40	0,002470	0,000800
41	0,002680	0,000890
42	0,002930	0,001000
43	0,003210	0,001130

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
44	0,003530	0,001270
45	0,003890	0,001440
46	0,004300	0,001610
47	0,004750	0,001800
48	0,005260	0,002000
49	0,005810	0,002200
50	0,006390	0,002410
51	0,007010	0,002640
52	0,007680	0,002880
53	0,008400	0,003170
54	0,009210	0,003500
55	0,010130	0,003890
56	0,011170	0,004340
57	0,012310	0,004850
58	0,013530	0,005430
59	0,014800	0,006060
60	0,016130	0,006720
61	0,017540	0,007390
62	0,019070	0,008080
63	0,020750	0,008800
64	0,022550	0,009580
65	0,024410	0,010440
66	0,026250	0,011370
67	0,028040	0,012390
68	0,029780	0,013490
69	0,031550	0,014690
70	0,033420	0,016030
71	0,035480	0,017520
72	0,037780	0,019210
73	0,040290	0,021050
74	0,043130	0,023120
75	0,046290	0,025370
76	0,049800	0,027760
77	0,053710	0,030370

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
78	0,058130	0,033380
79	0,063310	0,037100
80	0,069460	0,041860
81	0,076740	0,047940
82	0,085410	0,055640
83	0,095060	0,064630
84	0,105150	0,074410
85	0,115280	0,084530
86	0,125170	0,094710
87	0,135010	0,104970
88	0,145210	0,115630
89	0,156240	0,127110
90	0,168380	0,139620
91	0,182170	0,153860
92	0,196810	0,169070
93	0,212300	0,185280
94	0,228640	0,202470
95	0,245820	0,220650
96	0,263840	0,239790
97	0,282670	0,259880
98	0,302290	0,280880
99	0,322670	0,302760
100	0,343770	0,325460

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

## Spis Tabel

Tabela 1. Obecne warunki finansowe refundacji leku Jardiance® (MZ 21/06/2022).	21
Tabela 2. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Jardiance®.	23
Tabela 3. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	26
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance® w leczeniu cukrzycy typu 2 – PubMed.	27
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance® w leczeniu cukrzycy typu 2 – Embase.	27
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance® w leczeniu cukrzycy typu 2 – Cochrane Library.	28
Tabela 7. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań.	30
Tabela 8. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.	39
Tabela 9. Przykładowy profil początkowy pacjenta z kohorty badania EMPA-REG OUTCOME.	49
Tabela 10. Źródła danych dla kluczowych parametrów modelu ekonomicznego.	51
Tabela 11. Charakterystyki wejściowe populacji docelowej – analiza podstawowa.	52
Tabela 12. Zestawienie wyjściowych oraz zależnych od czasu czynników ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń klinicznych.	57
Tabela 13. Niezależny efekt empagliflozyny w zakresie redukcji ryzyka powikłań cukrzycy.	59
Tabela 14. Parametry rozkładu Gompertza dla umieralności z innych przyczyn.	61
Tabela 15. Strategia wyszukiwania wtórnych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (Medline przez PubMed).	64
Tabela 16. Wyniki wyszukiwania wtórnych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (Medline przez PubMed).	67
Tabela 17. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej.	73
Tabela 18. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie wrażliwości (warianty minimalnej i maksymalnej utraty użyteczności).	74
Tabela 19. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie wrażliwości (zestaw użyteczności na podstawie Beaudet 2014).	75
Tabela 20. Wyliczenie użyteczności stanu wyjściowego w analizie wrażliwości na podstawie danych z badania Golicki 2015.	75
Tabela 21. Koszt jednostkowy Jardiance®, 28 tabl. a 10 mg przyjęty w analizie.	77
Tabela 22. Dzienny koszt terapii empagliflozyną z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS).	78
Tabela 23. Dzienny koszt leczenia hipoglikemizującego w wariantach AW; EMPA vs STD.	79

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 24. Koszty powikłań uwzględnione w modelu – analiza podstawowa. ....	81
Tabela 25. Koszty powikłań uwzględnione w modelu – analiza wrażliwości.....	81
Tabela 26. Długookresowy (>1 rok po wystąpieniu epizodu) koszt leczenia powikłań cukrzycy typu 2 – analiza wrażliwości.....	82
Tabela 27. Podsumowanie założeń modelu ekonomicznego. ....	83
Tabela 28. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa. ....	84
Tabela 29. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.....	87
Tabela 30. Lista wariantów deterministycznej analizy wrażliwości. ....	90
Tabela 31. Jednokierunkowa analiza wrażliwości – testowane założenia.....	90
Tabela 32. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA). ....	98
Tabela 33. Wyniki walidacji modelu ekonomicznego. ....	103
Tabela 34. Badania RCT w populacji chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym...	105
Tabela 35. Walidacja zewnętrzna modelu w oparciu o wyniki badań RCT przeprowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną (chorzy na cukrzycę typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową). ....	106
Tabela 36. Badania długookresowe w populacji chorych na cukrzycę typu 2 z obecnością lub bez obecności choroby sercowo-naczyniowej vs <i>EMPA-REG OUTCOME</i> . ....	107
Tabela 37. Walidacja zewnętrzna modelu w oparciu o wyniki badań długookresowych przeprowadzonych w szerokiej populacji chorych na cukrzycę typu 2.....	108
Tabela 38. Zestawienie kosztów: EMPA+STD vs STD, analiza z uwzględnieniem RSS. ....	110
Tabela 39. Zestawienie kosztów: EMPA+STD vs STD, analiza bez uwzględnienia RSS.....	111
Tabela 40. Zestawienie wyników zdrowotnych – średnie przeżycie całkowite i skorygowane o jakość; EMPA+STD vs STD. ....	112
Tabela 41. Zestawienie wyników zdrowotnych: częstość zdarzeń klinicznych na 100 pacjento-lat; EMPA+STD vs STD.....	114
Tabela 42. Zestawienie wyników zdrowotnych: odsetek pacjentów ze zdarzeniem klinicznym w horyzoncie dożywotnym; EMPA+STD vs STD. ....	115
Tabela 43 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA): EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	117
Tabela 44 Wyniki analizy kosztów-efektywności (CEA): EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS. ....	119
Tabela 45. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA): EMPA+STD vs STD; analiza dodatkowa, bez uwzględnienia RSS.....	119
Tabela 46 Wyniki analizy kosztów-efektywności (CEA): EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS. ....	121

Tabela 47. Wyniki analizy progowej dla opakowania Jardiance® 28 tab. a 10 mg w analizie kosztów-użyteczności (CUA) – analiza podstawowa. ....	122
Tabela 48. Wyniki analizy progowej dla opakowania Jardiance® 28 tab. a 10 mg w analizie kosztów-efektywności (CEA) – analiza podstawowa. ....	123
Tabela 49. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS. ....	125
Tabela 50. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS. ....	126
Tabela 51. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS. ....	132
Tabela 52. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS. ....	133
Tabela 53. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS. ....	137
Tabela 54. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS. ....	140
Tabela 55. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS. ....	143
Tabela 56. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS. ....	145
Tabela 57. Wkład autorów w opracowanie raportu. ....	153
Tabela 58. Definicje punktów końcowych w <i>badaniu EMPA-REG OUTCOME</i> . ....	153
Tabela 59. Publikacje włączone do metaanalizy sieciowej, przedstawionej w raporcie HTA <i>NICE 2015</i> . ....	156
Tabela 60. Publikacje wykorzystane do CMA, przedstawionej w raporcie HTA <i>PBAC 2014</i> . ....	161
Tabela 61. Publikacje wykorzystane do CMA, przedstawionej w raporcie HTA <i>PBAC 2014</i> . ....	163
Tabela 62. Jakość dopasowania (AIC i BIC) testowanych modeli parametrycznych czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych w <i>EMPA-REG OUTCOME</i> . ....	167
Tabela 63. Współczynniki regresji parametrycznych modeli ryzyka zdarzeń klinicznych (analiza podstawowa). ....	183
Tabela 64. Współczynniki regresji dla terapii empagliflozyną w scenariuszach testowanych w ramach AW. ....	185
Tabela 65. Macierz kowariancji współczynników regresji; zawał serca niezakończony zgonem. ....	186
Tabela 66. Macierz kowariancji współczynników regresji; udar mózgu niezakończony zgonem. ....	187
Tabela 67. Macierz kowariancji współczynników regresji; hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (UA). ....	187
Tabela 68. Macierz kowariancji współczynników regresji; hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HF). ....	188
Tabela 69. Macierz kowariancji współczynników regresji; przemijający napad niedokrwienności (TIA). ....	189
Tabela 70. Macierz kowariancji współczynników regresji; rewaskularyzacja. ....	190
Tabela 71. Macierz kowariancji współczynników regresji; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. ....	191
Tabela 72. Macierz kowariancji współczynników regresji; makroalbuminuria. ....	192
Tabela 73. Macierz kowariancji współczynników regresji; uszkodzenie nerek. ....	192
Tabela 74. Macierz kowariancji współczynników regresji; niewydolność nerek (konieczność rozpoczęcia terapii nerkozastępczej). ....	193
Tabela 75. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych ( <i>GUS CPI 2022</i> ). ....	194
Tabela 76. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w Polsce w 2019 r. ( <i>GUS 2020</i> ). ....	194

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance® .....	29
Wykres 2. Schemat modelu ekonomicznego .....	48
Wykres 3. Model Gompertza dla umieralności ogólnej w Polsce .....	61
Wykres 4. Wpływ pandemii COVID-19 na ryzyko zgonu w Polsce .....	62
Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z T2DM .....	65
Wykres 6. Zestawienie wyników zdrowotnych – średnie niedyskontowane przeżycie całkowite i skorygowane o jakość; EMPA+STD vs STD. ....	113
Wykres 7. Zestawienie wyników zdrowotnych – średnie dyskontowane przeżycie całkowite i skorygowane o jakość; EMPA+STD vs STD. ....	113
Wykres 8. Zestawienie wyników zdrowotnych: częstość zdarzeń klinicznych na 100 pacjento-lat; EMPA+STD vs STD .....	114
Wykres 9. Zestawienie wyników zdrowotnych: odsetek pacjentów ze zdarzeniem klinicznym w horyzoncie dożywotnym; EMPA+STD vs STD. ....	116
Wykres 10. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS; PPP+P. ....	118
Wykres 11. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS; PPP .....	118
Wykres 12. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS; PPP+P. ....	120
Wykres 13. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS; PPP .....	121
Wykres 14. Wykres tornado przedstawiający malejące wartości ICUR dla jednokierunkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS. ....	128
Wykres 15. Wykres tornado przedstawiający malejące wartości ICUR dla jednokierunkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS .....	129
Wykres 16. Wykres tornado przedstawiający malejące wartości ICUR dla jednokierunkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS .....	135
Wykres 17. Wykres tornado przedstawiający malejące wartości ICUR dla jednokierunkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS .....	136
Wykres 18. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP+P, z uwzględnieniem RSS. ....	139
Wykres 19. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP+P, z uwzględnieniem RSS. ....	140
Wykres 20. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP, z uwzględnieniem RSS. ....	141

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykres 21. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP, z uwzględnieniem RSS.....	142
Wykres 22. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP+P, bez uwzględnienia RSS. ....	144
Wykres 23. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.....	145
Wykres 24. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP, bez uwzględnienia RSS.....	146
Wykres 25. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP, bez uwzględnienia RSS.....	147
Wykres 26. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. ....	168
Wykres 27. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	169
Wykres 28. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: zawał serca niezakończony zgonem (MI). ....	170
Wykres 29. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia zawału serca niezakończonego zgonem (MI). ....	170
Wykres 30. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: udar mózgu niezakończony zgonem. ....	171
Wykres 31. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia udaru mózgu niezakończonego zgonem. ....	172
Wykres 32. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HF).....	173
Wykres 33. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF). ....	173
Wykres 34. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (UA). ....	174
Wykres 35. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (UA).....	175
Wykres 36. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: rewaskularyzacja.....	176
Wykres 37. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia rewaskularyzacji. ....	176
Wykres 38. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: przemijający napad niedokrwienny (TIA). ....	177
Wykres 39. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia przemijającego napadu niedokrwiennego (TIA). ....	177
Wykres 40. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: uszkodzenie nerek. ....	178
Wykres 41. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia uszkodzenia nerek. ....	179

---

Wykres 42. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: rozwinięcie makroalbuminurii. ....	180
Wykres 43. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia makroalbuminurii. ....	180
Wykres 44. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: niewydolność nerek (konieczność rozpoczęcia terapii nerkozastępczej).....	181
Wykres 45. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia niewydolności nerek (konieczności rozpoczęcia terapii nerkozastępczej). ....	182

## Piśmiennictwo

- Abushanab 2022** Abushanab D, Al-Badriyeh D, Liew D, Ademi Z. First-line Treatment with Empagliflozin and Metformin Combination Versus Standard Care for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease in Qatar. A Cost-Effectiveness Analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(6):100852. doi:10.1016/j.cpcardiol.2021.100852
- Abushanab 2022a** Abushanab D, Liew D, Marquina C, Al-Badriyeh D, Ademi Z. Cost-Effectiveness of Empagliflozin and Metformin Combination Versus Standard Care as First-Line Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 2022;28(1):16-24. doi:10.1016/j.eprac.2021.07.018
- ACCORD 2008** Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group., Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
- ACCORD 2010** ACCORD Study Group., Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1575-85
- ADVANCE 2008** ADVANCE Collaborative Group., Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
- AE 2017** **Jardiance** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Analiza ekonomiczna. Kraków 2017.
- AKL 2022** **Jardiance** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza kliniczna. Kraków 2022.
- Alva 2014** Alva M, Gray A, Mihaylova B, Clarke P. The effect of diabetes complications on health-related quality of life: the importance of longitudinal data to address patient heterogeneity. *Health Econ.* 2014 Apr;23(4):487-500.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD 2022** **Jardiance** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2022.
- AWA 2017** **Jardiance** Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: Leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych). Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.6.2017. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych.
- AWMSG 2015** All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Empagliflozin (Jardiance®) 10 mg and 25 mg film-coated tablets. Reference number: 2746.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- November 2015. Dostęp on-line pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/empagliflozin-jardiance/>  
Data ostatniego dostępu: 01.07.2022 r.
- Bagust 2005** Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ.* 2005 Mar;14(3):217-30.
- Beaudet 2014** Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health.* 2014 Jun;17(4):462-70.
- Boonman-de Winter 2016** Boonman-de Winter LJ, van Stel HF, Hoes AW, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, Cramer MJ, Rutten FH. Health status of older patients with type 2 diabetes and screen-detected heart failure is significantly lower than those without. *Int J Cardiol* 2016; 211:79-83.
- Briggs 2002** Briggs, A.H. and Goeree, R. and Blackhouse, G. and O'Brien, B.J. (2002) Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Medical Decision Making* 22(4):pp. 290-308.
- CADTH 2015** CADTH CDEC Final Recommendation. Empagliflozin (Jardiance — Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.) Indication: Type 2 Diabetes Mellitus. Final recommendation : October 15, 2015.: <https://www.cadth.ca/empagliflozin>  
Data ostatniego dostępu: 01.07.2022 r.
- CADTH 2016** CADTH. CDEC Final Recommendation. Empagliflozin. Indication: Prevention of Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus Dostęp on-line pod adresem: <https://www.cadth.ca/empagliflozin-0>  
Data ostatniego dostępu: 01.07.2022 r.
- ChPL Jardiance 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance® 10 mg tabletki powlekane oraz Jardiance® 25 mg tabletki powlekane. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>  
Data ostatniego dostępu: 01.07.2022 r.
- Clarke 2002** Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making.* 2002 Jul-Aug;22(4):340-9.
- CTR EMPA-REG OUTCOME** Boehringer Ingelheim. A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk. The EMPA-REG OUTCOME® Trial; Clinical Trial Report. BI Trial No.: 1245.25; Document Number: c02695839-01.
- Dormandy 2005** Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Oct 8;366(9493):1279-89.
- Duckworth 2008** Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Jan 8;360(2):129-39.
- Dudzińska 2013** Dudzińska M, Tarach JS, Zwolak A, Kurowska M, Malicka J, Smoleń A, Nowakowski A. Type 2 diabetes mellitus in relation to place of residence: evaluation of selected aspects of socio-demographic status, course of diabetes and quality of life--a cross-sectional study. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(4):869-74.

Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Dukes 2013** Dukes JL, Seelam S, Lentine KL, Schnitzler MA, Neri L. Health-related quality of life in kidney transplant patients with diabetes. *Clin Transplant*. 2013 Sep-Oct;27(5):E554-62.
- Ehlers 2021** Ehlers LH, Lamotte M, Monteiro S, et al. The Cost-Effectiveness of Empagliflozin Versus Liraglutide Treatment in People with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease. *Diabetes Ther*. 2021;12(5):1523-1534. doi:10.1007/s13300-021-01040-y.
- Glasziou 2007** Glasziou P, Alexander J, Beller E, Clarke P, the ADVANCE Collaborative Group. Which health-related quality of life score? A comparison of alternative utility measures in patients with Type 2 diabetes in the ADVANCE trial. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007;5:21. doi:10.1186/1477-7525-5-21.
- Golicki 2015** Golicki D, Dudzińska M, Zwolak A, Tarach JS. Quality of life in patients with type 2 diabetes in Poland - comparison with the general population using the EQ-5D questionnaire. *Adv Clin Exp Med*. 2015 Jan-Feb;24(1):139-46.
- Gorgojo-Martínez 2020** Gorgojo-Martínez JJ, Malkin SJP, Martín V, Hallén N, Hunt B. Assessing the cost-effectiveness of a once-weekly GLP-1 analogue versus an SGLT-2 inhibitor in the Spanish setting: Once-weekly semaglutide versus empagliflozin. *J Med Econ*. 2020;23(2):193-203. doi:10.1080/13696998.2019.1681436
- Gourzoulidis 2018** Gourzoulidis G, Tzanetakos C, Ioannidis I, et al. Cost-Effectiveness of Empagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at Increased Cardiovascular Risk in Greece. *Clin Drug Investig*. 2018;38(5):417-426. doi:10.1007/s40261-018-0620-x
- Gourzoulidis 2021** Gourzoulidis G, Tzanetakos C, Ioannidis I, et al. Cost-effectiveness of Empagliflozin Compared with Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease in Greece. *Clin Drug Investig*. 2021;41(4):371-380. doi:10.1007/s40261-021-01013-w
- Green 2015** Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):232-42.
- 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 ostatniego dostępu: 01.07.2022 r.
- 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 ostatniego dostępu: 01.07.2022
- GUS CPI 2022** Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 01.07. 2022 r.
- Halpern 2000** Halpern EF, Weinstein MC, Hunink MG, Gazelle GS. Representing both first- and second-order uncertainties by Monte Carlo simulation for groups of patients. *Med Decis Making*. 2000 Jul-Sep;20(3):314-22.
- HAS 2016** JARDIANCE® (empagliflozine). Avis d'efficience. Date de validation par la CEESP : 13 septembre 2016. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982867/fr/jardiance-empagliflozine](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982867/fr/jardiance-empagliflozine)  
Data ostatniego dostępu: 01.07.2022 r.
- Hayes 2011** Hayes AJ, Clarke PM, Voysey M, Keech A. Simulation of quality-adjusted survival in chronic diseases: an application in type 2 diabetes. *Med Decis Making*. 2011 Jul-Aug;31(4):559-70.

- Hayes 2016** Hayes A, Arima H, Woodward M, Chalmers J, Poulter N, Hamet P, Clarke P. Changes in Quality of Life Associated with Complications of Diabetes: Results from the ADVANCE Study. *Value Health*. 2016 Jan;19(1):36-41.
- Hunger 2012** Hunger M, Schunk M, Meisinger C, Peters A, Holle R. Estimation of the relationship between body mass index and EQ-5D health utilities in individuals with type 2 diabetes: evidence from the population-based KORA studies. *J Diabetes Complications*. 2012 Sep-Oct;26(5):413-8.
- Ishak 2013** Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *Pharmacoeconomics*. 2013 Aug;31(8):663-75.
- Kaku 2019** Kaku K, Haneda M, Sakamaki H, et al. Cost-effectiveness Analysis of Empagliflozin in Japan Based on Results From the Asian subpopulation in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Clin Ther*. 2019;41(10):2021-2040.e11. doi:10.1016/j.clinthera.2019.07.016
- Kansal 2019** Kansal A, Reifsnider OS, Proskorovsky I, et al. Cost-effectiveness analysis of empagliflozin treatment in people with Type 2 diabetes and established cardiovascular disease in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabet Med*. 2019;36(11):1494-1502. doi:10.1111/dme.14076
- Kiadaliri 2014** Kiadaliri AA, Gerdtham UG, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Carlsson KS. Health utilities of type 2 diabetes-related complications: a cross-sectional study in Sweden. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 May 7;11(5):4939-52.
- Kiadaliri 2015** Kiadaliri A.A., Eliasson B., Gerdtham U.-G. Does the choice of EQ-5D tariff matter? A comparison of the Swedish EQ-5D-3L index score with UK, US, Germany and Denmark among type 2 diabetes patients. *Health and Quality of Life Outcomes* 2015 13:1
- Kiberd 1995** Kiberd BA, Jindal KK. Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation. *BMJ* 1995;311:1595-9
- Kontodimopoulos 2012** Kontodimopoulos N, Pappa E, Chadjiapostolou Z, Arvanitaki E, Papadopoulos AA, Niakas D. Comparing the sensitivity of EQ-5D, SF-6D and 15D utilities to the specific effect of diabetic complications. *Eur J Health Econ*. 2012 Feb;13(1):111-20.
- Lung 2011** Lung TW, Hayes AJ, Hayen A, Farmer A, Clarke PM. A meta-analysis of health state valuations for people with diabetes: explaining the variation across methods and implications for economic evaluation. *Qual Life Res*. 2011 Dec;20(10):1669-78.
- Marso 2016** Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee.; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22.
- Men 2020** Men P, Liu T, Zhai S. Empagliflozin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with High Cardiovascular Risk: A Model-Based Cost-Utility Analysis in China. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:2823-2831. doi:10.2147/DMSO.S266901
- Mettam 2016** Mettam SR, Bajaj H, Kansal AR, Kandaswamy P. Cost effectiveness of empagliflozin in patients with T2DM and high CV risk in Canada. *Value Health* 2016; 19(7):A674
- Mok 2021** Mok CH, Kwok HHY, Ng CS, Leung GM, Quan J. Health State Utility Values for Type 2 Diabetes and Related Complications in East and Southeast Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value in Health*. 2021;24(7):1059-1067. doi:10.1016/j.jval.2020.12.019
- 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 ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- MZ 21/06/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 r.
- Nguyen 2018** Nguyen E, Coleman CI, Nair S, Weeda ER. Cost-utility of empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *J Diabetes Complications*. 2018;32(2):210-215. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.10.006
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. Clinical Guideline Update. June 2015. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta336>  
Data ostatniego dostępu: 01.07.2022 r.
- NICE TSU TSD21** NICE DSU Technical Support Document 21: Flexible Methods For Survival Analysis Report By The Decision Support Unit. 23 January 2020. Dostępny on-line pod adresem: <https://nicedsu.sites.sheffield.ac.uk/tsds/flexible-methods-for-survival-analysis-tsd>  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2022 r.
- O'Reilly 2011** O'Reilly DJ, Xie F, Pullenayegum E, Gerstein HC, Greb J, Blackhouse GK, Tarride JE, Bowen J, Goeree RA. Estimation of the impact of diabetes-related complications on health utilities for patients with type 2 diabetes in Ontario, Canada. *Qual Life Res*. 2011 Aug;20(6):939-43.
- PBAC 2014** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. EMPAGLIFLOZIN, oral tablet, 10 mg, 25 mg, Jardiance®, Boehringer Ingelheim Pty Ltd. Public Summary Document – July 2014 PBAC Meeting. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd>  
Data ostatniego dostępu: 01.07.2022 r.
- PBAC 2015** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting. EMPAGLIFLOZIN oral film coated tablets, 10 mg and 25 mg. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd>  
Data ostatniego dostępu: 01.07.2022 r.
- PTD 2022** Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabetes*, 2022; 2 (1): 1–134.
- Ramos 2019** Ramos M, Foos V, Ustyugova A, Hau N, Gandhi P, Lamotte M. Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin in Comparison to Sitagliptin and Saxagliptin Based on Cardiovascular Outcome Trials in Patients with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease. *Diabetes Ther*. 2019;10(6):2153-2167. doi:10.1007/s13300-019-00701-3
- Ramos 2020** Ramos M, Ustyugova A, Hau N, Lamotte M. Cost-effectiveness of empagliflozin compared with liraglutide based on cardiovascular outcome trials in Type II diabetes. *J Comp Eff Res*. 2020;9(11):781-794. doi:10.2217/ce-2020-0071
- Ramos 2021** Ramos M, Men P, Wang X, Ustyugova A, Lamotte M. Cost-effectiveness of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease in China. *Cost Eff Resour Alloc*. 2021;19(1):46. doi:10.1186/s12962-021-00299-z
- 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
- Reifsnider 2021** Reifsnider O, Kansal A, Pimple P, Aponte-Ribero V, Brand S, Shetty S. Cost-effectiveness analysis of empagliflozin versus sitagliptin as second-line therapy for treatment in patients with type 2 diabetes in the United States. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):791-799. doi:10.1111/dom.14268



- Reifsnider 2021a** Reifsnider OS, Kansal AR, Gandhi PK, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin versus canagliflozin, dapagliflozin, or standard of care in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001313. doi:10.1136/bmjdr-2020-001313
- Reifsnider 2022** Reifsnider OS, Kansal AR, Wanner C, et al. Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Patients With Diabetic Kidney Disease in the United States: Findings Based on the EMPA-REG OUT-COME Trial. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(6):796-806. doi:10.1053/j.ajkd.2021.09.014
- Reifsnider 2022a** Reifsnider OS, Pimple P, Brand S, Bergrath Washington E, Shetty S, Desai NR. Cost-effectiveness of second-line empagliflozin versus liraglutide for type 2 diabetes in the United States. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(4):652-661. doi:10.1111/dom.14625
- RRM 14/09/2021** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2022 r.
- Scirica 2013** Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
- SMC 2014** Scottish Medicines Consortium. Empagliflozin 10mg and 25mg tablet (Jardiance®) SMC No. (993/14); 05 September 2014. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/empagliflozin-jardiance-fullsubmission-99314/>  
Data ostatniego dostępu: 01.07.2022 r.
- Sullivan 2016** Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value Health*. 2016 Dec;19(8):1002-1008.
- UKPDS 1998** UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998 Sep 12; 317(7160): 703–713.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Wasserfallen 2004** Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY, Wauters JP. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jun;19(6):1594-9. Epub 2004 Mar 5.
- Wermeling 2012** Wermeling PR, Gorter KJ, van Stel HF, Rutten GE. Both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidity are related to health status in well-controlled type 2 diabetes patients: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Oct 5;11:121.
- White 2013** White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1327-35.
- 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