

Analiza Ekonomiczna

Jardiance[®] (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca
z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca
(LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 października 2022 r.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	10
ANALIZA EKONOMICZNA	15
1 Cel analizy.....	16
2 Problem decyzyjny.....	16
2.1 Populacja	16
2.2 Oceniana interwencja	17
2.3 Komparatory	18
2.4 Efekty zdrowotne.....	18
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Jardiance® i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	19
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	23
4.1 Metodyka.....	23
4.1.1 Cel	23
4.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	23
4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	23
4.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	24
4.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	29
5 Metodyka analizy ekonomicznej	31
5.1 Strategia analityczna.....	31
5.2 Technika analityczna.....	32
5.3 Perspektywa analizy.....	33
5.4 Schemat modelu ekonomicznego.....	34
5.4.1 Dyskusja dotycząca definicji stanów zdrowotnych	34
5.4.2 Struktura modelu	36
5.5 Horyzont czasowy	38
5.6 Dyskontowanie	39
6 Parametry kliniczne modelu	39
6.1 Charakterystyka populacji docelowej	40
6.2 Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (KCCQ-CSS).....	42

6.3	Częstość hospitalizacji związanych z niewydolnością serca	44
6.4	Śmiertelność	45
6.4.1	Śmiertelność ogólna	46
6.4.1.1	Dopasowanie krzywych parametrycznych	46
6.4.1.2	Wpływ stanu zdrowotnego na przeżycie pacjentów.....	48
6.4.2	Śmiertelność związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.....	49
6.4.2.1	Dopasowanie krzywych parametrycznych	49
6.4.2.2	Wpływ stanu zdrowotnego na przeżycie pacjentów.....	51
6.4.3	Śmiertelność niezwiązana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.....	52
6.5	Przerwania leczenia	54
6.5.1	Dopasowanie krzywych parametrycznych.....	55
6.5.2	Wpływ stanu zdrowotnego na ryzyko przerwania leczenia	58
6.6	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	60
7	Użyteczności stanów zdrowia.....	61
7.1	Przegląd systematyczny użyteczności	61
7.1.1	Cel	61
7.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	61
7.1.3	Wyszukiwanie uzupełniające	68
7.2	Ocena jakości życia w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i>	73
7.3	Użyteczności przyjęte w modelu.....	78
8	Analiza kosztów	79
8.1	Koszty lekowe	81
8.1.1	Empagliflozyna (produkt leczniczy Jardiance®)	81
8.1.2	Standardowe leczenie (SoC)	82
8.2	Koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia	84
8.3	Koszt hospitalizacji związanych z niewydolnością serca.....	85
8.4	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	86
8.5	Koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi	88
9	Walidacja modelu.....	90
9.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	90
9.2	Walidacja konwergencji	90
9.3	Walidacja zewnętrzna.....	91

9.3.1	Ocena projekcji modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	91
10	Zestawienie parametrów modelu.....	92
10.1	Analiza podstawowa	92
10.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	94
10.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	96
11	Wyniki analizy ekonomicznej.....	97
11.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	98
11.2	Wyniki analizy inkrementalnej.....	100
11.2.1	Perspektywa płatnika publicznego.....	100
11.2.2	Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.....	101
11.3	Wyniki analizy progowej.....	102
12	Deterministyczna analiza wrażliwości	104
12.1	Perspektywa płatnika publicznego	104
12.1	Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców	108
13	Probabilistyczna analiza wrażliwości	114
13.1	Perspektywa płatnika publicznego	114
13.2	Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców	118
14	Ograniczenia analizy	122
15	Dyskusja.....	124
16	Wnioski końcowe	127
17	Załączniki	128
17.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	128
17.2	Śmiertelność ogólna (niezależnie od przyczyny).....	129
17.2.1	Śmiertelność ogólna – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	129
17.2.2	Śmiertelność ogólna – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	133
17.3	Śmiertelność związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.....	137
17.3.1	Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	137

17.3.2	Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	141
17.4	Śmiertelność w populacji ogólnej Polski	144
17.5	Refundowane substancje czynne stosowane w ramach standardowej opieki nad pacjentami z CHF	153
17.6	Wyniki całkowite deterministycznej analizy wrażliwości	155
17.6.1	Perspektywa płatnika publicznego	155
17.6.2	Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców	157
	Spis Tabel	160
	Spis Wykresów	163
	Piśmiennictwo	165

Wykaz skrótów

ACEI	Inhibitory konwertazy angiotensyny;
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza Kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny II
ARNI	Antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny
AUD\$	Dolar australijski
b.d.	Brak danych
BB	Beta blokery
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
CEA	Analiza kosztów efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHF	Przewlekła niewydolność serca (z ang. <i>chronic Heart Failure</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CNY	Juan chiński
COVID -19	Koronawirus
CSS	<i>Clinical Summary Score</i> (metoda punktacji wyników kwestionariusza KCCQ)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CV	Sercowo-naczyniowy (z ang. <i>Cardio-Vascular</i>)
CVD	Choroby układu sercowo-naczyniowego (z ang. <i>Cardio-Vascular Diseases</i>),
eGFR	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMPA	Empagliflozyna
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HF	Niewydolność serca (z ang. <i>Heart Failure</i>)
HFmrEF	Niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>)
HFpEF	Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>)
HFrEF	Niewydolność serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (z ang. <i>Heart Failure with reduced Ejection Fraction</i>)
hHF	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
LVEF	Fracja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
LY	Lata życia (z ang. <i>life years</i>)
MRA	Blokery receptora aldosteronowego.
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NO	Nie oszacowano
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
PBO	Placebo
PDD	Przepisana dawka dobową (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i>)
PKB, GDP	Produkt krajowy brutto (z ang. <i>Gross domestic product</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>).
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SD	Odchylanie standardowe
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SEM	Standardowy błąd pomiaru (z ang. <i>standard error of measurement</i>)
SG	Metoda loterii (z ang. <i>standard gamble</i>)
THB	Tajki Baht
TSS	<i>Total Symptom Score</i> (metoda punktacji wyników kwestionariusza KCCQ)
TTO	Metoda handlowania czasem (z ang. <i>time trade off</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

WHOŚwiatowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)**Jardiance (empagliflozyna)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP jest >300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory).

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 z objawową, przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby

w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP wynosi > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory).

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

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

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono preferowaną w warunkach polskich techniką kosztów-użyteczności. Główną miarę efektu zdrowotnego (O) stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz zużycia empagliflozyny, pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *EMPEROR-Preserved* (główna publikacja Anker 2021). 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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

przygotowany w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich.

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

W modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy, który na potrzeby obliczeń został podzielony na cykle o długości jednego miesiąca.

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

W modelu oddzielnie uwzględniono śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z pozostałych przyczyn. W tym celu wykorzystano ekstrapolowane przy pomocy modeli parametrycznych krzywe przeżycia całkowitego (ze względu na zgon z przyczyn CV oraz bez względu na przyczynę) z badania *EMPEROR-Preserved*. Testowano dopasowanie różnych modeli parametrycznych, ostatecznie uwzględniając jakość dopasowania oraz wiarygodność prognoz, zdecydowano się wybrać model Weibulla. Śmiertelność z przyczyn niezwiązanych z CV

dodatkowo korygowano o śmiertelność w populacji ogólnej Polski (z przyczyn sercowo-naczyniowych), którą oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego oraz Eurostatu.

W analizie uwzględniono również występowanie zdarzeń istotnych z punktu widzenia klinicznego: hospitalizacji związanych z niewydolnością serca oraz zdarzeń niepożądanych. Częstość hospitalizacji modelowano przy pomocy modelu Poissona dopasowanego do danych dotyczących tego punktu końcowego w badaniu, natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych oszacowano przy założeniu stałego ryzyka w czasie oraz częstotliwości ich występowania w trakcie obserwacji w badaniu.

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

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

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektyw podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców. Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, korzystając również z danych otwartych udostępnianych przez NFZ poprzez

API (z ang. *Application Programming Interface*) w ramach serwisu *statystyki.nfz.gov.pl*.

Cenę empagliflozyny (leku Jardiance®) wyznaczono w oparciu o informacje otrzymane od Wnioskodawcy. [REDACTED]

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

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

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

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

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

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

Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Perspektywa płatnika publicznego

Dołączenie empagliflozyny do optymalnego leczenia przewlekłej niewydolności serca prowadzi do wzrostu uzyskiwanych lat życia skorygowanych o jakość o **0,091 QALY**, z poziomu 5,45 QALY w przypadku stosowania wyłącznie SoC do poziomu 5,55 QALY w dożywotnim horyzoncie życia jednego pacjenta. Odpowiada to równoważnie wzrostowi jakości i długości życia o 2%.

W dożywotnim horyzoncie czasowym, refundacja leku Jardiance® zwiększy przeciętny koszt leczenia jednego pacjenta o [REDACTED] z perspektywy płatnika, przy uwzględnieniu proponowanego RSS. W przypadku braku uwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wzrost wydatków wynosi **4 757 zł**.

Wartość wskaźnika ICUR, czyli równoważnie koszt płatnika za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, oszacowano na [REDACTED], uwzględniając RSS (52 010 zł/QALY bez uwzględnienia RSS).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 1. Perspektywa płatnika publicznego.

	EMPA + SoC	SoC	Inkrementalne
Koszty	██████████		██████████
Koszty (bez RSS)	21 982 zł	17 225 zł	4 757 zł
Efekty	5,55 QALY	5,45 QALY	0,091 QALY
ICUR	██████████ (bez RSS: 52 010 zł/QALY)		

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy

Po uwzględnieniu również kosztów ponoszonych przez pacjenta, w przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dołączenie empagliflozyny do optymalnego leczenia zwiększy wydatki o ██████████ w stosunku do obecnej sytuacji. Brak uwzględnienia RSS zwiększa tą kwotę do wartości **7 153 zł**.

Z perspektywy wspólnej wartość wskaźnika ICUR oszacowano na ██████████ przy uwzględnieniu RSS (78 210 zł/QALY bez RSS).

Tabela 2. Perspektywa wspólna.

	EMPA + SoC	SoC	Inkrementalne
Koszty	██████████		██████████
Koszty (bez RSS)	26 992 zł	19 839 zł	7 153 zł
Efekty	5,55 QALY	5,45 QALY	0,091 QALY
ICUR	██████████ (bez RSS: 78 210 zł/QALY)		

Analiza wrażliwości

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

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

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

W przypadku analizy scenariuszowej znaczące zmiany odnotowano w scenariuszach, w których: dokonano znacznego skrócenia horyzontu czasowego do 10 pierwszych lat leczenia po dołączeniu empagliflozyny, przyjęto brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych oraz wariantu, w którym dokonano zmiany wykorzystywanego modelu parametrycznego dopasowanego do danych dotyczących przeżycia całkowitego.

Analiza probabilistyczna wskazała natomiast na względnie stabilne oszacowanie dodatkowych kosztów dla płatnika, a także niepewność co do rzeczywistej wysokości inkrementalnego efektu zdrowotnego. Zaobserwowano istotną korelację pomiędzy dodatkowym efektem a kosztem, co oznacza, że z dużym prawdopodobieństwem wyższy koszt inkrementalny dla płatnika publicznego będzie się również wiązał ze wzrostem efektu zdrowotnego u pacjenta. Jak wykazała również analiza, przy przyjęciu gotowości do zapłaty równej 166 758 zł/QALY refundacja leku Jardiance® jest postępowaniem kosztowo-efektywnym dla płatnika publicznego z ██████████ prawdopodobieństwem (██████████ z perspektywy wspólnej).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wnioski końcowe

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

W przypadku dołączenia empagliflozyny do SoC prognozowane jest przedłużenie średniego przeżycia pacjentów o 0,10 lat oraz redukcja częstości hospitalizacji o 12%. W zakresie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), po uwzględnieniu dyskontowania oczekuje się wzrostu w zakresie około 0,1 QALY względem wyłącznie SoC.

W ramach niniejszej analizy wykazano wysoką kosztową efektywność wnioskowanej interwencji przy wnioskowanych warunkach finansowych, dodatkowo pogłębioną przy pomocy instrumentu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez Wnioskodawcę. Wyniki analizy wrażliwości jednoznacznie potwierdzają opłacalność empagliflozyny nawet przy najbardziej pesymistycznych scenariuszach skuteczności klinicznej. Wobec powyższego, refundację empagliflozyny należy uznać za korzystną zarówno z punktu widzenia płatnika publicznego, jak i pacjentów.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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 przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP wynosi > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory).

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

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 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,
- **Efekty zdrowotne**, na których oparte będą rozważania ekonomiczne.

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

2.1 Populacja

Populację docelową dla produktu leczniczego Jardiance® stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP jest na poziomie > 300 pg/ml oraz z potwierdzoną w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobą serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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 *EMPEROR-Preserved* (publikacja główna: *Anker 2021*), na wynikach którego oparto oszacowanie efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji.

2.2 Oceniana interwencja

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

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotrasportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2, z ang. *sodium-glucose cotransporter 2*). SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest on, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesącza kłębuszkowego z powrotem do krwioobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji. Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na zwiększenie sprzężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz kłębuszkowego, zmniejszając obciążenie wstępne i następcze serca oraz hamując aktywność układu współczulnego (*ChPL Jardiance 2022*).

Lek Jardiance® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych, podawanych doustnie o mocy 10 mg oraz 25 mg. Zalecana dawka w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę (*ChPL Jardiance 2022*), analogiczne dawkowanie stosowano również w badaniu *EMPEROR-Preserved* (*Anker 2021*).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

2.3 Komparatory

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2022*) jako komparator dla wnioskowanej interwencji wybrano **optymalne leczenie przewlekłej niewydolności serca (SoC)**, zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz statusem refundacyjnym w Polsce.

W ramach badania *EMPEROR-Preserved* pacjenci w momencie włączenia do badania stosowali w ramach standardu leczenia produkty z grup terapeutycznych, przedstawionych w poniższej tabeli (dane dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem globalnym).

Tabela 3. Częstość stosowania poszczególnych grup lekowych w badaniu *EMPEROR-Preserved* (*Anker 2021*).

Grupa leków	Odsetek pacjentów stosujących
BB	86,3%*
ACEi	40,2%*^
ARB	38,7%*^
MRA	37,5%*
ARNi	2,2%*
Iwabradyna	1,2%*^

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ szczegółowe dane od Wnioskodawcy, dostarczone wraz z modelem farmakoekonomicznym;

ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny;

ARB – antagoniści receptora angiotensyny II;

ARNi – antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny;

BB – beta blokery;

MRA – blokery receptora aldosteronowego..

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

2.4 Efekty zdrowotne

Analizę ekonomiczną, w tym modelowanie przebiegu przeżycia oraz efektywność kliniczną porównywanych technologii oparto o wyniki badania *EMPEROR-Preserved*. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w ramach badania *EMPEROR-Preserved* było ryzyko wystąpienia potwierdzonego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (analizowanych jako czas do pierwszego zdarzenia). Jako drugorzędowe punkty końcowe uwzględniono również całkowitą

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca (w tym hospitalizacji pierwszych i kolejnych) oraz tempo spadku szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, z ang. *estimated glomerular filtration rate*) w trakcie przyjmowania terapii, w podwójnym zaślepieniu (*Anker 2021*).

W ramach badania wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. czasu do zgonu bądź hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR = 0,79, 95% CI: 0,69; 0,90, $p < 0,001$), a także obu drugorzędowych punktów końcowych: całkowitej liczby hospitalizacji (HR = 0,73, 95% CI: 0,61; 0,88, $p < 0,001$) oraz tempa rocznego spadku GFR (średnia różnica pomiędzy grupami: $-1,25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs $-2,62 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ odpowiednio dla empagliflozyny i placebo, $p < 0,001$).

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

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

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

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 22/08/2022*). 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-

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość,

- Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

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

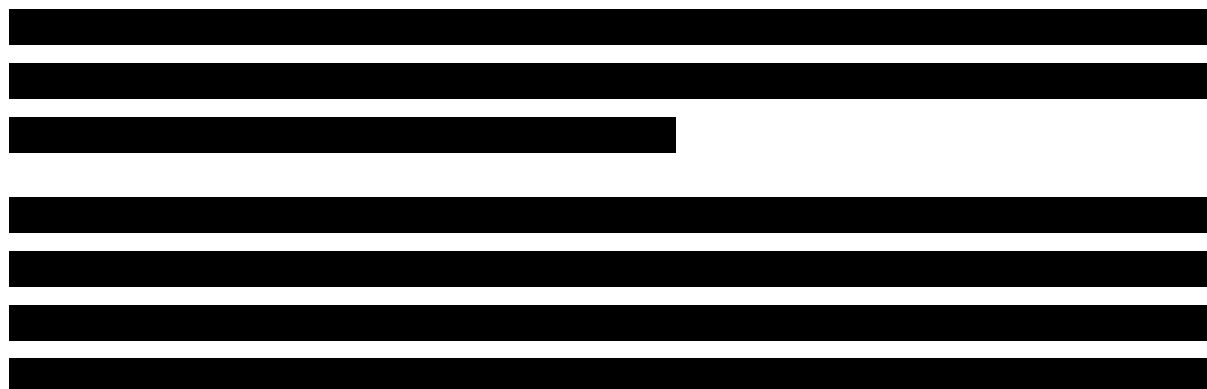
Obecne warunki finansowe refundacji leku Jardiance® podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 4. Obecne warunki finansowe refundacji leku Jardiance® (MZ 22/08/2022).

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

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

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań, w których empagliflozyna jest objęta refundacją o wskazanie: „Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP >300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory).”



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

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

4.1 Metodyka

4.1.1 Cel

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

4.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

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

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

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna)	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Metodyka	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim i niemieckim	Niezgodna z kryteriami włączenia

4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono **24 października 2022 roku**, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji *PubMed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu HFpEF lub HFmrEF u dorosłych – *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"	1 056 436
#2	empagliflozin	2 432
#3	heart failure	299 737
#4	#1 AND #2 AND #3	31

Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu HFpEF lub HFmrEF u dorosłych – *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'	96 224
#2	empagliflozin	1 457
#3	heart failure	43 790
#4	#1 AND #2 AND #3	24

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych uzyskano łącznie **55 trafień**, które zostały poddane analizie na dalszych etapach przeglądu.

4.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

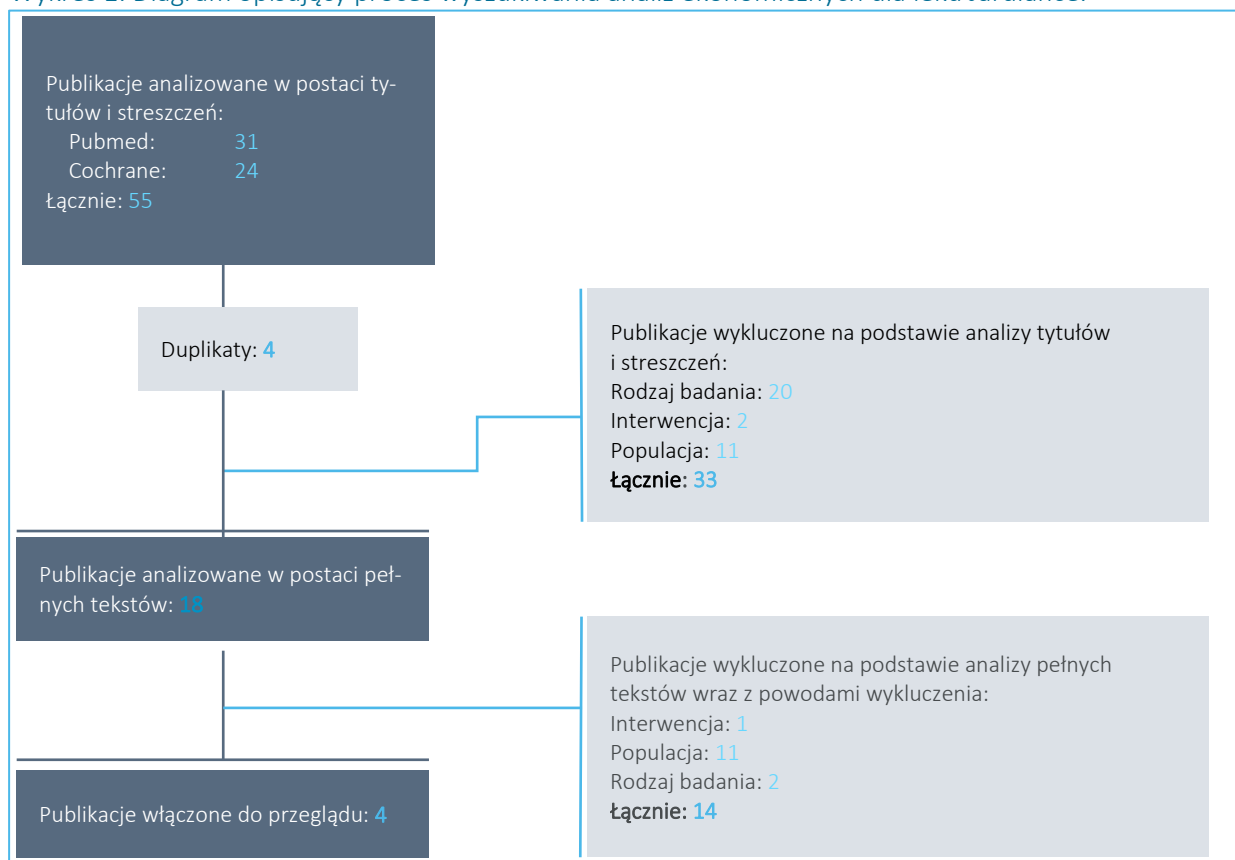
W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 55 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe zostały przeanalizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 pełne publikacje (*Jiang 2022, Krittayaphong 2022, Lou 2022, Zhou 2022*), spełniające zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu. W poniższej tabeli zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania leczenia empagliflozyną chorych na przewlekłą niewydolność serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 9. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik	
Jiang 2022	▪ Kraj: Chiny	EMPA + SoC vs SoC	<u>ICUR: 11 292,06 \$/QALY</u> ΔQALY: 0,11 Δkoszty: 1 271,27\$	
	▪ Populacja: chorzy na HFpEF			
	▪ Sposób modelowania: model Markowa			
	▪ Typ analizy: CEA			
	▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$			
	▪ Horyzont: 10 lat			
	▪ Dyskontowanie: 5%/rok			
	▪ Użyteczności: analizy Zhu 2017 ²			
Krittayaphong 2022	▪ Źródło danych klinicznych: badanie EMPE-ROR-Preserved	EMPA + SoC vs SoC	<u>EMPA + SoC:</u> QALY: 4,81 Koszt: 5 916,50\$ <u>SoC:</u> QALY: 4,70 Koszt: 4 645,29\$	
	▪ Próg opłacalności: 12 652,5\$/QALY (1 x GDP), 37 687,5\$/QALY (3 x GDP)			
	▪ Kraj: Tajlandia			<u>ICUR: 395 826 THB/QALY</u> <u>(11 809 \$/QALY)</u> ICER: 309 851 THB/LY (9 244 THB/LY)
	▪ Populacja: chorzy na HFrfEF lub HFpEF ¹			
	▪ Sposób modelowania: model Markowa			
	▪ Typ analizy: CEA, CUA			
	▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w THB oraz w przeliczeniu na \$			
	▪ Horyzont: dożywni			
▪ Dyskontowanie: 3%/rok				
▪ Użyteczności: analizy Zhu 2017 ² oraz Kansal 2016 ³				
Krittayaphong 2022	▪ Źródło danych klinicznych: badania EMPE-ROR-Reduced, EMPEROR-Preserved oraz the Thai ADHERE study	EMPA + SoC vs SoC	ΔQALY: 0,05 ΔLY: 0,07 Δkoszty: 20 866 THB (622,49 \$)	
	▪ Próg opłacalności: 160 000 THB/QALY (4 773,27 \$/QALY)			
	▪ Kraj: Tajlandia			<u>EMPA + SoC:</u> QALY: 4,52 LY: 6,25 Koszt: 31 147 THB (929,20 \$)
	▪ Populacja: chorzy na HFrfEF lub HFpEF ¹			
	▪ Sposób modelowania: model Markowa			
	▪ Typ analizy: CEA, CUA			
	▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w THB oraz w przeliczeniu na \$			
	▪ Horyzont: dożywni			
▪ Dyskontowanie: 3%/rok				
▪ Użyteczności: analizy Zhu 2017 ² oraz Kansal 2016 ³				
Krittayaphong 2022	▪ Źródło danych klinicznych: badania EMPE-ROR-Reduced, EMPEROR-Preserved oraz the Thai ADHERE study	EMPA + SoC vs SoC	<u>SoC:</u> QALY: 4,47 LY: 6,18 Koszt: 10 281 THB (306,71\$)	
	▪ Próg opłacalności: 160 000 THB/QALY (4 773,27 \$/QALY)			
	▪ Kraj: Tajlandia			<u>EMPA + SoC:</u> QALY: 4,52 LY: 6,25 Koszt: 31 147 THB (929,20 \$)
	▪ Populacja: chorzy na HFrfEF lub HFpEF ¹			
	▪ Sposób modelowania: model Markowa			
	▪ Typ analizy: CEA, CUA			
	▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w THB oraz w przeliczeniu na \$			
	▪ Horyzont: dożywni			
▪ Dyskontowanie: 3%/rok				
▪ Użyteczności: analizy Zhu 2017 ² oraz Kansal 2016 ³				

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
Lou 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Chiny ▪ Populacja: chorzy na HFpEF ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA, CUA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w CNY oraz w przeliczeniu na \$ ▪ Horyzont: dożywni ▪ Dyskontowanie: 5%/rok ▪ Użyteczności: analizy Xuan 2017⁴, Liang 2018⁵, King 2016⁶ ▪ Źródło danych klinicznych: badanie EMPE-ROR-Preserved ▪ Próg opłacalności: 37 654,5\$/QALY (3 x GDP) / 242 928 CNY/QALY 	EMPA + SoC vs SoC	ICUR: 63 746 CNY/QALY (9 881 \$/QALY)
			ICER: 54 728 CNY/LY (8 483 \$/LY)
			ΔQALY: 0,12
			ΔLY: 0,15
			Δkoszty: 7 960 CNY (1 234 \$)
			EMPA + SoC:
			QALY: 4,80
			LY: 6,32
			Koszt: 34 987 CNY (5 423 \$)
			SoC:
QALY: 4,67			
LY: 6,18			
Koszt: 27 027 CNY (4 189\$)			
Zhou 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Australia ▪ Populacja: chorzy na HFpEF ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA, CUA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego ▪ Horyzont: dożywni ▪ Dyskontowanie: 5%/rok ▪ Użyteczności: badanie EMPE-ROR-Preserved ▪ Źródło danych klinicznych: badanie EMPE-ROR-Preserved ▪ Próg opłacalności: 50 000 AUD\$/QALY 	EMPA + SoC vs SoC	ICUR: 29 202 AUD\$/QALY ICER: 30 907 AUD\$/LY
			ΔQALY: 0,16
			ΔLY: 0,15
			Δkoszty: 4 740 AUD\$
			EMPA + SoC:
			QALY: 4,97
			LY: 6,22
			Koszt: 63 218 AUD\$
			SoC:
			QALY: 4,81
LY: 6,06			
Koszt: 58 478 AUD\$			

- 1 na potrzeby niniejszej analizy w tabeli przedstawiono jedynie wyniki dla populacji docelowej (HFpEF);
- 2 Zhu S, Zhang M, Ni Q, Sun Q, Xuan J. Indirect, direct non-medical cost and qol by New York heart association (NYHA) classification in Chinese heart failure patients. *Value in Health*; 2017. New York: Elsevier Science; 2017. p. A268-A;
- 3 Kansal AR, Cowie MR, Kielhorn A, Krotneva S, Tafazzoli A, Zheng Y, et al. Cost-effectiveness of ivabradine for heart failure in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5): e003221
- 4 Xuan J, Tao L, Zhu S, Zhang M, Ni Q, Sun Q, et al. Real world survey of non-direct medical cost and quality of life for heart failure patients of China. *China Health Insur*. 2017;6:1 – 4.
- 5 Liang L, Bin-Chia WuD, Aziz MIA, Wong R, Sim D, Leong KTG, et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan versus enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Med. Econ*. 2018;21:174 – 81.
- 6 King JB, Shah RU, Bress AP, Nelson RE, Bellows BK. Costeffectiveness of sacubitril-valsartan combination therapy compared with enalapril for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:392 – 402King JB, Shah RU, Bress AP, Nelson RE, Bellows BK. Costeffectiveness of sacubitril-valsartan combination therapy compared with enalapril for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:392 – 402

Celem analizy ekonomicznej *Jiang 2022* była ocena kosztowej efektywności dodania empagliflozyny do leczenia optymalnego w porównaniu wyłącznie z leczeniem optymalnym w populacji chorych z HFpEF.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w Chinach w 10-letnim horyzoncie czasowym, przyjęto 5% dyskontowanie. W Chinach przyjmuje się, że oceniana terapia jest kosztowo efektywna, gdy ICUR wynosi poniżej 1 x GDP tj. 12 652,5\$, natomiast jest kosztowo akceptowalna wówczas gdy ICUR nie przekracza progu opłacalności w wysokości 3 x GDP (37 687,5\$). Zgodnie z wynikami omawianej analizy, pacjenci z HFpEF otrzymujący empagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia optymalnego, zyskują 0,11 QALY przy dodatkowym koszcie równym 1 271,27\$. Uzyskany w analizie wynik ICUR wynosił 11 292,06\$/QALY i jest niższy niż próg opłacalności na poziomie 1x GDP w Chinach, co jest równoznaczne z tym że terapia empagliflozyną jest kosztowo-efektywna (*Jiang 2022*).

Kolejnym badaniem ekonomicznym przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego w Chinach jest *Lou 2022* – analiza miała na celu porównanie kosztowej efektywności terapii EMPA + SoC w porównaniu z SoC w populacji chorych na HFpEF w horyzoncie dożywotnim. Przyjęty w analizie próg opłacalności wynosił trzykrotność GDP tj. 242 928 CNY/QALY (37 654 \$/QALY). W analizie wykazano, że terapia empagliflozyną jest opłacalna kosztowo względem komparatora (SoC) - inkrementalny wskaźnik kosztowej efektywności wyniósł 63 746 CNY/QALY (9 881\$/QALY) (*Lou 2022*).

W analizie *Krittayaphong 2022* odnaleziono ocenę efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów leczenia chorych na przewlekłą niewydolność serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową, w warunkach systemu ochrony zdrowia w Tajlandii. W niniejszym raporcie skupiono się na wynikach oceny wśród populacji wnioskowanej (pacjentów z HFpEF). W ocenie przyjęto dożywotni horyzont analizy oraz roczne stopy dyskontowania równe 3% dla kosztów oraz efektów zdrowotnych. W analizie przyjęto jako sposób modelowania model Markowa, opracowany w oparciu o wcześniejsze analizy z udziałem chorych na niewydolność serca. Jak twierdzą autorzy analizy, model został zweryfikowany przez ekspertów klinicznych i ekonomicznych. Model został opracowany tak, by wychwycić główne punkty końcowe badań *EMPEROR-Reduced* i *EMPEROR-Preserved* (które obejmowało pacjentów chorych na niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową oraz z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową). Model obejmował następujące stany zdrowotne: stabilna HF, pierwsze zdarzenie hospitalizacji, kolejne (≥ 2) zdarzenie hospitalizacji oraz zgon pacjenta. Zgodnie z wynikami omawianej analizy, pacjenci z HFpEF otrzymujący empagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia optymalnego, zyskują 0,05 QALY oraz 0,07. Uzyskany w analizie wynik ICUR wynosił 395 826 THB/QALY (w przeliczeniu 11 809 \$/QALY), gdzie inkrementalne koszty leczenia oszacowano na 20 866 THB (w przeliczeniu 622,49 \$).

Ostania zidentyfikowana w ramach wyszukiwania badań ekonomicznych praca została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w Australii. Podobnie jak w przypadku pozostałych badań

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

ekonomicznych w celu oceny opłacalności stosowania dodatnia empagliflozyny do leczenia optymalnego w porównaniu z terapią optymalną w populacji chorych z HFpEF zastosowano analizę kosztów efektywności w dożywotnim horyzoncie. Przyjęto dyskontowanie dla kosztów i efektów na poziomie 5%, a próg opłacalności wynosił 50 000AUD\$/QALY. W podgrupie chorych otrzymujących empagliflozynę odnotowano przyrost przeżycia o 0,15 LY oraz wzrost jakości życia o 0,16 QALY w porównaniu z podgrupą chorych leczonych terapią optymalną. Inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów wyniósł 30 907 AUD\$/LY oraz 29 2020AUD\$/QALY (Zhou 2022).

4.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Dodatkowo **24 października 2022 roku** wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Jardiance w leczeniu chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, 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 Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zasobów internetowych wymienionych powyżej agencji HTA nie odnaleziono pozytywnej rekomendację francuskiej agencji *Haute Autorite de Sante (HAS 2022)*, mieszaną (pozytywną dla 3 z 4 wyróżnionych subpopulacji pacjentów) rekomendację niemieckiej agencji *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2022)* oraz informacje o rekomendacjach będących w trakcie przygotowywania na stronach agencji *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)* oraz *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*. W opublikowanych dokumentach nie zidentyfikowano analiz

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

ekonomicznych dotyczących produktu leczniczego Jardiance w niewydolności serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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 CHF (*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 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 7.1).

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 dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

5.2 Technika analityczna

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

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

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

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Jardiance®, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **166 758 zł**.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

5.3 Perspektywa analizy

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

Jak wynika z raportu „Niewydolność serca w Polsce. Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji” (Innowo 2020), w 2019 roku koszty bezpośrednie związane z niewydolnością serca wyniosły około 1,6 mld zł, podczas gdy równoległe całkowite koszty pośrednie związane z tym problemem zdrowotnym w 2018 roku wyniosły około 4,4 mld zł. Oznacza to, że bezpośrednie koszty zdrowotne odpowiadają za około 25% całkowitych kosztów związanych z niewydolnością serca w Polsce.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają w uzasadnionych przypadkach przeprowadzenie obliczeń również z innych perspektyw niż płatnika publicznego bądź wspólna, w tym m.in. z perspektywy społecznej, uwzględniającej również koszty pośrednie (AOTMiT 2016). Przytoczone powyżej oszacowania kosztów pośrednich stanowią istotną kategorię kosztów związanych z rozważanym problemem zdrowotnym, co przemawia za przeprowadzeniem dodatkowych oszacowań z perspektywy społecznej. Z drugiej strony od oszacowań takich odstąpiono w ocenianych dotychczas przez AOTMiT raportach HTA dotyczących oceny sakubitrylu w połączeniu z walsartanem (AE *Entresto* 2016) oraz dapagliflozyny (AE *Forxiga* 2020) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, a także raportu HTA dotyczącego empagliflozyny w leczeniu dorosłych z HFrEF (AE *Jardiance* 2021). We wszystkich trzech przypadkach analitycy Agencji nie kwestionowali doboru perspektywy na etapie analizy weryfikacyjnej. Kierując się metodyką dotychczas przeprowadzanych analiz, które zostały pozytywnie zweryfikowane przez AOTMiT, w ramach bieżącej analizy również zdecydowano się pominąć perspektywę społeczną, z zastrzeżeniem, że jest to postępowanie konserwatywne – lek Jardiance® jako terapia dodana do obecnego

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

standardu leczenia wykazuje istotne obniżenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz opóźnia progresję CHF (zob. Rozdział 6), co w obu przypadkach z perspektywy społecznej prowadziłyby również do **obniżenia kosztów pośrednich ponoszonych przez społeczeństwo**.

5.4 Schemat modelu ekonomicznego

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

Wykorzystany w analizie model ekonomiczny ma strukturę modelu semi-Markowa, w którym kohorta pacjentów przemieszcza się pomiędzy predefiniowanymi stanami zdrowotnymi, reprezentującymi poszczególne stadia choroby. Każdy ze stanów zdrowotnych związany jest z odrębnymi wartościami użyteczności stanów zdrowia, przypisanymi do nich prawdopodobieństwami wystąpienia istotnych klinicznie zdarzeń (np. hospitalizacji z powodu CHF) oraz generowanymi przez pacjenta kosztami w okresie, w którym przebywa on w wyszczególnionym stanie modelu.

Struktura modelu wykorzystanego w niniejszej analizie ekonomicznej pokrywa się ze strukturą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej dla leku Jardiance w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (*AE Jardiance 2021*). Odnośnie raportu HTA dla empagliflozyny w leczeniu chorych na HFrEF (*AE Jardiance 2021*), analitycy Agencji nie kwestionowali doboru schematu modelu ekonomicznego na etapie analizy weryfikacyjnej.

5.4.1 Dyskusja dotycząca definicji stanów zdrowotnych

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

- Ocena KCCQ jest istotnym prognostycznie wskaźnikiem stanu zdrowia u pacjentów z CHF. Jest on oceniany przez samego pacjenta (a nie przez lekarza) – pacjent samodzielnie wypełnia kwestionariusz zawierający 23 pytania, które pozwalają ocenić postrzeganie obecnego stanu zdrowotnego (w tym np. ograniczenia funkcji fizycznych czy społecznych) przez pacjenta. Pytania

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

dotyczą przykładowo objawów niewydolności serca (ich częstotliwości i nasilenia), obciążenia fizycznego i emocjonalnego oraz wpływu na jego jakość życia w okresie ostatnich dwóch tygodni. Ostateczny wynik zawiera się w przedziale od 0 do 100, przy czym wyższy wynik oznacza lepszy w opinii pacjenta stan zdrowia, z mniejszym obciążeniem chorobą oraz lepszą jakością życia.

- Modelowanie stanu zdrowia na podstawie oceny KCCQ jest postępowaniem zorientowanym bezpośrednio na stan pacjenta i jego postrzeganie jakości życia, nie na czynniki administracyjne, takie jak przykładowo liczba hospitalizacji. Umożliwia to powiązanie progresji pacjenta w modelu (reprezentowanej przez przechodzenie do kolejnych wyszczególnionych stanów) w sposób intuicyjny z jakością życia pacjenta oraz ciężkością objawów choroby (w tym również ich częstotliwością).
- Ocena KCCQ jest uważana za lepszą miarę ciężkości choroby w porównaniu z powszechnie stosowaną oceną klasyfikacyjną NYHA. Klasyfikacja ta przypisuje pacjenta do jednej z czterech grup (oznaczanej I, II, III lub IV), opierając się o poziom aktywności fizycznej pacjenta. Ocena NYHA jest prosta do przeprowadzenia z punktu widzenia lekarza i dlatego też jest ona powszechnie stosowana. Z punktu widzenia modelowania ekonomicznego posiada ona jednak parę istotnych ograniczeń:
 1. krótkookresowe dane z badania klinicznego dotyczą jedynie ograniczonej populacji pacjentów włączonych do badania. Prowadzi to do niewystarczającej do poprawnego przypisania zasobów oraz oceny jakości życia liczby obserwacji dla niektórych klas NYHA,
 2. stwierdzenie, czy zmiana w ocenie NYHA wynika faktycznie z pogorszenia się objawów niewydolności serca czy też z powodu innych współchorobowości, jest wysoce utrudnione,
 3. brak wystarczających danych do określenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy poszczególnymi klasami NYHA zarówno w krótkim, jak i długim okresie obserwacji pacjenta (ograniczenie to dotyczy również oceny według KCCQ-CSS).

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Ocenę według KCCQ wykorzystano również jako kluczowy czynnik prognostyczny w ramach analizy ekonomicznej dla leku Forxiga® (dapagliflozyna; *AE Forxiga 2020*), a także w analizie ekonomicznej dla Jardiance® w leczeniu HFrEF (*AE Jardiance 2021*), ocenianych stosunkowo niedawno przez AOTMiT.

Wykorzystanie w modelu oceny według KCCQ do określenia stanów zdrowotnych jest również pozytywnie opiniowane przez brytyjską agencję NICE w ocenie dapagliflozyny (*NICE TA679*) oraz empagliflozyny w leczeniu HFrEF (*NICE TA773*). W ramach podsumowania podkreślono m. in., że ze względu na wysoką korelację z efektami zdrowotnymi i wyższą czułość w stosunku do klasyfikacji NYHA, ocena KCCQ stała się standardowym narzędziem oceny stanu pacjenta w badaniach klinicznych dotyczących niewydolności serca.

5.4.2 Struktura modelu

Wykorzystany do obliczeń model ekonomiczny ma strukturę modelu semi-Markowa, w którym kohorta pacjentów przemieszcza się pomiędzy predefiniowanymi stanami zdrowotnymi, reprezentującymi stadia choroby. Stany te wydzieleno, opierając się o ocenę stanu zdrowia pacjenta według kwestionariusza KCCQ. Do wyodrębnienia stanów wykorzystano wynik Clinical Summary Score (CSS), w skład którego wchodzi ocena domen dotyczących częstości objawów choroby, ich obciążenia dla pacjenta i ograniczenia fizycznej aktywności. Stany zdrowotne, pomiędzy którymi mogli przemieszczać się pacjenci w modelu, zdefiniowano na podstawie kwartyli rozkładu wyników KCCQ-CSS:

- kwartyl 1: od 0 do < 55,73,
- kwartyl 2: od 55,73 do < 73,96,
- kwartyl 3: od 73,96 do < 88,02,
- kwartyl 4: od 88,02 do 100.

Oprócz tego w modelu uwzględniono hospitalizację z powodu niewydolności serca (hHF, z ang. *hospitalizations for heart failure*) oraz inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania (*events of interest*), jak również stan terminalny: zgon (z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz niezależnie od przyczyny). Każdemu ze stanów zdrowotnych przypisano wartości użyteczności zdrowia (zob. Rozdział 7). Uwzględnione stany zdrowotne miały również wpływ na współczynniki w równaniach ryzyka uwzględnionych w modelu (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 6).

Pacjentów w cyklu 0 zakwalifikowano do poszczególnych stanów, bazując na proporcjach zaobserwowanych dla populacji wejściowej pacjentów biorącej udział w badaniu *EMPEROR-Preserved*. W kolejnych

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

1-miesięcznych cyklach modelu pacjenci mogli przejść do stanu związanego z wyższym kwartylem KCCQ-CSS (co reprezentuje poprawę stanu pacjenta poprzez zmniejszenie obciążenia chorobą), do stanu związanego z niższym kwartylem (co reprezentuje pogorszenie się stanu pacjenta) bądź też mogli oni pozostać w tym samym stanie lub umrzeć (przejść do stanu terminalnego).

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

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

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

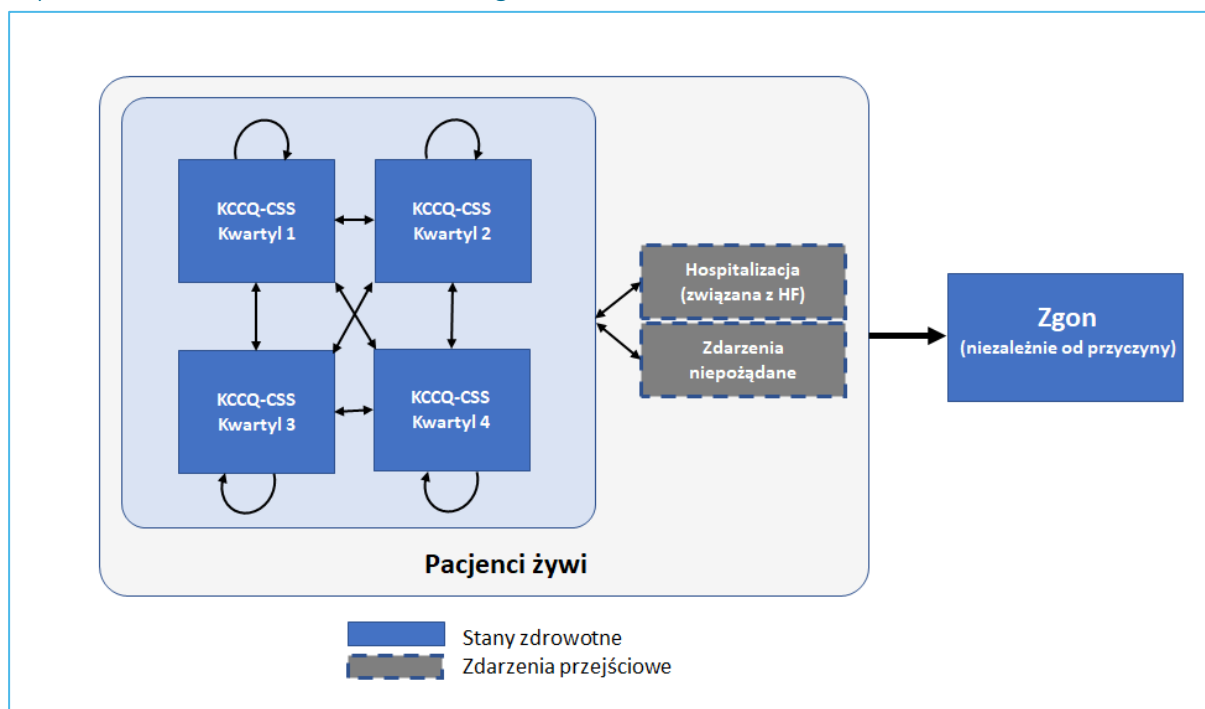
Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

paciento-lat oraz standardowe efekty zdrowotne w postaci lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w obu wyszczególnionych ramionach modelu.

Schemat modelu z wyszczególnieniem uwzględnionych stanów zdrowia przedstawia poniższy diagram.

Wykres 2. Schemat modelu ekonomicznego.



Stratyfikacja według KCCQ-CSS: kwartył 1: od 0 do < 55,73, kwartył 2: od 55,73 do < 73,96, kwartył 3: od 73,96 do < 88,02, kwartył 4: od 88,02 do 100;

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

5.5 Horyzont czasowy

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

Modelowanie zakończono w momencie, gdy średni wiek kohorty osiągnął 100 lat. Jest to naturalny moment zakończenia modelowania, ze względu na m.in. dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej – tablice trwania życia zarówno w Polsce, jak i zdecydowanej większości pozostałych krajów dotyczą osób w wieku od 0 do 100 lat. Średni wiek wejściowy pacjenta w momencie włączenia

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

do badania *EMPEROR-Preserved* wynosił 72 lata (zob. Rozdział 6.1), co oznacza, że w wariacie podstawowym horyzont czasowy modelu wynosi około 28 lat.

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

Długość cyklu modelu ekonomicznego wyniosła 1 miesiąc. W modelu zaimplementowano również standardową w analizach HTA korektę połowy cyklu, pozwalającą uwzględnić fakt, że zdarzenia kliniczne, takie jak przykładowo śmierć pacjenta, progresja choroby czy przerwanie leczenia może mieć miejsce w dowolnym momencie cyklu, a nie wyłącznie na jego początku bądź końcu.

5.6 Dyskontowanie

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

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

6 Parametry kliniczne modelu

Wartości parametrów wejściowych modelu ekonomicznego dotyczące efektywności klinicznej empagliflozyny jako terapii dodanej do SoC oraz leczenia wyłącznie SoC oparto o wyniki badania RCT *EMPEROR-Preserved* (*Anker 2021*). Jak wspomniano w Rozdziale 5.4.2 dotyczącym struktury modelu, uwzględniono w nim szereg równań ryzyka dla wystąpienia hospitalizacji pacjenta, zgonu, jakości życia bądź przerwania leczenia. Strukturę równań, w tym uwzględnione w nich czynniki ryzyka oparto na analizie statystycznej wyników badania *EMPEROR-Preserved*, przeprowadzonej przez autorów modelu globalnego.

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

6.1 Charakterystyka populacji docelowej

W modelu do opisu średnich charakterystyk kohorty pacjentów wykorzystano dane z badania *EMPEROR-Preserved*. W analizie podstawowej wykorzystano charakterystyki populacji ITT (z ang. *intent-to-treat*). Ze względu na kryteria włączenia do badania (*Anker 2021*) wszyscy pacjenci spełniali następujące kluczowe kryteria:

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

Ponad połowę pacjentów w badaniu (55%) stanowili mężczyźni, natomiast średni wiek kohorty pacjentów wyniósł 71,9 lat (SE = 0,12). Około połowa (49,1%) pacjentów chorowała jednocześnie na cukrzycę typu 2.

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

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

Tabela 10. Charakterystyki wejściowe populacji docelowej – analiza podstawowa (dane z modelu globalnego).

Charakterystyka	Wartość
Charakterystyki demograficzne	
Średni wiek	71,9 lat
Odsetek osób w wieku ≥ 65 r.ż.	80%
Płeć męska	55%
Rasa biała	76%
Rasa żółta	14%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Charakterystyka	Wartość
Rasa czarna	4%
Osoby wielorasowe	2%
Rdzeni Amerykanie	3%
Mieszkańcy Wysp Pacyfiku	1%
Cukrzyca typu 2	
Chorzy z potwierdzoną współistniejącą T2DM	49,1%
Region	
Azja	11,5%
Europa	44,9%
Ameryka Łacińska	25,3%
Północna Ameryka	12,0%
Pozostałe	6,3%
KCCQ-CSS	
Kwartył 1 (od 0 do < 55,73)	25,7%
Kwartył 2 (od 55,73 do < 73,96)	25,5%
Kwartył 3 (od 73,96 do < 88,02)	24,0%
Kwartył 4 (od 88,02 do 100)	24,8%
Klasyfikacja NYHA	
NYHA II	81,5%
NYHA III	18,1%
NYHA IV	0,3%
Początkowy rozkład leczenia	
ACEi	40,2%
ARB	38,7%
ARNi	2,2%
MRA	37,5%
BB	86,3%
IVA	1,2%
Historia kliniczna	
Niewydolność serca z przyczyn niedokrwiniennych	35,4%
Migotanie lub trzepotanie przedsionków w wywiadzie	52,4%

ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny;

ARB – antagoniści receptora angiotensyny II;

ARNi – antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny;

BB – beta blokery;

MRA – blokery receptora aldosteronowego.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

6.2 Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (KCCQ-CSS)

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

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

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

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

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

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 11. [REDACTED]

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

Tabela 12. [REDACTED]

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

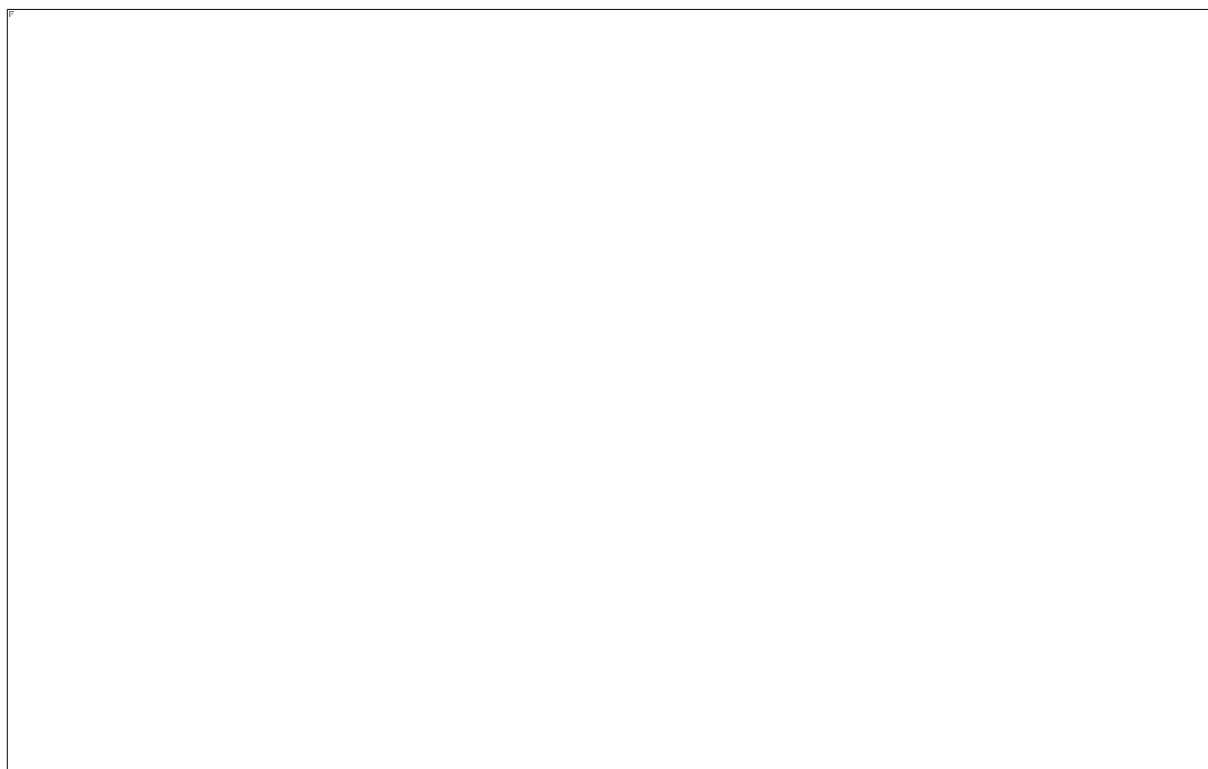
Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

6.3 Częstość hospitalizacji związanych z niewydolnością serca

W badaniu *EMPEROR-Preserved* w ramieniu empagliflozyny raportowano ■■■ zdarzeń hHF, odpowiadających wartości ■■■ zdarzenia na 100 pacjento-lat, natomiast w ramieniu SoC zaobserwowano łącznie ■■■ zdarzeń hospitalizacji związanych z niewydolnością serca, co odpowiada wartości ■■■ zdarzenia na 100 pacjento-lat¹. Dane te odzwierciedla poniższy wykres.

Wykres 3. Wskaźniki ryzyka hospitalizacji związanych z HF (badanie *EMPEROR-Preserved*).



¹ Dane z *EMPEROR-Preserved trial-based inputs for the Jardiance® (empagliflozin) in heart failure with >40% ejection fraction cost-effectiveness model. Statistical analysis report*. Dokument niepublikowany, dostarczony przez Wnioskodawcę.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 13.

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

6.4 Śmiertelność

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

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

6.4.1 Śmiertelność ogólna

6.4.1.1 Dopasowanie krzywych parametrycznych

W trakcie obserwacji w badaniu *EMPEROR-Preserved* stwierdzono [REDACTED] zgony ([REDACTED] pacjentów) w ramieniu empagliflozyny oraz [REDACTED] ([REDACTED]) w ramieniu kontrolnym [REDACTED].

Wybór modelu parametrycznego oparto o wartości statystycznych kryteriów dopasowania: kryterium Akaike (AIC) oraz kryterium bayesowskiego (BIC). W celu oceny, która formułacja i model wykazują się najlepszym dopasowaniem do danych, przeprowadzono analizę dla ramion ocenianej interwencji (empagliflozyny) oraz komparatora (SoC), a także w wariacie dla danych zbiorczych EMPA i SoC, z leżeniem jako predyktorem. Otrzymane wartości kryteriów dla poszczególnych modeli przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – wartości kryteriów statystycznych dopasowania.

Model/Terapia	Empagliflozyna		Placebo		Dane zbiorcze ¹	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	8120,7	8126,7	8206,7	8212,7	16327,4	16340,8
Weibulla	8079,1	8091,1	8165,7	8177,7	16242,8	16262,9
Gompertza	8093,0	8105,0	8156,4	8168,4	16248,9	16269,0
Log-normalny	8081,3	8093,3	8213,2	8225,2	16294,3	16314,4
Log-logistyczny	8078,3	8090,3	8170,3	8182,3	16246,6	16266,7
Uogólniony gamma	8079,3	8097,3	8164,0	8182,0	16242,7	16269,5

¹ analiza zbiorcza danych dla obu ramion (empagliflozyna i SoC), jako predyktor wykorzystano ramię leczenia.

Na podstawie wartości kryteriów statystycznych za jeden z najodpowiedniej dopasowanych uznano model Weibulla, który wykazał się najlepszym dopasowaniem w obu ramionach leczenia a także w wariacie zbiorczym. Wykresy przedstawiające dopasowanie krzywej Kaplana-Meiera do modeli pierwotnych z badania *EMPEROR-Preserved* (Wykres 20, Wykres 21, Wykres 22, Wykres 23) zamieszczono w załączniku (Załącznik 17.2.1).

² Dane z *EMPEROR-Preserved trial-based inputs for the Jardiance® (empagliflozin) in heart failure with >40% ejection fraction cost-effectiveness model. Statistical analysis report*. Dokument niepublikowany, dostarczony przez Wnioskodawcę.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

[Redacted text block]

Tabela 15. [Redacted text]

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

[Redacted text block]

Ze względu na brak mocnych dowodów przeciwko założeniu proporcjonalnych hazardów, oraz biorąc pod uwagę powyższe rozważania, jako model o najlepszym dopasowaniu wybrano model Weibulla w wariancie danych zbiorczych z leczeniem jako predyktorem. Wybór ten jest również zgodny z

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

wybrany model śmiertelności ogólnej we wcześniejszej analizie danych EMPEROR-*Reduced*, przeprowadzonej w analizie ekonomicznej leku Jardiance dla wskazania leczenia chorych na HFrEF (*AE Jardiance 2021*). Model ten wybrano do analizy podstawowej, natomiast w analizie wrażliwości testowano również model Gompertza oraz model log-logistyczny.

6.4.1.2 Wpływ stanu zdrowotnego na przeżycie pacjentów

Podobnie jak przy modelowaniu częstości hospitalizacji (zob. Rozdział 6.3), również w przypadku śmiertelności uwzględniono wpływ stanu pacjenta (zdefiniowanego w modelu według wyników oceny jakości życia pacjentów według KCCQ-CSS). Jak opisano w poprzednim podrozdziale, do prognozowania czasu przeżycia pacjentów z niewydolnością serca wybrano model parametryczny Weibulla, których cechował się dobrym dopasowaniem do danych pierwotnych, a także generował wiarygodne prognozy długookresowe. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Współczynniki ryzyka śmiertelności ogólnej, z wykorzystaniem stanów zdrowia KCCQ-CSS, w oparciu o rozkład Weibulla.

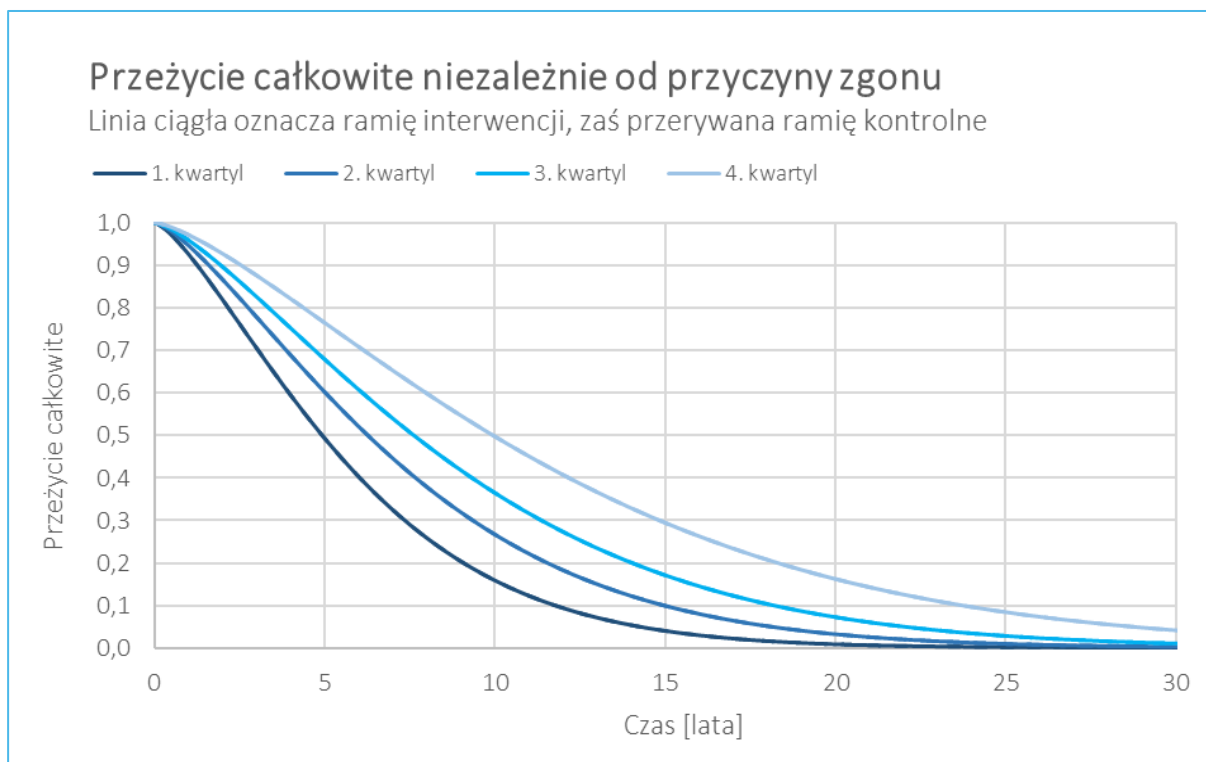
Shape	Scale	Wpływ leczenia	KCCQ-CSS: kwartyle 2-4 vs. kwartył 1		
			KCCQ-CSS: kwartył 2	KCCQ-CSS: kwartył 3	KCCQ-CSS: kwartył 4
0,323	-10,716	0,000	-0,332	-0,601	-0,969

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 4. Przeżycie całkowite niezależnie od przyczyny zgonu – analiza podstawowa.



W ramach scenariuszy analizy wrażliwości związanych z podgrupami populacji (zob. Rozdział 10.2) przeprowadzono oddzielne dopasowania modeli regresji.

6.4.2 Śmiertelność związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

6.4.2.1 Dopasowanie krzywych parametrycznych

W trakcie obserwacji w badaniu *EMPEROR-Preserved* stwierdzono [REDAKT] zgonów ([REDAKT] pacjentów) w ramieniu empagliflozyny oraz [REDAKT] ([REDAKT]%) w ramieniu kontrolnym [REDAKT]

[REDAKT]

Wybór modelu parametrycznego oparto o wartości statystycznych kryteriów dopasowania: kryterium Akaike (AICC) oraz kryterium bayesowskiego (BIC). W celu oceny, która formułacja i model wykazują się najlepszym dopasowaniem do danych, przeprowadzono analizę dla ramion ocenianej interwencji

³ Dane z *EMPEROR-Preserved trial-based inputs for the Jardiance® (empagliflozin) in heart failure with >40% ejection fraction cost-effectiveness model. Statistical analysis report*. Dokument niepublikowany, dostarczony przez Wnioskodawcę.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

(empagliflozyny) oraz komparatora (SoC), a także dla danych zbiorczych EMPA i SoC, z leczeniem jako predyktorem. Otrzymane wartości kryteriów dla poszczególnych modeli przedstawia poniższa tabela.

Tabela 17. Przeżycie całkowite (związane ze zdarzeniami CV) – wartości kryteriów statystycznych dopasowania.

Model/Terapia	Empagliflozyna		Placebo		Dane zbiorcze ¹	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	4502,6	4508,6	4963,5	4969,5	9466,1	9479,4
Weibulla	4495,9	4507,9	4956,7	4968,7	9450,6	9470,7
Gompertza	4500,6	4512,7	4953,5	4965,5	9453,0	9473,1
Log-normalny	4492,5	4504,5	4973,7	4985,7	9464,7	9484,8
Log-logistyczny	4495,4	4507,4	4957,8	4969,8	9451,2	9471,3
Uogólniony gamma	4494,5	4512,5	4957,8	4975,8	9452,2	9479,0

1 analiza zbiorcza danych dla obu ramion (empagliflozyna i SoC), jako predyktor wykorzystano ramię leczenia.

Podobnie jak w analizie śmiertelności ogólnej, model Weibulla wykazuje najlepsze dopasowanie według kryterium BIC, niezależnie od ramienia leczenia. Dopasowując krzywe modeli parametrycznych do danych pierwotnych w ocenie wizualnej stwierdzono, że wszystkie modele dobrze pasują do krzywej Kaplana-Meiera i zaczynają odbiegać dopiero na późniejszych etapach okresu obserwacji (zob. Wykres 28, Wykres 29, Wykres 30, Wykres 31) – wykresy przedstawiono w załączniku (Załącznik 17.3.1).

Tabela 18.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Podobnie jak w przypadku oszacowań dla śmiertelności ogólnej, ze względu na brak mocnych dowodów przeciwko założeniu proporcjonalnych hazardów, oraz przyjmując przedstawione powyżej rozważania, jako model o najlepszym dopasowaniu wybrano model Weibulla w wariancie danych zbiorczych z wybranym leczeniem jako predyktorem. Model ten wybrano do analizy podstawowej, natomiast w analizie wrażliwości testowano również model Gompertza oraz model log-logistyczny.

6.4.2.2 Wpływ stanu zdrowotnego na przeżycie pacjentów

Śmiertelność związaną ze zdarzeniami CV również uzależniono przy pomocy modelu regresji od ramienia leczenia oraz stanu zdrowotnego pacjenta. Szczegóły dotyczące współczynników ryzyka w kolejnej tabeli.

Jardiance (empagliflozyna)

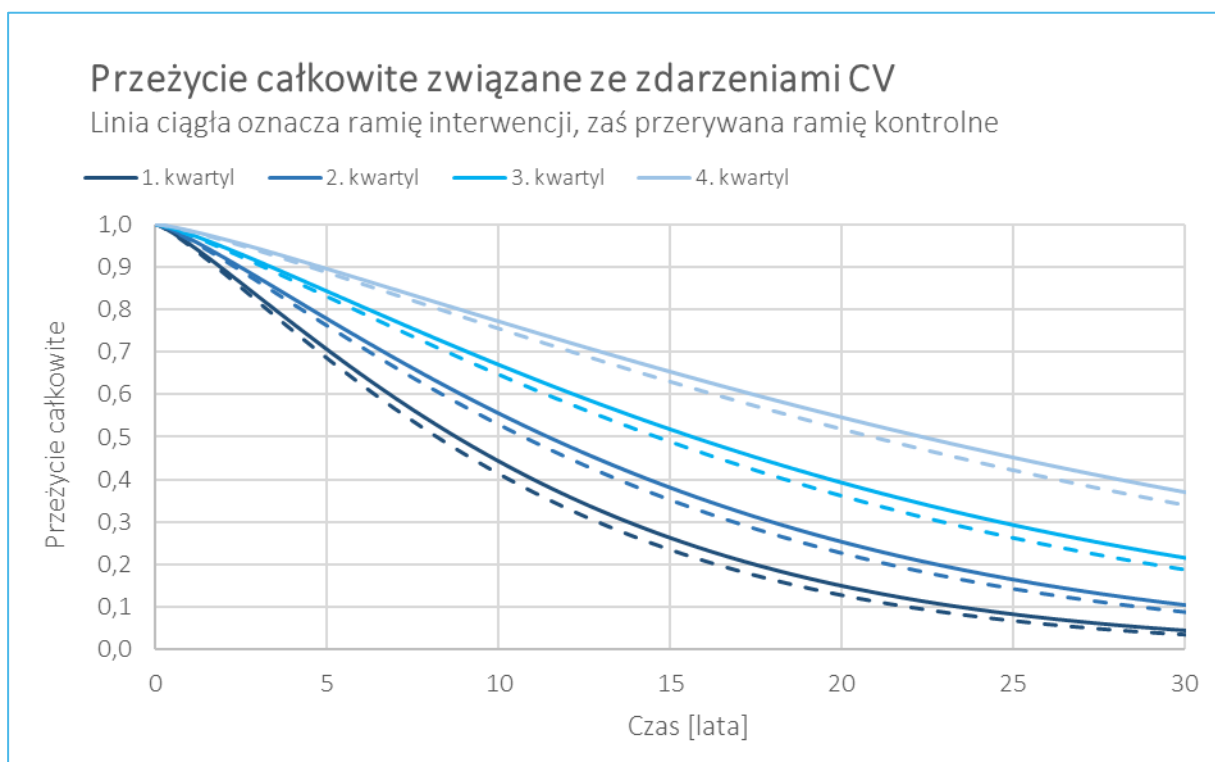
w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 19. Współczynniki ryzyka śmiertelności związanej ze zdarzeniami CV, z wykorzystaniem stanów zdrowia KCCQ-CSS, w oparciu o rozkład Weibulla.

Shape	Scale	Wpływ leczenia	KCCQ-CSS: kwartyle 2-4 vs. kwartył 1		
			KCCQ-CSS: kwartył 2	KCCQ-CSS: kwartył 3	KCCQ-CSS: kwartył 4
0,201	-10,150	-0,082	-0,328	-0,709	-1,147

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

Wykres 5. Przeżycie całkowite (zgony związane ze zdarzeniami CV) – analiza podstawowa.



W ramach scenariuszy analizy wrażliwości związanych z podgrupami populacji (zob. Rozdział 10.2) przeprowadzono oddzielne dopasowania modeli regresji.

6.4.3 Śmiertelność niezwiązana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

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

Dodatkowo w modelu uwzględniono korektę o śmiertelność w populacji ogólnej – ze względu na wyróżnienie zgonów z powodów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, które modelowano

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

w oparciu o dane z badania *EMPEROR-Preserved*, korekta ta dotyczyła wyłącznie zgonów z pozostałych przyczyn.

Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn niezwiązanych ze zdarzeniami CV w danym wieku obliczono na podstawie tablic trwania życia w Polsce na rok 2019 (*GUS 2020*) i danych Eurostatu⁴.

Na dzień sporządzania analizy dostępne były już dane dotyczące prognoz trwania życia na rok 2021 (*GUS 2022*), jednakże ze względu na trwającą od 2020 roku pandemię koronawirusa COVID-19, w obu latach (2020 i 2021) zaobserwowano znaczny wzrost śmiertelności, który przełożył się również na istotne skrócenie prognozowanego czasu dalszego przeżycia oraz wzrost prawdopodobieństw zgonu. Zgodnie z danymi GUS, największy wzrost zgonów (o 11%) odnotowano wśród osób w grupie 65-74 lata oraz o ponad 10% w grupie 40-44 lata (*GUS 2022a*). Według danych GUS, w 2020 roku z powodu pandemii COVID-19 zmarło w Polsce blisko 41,5 tys. osób, natomiast w 2021 roku liczba zgonów z powodu koronawirusa zwiększyła się ponad 2-krotnie, osiągając poziom ponad 91 tys. (*GUS 2022a*).

Wobec powyższego, wykorzystywanie danych z roku 2021 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 śmiertelności za 2019 rok, natomiast dane dotyczące śmiertelności za rok pandemiczny 2021 wykorzystano wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.

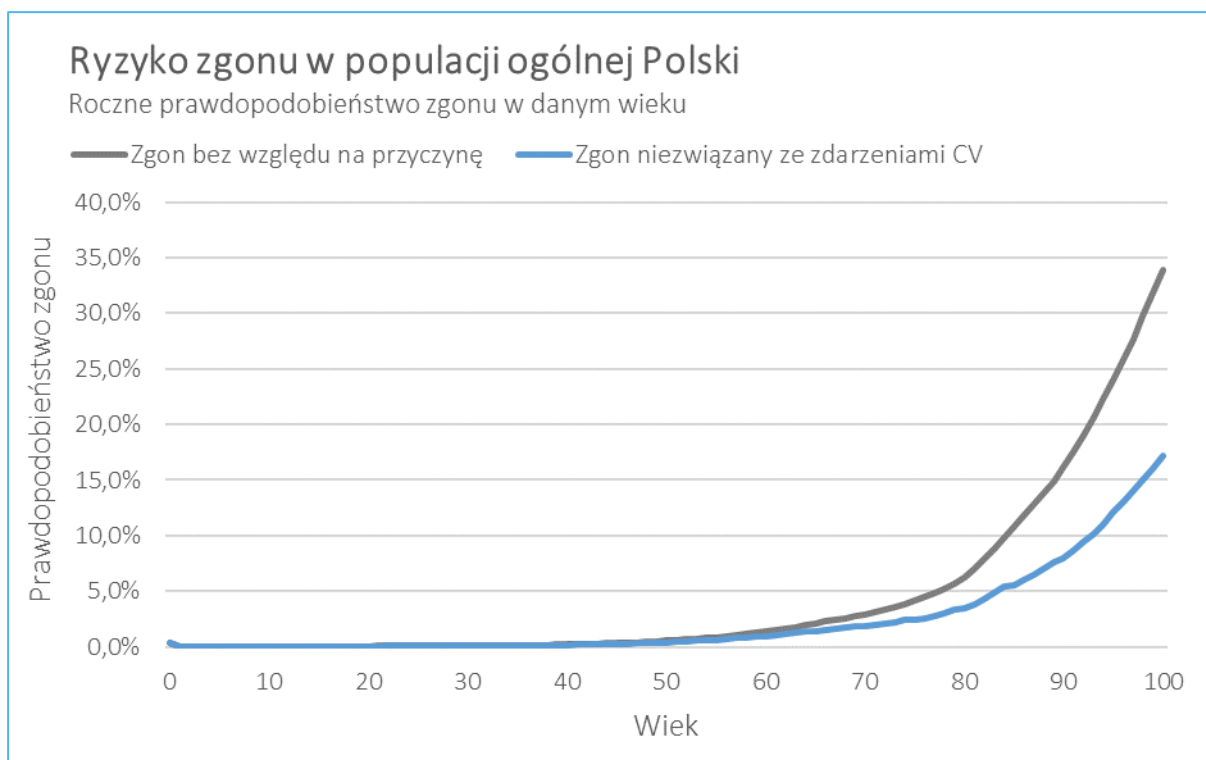
Na podstawie danych Eurostatu dotyczących ogólnej liczby zgonów w 2019 roku na terenie Polski oraz liczby zgonów związanej z przyczynami sercowo-naczyniowymi (według kodów ICD-10: I.00-I.99) ustalono odsetek zgonów związanych ze zdarzeniami CV w Polsce. Ostatecznie prawdopodobieństwo zgonu niezwiązanego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

Wyznaczone w ten sposób roczne prawdopodobieństwo zgonu przedstawiono na poniższym wykresie. W każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn niezwiązanych ze zdarzeniami CV

⁴ <https://ec.europa.eu/eurostat>

obliczano jako wyższą z wartości prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej oraz wyznaczonego na podstawie modelu regresji opartego o dane z badania *EMPEROR-Preserved*.

Wykres 6. Ryzyko zgonu bez względu na przyczynę oraz niezwiązanego ze zdarzeniami CV w Polsce.



Obliczenia oraz dane pierwotne przedstawiono w Załączniku 17.4.

6.5 Przerwania leczenia

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

Po przerwaniu leczenia empagliflozyną założono, że pacjenci w dalszym ciągu będą otrzymywać SoC. W trakcie okresu po przerwaniu leczenia pacjenci doświadczają wystąpienia zdarzeń klinicznych, jakości życia (reprezentowanej przez użyteczności) oraz pozostałych aspektów modelowanych w ramach

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

analizy, z częstością oraz innymi parametrami analogicznymi do pacjentów od początku modelu przydzielonych do ramienia SoC.

6.5.1 Dopasowanie krzywych parametrycznych

W trakcie obserwacji w badaniu *EMPEROR-Preserved* raportowano przerwanie leczenia u [REDACTED] ([REDACTED]) pacjentów w ramieniu empagliflozyny (EMPA + SoC) oraz u [REDACTED] ([REDACTED]) w ramieniu placebo (PBO + SoC).⁵

Wybór modelu parametrycznego oparto o wartości statystycznych kryteriów dopasowania: kryterium Akaike (AIC) oraz kryterium bayesowskiego (BIC). W celu oceny, która formułacja i model wykazują się najlepszym dopasowaniem do danych, przeprowadzono analizę dla ramion ocenianej interwencji (empagliflozyny) oraz komparatora (SoC), a także dla danych zbiorczych EMPA i SoC, z leczeniem zastosowanym jako predyktor. Otrzymane wartości kryteriów dla poszczególnych modeli przedstawia poniższa tabela.

Tabela 20. Przerwania leczenia – wartości kryteriów statystycznych dopasowania.

Model/Terapia	Empagliflozyna		Placebo		Dane zbiorcze ¹	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	15138,7	15144,8	15068,6	15074,6	30207,4	30220,8
Weibulla	15127,2	15139,2	15050,3	15062,3	30175,8	30195,9
Gompertza	15138,9	15150,9	15068,7	15080,7	30205,6	30225,7
Log-normalny	15196,3	15208,3	15109,9	15121,9	30304,5	30324,6
Log-logistyczny	15140,1	15152,1	15065,7	15077,7	30204,2	30224,3
Uogólniony gamma	15121,9	15139,9	15041,3	15059,3	30159,4	30186,2

1 analiza zbiorcza danych dla obu ramion (empagliflozyna i SoC), jako predyktor wykorzystano ramię leczenia.

Na podstawie wartości kryteriów dopasowania stwierdzono, że najlepsze dopasowanie wykazuje model uogólniony gamma. Spośród pozostałych modeli, porównywalnym dopasowaniem wykazują się model Weibulla oraz model wykładniczy.

⁵ Dane z *EMPEROR-Preserved trial-based inputs for the Jardiance® (empagliflozin) in heart failure with >40% ejection fraction cost-effectiveness model. Statistical analysis report*. Dokument niepublikowany, dostarczony przez Wnioskodawcę.

Jardiance (empagliflozyna)

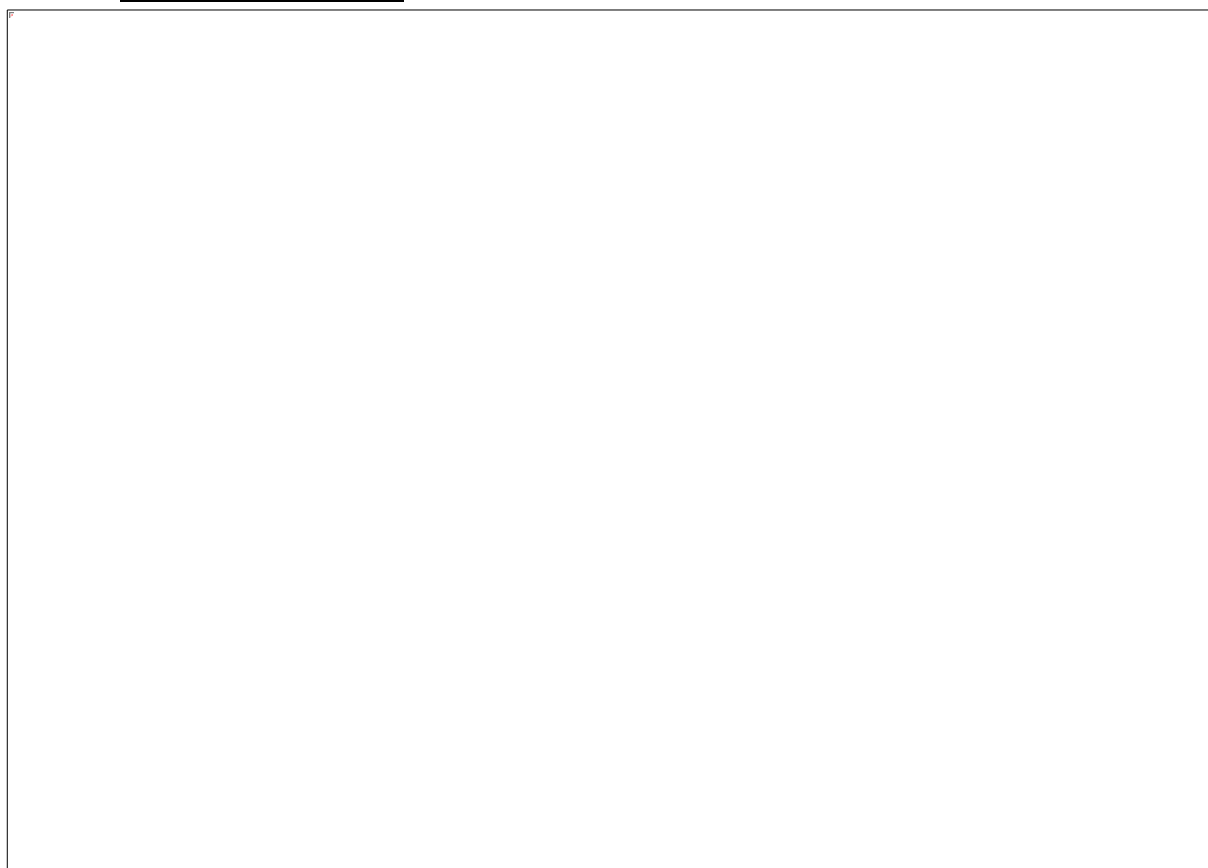
w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 21. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

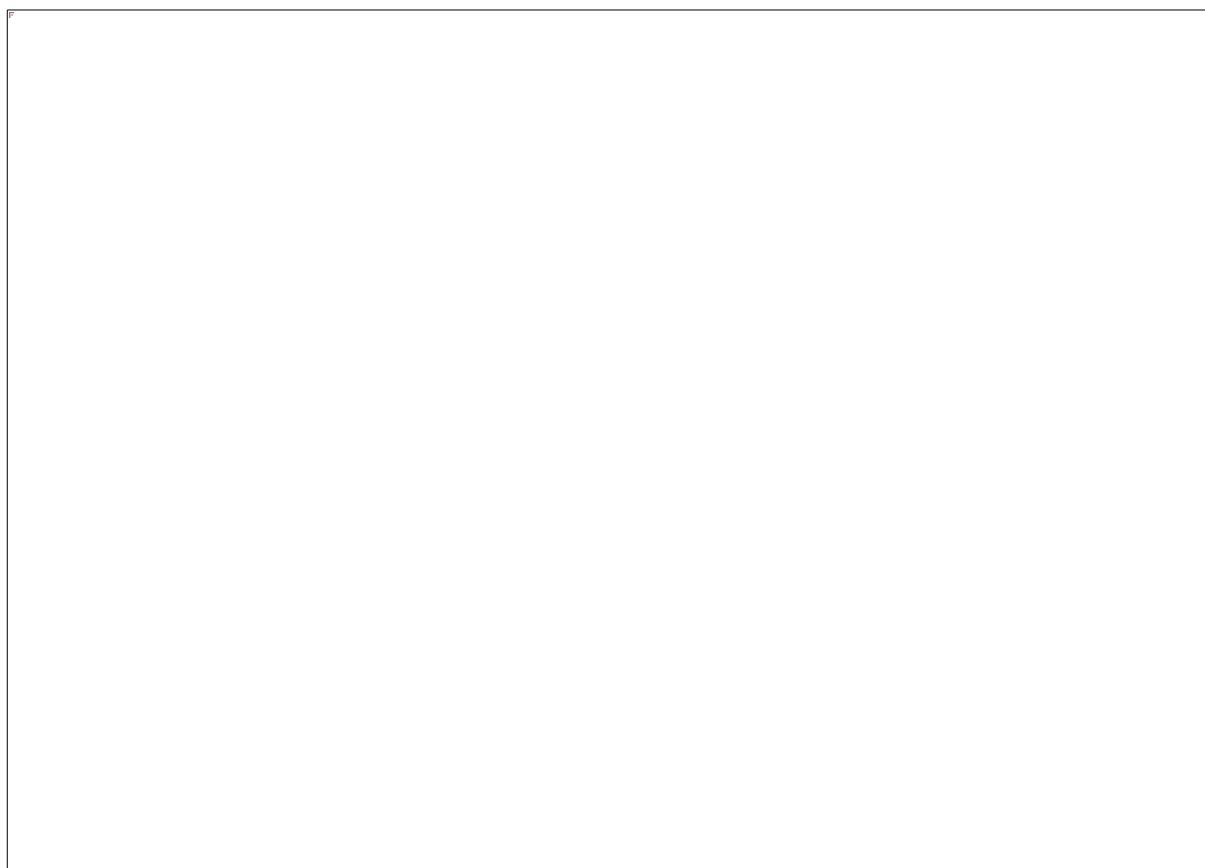
Wykres 7.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 8. Ocena przeżycia pacjentów po przerwaniu leczenia – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych.



Chociaż model uogólniony gamma jest najbardziej konserwatywnym modelem, wykazuje najlepsze dopasowanie bliżej końca krzywej Kaplana-Meiera (w porównaniu do pozostałych modeli parametrycznych, które wykazują tendencję do odchylenia w górę, co skutkuje wyższymi oszacowaniami przeżycia pacjentów). W oparciu o te rozważania, a także wiarygodność oszacowań przeżycia, jako model o najlepszym dopasowaniu w analizie podstawowej wybrano model uogólniony gamma, natomiast w analizie wrażliwości testowano model Weibulla oraz model wykładniczy.

6.5.2 Wpływ stanu zdrowotnego na ryzyko przerwania leczenia

Jak wspomniano wcześniej, podobnie jak miało to miejsce dla śmiertelności, również ryzyko przerwania leczenia empagliflozyną w modelu uzależniono od stanu zdrowotnego, zdefiniowanego w oparciu o kwartyle rozkładu KCCQ-CSS w badaniu *EMPEROR-Preserved*. Do analizy podstawowej wybrano model uogólniony gamma. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Jardiance (empagliflozyna)

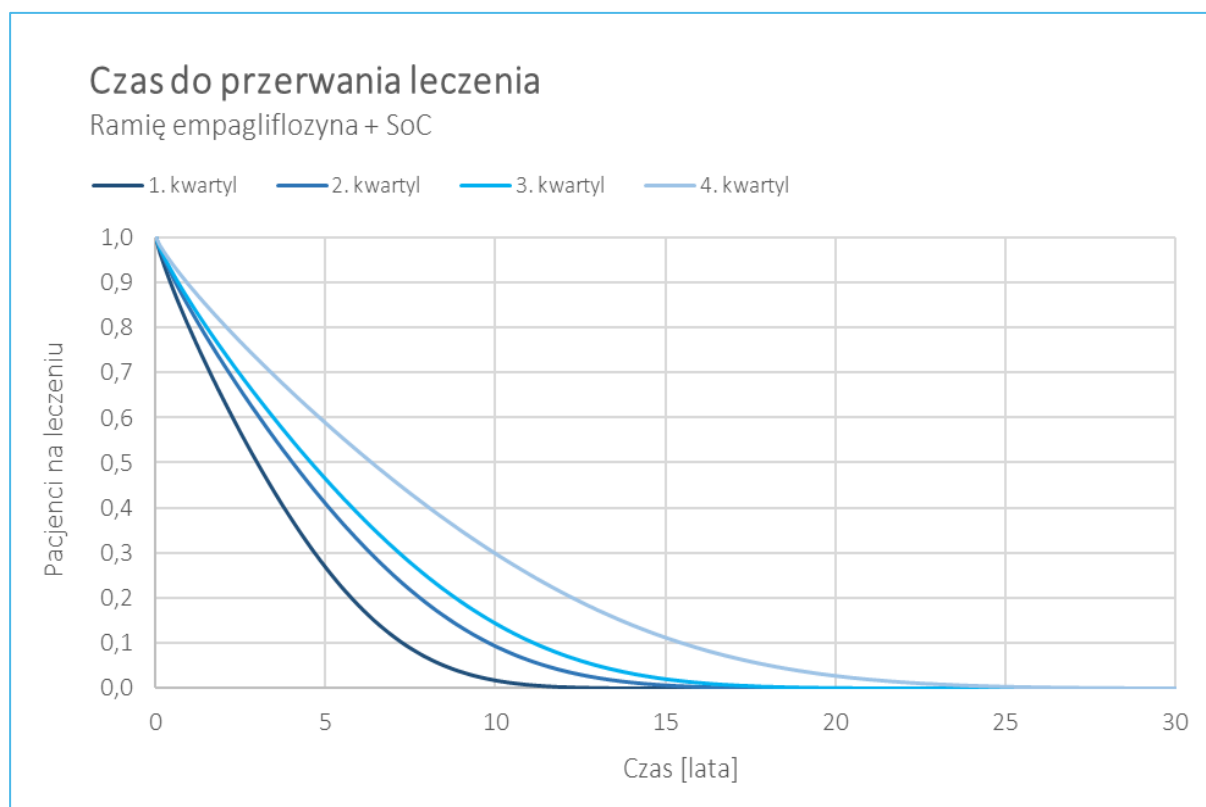
w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 22. Współczynniki ryzyka przerwania leczenia, z wykorzystaniem stanów zdrowia KCCQ-CSS, w oparciu o rozkład uogólniony gamma.

Predyktory	Wartość szacunkowa	Wartość p
Rozkład modelu parametrycznego (uogólniony gamma)		
sigma	0,650	0,021
mu	7,504	<0,001
Q	1,846	0,026
KCCQ-CSS: kwartyle 2-4 vs. kwartył 1		
KCCQ-CSS: kwartył 2	0,300	0,002
KCCQ-CSS: kwartył 3	0,427	<0,001
KCCQ-CSS: kwartył 4	0,757	<0,001

Dodatknie i rosnące wartości KCCQ-CSS wskazują, że poprawa stanu zdrowia wiąże się ze zmniejszoną szansą na przerwanie leczenia. Ostateczne krzywe dotyczące przerwania leczenia ze względu na stan pacjenta wykorzystane w analizie podstawowej przedstawia poniższy wykres.

Wykres 9. Czas do przerwania leczenia – analiza podstawowa.



Współczynniki wyznaczone dla populacji ITT badania *EMPEROR-Preserved* wykorzystywano również w ramach analizy wrażliwości, w wariantach dla wyróżnionych podgrup.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

6.6 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs, z ang. *Adverse Events*) dla ramion empagliflozyny + SoC i wyłącznie SoC wyznaczono w oparciu o analizę bezpieczeństwa w ramach badania *EMPE-ROR-Preserved* (Anker 2021). Uwzględniono zdarzenia niepożądane, które zostały predefiniowane w protokole badania jako zdarzenia o szczególnym znaczeniu (*adverse events of special interest*). W modelu uwzględniono te AEs, odnośnie których odnotowano różnicę w częstości występowania pomiędzy ramionami leczenia (EMPA+SoC vs SoC) o wartości > 1%.

W badaniu nie zaobserwowano znaczących różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy ramieniem ocenianej interwencji (47,9%) a ramieniem kontrolnym (51,6%) (Anker 2021).

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

Liczbę zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat oraz miesięczne prawdopodobieństwo ich wystąpienia dla każdego z uwzględnionych w modelu AEs zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Zdarzenie niepożądane uwzględnione w modelu wraz z częstością występowania.

Zdarzenie niepożądane	Przypisany kod ICD-10	Empagliflozyna + SoC		SoC	
		Liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat	Miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia	Liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat	Miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia
Zakażenie dróg moczowych	N39	5,56	0,46%	4,53	0,38%
Zakażenie narządów płciowych	B37	1,20	0,10%	0,39	0,03%
Ostra niewydolność nerek	N17	6,87	0,57%	7,26	0,61%
Uraz wątroby	S36	2,08	0,17%	2,84	0,24%
Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej	E86	6,78	0,57%	5,38	0,45%
Niedociśnienie	I95	5,88	0,49%	4,80	0,40%
Zdarzenie hipoglikemiczne ¹	E16	1,31	0,11%	1,41	0,12%
Złamanie kości	S02-S90 ³	2,43	0,20%	2,30	0,19%

1 zdefiniowane jako zdarzenie, w którym stężenie glukozy w osoczu wynosi ≤ 70 mg/dl lub gdy wymagana była pomoc medyczna;

2 w zależności od umiejscowienia złamania.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

7 Użyteczności stanów zdrowia

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

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

7.1 Przegląd systematyczny użyteczności

7.1.1 Cel

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

7.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

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

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów,

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono **22 lipca 2022 r.** w bazie informacji medycznych *MEDLINE* (poprzez Pubmed) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Zastosowano ograniczenia dotyczące daty publikacji (ograniczając publikacje do opublikowanych w ostatnich 5 latach) oraz rodzaju badania (poszukiwano wyłącznie przeglądów systematycznych). Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (*AOTMIT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 24. Kryteria włączenia i wyłączenia przeglądu użyteczności dotyczącego użyteczności stanów zdrowia w CHF.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Populacja dorosłych chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca (LVEF > 40%)	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Rodzaj badania Metoda pomiaru użyteczności	Przegląd systematyczny użyteczności zawierający użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu Ocena użyteczności dokonana z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D SF-6D, HUI, SF-6d, metoda SG lub TTO (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje) Do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne.	Inny rodzaj pomiaru niż określony w kryteriach włączenia
Punkt końcowy	Wartość użyteczności dla przynajmniej jednego z następujących stanów zdrowotnych: przewlekła niewydolność serca, niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową, stany ze względu na kategorie KCCQ-CSS	Wartości użyteczności dla stanów innych niż w kryteriach włączenia oraz niepowiązane z nimi.
Język	Język angielski lub polski	Inny niż język angielski lub polski
Data publikacji	Ostatnie 5 lat licząc od dnia wyszukiwania	Inna data niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	n.d.

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

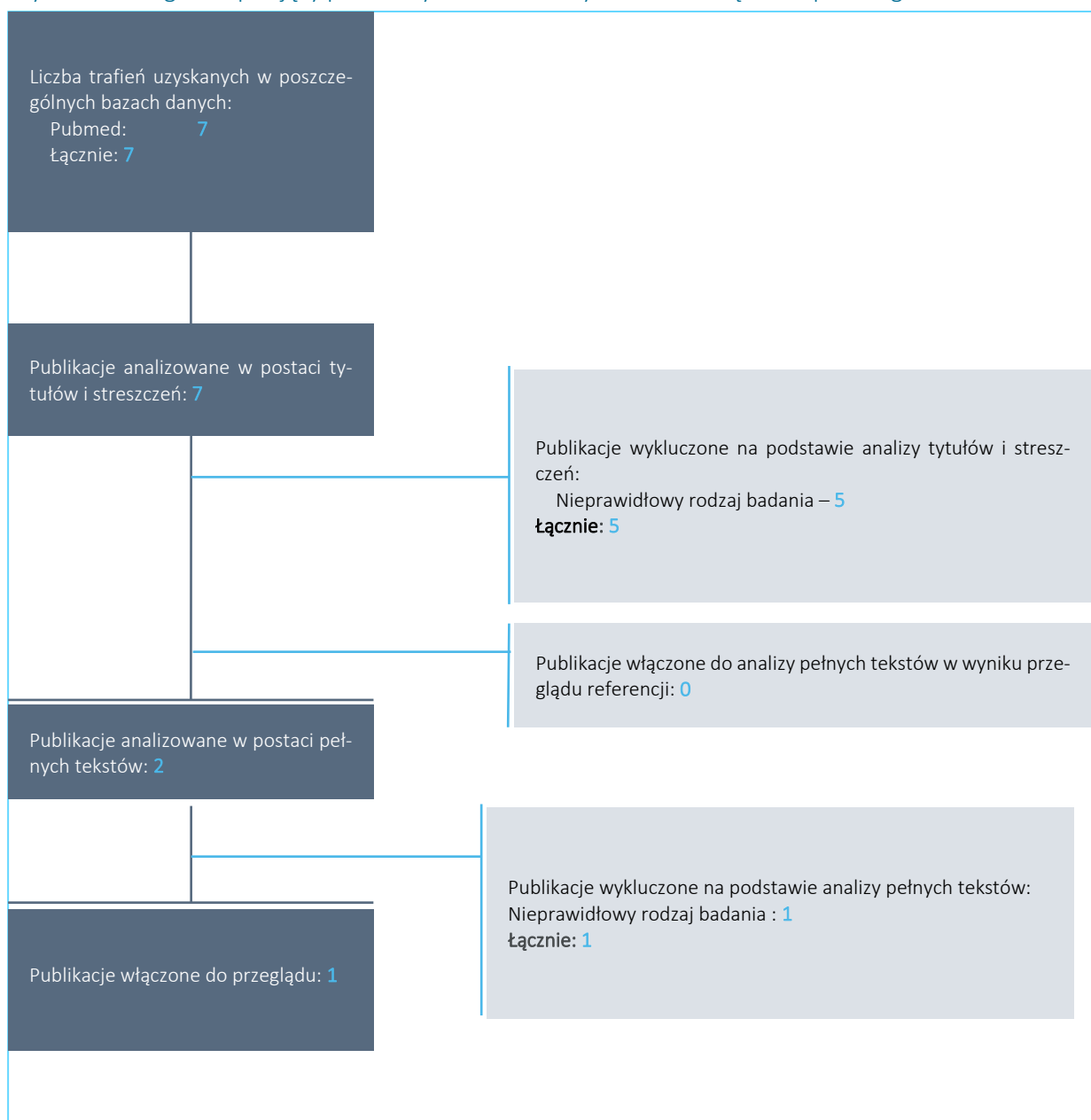
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie *MEDLINE* (przez Pubmed): przegląd systematyczny zawierający użyteczności związane z przebiegiem leczenia CHF.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	"heart failure"	243 154
#2	"utility scores"[tiab] OR "utility values"[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab] OR "time trade off"[tiab] OR "tto"[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "sg"[tiab]	31 700
#3	#1 AND #2	444
#4	Filters: Systematic Review, in the last 5 years	7

W wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **7 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 2 prace (*Blieden-Betts 2018, Di Tanna 2021*).

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

Wykres 10. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem CHF.



Praca Blieden-Betts 2018 została wykluczona ze względu na nieprawidłowy rodzaj badania – na potrzeby pracy został wykonany systematyczny przegląd badań zawierających użyteczności dla stanów zdrowia związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego (CVD, z ang. *Cardio-Vascular Diseases*), uwzględniający niewydolność serca („*heart failure*”) jednak autorzy zastosowali ograniczenie uwzględniając wyłącznie prace zawierające bezpośrednie porównanie metod pomiarów użyteczności dla stanów związanych z CVD, tym samym nie jest to kompletne opracowanie.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono jedynie publikację *Di Tanna 2021*, która spełniała wszystkie kryteria włączenia. W poniższej tabeli zestawiono użyteczności dla stanów zdrowia związanych z CHF z badania *Di Tanna 2021*. Pominięto źródła, w których oceniano użyteczności stanów zdrowia wyłącznie w populacji z LVEF \leq 40%.

Tabela 26. Zestawienie użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z CHF z *Di Tanna 2021*.

Źródło	Kraj	Rodzaj badania	Populacja / Interwencja	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności
<i>Andreae 2018</i>	Szwecja	Obserwacyjne	Pacjenci ambulatoryjni z HF, NYHA II-IV, z (n = 77) lub bez (n = 109) depresji	EQ-5D-3L	Brak depresji: 0,79 (SD 0,20) Depresja 0,62 (SD 0,20)
<i>Berg 2015</i>	Szwecja	Obserwacyjne (SHFR)	Pacjenci z CHF (n = 5 334)	EQ-5D-3L (Szwecja, Wielka Brytania)	Szwecja: 0,828 (SD 0,135) Wielka Brytania: 0,696 (SD 0,302)
<i>Calvert 2005</i>	Międzynarodowe	RCT (CARE-HF)	Pacjenci z HF z dysfunkcją skurczową lewej komory i zaburzenia synchronizacji serca (n = 740)	EQ-5D-3L (Wielka Brytania)	0,60 (95% CI 0,58-0,62)
<i>Clark 2015</i>	Wielka Brytania	RCT	Pacjenci z CHF (n = 114)	EQ-5D-3L (Wielka Brytania)	0,52 (SD 0,26)
<i>Comin-Colet 2013</i>	Międzynarodowe	RCT (FAIR-HF)	Pacjenci z CHF: Placebo (n = 153) Terapia eksperymentalna (n = 298)	EQ-5D-3L	Placebo: 0,69 (SE 0,01) Terapia eksperymentalna: 0,68 (SE 0,01):
<i>De Rivas 2008</i>	Hiszpania	Obserwacyjne (INCA)	Pacjenci z CHF stabilni co najmniej 3 miesiące (n = 2161)	EQ-5D-3L (Hiszpania)	0,63 (95% CI 0,62-0,64)
<i>Delgado 2014</i>	Hiszpania	Obserwacyjne (NOESCARO)	Pacjenci z CHF (n = 369)	EQ-5D	0,7553 (SD 0,2739)
<i>Emin 2016</i>	Wielka Brytania	Obserwacyjne (UKCTA)	Pacjenci z zaawansowanym HF: Oceniani do HT (n = 194) Zakwalifikowani do HF w czasie terapii medycznej (n = 28) LVAD (n = 82) Po HT (n = 82)	EQ-5D	Oceniani do HT: 0,50 (SD 0,30) Zakwalifikowani do HF w czasie terapii medycznej: 0,44 (SD 0,27) LVAD: 0,58 (SD 0,26) Po HT: 0,74 (SD 0,27)
<i>Filippatos 2017</i>	Międzynarodowe (25 krajów)	RCT (SOCRATES-PRESERVED)	Pacjenci z CHF NYHA II-IV: Placebo (n = 89) Vericiguat 1,25 mg (n=96) Vericiguat 2,5 mg (n=94) Vericiguat 2,5-5 mg (n=74) Vericiguat 2,5-10 mg (n=68)	EQ-5D-3L (Stany Zjednoczone)	Placebo: 0,73 (SD 0,21) Vericiguat 1,25 mg: 0,71 (SD 0,20) Vericiguat 2,5 mg: 0,72 (SD 0,20) Vericiguat 2,5-5 mg: 0,71 (SD 0,21) Vericiguat 2,5-10 mg: 0,74 (SD 0,19)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Źródło	Kraj	Rodzaj badania	Populacja / Interwencja	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności
<i>Herbert 2008</i>	Stany Zjednoczone	RCT	Pacjenci ze skurczową HF: Terapia standardowa (n = 203) Terapia eksperymentalna (n = 203)	EQ-5D-3L	Terapia standardowa: 0,6651 Terapia eksperymentalna: 0,7080
<i>Iqbal 2010</i>	Wielka Brytania	Obserwacyjne	Pacjenci z CHF z dysfunkcją skurczową lewej komory w echokardiografii (n = 179)	EQ-5D-3L	0,57 (SEM 0,03)
<i>Kontodimopoulos 2011</i>	Grecja	Obserwacyjne	Pacjenci z CHF przyjęci na operację (planową lub pilną) (n = 251)	EQ-5D-3L (Wielka Brytania)	0,703 (SD 0,303)
<i>Kraai 2013</i>	Holandia	Obserwacyjne	Pacjenci z HF, NYHA I-IV (n = 100)	EQ-5D-3L (Wielka Brytania)	0,68 (SD 0,26)
<i>Kularatna 2017</i>	Australia	RCT	Pacjenci z CHF, z umiarkowanymi do ciężkich objawów HF, NYHA II-III (n = 280)	EQ-5D-3L (Australia)	0,71
<i>Luo 2011</i>	Stany Zjednoczone	Obserwacyjne	Pacjenci z zastoinową HF (n = 377)	EQ-5D-3L (Stany Zjednoczone)	0,66
<i>Marti 2010</i>	Hiszpania	Obserwacyjne	Pacjenci z HF: NYHA II (n = 297) NYHA III/IV (n = 153)	EQ-5D-3L	NYHA II: 0,8407 (NR 0,1887) NYHA III/IV: 0,6624 (NR 0,2848)
<i>Marti 2011</i>	Hiszpania	Obserwacyjne	Pacjenci z HF: NYHA II (n = 272) NYHA III/IV (n = 58)	EQ-5D	NYHA II: 0,8058 (0,2048) NYHA III/IV: 0,6135 (0,3032)
<i>Peters 2014</i>	Wielka Brytania	Obserwacyjne	Pacjenci z HF (n = 137)	EQ-5D (Wielka Brytania)	0,64 (95% CI 0,59-0,69)
<i>Pisa 2015</i>	Niemcy	Obserwacyjne	Pacjenci z HF, NYHA II-IV, hospitalizowani w przeszłości z powodu HF, stabilni (n = 100)	EQ-5D (EuroQoL)	0,51
<i>Squire 2017</i>	Wielka Brytania	Obserwacyjne (ASSESS)	Pacjenci z HF, NYHA II-IV, zdiagnozowani w ciągu ostatnich 12 miesięcy (n = 185)	EQ-5D-5L (Wielka Brytania)	0,60 (SD 0,25)
<i>Sullivan 2006</i>	Stany Zjednoczone	Obserwacyjne	Subpopulacja pacjentów z CHF (n = 284)	EQ-5D-3L (Stany Zjednoczone)	0,636
<i>Trueman 2017</i>	b.d.	RCT ((PARADIGM)HF)	Pacjenci z HF ze zmniejszoną frakcją wyrzutową: NYHA I (n = 384) NYHA II (n = 5 829) NYHA III (n = 1 987) NYHA IV (n = 59)	EQ-5D-3L	NYHA I/II: 0,814 NYHA III/IV: 0,676
<i>Viriato 2017</i>	Międzynarodowe	Obserwacyjne	Pacjenci z CHF (n = 2 398)	EQ-5D	0,71 (Bd. 0,29)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Źródło	Kraj	Rodzaj badania	Populacja / Interwencja	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności
Wootton 2009	Australia	RCT	Pacjenci z zastoinową HF: Terapia standardowa (n = 195) Terapia eksperymentalna (n = 214)	EQ-5D-3L	Terapia standardowa: 0,58 Terapia eksperymentalna: 0,59
Zanaboni 2013	Włochy	RCT (EVOLVO)	Pacjenci z CHF z ICD/CRT-D: Terapia standardowa (n = 91) Terapia eksperymentalna (n = 89)	EQ-5D (European EQ-net VAS set)	Terapia standardowa: 0,793 (SD 0,179) Terapia eksperymentalna; 0,737 (SD 0,234)
Zhang 2012	Stany Zjednoczone	Obserwacyjne (TRIAD)	Subpopulacja chorych na cukrzycę z zastoinową HF (n = 759)	EQ-5D-3L (Stany Zjednoczone)	0,72 (SD 0,21)
Zhu 2017 ¹	Chiny	Obserwacyjne	Pacjenci z HF wg NYHA (n = 150)	EQ-5D-5L	0,725
Zugck 2014	Niemcy	Obserwacyjne (INTENSIFY)	Pacjenci z HF (n = 1941)	EQ-5D	0,64 (SD 0,28)

1 Zhu S, Zhang M, Ni Q, Sun Q, Xuan J. Indirect, direct non-medical cost and qol by New York heart association (NYHA) classification in Chinese heart failure patients. *Value in Health*; 2017. New York: Elsevier Science; 2017. p. A268-A.

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

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

Do opracowania strategii wyszukiwania wykorzystano źródła zidentyfikowane w brytyjskiej (*National Institute for Health and Care Excellence*), szkockiej (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) oraz kanadyjskiej (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) agencji HTA. Autorzy przeprowadzili wyszukiwanie w czerwcu 2019 roku, do przeglądu włączano artykuły opublikowane do czerwca 2019 r. Poszukiwano pierwotnych badań, w których zostały opublikowane wartości użyteczności dla dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z niewydolnością serca (HF) niezależnie od leczenia lub stosowanej interwencji. Uwzględniona w ramach przeglądu populacja jest więc szersza od wnioskowanego wskazania, gdyż obejmuje również pacjentów bez względu na poziom LVEF, bądź z jej nieokreślonym statusem. W związku z tym pominięto źródła, w których oceniano użyteczności stanów zdrowia jedynie w populacji z $LVEF \leq 40\%$.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Nie odnotowano znaczących różnic w wartościach użyteczności pomiędzy badaniami. Zastosowana strategia pozwalała również na uwzględnienie badań przeprowadzonych w szerszej populacji pacjentów, pod warunkiem, że odnotowano wartości użyteczności dla subpopulacji z HF wskazane przez populację ogółem lub opiekunów. Nie zastosowano ograniczeń do wielkości próby. Gdzie było możliwe oszacowano ($n \geq 100$) rozstęp międzykwartylowy (25 percentyl „Q1”, 75 percentyl „Q3”) dla wartości użyteczności.

W celu przeszukania szarej literatury wykonano dodatkowe przeglądy abstraktów konferencyjnych opublikowanych między 2016 rokiem, a czerwcem 2019 roku oraz stron agencji HTA z Kanady (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), Wielkiej Brytanii (*National Institute for Health and Care Excellence*), Szkocji (*Scottish Medicines Consortium*) oraz *School of Health and Related Research Health Utilities Database*. Włączano wyłącznie publikacje w języku angielskim. Przeprowadzono też analizę referencji. Do przeglądu nie włączano badań farmakoekonomicznych, wniosków oceniających technologie medyczne, metaanaliz oraz przeglądów systematycznych, chyba że zostały w nich opublikowane dane *de novo*. Przeprowadzony przegląd systematyczny został zarejestrowany (numer: CRD42019134288) w *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) i wykonany zgodnie z wytycznymi *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) oraz *Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. W ramach przeglądu zidentyfikowano łącznie 161 publikacji (na podstawie 142 badań) raportujących wartości użyteczności dla stanów związanych z HF. W systematycznym przeglądzie literatury uwzględniono 52 badania, w których opublikowano wartości użyteczności związane z przewlekłą niewydolnością serca (CHF), w których wykorzystano kwestionariusz EQ-5D (3L lub 5L) – spośród nich ostatecznie 35 prac spełniło kryterium uzgadniające obliczoną na podstawie rozstępu międzykwartylowego dolną i górną granicę wartości użyteczności tj. 0,64-0,72.

7.1.3 Wyszukiwanie uzupełniające

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

Systematyczne wyszukiwanie uzupełniające przeprowadzono **22 lipca 2022 r.** w bazie informacji medycznych *MEDLINE* w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Ze względu na konieczność przeprowadzenia uzupełniającego systematycznego wyszukiwania badań zawierających użyteczności, zastosowano szersze kryteria kwalifikacji niż w podstawowym przeglądzie systematycznym użyteczności dotyczące populacji i poszukiwanego punktu końcowego: poszukiwano badań zawierających użyteczności stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w populacji chorych z HF. Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Szczegółowy opis kryteriów włączenia do uzupełniającego systematycznego przeglądu użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli (AOTMiT 2016).

Tabela 27. Kryteria włączenia i wyłączenia do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w HF.

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

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

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed): uzupełniający systematyczny przegląd dotyczący użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na kategorie KCCQ w HF.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	"heart failure"	243 181

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

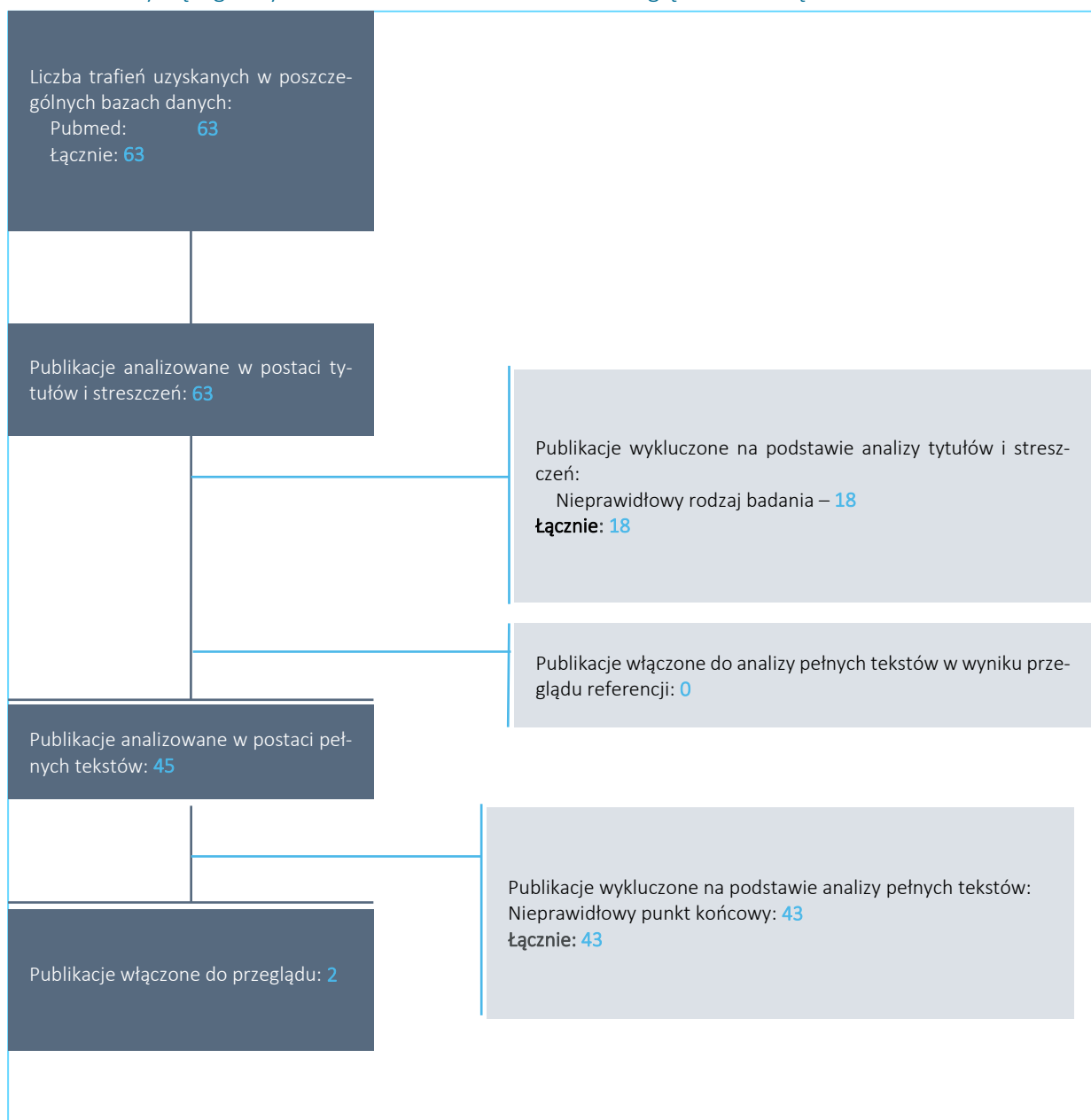
Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#2	"utility scores"[tiab] OR "utility values"[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab] OR "time trade off"[tiab] OR "tto"[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "sg"[tiab]	31 701
#3	„Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire" OR KCCQ	746
#4	#1 AND #2 AND #3	63

W wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **63 wyniki**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 45 publikacji. Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 11. Diagram opisujący proces wyszukiwania do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w HF.



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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 29. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na wyjściową ocenę KCCQ w HF

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

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

Oprócz niezgodności populacji w obu publikacjach względem rozważanej w analizie populacji docelowej, dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że w analizie *McEwan 2021* definicja kwartyli znacznie odbiega od definicji kwartyli rozkładu wyników KCCQ-CSS w badaniu *EMPEROR-Preserved*, wykorzystywanych w modelu ekonomicznym. Pierwsze trzy kwartyli (Q1, Q2, Q3) zdefiniowane w publikacji *McEwan 2021* wchodzą w zakres zdefiniowany dla pierwszego kwartyli badania *EMPEROR-Preserved* (Q1: 0 - $< 55,73$).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykorzystanie wartości z tego badania w analizie jest zatem niewskazane, zarówno ze względu na niezgodność populacji, jak i definicji stanów zdrowotnych.

Analiza *McEwan 2020* pomimo różnic odnośnie populacji docelowej, z uwagi na zbliżoną definicję uwzględnionych w modelu stanów zdrowotnych wydaje się bardziej interesująca z perspektywy możliwości wykorzystania w analizie. W publikacji *McEwan 2020* wykorzystywano wprawdzie inny algorytm oceny QoL: KCCQ-TSS, który jednak „zawiera się” w ocenie według KCCQ-CSS (wyklucza on jedną z domen ocenianych podczas CSS). Potencjalnie w analizie można by wykorzystać zestaw użyteczności opisanych w tej publikacji, naiwnie przypisując wyznaczone wartości kwartyli do kwartyli, jak przedstawia to poniższa tabela.

Tabela 30. Zestaw użyteczności stanów zdrowia według *McEwan 2020*.

Stan zdrowotny zdefiniowany w modelu	Przypisany stan zdrowotny z publikacji <i>McEwan 2020</i>	Wartość użyteczności
KCCQ-CSS Q1: od 0 do < 55,73	KCCQ-TSS Q1: 0-57	0,600
KCCQ-CSS Q2: od 55,73 do < 73,96	KCCQ-TSS Q2: 58-76	0,705
KCCQ-CSS Q3: od 73,96 do < 88,02	KCCQ-TSS Q3: 77-91	0,773
KCCQ-CSS Q4: od 88,02 do 100	KCCQ-TSS Q4: 92-100	0,833

7.2 Ocena jakości życia w badaniu *EMPEROR-Preserved*

Autorzy modelu globalnego przeprowadzili zbiorczą analizę danych z populacji ITT badania *EMPEROR-Preserved*, dotyczących jakości życia związanej ze zdrowiem. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów mierzono przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L. Pacjentów proszono o jego wypełnienia na wizycie przy włączeniu do badania, w trakcie wizyt kontrolnych w 12, 32, 52, 100 i 148 tygodniu po randomizacji, a także po zakończeniu leczenia i podczas wizyty kontrolnej 30 dni po planowym lub przedwczesnym zakończeniu okresu leczenia. Przeprowadzono mapowanie odpowiedzi pacjentów z kwestionariusza EQ-5D-5L na wyniki EQ-5D-3L, na podstawie których obliczono wartości użyteczności.

Użyteczności EQ-5D ustrukturyzowano w odpowiednim formacie w wymienionych powyżej punktach czasowych. W analizie uwzględniono dane pacjentów, od których uzyskano wyniki EQ-5D w ocenie wyjściowej oraz w co najmniej jednym kolejnym punkcie czasowym. Aby uwzględnić zmienne w współczynniki KCCQ-CSS w modelowaniu użyteczności, zestawiono dane EQ-5D oraz dane użyteczności stanów zdrowia, tak aby odzwierciedlić stan zdrowia pacjentów w czasie każdej przeprowadzanej oceny z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Analiza użyteczności miała na celu ocenę wpływu hHF oraz AEs na jakość życia pacjentów. Do danych dotyczących wartości użyteczności dopasowano liniowy model mieszany w celu uwzględnienia korelacji wyników oceny EQ-5D pomiędzy pacjentami. Proces doboru zmiennych wykorzystanych w modelu przeprowadzono analogicznie do procesu w przeprowadzonego w analizie ekonomicznej leku Jardiance dla wskazania leczenia chorych na HFrEF (*AE Jardiance 2021*). Jedynie leczenie jako zmienna nie było uwzględniane w modelu w przypadku braku istotnego wpływu na oceniany efekt.

Na potrzeby adaptacji modelu globalnego do warunków polskich wykorzystano dostępność danych z poziomu pacjenta. Stanom EQ-5D-3L przypisano wartości użyteczności korzystając z polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia wyznaczonego metodami TTO (z ang. *time trade-off*) oraz DCE (z ang. *discrete choice experiment*) (*Golicki 2021*). Postępowanie takie jest nie tylko zgodne z polskimi wytycznymi dla analiz HTA (*AOTMiT 2016*), które zalecają wykorzystywanie wartości użyteczności zawierających preferencje społeczeństwa polskiego, ale stanowi, obok zgodności populacji w badaniu z wnioskowaną populacją docelową, jedną z głównych zalet zestawu użyteczności wyznaczonego w badaniu *EMPEROR-Preserved*.

Do danych dotyczących wartości użyteczności dopasowano liniowy model mieszany w celu uwzględnienia korelacji wyników oceny EQ-5D pomiędzy pacjentami. Model obejmował następujące zmienne objaśniające:

- czas od ostatniej hospitalizacji związanej z HF, według stratyfikacji: < 1 miesiąca, 1-2 miesiące, 2-4 miesiące i 4-12 miesięcy od zdarzenia;
- wystąpienie co najmniej jednego AE uwzględnionego w modelu;
- stan zdrowia określony według kwartyli KCCQ-CSS (w ocenie wyjściowej oraz zaktualizowane),
- charakterystyki pacjenta: płeć, wiek (w stratyfikacji na dwie grupy według wieku granicznego 65 lat), przynależność do regionu geograficznego, niewydolność serca z przyczyn niedokrwiennych, rasa, odnotowane w wywiadzie migotanie lub trzepotanie przedsionków oraz wskaźnik BMI.

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

Ostateczną wartość użyteczności dla danego stanu zdrowotnego wyznaczano z równania:

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Gdzie λ_0 jest wyrazem wolnym, $\lambda_1(s)$ współczynnikiem korygującym dla danego stanu s (względem stanu KCCQ-CSS: Kwartyl 1, dla którego $\lambda_1(1) = 0$), x_i stanowi współczynnik korygujący związany z i -tą charakterystyką wyjściową kohorty (zob. Tabela 31, poniżej), natomiast c_i jest średnią wartością tej charakterystyki w kohorcie pacjentów (charakterystyki populacji omówiono w Tabeli 10, w Rozdziale 6.1).

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

Tabela 31. Współczynniki ryzyka dla wartości użyteczności – populacja ITT badania *EMPEROR-Preserved*.

Zmienna objaśniająca	Oznaczenie parametru	Współczynnik (SE)
Wyraz wolny	λ_0	0,807 (0,005)
KCCQ-CSS: Kwartyl 2 ¹		0,070 (0,003)
KCCQ-CSS: Kwartyl 3 ¹	λ_1	0,109 (0,003)
KCCQ-CSS: Kwartyl 4 ¹		0,125 (0,003)
Ocena wyjściowa KCCQ-CSS: Kwartyl 1 (vs. Kwartyl 4) ¹		0,003 (0,004)
Ocena wyjściowa KCCQ-CSS: Kwartyl 2 (vs. Kwartyl 4) ¹	λ_2	0,014 (0,004)
Ocena wyjściowa KCCQ-CSS: Kwartyl 3 (vs. Kwartyl 4) ¹		0,006 (0,003)
Zmienne związane z charakterystyką wejściową kohorty		
Płeć: męska	x_1	b.d. ¹
Wiek ≥ 65 r.ż.	x_2	-0,009 (0,003)
Standaryzowana wartość wejściowa EQ-5D	x_3	0,055 (0,001)
Region: Azja		-0,038 (0,010)
Region: Ameryka Łacińska	x_4	0,004 (0,003)
Region: Ameryka Północna		-0,005 (0,004)
Region: Inny		-0,001 (0,006)
Niewydolność serca z przyczyn niedokrwiennych	x_5	b.d. ¹
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²	x_6	0,007 (0,002)
Rasa żółta		0,023 (0,009)
Rasa czarna	x_7	-0,008 (0,006)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Zmienna objaśniająca	Oznaczenie parametru	Współczynnik (SE)
Osoby wielorasowe		-0,020 (0,008)
Rdzeni Amerykanie		0,000 (0,007)
Mieszkańcy Wysp Pacyfiku		0,002 (0,015)
Rasa: nieznaną		0,016 (0,066)
Migotanie lub trzepotanie przedsionków w wywiadzie	x_8	0,007 (0,002)
Wskaźnik BMI	x_9	-0,004 (0,001)
Zmienne związane ze zdarzeniami klinicznymi		
<1 miesiąc od hHF		-0,031 (0,010)
1-2 miesiące od hHF	α_1	-0,042 (0,011)
2-4 miesiące od hHF		-0,022 (0,008)
4-12 miesięcy od hHF		-0,014 (0,006)
Zakażenie dróg moczowych		-0,029 (0,009)
Zakażenie narządów płciowych		-0,043 (0,023)
Ostra niewydolność nerek		-0,013 (0,007)
Uraz wątroby		-0,018 (0,011)
Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej	α_2	-0,019 (0,009)
Niedociśnienie		b.d. ¹
Zdarzenie hipoglikemiczne		-0,009 (0,015)
Złamanie kości		-0,121 (0,017)

1 do modelu nie udało się włączyć płci, niewydolności serca z przyczyn niedokrwienych oraz wystąpienia niedociśnienia jako zmiennych objaśniających.

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

Tabela 32. Użyteczności stanów zdrowia – wartości na podstawie modelu regresji.

Stan zdrowia	Użyteczność
KCCQ-CSS: Kwartył 1	0,811
KCCQ-CSS: Kwartył 2	0,881
KCCQ-CSS: Kwartył 3	0,920
KCCQ-CSS: Kwartył 4	0,935

Wyznaczone wartości użyteczności dla stanów (według kwartyli KCCQ-CSS) 2-4 znacznie przekraczają przeciętną wartość użyteczności dla populacji ogólnej Polski, równą 0,86 w przypadku grupy wiekowej 65-74 lat (Golicki 2021). Aby uniknąć zawyżenia jakości życia pacjentów, przeprowadzono korektę,

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

polegającą na przyjęciu w stanie „KCCQ-CSS: Kwartył 4”, w którym pacjenci doświadczają jedynie łagodnych i kontrolowanych terapią objawów niewydolności serca wartości użyteczności równej średniej w populacji ogólnej (0,86) i wyznaczeniu wartości w pozostałych stanach w oparciu o stosunek wartości pomiędzy stanem 4 a pozostałymi stanami. Ostateczne wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu przyjęte w analizie przedstawia Tabela 33.

Tabela 33. Użyteczności stanów zdrowia – wartości przyjęte w analizie podstawowej.

Stan zdrowia	Użyteczność
KCCQ-CSS: Kwartył 1	0,745
KCCQ-CSS: Kwartył 2	0,810
KCCQ-CSS: Kwartył 3	0,846
KCCQ-CSS: Kwartył 4	0,860

W ramach analizy wrażliwości testowano też scenariusz, w którym nie uwzględniono wspomnianej korekty, przyjmując użyteczności wyznaczone bezpośrednio przez model statystyczny (zob. Tabela 32).

Jak wykazała analiza statystyczna, wpływ hospitalizacji związanych z HF na jakość życia pacjentów jest odczuwalny nawet rok po hospitalizacji, przy czym największą różnicę względem użyteczności bazowej obserwuje się w okresie do 4 miesięcy od hospitalizacji. Na podstawie wyników modelu regresji obliczono łączne obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem HF w okresie do roku od jego wystąpienia. Całkowite łączne obniżenie użyteczności w okresie do roku po konieczności hospitalizacji pacjenta z powodu HF oszacowano na -0,229.

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

Wartość obniżenia użyteczności w okresie jednego miesiąca po wystąpieniu zdarzenia dla pozostałych AEs przedstawia kolejna tabela.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 34. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjenta.

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Źródło wartości obniżenia użyteczności
Zakażenie dróg moczowych	-0,029	<i>EMPEROR-Preserved</i>
Zakażenie narządów płciowych	-0,038	<i>Sullivan 2016</i>
Ostra niewydolność nerek	-0,013	<i>EMPEROR-Preserved</i>
Uraz wątroby	-0,018	<i>EMPEROR-Preserved</i>
Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej	-0,019	<i>EMPEROR-Preserved</i>
Niedociśnienie	-0,025	<i>Sullivan 2016</i> ¹
Zdarzenie hipoglikemiczne	-0,002	<i>Peasgood 2016</i>
Złamanie kości	-0,121	<i>EMPEROR-Preserved</i>

1 przyjęto założenie, że spadek użyteczności w przypadku niedociśnienia jest taki sam jak w przypadku nadciśnienia tętniczego.

Głównym źródłem danych dotyczących obniżenia użyteczności stanów zdrowia było badanie *EMPEROR-Preserved* (dane dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem globalnym). Ze względu na brak możliwości wyznaczenia wartości obniżenia użyteczności w ramach analizy regresji dla trzech zdarzeń niepożądanych: zakażenia narządów płciowych, niedociśnienia oraz zdarzenia hipoglikemicznego, obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem tych AEs oszacowano na podstawie wartości publikowanych w literaturze. Do tego celu wykorzystano publikacje *Sullivan 2016* oraz *Peasgood 2016*. W przypadku niedociśnienia przypisano wartość odpowiadającą nadciśnieniu. Uznano takie postępowanie za uzasadnione, biorąc pod uwagę podobny przebieg kliniczny oraz prawdopodobny podobny wpływ na jakość życia pacjentów.

7.3 Użyteczności przyjęte w modelu

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

Dla trzech zdarzeń niepożądanych: zakażenia narządów płciowych, niedociśnienia oraz zdarzenia hipoglikemicznego, nie udało się wyznaczyć wiarygodnych wartości obniżenia użyteczności w ramach analizy regresji danych z badania *EMPEROR-Preserved*. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem tych trzech zdarzeń oszacowano na podstawie wartości publikowanych w literaturze. (zob. Rozdział 7.2).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Tabela 35. Wartości użyteczności stanów zdrowia oraz związane ze zdarzeniami klinicznymi przyjęte w analizie podstawowej.

Stan zdrowia/zdarzenie	Użyteczność
Użyteczności stanów zdrowia	
KCCQ-CSS: Kwartył 1	0,745
KCCQ-CSS: Kwartył 2	0,810
KCCQ-CSS: Kwartył 3	0,846
KCCQ-CSS: Kwartył 4	0,860
Zgon	0,000
Obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniem klinicznym	
Hospitalizacja związana z HF	-0,229
Zakażenie dróg moczowych	-0,029 ¹
Zakażenie narządów płciowych	-0,038
Ostra niewydolność nerek	-0,013
Uraz wątroby	-0,018
Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej	-0,019
Niedociśnienie	-0,025 ¹
Zdarzenie hipoglikemiczne	-0,002 ¹
Złamanie kości	-0,121

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

8 Analiza kosztów

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

Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz aktualnym rozporządzeniu Ministra Zdrowia (MZ 22/08/2022). Pomocniczo korzystano również z danych NFZ dotyczących całkowitej kwoty refundacji leków w 2021 roku

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

(NFZ 08/06/2022). Koszty monitorowania stanu pacjenta w trakcie leczenia, a także średni koszt innych świadczeń związanych z niewydolnością serca bądź zidentyfikowanymi zdarzeniami niepożądanymi oparto o dane NFZ udostępniane w ramach portalu *statystyki.nfz.gov.pl* oraz wyceny świadczeń publikowane w rozporządzeniach Prezesa NFZ.

W przypadku rozliczenia kosztów udzielania świadczeń opieki zdrowotnej jak dotąd przyjęte było, aby za koszt 1 punktu rozliczeniowego przyjmować 1 zł (sposób ten zastosowano w ramach analizy podstawowej). Jednakże, w związku z opublikowaniem przez AOTMiT obwieszczenia w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 65/2022) oraz raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT 07/2022), które wynikają z szybkiego i znacznego wzrostu kosztów udzielania tych świadczeń, koszt jednego punktu rozliczeniowego ulega zmianie w zależności od kategorii. W tabeli poniżej przytoczono aktualne średnie ceny punktów rozliczeniowych dla kategorii świadczeń wykorzystanych w niniejszym raporcie, oraz ustalone ceny według wariantów poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, przedstawione przez AOTMiT (AOTMiT 65/2022).

Tabela 36. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2022.

Kategoria świadczeń w modelu	Średnia cena pkt w 2022r. (bez współczynnika korygującego)	Wariant I AOTMiT poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej po proponowanym wzroście	Wariant II AOTMiT poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej po proponowanym wzroście
SZP- wartości hospitalizacji do grup JGP	1,12 zł	1,48 zł	1,59 zł
AOS- świadczenia ambulatoryjne (np. wizyty W11, W12)	1,18 zł	1,45 zł	1,54 zł

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez AOTMiT, jako bardziej odpowiedni proponowany jest Wariant II poziomu finansowania świadczeń – wariant ten został również wybrany do realizacji przez Ministra Zdrowia. Z uwagi na powyższe, aby przetestować wpływ zmiany poziomu finansowania świadczeń na wyniki niniejszej analizy, ceny przyjęte w Wariacie II testowano w ramach analizy wrażliwości (szczegóły zob. Rozdział 10.2, Rozdział 12).

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

8.1 Koszty lekowe

W modelu założono, że w każdym cyklu pacjent otrzymuje standardowe leczenie obejmujące różne grupy terapeutyczne leków (np. inhibitory konwertazy angiotensyny [ARB] czy beta blokery [BB]). Koszty SoC naliczono w obu ramionach modelu – zarówno wnioskowanej interwencji, jak i komparatora – co związane jest z faktem, że lek Jardiance® stanowi terapię dodaną (*add-on*) do optymalnego leczenia.

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

8.1.1 Empagliflozyna (produkt leczniczy Jardiance®)

Koszt jednostkowy opakowania leku Jardiance® oszacowano na podstawie danych otrzymanych od Wnioskodawcy. Zakładane w analizie, zgodne z wnioskiem refundacyjnym warunki finansowania empagliflozyny ze środków publicznych we wskazaniu leczenia przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP >300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory) przedstawiono w rozdziale dotyczącym aktualnego sposobu finansowania produktu leczniczego Jardiance® i wnioskowanych warunków objęcia refundacją (zob. Rozdział 3). Obecne warunki finansowania leku Jardiance® podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 37. Obecne warunki finansowe refundacji leku Jardiance® (MZ 22/08/2022).

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

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

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Jardiance® obejmują również instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*, szczegóły zob. Rozdział 3).

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 38. Koszt jednostkowy opakowania Jardiance®, 28 tabl. a 10 mg przyjęty w analizie.

Perspektywa/RSS	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Z uwzględnieniem RSS	■	■
Bez uwzględnienia RSS	■	■

W analizie przyjęto dawkowanie zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Jardiance 2022*) oraz dawkowaniem w badaniu *EMPEROR-Preserved*, tj. 10 mg (1 tabletka) leku Jardiance podawana raz dziennie. Zgodnie z przyjętym dawkowaniem opakowanie jednostkowe wystarcza na 28 dni terapii empagliflozyną. Koszty refundacji leku Jardiance® naliczono w każdym cyklu przy uwzględnieniu proporcji pacjentów pozostających na leczeniu (zob. Rozdział 6.5). W kolejnej tabeli podsumowano koszt jednostkowy za jedną tabletkę leku Jardiance® w zależności od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 39. Koszt jednostkowy za 1 tabletkę leku Jardiance® przyjęty w analizie.

Perspektywa/RSS	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Z uwzględnieniem RSS	■	■
Bez uwzględnienia RSS	■	■

8.1.2 Standardowe leczenie (SoC)

W skład standardowego leczenia przewlekłej niewydolności serca wchodzi różne grupy terapeutyczne leków (zob. *APD Jardiance 2022*). Do poszczególnych grup zalicza się czasami nawet kilkanaście substancji czynnych, które jednak nie wszystkie są zarówno refundowane w Polsce, jak i wskazane do stosowania w rozważanym problemie zdrowotnym. Do selekcji substancji na potrzeby dalszych obliczeń kosztowych wykorzystano w pierwszej kolejności opis postępowania z pacjentami z niewydolnością serca przedstawiony w Internie Szczeklika (*Szczeklik 2019*). W poniższej tabeli podsumowano wymienione do stosowania w ramach farmakoterapii leki o udokumentowanej skuteczności w leczeniu przewlekłej niewydolności serca wraz z zalecaną docelową dawką dzienną.

Tabela 40. Dawkowanie leków w przewlekłej niewydolności serca (*Szczeklik 2019*).

Substancja	Dzienna dawka docelowa
Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi)	
Enalapryl	40 mg
Kaptopryl	150 mg
Lizynopryl	40 mg

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Substancja	Dzienna dawka docelowa
Ramipryl	10 mg
Trandolapryl	4 mg
Beta-blokery (BB)	
Bisoprolol	10 mg
Metoprolol	200 mg
Karwedilol	100 mg
Nebivolol	10 mg
Blokery receptora angiotensynowego (ARB)	
Kandesartan	32 mg
Losartan	150 mg
Walsartan	320 mg
Antagoniści aldosteronu (MRA)	
Eplerenon	50 mg
Spirolakton	50 mg
Iwabradyna	
Iwabradyna	15 mg

Dla każdej grupy terapeutycznej zidentyfikowano przypisaną jej w ramach listy refundacji aptecznej (załącznik A1. do MZ 22/08/2022) grupę limitową. Na podstawie opublikowanych przez Centralę Narodowego Funduszu Zdrowia danych dotyczących wielkości kwot refundacji za rok 2021 (NFZ 08/06/2022) z każdej grupy wyodrębniono preparaty, które:

- Zostały wymienione jako leki o potwierdzonej skuteczności i rekomendowane do stosowania u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (według *Szczeklik 2019*),
- Przekroczyły arbitralny próg odciążenia 3% całkowitej kwoty refundacji w danej grupie limitowej w 2021 roku.

Na podstawie udziałów w kwocie refundacji dla każdego leku wyznaczono wagę, którą wykorzystano do wyznaczenia średniego ważonego kosztu refundacji dla płatnika bądź płatnika i świadczeniobiorców (w zależności od perspektywy) za substancję przydzieloną do grupy limitowej, odpowiadającej grupie terapeutycznej. Pełną listę odnalezionych preparatów, które wykorzystywano w analizie przedstawiono w Załączniku 17.5.

Kolejna tabela zawiera miesięczny koszt leczenia poszczególnymi kategoriami leków.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 41. Miesięczny koszt farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca (NFZ 08/06/2022, MZ 22/08/2022).

Kategoria leków	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców	Dopłata pacjenta
ACEi	8,42 zł	23,71 zł	15,29 zł
BB	22,24 zł	48,81 zł	26,58 zł
ARB	27,42 zł	56,07 zł	28,65 zł
MRA	7,48 zł	14,22 zł	6,74 zł
Iwabradyna	114,40 zł	132,16 zł	17,76 zł

ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny

ARB – antagoniści receptora angiotensyny II

ARNi – antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny

BB – beta blokery

MRA – blokery receptora aldosteronowego

Udziały pacjentów leczonych z wykorzystaniem poszczególnych grup terapeutycznych leków zaczerpnięto z charakterystyk kohorty badania *EMPEROR-Preserved* (zob. Tabela 10). Uwzględniono dodatkowo fakt, że w Polsce w sytuacji obecnej brak jest refundowanych leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (ARNi), takich jak np. sakubitryl/walsartan (produkt leczniczy Entresto®) (MZ 22/08/2022). Na potrzeby analizy kosztów wyzerowano stosowanie leków z grupy ARNi, co jest zgodne z ich obecnym statusem refundacyjnym w Polsce.

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

Tabela 42. Miesięczny koszt optymalnego leczenia farmakologicznego CHF.

	Perspektywa płatnika	Perspektywa wspólna
Miesięczny koszt standardowej farmakoterapii	72,21 zł	130,91 zł

Całkowity miesięczny koszt optymalnej farmakoterapii wyniósł **72 zł** z perspektywy płatnika publicznego oraz **131 zł** z perspektywy wspólnej płatnika oraz pacjentów. Koszt ten naliczono w każdym cyklu modelu, w obu ramionach, zarówno komparatora jak i wnioskowanej interwencji.

8.2 Koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia

W trakcie przebiegu przewlekłej niewydolności serca, oprócz farmakoterapii istotną rolę odgrywa stałe monitorowanie stanu pacjenta, mające na celu wczesne identyfikowanie i zapobieganie wystąpieniu zaostrzeń choroby. W ramach kosztów diagnostyki oraz monitorowania leczenia w modelu uwzględniono

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

wyłącznie koszty wizyt lekarskich – ma to na celu uniknięcie podwójnego naliczania kosztów w przypadku leczenia zdarzeń niepożądanych (zob. Rozdział 8.4) oraz hospitalizacji (zob. Rozdział 8.3).

Przyjęto założenie, że raz w miesiącu lekarz prowadzący będzie oceniał obecny stan pacjenta, natomiast dodatkowo pacjent będzie podlegał również ocenie przez lekarza specjalistę – kardiologa. Roczną częstotliwość wizyt w poradni kardiologicznej oszacowano na podstawie sprawozdania z działalności NFZ w 2021 roku (*UR 3/2022/IV*). Według danych NFZ w 2021 roku w ramach systemu opieki zdrowotnej udzielono 4 183 812 porad specjalistycznych dla 1 986 224 pacjentów w poradniach kardiologicznych. Średnio na jednego pacjenta przypada zatem 2,1 wizyty na rok.

Wizyty u lekarza pierwszego kontaktu są w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia finansowane w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) w sposób ryczałtowy, niezależny od liczby udzielonych świadczeń (stawka kapitacyjna). Z tego powodu przypisano im zerowy koszt dla płatnika, gdyż nie będą one w praktyce generowały dodatkowych kosztów. Koszt wizyty u lekarza specjalisty oszacowano natomiast na podstawie kosztu jednostkowego świadczenia „W12. Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu”, o wycenie jednostkowej 75,00 zł (*DSOZ 61/2022*).

Cykliczny koszt opieki zdrowotnej przedstawia poniższa tabela.

Tabela 43. Miesięczny koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia CHF (*DSOZ 61/2022*).

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

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

8.3 Koszt hospitalizacji związanych z niewydolnością serca

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

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

Koszt pojedynczej hospitalizacji oszacowano jako średni koszt jednostki hospitalizacji, ważony przy pomocy liczby hospitalizacji powiązanych z kodem ICD-10 I.50 w 2020 roku (korzystając z danych udostępnionych na portalu statystyki.nfz.gov.pl oraz zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysoko-specjalistyczne DSOZ 41/2022). Poniższa tabela przedstawia przeprowadzone obliczenia.

Tabela 44. Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca (statystyki.nfz.gov.pl, DSOZ 41/2022).

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

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

8.4 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

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

Koszt leczenia ambulatoryjnego dla wszystkich zdarzeń oszacowano przy pomocy kosztu świadczenia „W12. Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu”, o wycenie jednostkowej 75,00 zł (DSOZ 61/2022). Koszt hospitalizacji oszacowano natomiast przypisując każdemu zdarzeniu odpowiednią Jednorodną Grupę Pacjentów (JGP), w ramach której rozliczona może zostać hospitalizacja związana z tym zdarzeniem. Przypisanie to przeprowadzono poprzez wyszukanie w opublikowanych przez NFZ danych dotyczących refundacji świadczeń w ramach systemu JGP (poprzez portal statystyki.nfz.gov.pl) grup, w których rozliczano hospitalizację przypisane do kodu ICD-10 danego zdarzenia. (zob. Tabela 45, poniżej).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 45. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl).

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

W analizie kosztów przyjęto upraszczające założenie, że w przypadku ostrej niewydolności nerek i złamań kości 100% chorych będzie wymagało opieki szpitalnej, w przypadku urazu wątroby oraz zdarzeń hipoglikemicznych połowa przypadków AEs będzie wymagała opieki szpitalnej, a w drugiej połowie przypadków wystarczy wyłącznie leczenie ambulatoryjne, natomiast w przypadku zakażenia dróg moczowych, zakażenia narządów płciowych, zmniejszenia objętości wewnętrzznacyniowej oraz niedociśnienia wystarczy wyłącznie leczenie ambulatoryjne.

Ostateczny koszt pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego przedstawia kolejna tabela.

Tabela 46. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie ([DSOZ 61/2022](https://dsoz.61/2022), statystyki.nfz.gov.pl)

Zdarzenie niepożądane	Koszt opieki ambulatoryjnej	Koszt opieki szpitalnej	Odsetek pacjentów wymagających leczenia szpitalnego	Średni koszt leczenia zdarzenia niepożądanego
Zakażenie dróg moczowych	75,00 zł	1 662,61 zł	0%	75,00 zł

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Zdarzenie niepożądane	Koszt opieki ambulatoryjnej	Koszt opieki szpitalnej	Odsetek pacjentów wymagających leczenia szpitalnego	Średni koszt leczenia zdarzenia niepożądanego
Zakażenie narządów płciowych	75,00 zł	3 638,19 zł	0%	75,00 zł
Ostra niewydolność nerek	75,00 zł	5 662,67 zł	100%	5 662,67 zł
Uraz wątroby	75,00 zł	4 099,28 zł	50%	2 087,14 zł
Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej	75,00 zł	1 960,24 zł	0%	75,00 zł
Niedociśnienie	75,00 zł	3 409,11 zł	0%	75,00 zł
Zdarzenie hipoglikemiczne	75,00 zł	2 707,13 zł	50%	1 391,07 zł
Złamanie kości	75,00 zł	2 346,55 zł	100%	2 346,55 zł

W kolejnej tabeli podsumowano miesięczny koszt leczenia AEs, wynikający z obliczonych kosztów jednostkowego wystąpienia oraz miesięcznych prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń.

Tabela 47. Oszacowany miesięczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Ramię modelu	Miesięczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych
Empagliflozyna	43,52 zł
SoC	46,27 zł

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

8.5 Koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi

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

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 48. Koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi (*statystyki.nfz.gov.pl, DSOZ 41/2022*).

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

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

9 Walidacja modelu

9.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

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

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

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 12.

9.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania empagliflozyny we wskazaniu leczenia przewlekłej

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

niewydolności serca (Rozdział 4). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 15).

9.3 Walidacja zewnętrzna

9.3.1 Ocena projekcji modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami badania *EMPEROR-Preserved*

W celu zweryfikowania, czy przeprowadzone w modelu ekonomicznym obliczenia wiarygodnie odtwarzają częstości zdarzeń obserwowanych w badaniu *EMPEROR-Preserved*, porównano wyniki odnalezione w publikacji głównej badania (*Anker 2021*) z danymi oszacowanymi w modelu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Porównanie oceny przeżycia całkowitego i skumulowanego prawdopodobieństwa zgonu CV u chorych na HF z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (EMPA+SoC vs SoC).

	Model ekonomiczny		<i>EMPEROR-Preserved</i>	
	EMPA+SoC	SoC	EMPA+SoC	SoC
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego				
1-letnie	94,8%	94,6%	95,4% ^{^*}	95,6% ^{^*}
2-letnie	87,9%	87,6%	88,2% ^{^*}	88,8% ^{^*}
3-letnie	80,1%	79,6%	81,0% ^{^*}	80,5% ^{^*}
Skumulowane prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych				
1-letnie	3,0%	3,2%	3,1% [^]	3,0% [^]
2-letnie	6,5%	7,1%	6,2% [^]	6,6% [^]
3-letnie	10,2%	11,1%	9,8% [^]	11,1% [^]

[^] dane odczytane z wykresu;

^{*} obliczone na podstawie dostępnych danych.

Odsetki dla obu punktów końcowych w 1., 2. oraz 3. roku, zarówno w ramionach ocenianych produktów leczniczych jak i ich komparatorów nie różniły się znacząco, w związku z czym uznano wyniki modelu za pozytywnie zwalidowane.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

10 Zestawienie parametrów modelu

10.1 Analiza podstawowa

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

Tabela 50. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry ogólne		
Populacja	Dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) – populacja ITT zgodna z <i>EMPEROR-Preserved</i>	Zgodna z wnioskiem refundacyjnym dotyczącym leku Jardiance®
Oceniana interwencja	Empagliflozyna (produkt leczniczy Jardiance®) jako terapia dołączona (<i>add-on</i>) do standardu leczenia (SoC)	Zgodna z wnioskiem refundacyjnym dotyczącym leku Jardiance®
Komparator	Standard leczenia (SoC)	<i>APD Jardiance 2022</i>
Próg opłacalności	166 758 zł/QALY	<i>Ustawa 2011</i>
Perspektywa analizy	<ul style="list-style-type: none"> Perspektywa płatnika publicznego, Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców 	<i>MZ 08/01/2021</i>
Struktura modelu ekonomicznego	Zdefiniowana według kwartyli rozkładu oceny KCCQ-CSS w ramach badania <i>EMPEROR-Preserved</i> . Szczegóły omówiono w Rozdziale 5.4.2	Założenie własne – jest to struktura zgodna z drugorzędowym punktem końcowym badania <i>EMPEROR-Preserved</i>
Horyzont czasowy	Dożywni (około 28 lat)	Horyzont dożywni rekomendowany przez wytyczne <i>AOTMiT 2016</i> . Średni wiek pacjenta wyniósł 71,89 lat, modelowano przeżycie do momentu osiągnięcia przez kohortę wieku 100 lat.
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	Założenie własne Dodatkowo uwzględniono korektę połowy cyklu
Dyskontowanie	<u>Roczna stopa dyskonta:</u> Efekty zdrowotne: 3,5% Koszty: 5,0%	<i>AOTMiT 2016</i>
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Charakterystyka populacji docelowej	Zgodna z charakterystyką kohorty ITT badania <i>EMPEROR-Preserved</i> (zob. Tabela 10).	Badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami modelu	Określone na podstawie zmian zaobserwowanych w trakcie obserwacji w badaniu <i>EMPEROR- Preserved</i> . Macierz prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami przedstawiono w Tabeli 11 oraz Tabeli 12.	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR- Preserved</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Częstość hospitalizacji związanych z niewydolnością serca	Model Poissona oparty o dane z badania <i>EMPEROR- Preserved</i> . Współczynniki ryzyka dla modelu przedstawiono w Tabeli 13.	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR- Preserved</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu)	Model Weibulla oparty o dane z badania <i>EMPEROR- Preserved</i> . Współczynniki ryzyka dla modelu przedstawiono w Tabeli 16.	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR- Preserved</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Przeżycie całkowite (zgony związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi)	Model Weibulla oparty o dane z badania <i>EMPEROR- Preserved</i> . Współczynniki ryzyka dla modelu przedstawiono w Tabeli 19.	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR- Preserved</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Przeżycie całkowite (zgony niezwiązane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi)	Różnica pomiędzy śmiertelnością ogólną (niezależnie od przyczyny zgonu) oraz związaną ze zdarzeniami CV. Uwzględniono również korektę o śmiertelność w populacji ogólnej.	Obliczenia własne Szczegóły dotyczące korekty omówiono w Rozdziale 6.4.3.
Czas do przerwania leczenia	Model uogólniony gamma oparty o dane z badania <i>EMPEROR- Preserved</i> . Współczynniki ryzyka dla modelu przedstawiono w Tabeli 22.	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR- Preserved</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Zmienna w postaci tabelarycznej: Tabela 23.	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR- Preserved</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia		
	<u>Stany zdrowia:</u>	
Użyteczności przypisane stanom zdrowia wyszczególnionym w modelu	KCCQ-CSS: Kwartył 1: 0,745 KCCQ-CSS: Kwartył 2: 0,810 KCCQ-CSS: Kwartył 3: 0,846 KCCQ-CSS: Kwartył 4: 0,860 (Zgon: 0,000)	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR- Preserved</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem hospitalizacji HF	-0,229	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR- Preserved</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Zmienna w postaci tabelarycznej: Tabela 35.	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR- Preserved</i> (dane poufne od Wnioskodawcy) Dodatkowe źródła: <i>Sullivan 2016</i> , <i>Peasgood 2016</i>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry kosztowe		
Koszt opakowania jednostkowego Jardiance®, 28 tab. a 10 mg	Perspektywa płatnika publicznego: [REDAKTOWANE] Perspektywa wspólna: [REDAKTOWANE]	Wnioskowane warunki objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)
Instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]	Wnioskowane warunki objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)
Miesięczny koszt leczenia przewlekłej niewydolności serca z wykorzystaniem leków wchodzących w skład standardowej opieki zdrowotnej	Zmienna w postaci tabelarycznej: Tabela 41.	Obliczenia własne na podstawie MZ 22/08/2022 oraz NFZ 08/06/2022
Koszt wizyty lekarskiej w ramach monitorowania leczenia	Wizyta w ramach POZ: 0,00 zł Wizyta u specjalisty (kardiologa): 75,00 zł	DSOZ 61/2022
Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca	4 562,57 zł	statystyki.nfz.gov.pl, DSOZ 41/2022
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Zmienna w postaci tabelarycznej: Tabela 46.	Obliczenia własne na podstawie statystyki.nfz.gov.pl oraz DSOZ 61/2022
Koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi	5 255,02 zł	statystyki.nfz.gov.pl, DSOZ 41/2022

10.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Poniższa tabela przedstawia testowane warianty skrajne dla poszczególnych parametrów.

Tabela 51. Kierunkowa analiza wrażliwości – testowane parametry.

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Numer	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
2	Stopa dyskontowa: efekty	3,5%	2,8%	4,2%	+/- 20% względem wartości podstawowej
3	Śmiertelność CV: Wpływ EMPA	-0,082	-0,264	0,000	Błąd standardowy regresji z dodatkowym ograniczeniem, dla wartości większych od 0
4	Śmiertelność ogólna: Wpływ EMPA	-0,000	-0,135	0,000	Błąd standardowy regresji z dodatkowym ograniczeniem, dla wartości większych od 0
5	Częstość hosp.: Wpływ EMPA	-0,254	-0,445	-0,062	Błąd standardowy regresji
6	Cykliczny koszt SoC	113,51 zł	90,80 zł	136,21 zł	+/- 20% względem wartości podstawowej
7	Koszt hospitalizacji HF	4 562,57 zł	3 558,00 zł	5 987,00 zł	Odpowiednio najwyższy oraz najniższy koszt jednostki hospitalizacji z przypisanych grup JGP
8	Koszt zgonu CV	5 255,02 zł	3 558,00 zł	5 987,00 zł	Odpowiednio najwyższy oraz najniższy koszt jednostki hospitalizacji z przypisanych grup JGP
9	Obniżenie użyteczności hHF	-0,229	-0,134	-0,340	95% przedział ufności przypisanego rozkładu beta w ramach PSA
10	Użyteczność KCCQ-CSS Kwartył 1	0,745	0,738	0,753	95% przedział ufności przypisanego rozkładu beta w ramach PSA
11	Użyteczność KCCQ-CSS Kwartył 2	0,810	0,803	0,817	95% przedział ufności przypisanego rozkładu beta w ramach PSA
12	Użyteczność KCCQ-CSS Kwartył 3	0,846	0,838	0,853	95% przedział ufności przypisanego rozkładu beta w ramach PSA

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Numer	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
13	Użyteczność KCCQ-CSS Kwartył 4	0,860	0,851	0,868	95% przedział ufności przypisanego rozkładu beta w ramach PSA

Kolejna tabela przedstawia testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości założenia.

Tabela 52. Scenariuszowa analiza wrażliwości – testowane założenia.

Numer	Założenie	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wartość w ramach analizy scenariuszowej	Źródło założenia
S1a	Horyzont czasowy – 20 lat	Dożywni (około 33 lat)	20 lat	Założenie własne
S1b	Horyzont czasowy – 10 lat		10 lat	
S2	Brak dyskontowania	<u>Stopy dyskonta:</u> Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	<u>Stopy dyskonta:</u> Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	AOTMiT 2016
S3a	Model parametryczny dla przeżycia całkowitego (bez względu na przyczynę zgonu)	Model Weibulla	Model Gompertza	Alternatywne modele wykazujące się akceptowalnym dopasowaniem
S3b			Model log-logistyczny	
S4	Śmiertelność w populacji ogólnej	Bazująca na tablicach przeżycia z 2019 roku	Bazująca na tablicach przeżycia z 2021 roku	GUS 2022
S5a	Model parametryczny dla czasu do przerwania leczenia	Model uogólniony gamma	Model Weibulla	Alternatywne modele wykazujące się akceptowalnym dopasowaniem
S5b			Model wykładniczy	
S6	Brak uwzględnienia korekty użyteczności	Korekta użyteczności na podstawie <i>Golicki 2021</i>	Użyteczności bezpośrednio z badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	Założenie własne
S7				
S8	Uwzględnienie średniej ceny punktu rozliczeniowego	Nie (1 pkt = 1 zł)	Tak (1 pkt SZP = 1,59 zł; 1 pkt AOS = 1,54 zł)	AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022

10.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono także probabilistyczną analizę wrażliwości, w ramach której parametrom wejściowym przypisano, w zależności od oczekiwanego przebiegu zmienności, odpowiednie rozkłady probabilistyczne – normalny (jedno- lub wielowymiarowy), beta, gamma oraz Dirichleta. W poniższej tabeli przedstawiono główne założenia tej analizy, natomiast pełny zestaw danych wejściowych modelu, przypisanych im rozkładów probabilistycznych oraz parametrów tychże rozkładów

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

przedstawiono w ramach arkusza Microsoft Excel zawierającego model ekonomiczny, stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

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

Tabela 53. Założenia analizy probabilistycznej.

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

11 Wyniki analizy ekonomicznej

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

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

11.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowanych kosztów (zdyskontowanych) ponoszonych przez płatnika i pacjenta na leczenie przewlekłej niewydolności serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%).

Tabela 54. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Różnica	Zmiana [%]
Koszty refundacji dla płatnika		8 653 zł		
<i>Koszt refundacji leku Jardiance®</i>	<i>(5 105 zł bez RSS)</i>	0 zł	<i>(5 105 zł bez RSS)</i>	
<i>Koszt refundacji SoC</i>		8 653 zł		
Dopłata pacjentów		2 613 zł		
<i>Dopłata pacjenta do Jardiance®</i>		0 zł		
<i>Dopłata pacjenta do SoC</i>		2 613 zł		
Koszty komplikacji HF	3 759 zł	4 135 zł	-375 zł	-9%
<i>Koszty hospitalizacji związanych z HF</i>	2 126 zł	2 427 zł	-301 zł	-12%
<i>Koszty zgonów CV</i>	1 633 zł	1 708 zł	-74 zł	-4%
Pozostałe koszty	4 374 zł	4 438 zł	-64 zł	-1%
<i>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanых</i>	3 454 zł	3 528 zł	-74 zł	-2%
<i>Koszt diagnostyki oraz monitorowania</i>	920 zł	911 zł	10 zł	1%
Całkowity koszt (perspektywa płatnika)	(21 982 zł bez RSS)	17 225 zł	(4 757 zł bez RSS)	(28% bez RSS)
Całkowity koszt (perspektywa wspólna)	(26 992 zł bez RSS)	19 839 zł	(7 153 zł bez RSS)	(36% bez RSS)

Całkowity koszt leczenia przewlekłej niewydolności serca wzrasta o około [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] z perspektywy wspólnej, przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka. [redacted]

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Równoległe do dodatkowych wydatków w kategorii kosztów lekowych, obserwowany jest istotny 9% spadek wydatków płatnika związanych z komplikacjami HF (hospitalizacjami bądź zgonami pacjentów). Z perspektywy płatnika publicznego redukcja kosztów w tej kategorii o około 400 zł prowadzi do zrównoważenia dodatkowych wydatków ponoszonych na refundację leków.

Na ostateczny wynik analizy wpływ mają również koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, diagnostyki i monitorowania leczenia, które nie stanowią jednak istotnego elementu kosztów inkrementalnych ze względu na niewielki odsetek.

Tabela 55. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Różnica	Zmiana [%]
Całkowita liczba zdarzeń w modelu				
Hospitalizacje związane z HF	0,61	0,68	-0,07	-11%
Zgony wynikające ze zdarzeń CV	0,42	0,44	-0,02	-3%
Wystąpień zdarzeń niepożądanych	2,52	2,36	0,15	6%
Liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat przeżycia				
Hospitalizacje związane z HF	7,38	8,36	-0,98	-12%
Zgony (niezależnie od przyczyny)	11,98	12,13	-0,15	-1%
Zgony wynikające ze zdarzeń CV	5,13	5,38	-0,25	-5%
Wystąpień zdarzeń niepożądanych	30,38	28,91	1,47	5%
Lata życia (LY, niezdyskontowane)				
Łącznie	8,28	8,18	0,10	1%
W stanie KCCQ-CSS 1 kwartył	1,58	1,66	-0,08	-5%
W stanie KCCQ-CSS 2 kwartył	1,88	1,95	-0,07	-4%
W stanie KCCQ-CSS 3 kwartył	1,99	1,93	0,06	3%
W stanie KCCQ-CSS 4 kwartył	2,83	2,64	0,19	7%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Różnica	Zmiana [%]
Lata życia skorygowane o jakość (QALY, zdyskontowane)				
Łącznie	5,55	5,45	0,091	2%
W stanie KCCQ-CSS 1 kwartył	0,98	1,03	-0,056	-5%
W stanie KCCQ-CSS 2 kwartył	1,26	1,32	-0,052	-4%
W stanie KCCQ-CSS 3 kwartył	1,40	1,36	0,045	3%
W stanie KCCQ-CSS 4 kwartył	2,02	1,88	0,139	7%
Stracone przez hospitalizacje związane z HF	-0,115	-0,130	0,016	-12%
Stracone z powodu zdarzeń niepożądanych	-0,005	-0,005	0,000	8%

Po dołączeniu empagliflozyny do optymalnej farmakoterapii największy wpływ obserwowany jest w zakresie redukcji częstości hospitalizacji związanych z niewydolnością serca. Prognozowana jest redukcja częstości hospitalizacji o 12% z poziomu 8,4 zdarzeń/100 pacjento-lat do poziomu 7,4 zdarzeń/100 pacjento-lat.

W zakresie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), po uwzględnieniu dyskontowania oczekuje się wzrostu w zakresie około 0,091 QALY (2%) z 5,45 QALY w ramieniu SoC do 5,55 QALY w ramieniu empagliflozyny.

11.2 Wyniki analizy inkrementalnej

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

11.2.1 Perspektywa płatnika publicznego

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 56. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Koszt refundacji Jardiance® z RSS	██████	0 zł	██████
Koszt refundacji Jardiance® bez RSS	5 105 zł		5 105 zł
Koszt leczenia standardowego	██████	8 653 zł	██████
Pozostałe kategorie kosztowe	8 133 zł	8 573 zł	-439 zł

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty z RSS	██████████		██████████
Całkowite koszty bez RSS	21 982 zł	17 225 zł	4 757 zł
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	6,88	6,80	0,08
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	5,55	5,45	0,091
ICER [zł/LYG] (bez RSS)		██████████ (62 689 zł/LYG)	
ICUR [zł/QALY] (bez RSS)		██████████ (52 010 zł/QALY)	

Główny wynik analizy kosztów użyteczności, czyli wartość wskaźnika ICUR oszacowano z perspektywy płatnika publicznego na ██████████ w wariantcie uwzględniającym zaproponowany instrument dzielenia ryzyka w postaci ██████████. Wartość ta znajduje się znacznie poniżej ustawowego progu opłacalności kosztowej dla technologii lekowych w Polsce, równego 166 758 zł/QALY, co oznacza, że **lek Jardiance® należy uznać za wysoce kosztowo-efektywny**, natomiast jego refundację w ramach wskazania leczenia objawowej przewlekłej niewydolności serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory), za właściwe wykorzystanie środków NFZ.

Na wspomnianą wartość wskaźnika ICUR złożyły się koszty inkrementalne w wysokości ██████████ (równoważnie wzrostowi aktualnych wydatków płatnika o ██████████) oraz inkrementalne efekty zdrowotne w postaci 0,091 QALY (wzrost o 2% względem obecnego standardu leczenia).

W przypadku braku uwzględnienia RSS wartość wskaźnika ICUR wzrasta do 52 010 zł/QALY, co wynika ze wzrostu wydatków inkrementalnych do poziomu 4,8 tys. zł. Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka pozwala więc obniżyć koszty ponoszone przez NFZ o 2,2 tys. zł, bądź równoważnie 46%.

11.2.2 Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent).

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Koszt refundacji Jardiance® z RSS	████████	0 zł	████████
Koszt refundacji Jardiance® bez RSS	7 473 zł		7 473 zł
Dopłata pacjentów do Jardiance®	████████	0 zł	████████
Koszt leczenia standardowego	████████	11 266 zł	████████
Dopłata pacjentów do SoC	████████	2 613 zł	████████
Pozostałe kategorie kosztowe	8 133 zł	8 573 zł	-439 zł
Całkowite koszty z RSS	████████	19 839 zł	████████
Całkowite koszty bez RSS	26 992 zł		7 153 zł
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	6,88	6,80	0,08
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	5,55	5,45	0,091
ICER [zł/LYG] (bez RSS)		████████ (94 268 zł/LYG)	
ICUR [zł/QALY] (bez RSS)		████████ (78 210 zł/QALY)	

Z perspektywy wspólnej wartość wskaźnika ICUR oszacowano na ██████████ w wariancie uwzględniającym RSS dla leku Jardiance®. Wartość ta znajduje się znacznie poniżej ustawowego progu opłacalności kosztowej dla technologii lekowych w Polsce, równego 166 758 zł/QALY, co oznacza, że również z tej perspektywy lek Jardiance® należy uznać za kosztowo-efektywny.

W przypadku braku uwzględnienia RSS wartość wskaźnika ICUR wzrasta do 78 210 zł/QALY, w dalszym ciągu pozostając poniżej ustawowego progu opłacalności kosztowej.

11.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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* (166 758 zł/QALY).

Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 58.

Tabela 58. Wyniki analizy progowej dla opakowania Jardiance®, 28 tab. a 10 mg.

Wariant	Cena zbytu netto	Poziom odpłatności	Cena detaliczna ¹⁾	Cena efektywna po uwzględnieniu RSS	Koszt refundacji dla NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy
Proponowane warunki refundacji	■	■	■	■	■	■
Perspektywa płatnika publicznego²⁾						
Wariant z uwzględnieniem RSS	■	■	■	■	■	■
Wariant bez uwzględnienia RSS	nie istnieje	-	nie istnieje	-	nie istnieje	nie istnieje
Perspektywa wspólna						
Wariant z uwzględnieniem RSS	■	■	■	■	■	■
Wariant bez uwzględnienia RSS	298,93 zł	ryczałt ³⁾	355,02 zł	-	163,06 zł	191,96 zł

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

2) W wariantcie podstawowym, w którym opakowanie Jardiance®, 28 tab. a 10 mg nie jest podstawą grupy limitowej "251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny" ceny progowe z punktu widzenia perspektywy płatnika publicznego nie istnieją, gdyż obliczone w analizie progowej teoretyczne warunki finansowania leku Jardiance® prowadziłyby do przekroczenia przez koszty refundacji maksymalnej kwoty refundacji określonej w oparciu o zapisy ustawy refundacyjnej (*Ustawa 2011*).

3) Ze względu na przekroczenie przez wysokość dopłaty pacjenta, przy teoretycznym poziomie odpłatności 30% za lek Jardiance®, ustawowego progu wynoszącego 5% z minimalnej kwoty wynagrodzenia (3 010 zł, *RRM 14/09/2021*), przy obliczonych cenach progowych następuje zmiana poziomu odpłatności dla prezentacji Jardiance®, 28 tab. a 10 mg z odpłatności 30% na odpłatność ryczałtową (*Ustawa 2011*).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

12 Deterministyczna analiza wrażliwości

Testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości warianty oraz scenariusze przedstawiono w Rozdziale 10.2. W kolejnych podrozdziałach numeracja wariantów pokrywa się z numeracją przedstawioną wcześniej. W wyodrębnionych podrozdziałach przedstawiono wyniki inkrementalne z punktu widzenia obu perspektyw uwzględnionych w analizie. Wyniki całkowite (w tym koszt refundacji leku Jardiance®) przedstawiono w Załączniku 17.6.

12.1 Perspektywa płatnika publicznego

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

Tabela 59. Inkrementalne wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.

Scenariusz	Wariant minimalny							Wariant maksymalny						
	Inkrementalne		QALY	ICUR		Progowa CZN		Inkrementalne		QALY	ICUR		Progowa CZN	
	Koszty (z RSS)	Koszty (bez RSS)		Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Koszty (z RSS)	Koszty (bez RSS)		Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
P	■	4 757 zł	0,091	■	52 010 zł	■	-	■	4 757 zł	0,091	■	52 010 zł	■	-
1	■	4 877 zł	0,091	■	53 321 zł	■	-	■	4 645 zł	0,091	■	50 781 zł	■	-
2	■	4 757 zł	0,096	■	49 685 zł	■	-	■	4 757 zł	0,088	■	54 363 zł	■	-
3	■	4 669 zł	0,098	■	47 474 zł	■	-	■	4 796 zł	0,087	■	55 440 zł	■	-
4	■	5 371 zł	0,253	■	21 196 zł	■	-	■	4 757 zł	0,091	■	52 010 zł	■	-
5	■	4 593 zł	0,100	■	45 954 zł	■	-	■	4 955 zł	0,081	■	61 044 zł	■	-
6	■	4 739 zł	0,091	■	51 810 zł	■	-	■	4 775 zł	0,091	■	52 211 zł	■	-

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Scenariusz	Wariant minimalny							Wariant maksymalny						
	Inkrementalne		QALY	ICUR		Progowa CZN		Inkrementalne		QALY	ICUR		Progowa CZN	
	Koszty (z RSS)	Koszty (bez RSS)		Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Koszty (z RSS)	Koszty (bez RSS)		Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
P	██████	4 757 zł	0,091	██████	52 010 zł	█	-	██████	4 757 zł	0,091	██████	52 010 zł	█	-
7	██████	4 823 zł	0,091	██████	52 735 zł	█	-	██████	4 663 zł	0,091	██████	50 983 zł	█	-
8	██████	4 781 zł	0,091	██████	52 272 zł	█	-	██████	4 747 zł	0,091	██████	51 898 zł	█	-
9	██████	4 757 zł	0,085	██████	55 949 zł	█	-	██████	4 757 zł	0,099	██████	48 039 zł	█	-
10	██████	4 757 zł	0,092	██████	51 698 zł	█	-	██████	4 757 zł	0,091	██████	52 324 zł	█	-
11	██████	4 757 zł	0,092	██████	51 743 zł	█	-	██████	4 757 zł	0,091	██████	52 277 zł	█	-
12	██████	4 757 zł	0,091	██████	52 254 zł	█	-	██████	4 757 zł	0,092	██████	51 774 zł	█	-
13	██████	4 757 zł	0,090	██████	52 804 zł	█	-	██████	4 757 zł	0,093	██████	51 259 zł	█	-

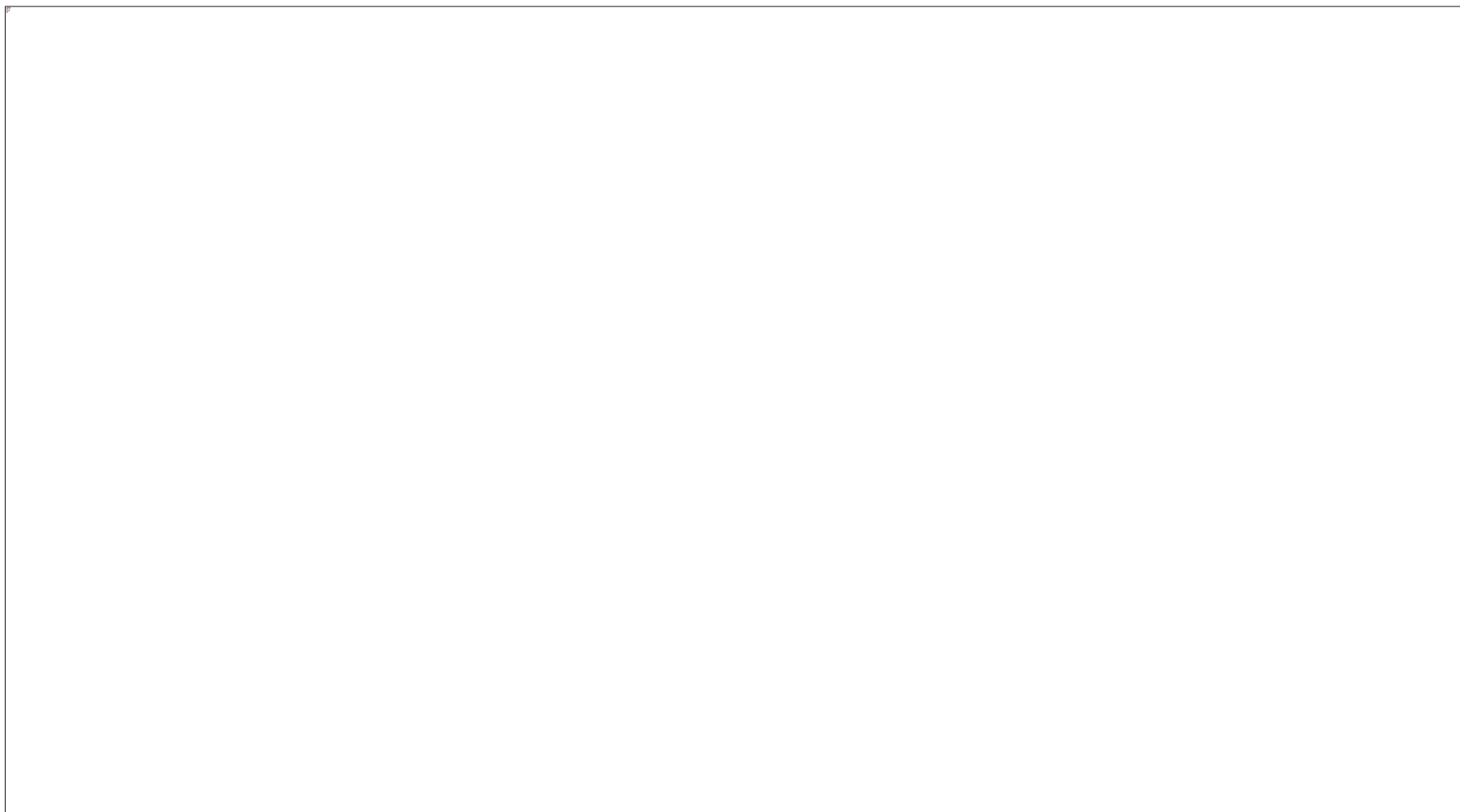
W ramach analizy kierunkowej odnotowano rozrzut wyników – wartości ICUR w wariacie uwzględniającym RSS wahały się od ██████████ (w wariacie minimalnym scenariusza 4., w którym testowano wpływ zmiany efektu empagliflozyny na śmiertelność ogólną) do ██████████ QALY (w wariacie maksymalnym scenariusza 5., dotyczącego wpływu empagliflozyny na częstość hospitalizacji związanych z HF).

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

Na wykresie na następnej stronie w sposób graficzny przedstawiono zakres zmienności wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości.

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 12. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Kolejna tabela prezentuje wyniki inkrementalne analizy scenariuszowej.

Tabela 60. Inkrementalne wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.

Scenariusz	Założenie	Inkrementalne			ICUR				Progowa CZN	
		Koszty (z RSS)	Koszty (bez RSS)	QALY	Z RSS	Zmiana [%]	Bez RSS	Zmiana [%]	Z RSS	Bez RSS
P	Analiza podstawowa	██████	4 757 zł	0,091	██████	█	52 010 zł	-	█	-
S1a	20 letni horyzont	██████	4 752 zł	0,089	██████	██████	53 149 zł	2,19%	█	-
S1b	10 letni horyzont	██████	4 624 zł	0,069	██████	██████	67 460 zł	29,70%	█	-
S2	Brak dyskontowania	██████	5 447 zł	0,117	██████	██████	46 602 zł	-10,40%	█	-
S3a	Przeżycie całkowite – Gompertz	██████	4 276 zł	0,061	██████	██████	70 438 zł	35,43%	█	-
S3b	Przeżycie całkowite – Log-logistyczny	██████	4 856 zł	0,090	██████	██████	54 085 zł	3,99%	█	-
S4	Śmiertelność w populacji ogólnej za 2021 r.	██████	4 751 zł	0,094	██████	██████	50 538 zł	-2,83%	█	-
S5a	Przerwania leczenia – Weibull	██████	5 165 zł	0,099	██████	██████	52 339 zł	0,63%	█	-
S5b	Przerwania leczenia – Wykładniczy	██████	5 010 zł	0,096	██████	██████	52 317 zł	0,59%	█	-
S6	Brak korekty użyteczności	██████	4 757 zł	0,098	██████	██████	48 464 zł	-6,82%	█	-
S7	████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
S8	Uwzględnienie średniej ceny punktu rozliczeniowego	██████	4 492 zł	0,091	██████	██████	49 108 zł	-5,58%	█	-

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

- **S1b**, w którym dokonano znacznego skrócenia horyzontu czasowego do 10 pierwszych lat leczenia po dołączeniu empagliflozyny. Wartość wskaźnika ICUR wyniosła w nim ██████████ (67,5 tys. zł bez uwzględnienia RSS), ██████████. Równocześnie, w scenariuszu

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

S1a, w którym horyzont skrócono do 20 lat, [REDACTED] Analizując wyniki obu tych scenariuszy oraz wariantu podstawowego można zaobserwować, że największy odsetek inkrementalnego efektu zdrowotnego pojawia się w pierwszych 10 latach leczenia.

- **S2**, w którym nie uwzględniono **dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych**. Wartość wskaźnika ICUR wyniosła w nim [REDACTED] (46,6 tys. zł bez uwzględnienia RSS), [REDACTED].
- **S3a**, dotyczącego zmiany wykorzystywanego modelu parametrycznego dopasowanego do danych dotyczących przeżycia całkowitego (z dowolnej przyczyny lub z powodów sercowo-naczyniowych). W wariacie tym [REDACTED] [REDACTED] (bez RSS do poziomu 70,4 tys. zł/QALY). Model Gompertza wykorzystywany w tym scenariuszu prawdopodobnie znacznie zawyża śmiertelność – przewiduje on między innymi, że żaden pacjent nie przeżyje powyżej 10 lat od rozpoczęcia leczenia empagliflozyną (zob. Rozdział 6.4.1.1 oraz Rozdział 6.4.2.1). Jest to więc bardzo skrajny wariant analizy, w którym znaczna zmiana wyników jest w pełni oczekiwana.

12.1 Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 61. Inkrementalne wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.

Scena- riusz	Wariant minimalny							Wariant maksymalny						
	Inkrementalne		QALY	ICUR		Progowa CZN		Inkrementalne		QALY	ICUR		Progowa CZN	
	Koszty (z RSS)	Koszty (bez RSS)		Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Koszty (z RSS)	Koszty (bez RSS)		Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
P	██████	7 153 zł	0,091	██████	78 210 zł	██████	298,93 zł	██████	7 153 zł	0,091	██████	78 210 zł	██████	298,93 zł
1	██████	7 330 zł	0,091	██████	80 143 zł	██████	291,78 zł	██████	6 987 zł	0,091	██████	76 393 zł	██████	305,97 zł
2	██████	7 153 zł	0,096	██████	74 712 zł	██████	313,28 zł	██████	7 153 zł	0,088	██████	81 748 zł	██████	285,66 zł
3	██████	7 072 zł	0,098	██████	71 901 zł	██████	323,43 zł	██████	7 188 zł	0,087	██████	83 088 zł	██████	281,75 zł
4	██████	7 902 zł	0,253	██████	31 184 zł	██████	809,47 zł	██████	7 153 zł	0,091	██████	78 210 zł	██████	298,93 zł
5	██████	6 989 zł	0,100	██████	69 927 zł	██████	330,69 zł	██████	7 352 zł	0,081	██████	90 564 zł	██████	260,45 zł
6	██████	7 129 zł	0,091	██████	77 949 zł	██████	299,41 zł	██████	7 177 zł	0,091	██████	78 471 zł	██████	298,44 zł
7	██████	7 219 zł	0,091	██████	78 935 zł	██████	297,59 zł	██████	7 059 zł	0,091	██████	77 182 zł	██████	300,81 zł
8	██████	7 177 zł	0,091	██████	78 471 zł	██████	298,44 zł	██████	7 143 zł	0,091	██████	78 097 zł	██████	299,13 zł
9	██████	7 153 zł	0,085	██████	84 133 zł	██████	277,34 zł	██████	7 153 zł	0,099	██████	72 237 zł	██████	324,28 zł
10	██████	7 153 zł	0,092	██████	77 739 zł	██████	300,78 zł	██████	7 153 zł	0,091	██████	78 681 zł	██████	297,09 zł
11	██████	7 153 zł	0,092	██████	77 808 zł	██████	300,51 zł	██████	7 153 zł	0,091	██████	78 610 zł	██████	297,36 zł
12	██████	7 153 zł	0,091	██████	78 575 zł	██████	297,50 zł	██████	7 153 zł	0,092	██████	77 855 zł	██████	300,32 zł
13	██████	7 153 zł	0,090	██████	79 403 zł	██████	294,31 zł	██████	7 153 zł	0,093	██████	77 080 zł	██████	303,43 zł

W ramach analizy kierunkowej z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta odnotowano stosunkowo niewielki rozrzut wyników. W wariantcie uwzględniającym RSS wartości ICUR wahały się od ██████ do ██████ (odpowiednio w wariantcie minimalnym i maksymalnym

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

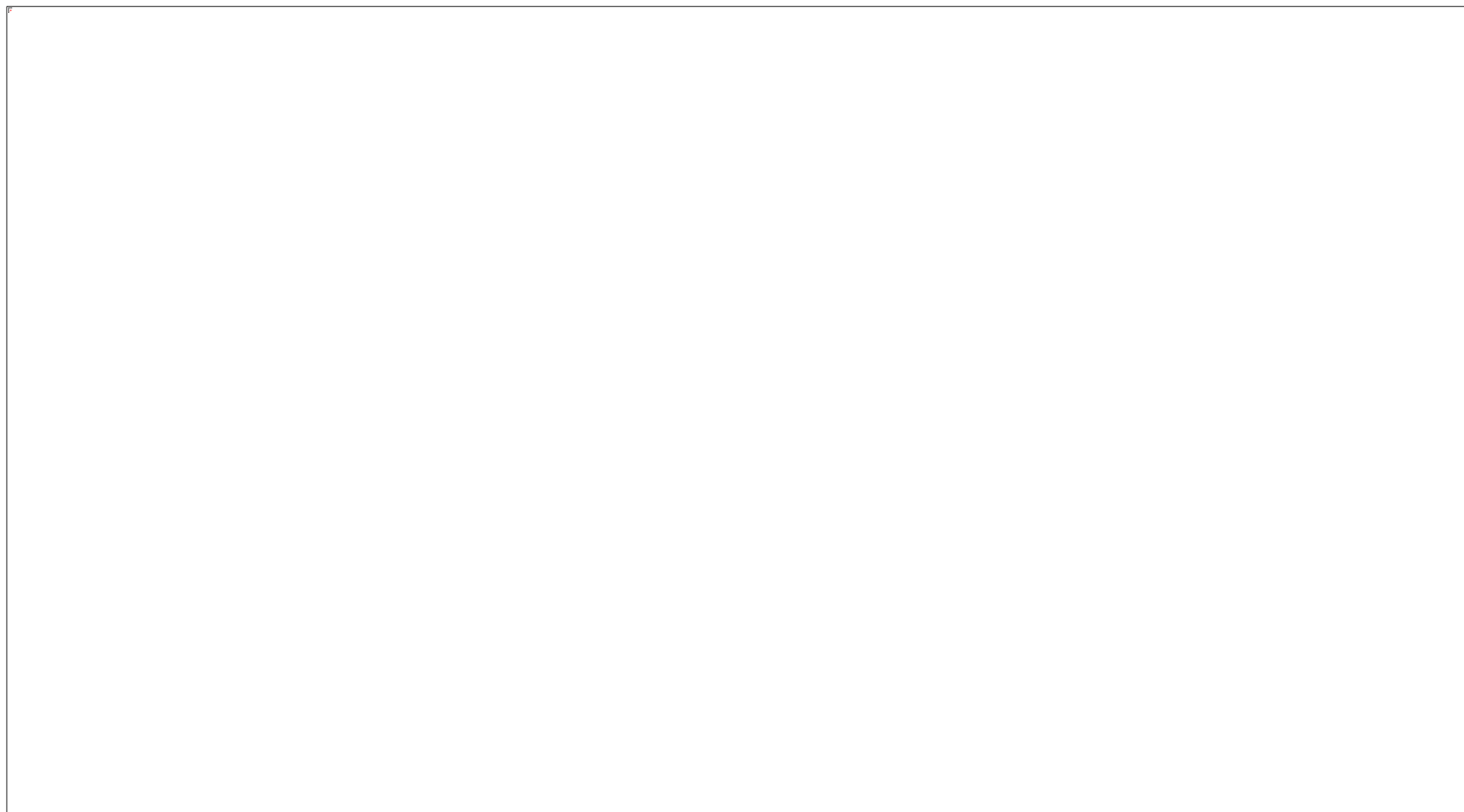
scenariusza 5., w którym testowano wpływ empagliflozyny na częstość hospitalizacji związanych z HF) – wyjątek stanowił scenariusz 4. (w którym testowano wpływ zmiany efektu empagliflozyny na śmiertelność ogólną), gdzie w wariancie minimalnym wartość ICUR wyniosła [REDACTED] (31,2 tys. zł/QALY bez RSS).

Również z perspektywy wspólnej kierunkowa analiza wrażliwości potwierdziła wysoką efektywność kosztową empagliflozyny, a także względną stabilność oszacowań przedstawionych w ramach analizy podstawowej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 13. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Kolejna tabela prezentuje wyniki inkrementalne analizy scenariuszowej.

Tabela 62. Inkrementalne wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.

Scenariusz	Założenie	Inkrementalne			ICUR				Progowa CZN	
		Koszty (z RSS)	Koszty (bez RSS)	QALY	Z RSS	Zmiana [%]	Bez RSS	Zmiana [%]	Z RSS	Bez RSS
P	Analiza podstawowa		7 153 zł	0,091			78 210 zł	-		298,93 zł
S1a	20 letni horyzont		7 147 zł	0,089			79 943 zł	2,22%		292,15 zł
S1b	10 letni horyzont		6 974 zł	0,069			101 739 zł	30,09%		227,14 zł
S2	Brak dyskontowania		8 167 zł	0,117			69 874 zł	-10,66%		337,49 zł
S3a	Przeżycie całkowite– Gompertz		6 454 zł	0,061			106 312 zł	35,93%		216,94 zł
S3b	Przeżycie całkowite – Log-logistyczny		7 304 zł	0,090			81 340 zł	4,00%		286,94 zł
S4	Śmiertelność w populacji ogólnej za 2021 r.		7 142 zł	0,094			75 963 zł	-2,87%		308,24 zł
S5a	Przerwania leczenia – Weibull		7 769 zł	0,099			78 728 zł	0,66%		296,78 zł
S5b	Przerwania leczenia – Wykładniczy		7 535 zł	0,096			78 689 zł	0,61%		296,96 zł
S6	Brak korekty użyteczności		7 153 zł	0,098			72 876 zł	-6,82%		321,37 zł
S7										294,69 zł
S8	Uwzględnienie średniej ceny punktu rozliczeniowego		6 888 zł	0,091			75 307 zł	-3,71%		304,26 zł

Z perspektywy wspólnej uwzględniającej zarówno wydatki płatnika oraz dopłaty świadczeniobiorców do leków, zmiany w wynikach analizy są bardzo zbliżone, a wręcz analogiczne do zmian zaobserwowanych z perspektywy płatnika publicznego.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

■ Z tego powodu ograniczono się jedynie do skrótowego omówienia różnic w wynikach pomiędzy oboma perspektywami po uwzględnieniu RSS z perspektywy wspólnej.

Największą różnicę zaobserwowano w ramach scenariusza **S3a**, w którym uwzględniono **zmiany wykorzystywanego modelu parametrycznego dopasowanego do danych dotyczących przeżycia całkowitego** ■ oraz do poziomu 106,3 tys. zł/QALY bez uwzględnienia RSS). Podobna zmiana wartości dotyczy scenariusza **S1b**, dotyczącego **skrócenia horyzontu czasowego do 10 pierwszych lat leczenia** ■ oraz do poziomu 101,7 tys. zł/QALY bez uwzględnienia RSS). Zauważalną różnicę pomiędzy perspektywami odnotowano analogicznie również w scenariuszu **S2**, w którym przyjęto **brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych** ■ oraz do poziomu 69,9 tys. zł/QALY bez uwzględnienia RSS).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

13 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Głównym celem analizy probabilistycznej jest zbadanie czułości modelu na niepewności dotyczące przyjętych w analizie wartości parametrów wejściowych, w szczególności ustalenie czy zmiany wyników modelu mają charakter ciągły względem zmian wartości parametrów wejściowych (mała zmiana parametru prowadzi do małej zmiany wyników) oraz zbadanie zakresu zmienności oszacowań efektów zdrowotnych. Biorąc pod uwagę cel analizy probabilistycznej zdecydowano się odstąpić od przeprowadzania obliczeń w wariancie bez uwzględniania zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, uznając, że obliczenia w wariancie z RSS są wystarczające do oceny integralności strukturalnej modelu ekonomicznego.

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono po 10 000 symulacji modelu z każdej z perspektyw, po wcześniejszym ustawieniu go w tryb probabilistyczny, w ramach którego wartościom wybranych parametrów przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa (zob. Rozdział 10.3).

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

13.1 Perspektywa płatnika publicznego

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

Tabela 63. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa płatnika publicznego.

Kategoria	Średnia probabilistyczna	Wynik w ramach analizy podstawowej	Różnica	Zmiana [%]
Inkrementalne koszty	██████████	██████████	██████████	██████████
Inkrementalne QALY	0,091 QALY	0,091 QALY	-0,001 QALY	-0,8%
Inkrementalne LY	0,075 LYG	0,076 LYG	-0,001 LYG	-1,3%
Średnie koszty/ średni efekt	██████████	██████████	██████████	██████████

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Tabela 64. Statystyki empirycznych rozkładów inkrementalnych – perspektywa płatnika publicznego.

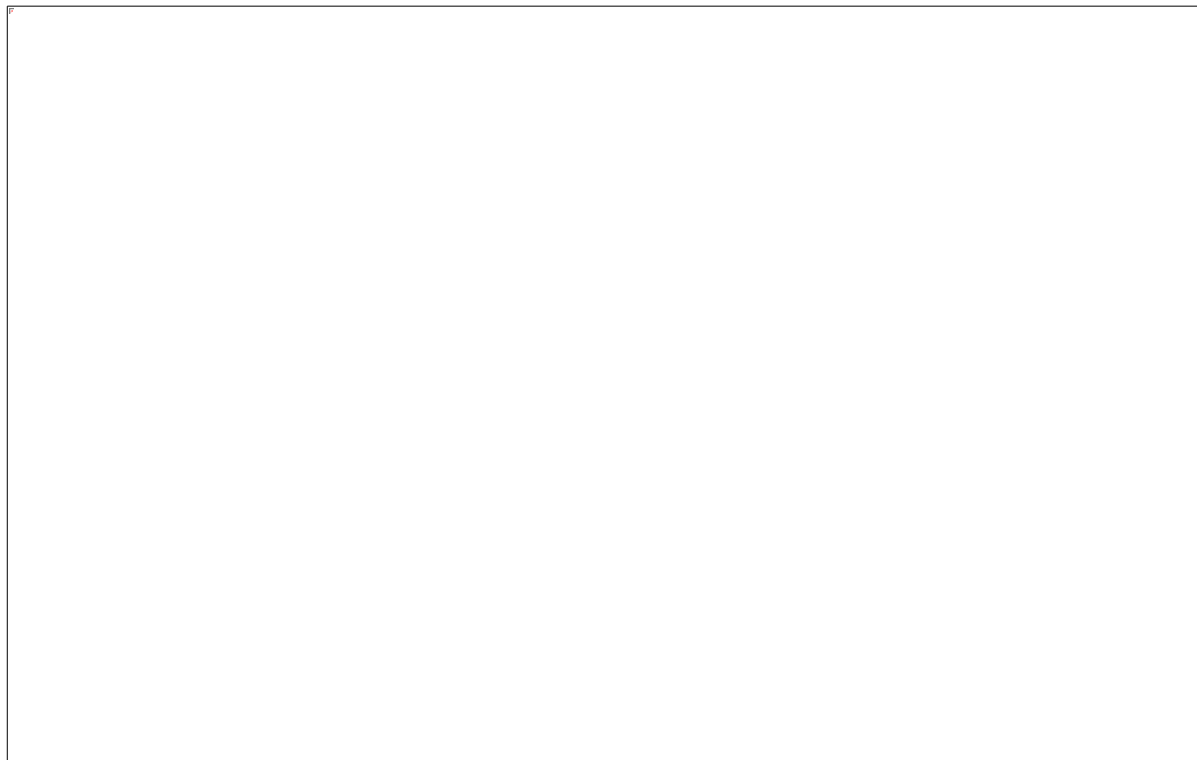
Statystyka	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty zdrowotne (mierzone w QALY)
Skośność	-0,05 (rozkład symetryczny)	-0,13 (rozkład symetryczny)
Kurtoza	-0,12 (rozkład zbliżony do normalnego w zakresie ciężkości ogonów)	-0,01 (rozkład zbliżony do normalnego w zakresie ciężkości ogonów)
Rozstęp międzykwartylowy	[redacted]	0,116 QALY (127,9% wartości średniej)
95% przedział ufności	[redacted]	-0,080 – 0,260 QALY
Korelacja kosztów-efektów		0,52 (zaobserwowana korelacja)

Oba rozkłady empiryczne charakteryzują się wysokim stopniem symetrii oraz względnym prawdopodobieństwem do rozkładu normalnego w zakresie funkcji gęstości (zob. również Wykres 14, poniżej). W odniesieniu do inkrementalnych efektów w postaci QALY zaobserwowano znaczny rozrzut wyników, rozstęp międzykwartylowy objął aż 128% wartości średniej, natomiast 95% przedział ufności zawierał również wartości poniżej 0 QALY, co oznacza, że przeprowadzona analiza probabilistyczna wykazała brak istotności statystycznej wyników modelu w tym zakresie. Jak wynika ze szczegółowej analizy, 860 spośród 1 000 przeprowadzonych iteracji (86%) wskazywało na dodatkowy efekt zdrowotny w przypadku dołączenia empagliflozyny do SoC. Biorąc pod uwagę rodzaj porównania (terapia *add-on* vs. jej brak) oraz strukturę modelu, iteracje prowadzące do negatywnych efektów zdrowotnych są wyłącznie konsekwencją szerokich zakresów zmienności parametrów wejściowych, które model niejako „odziedziczył” po wynikach badania *EMPEROR-Preserved*.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

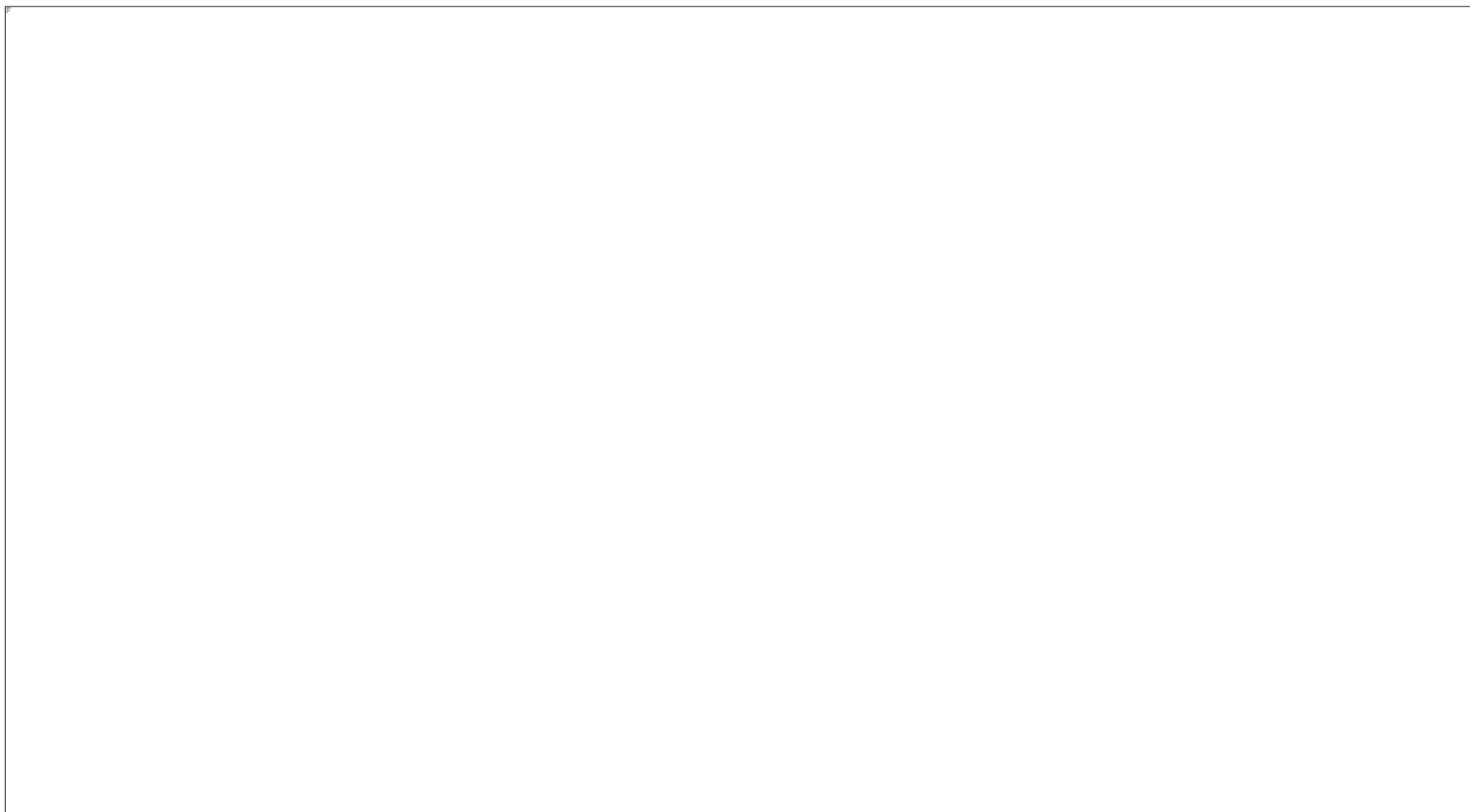
Wykres 14. Histogramy rozkładów empirycznych – perspektywa płatnika publicznego.



Zaobserwowano korelację ($r = 0,52$) pomiędzy osiąganymi efektami zdrowotnymi a generowanymi dodatkowymi kosztami dla płatnika. Oznacza to, że zgodnie z przewidywaniami modelu, wszelkie dodatkowe koszty względem oszacowanych w ramach analizy podstawowej, będą z prawdopodobnie wiązać się również z dodatkowym efektem zdrowotnym.

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

Wykres 15. Rozrzut inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej – perspektywa płatnika publicznego.

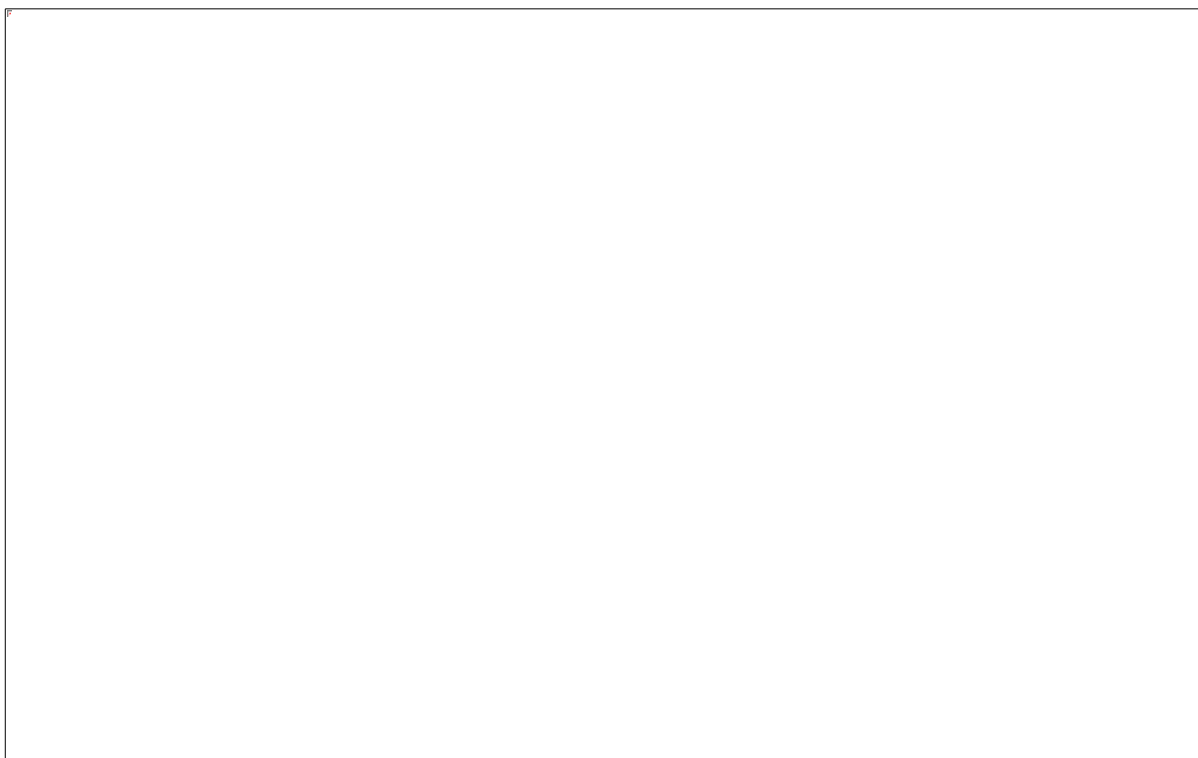


Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Wykres 16. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności Jardiance® przy zmiennej wartości gotowości do zapłaty – perspektywa płatnika publicznego.



Jak zaznaczono na wykresie, granica opłacalności, począwszy od której Jardiance® jest lekiem o najwyższym prawdopodobieństwie kosztowej efektywności wynosi [zamaskowane]. Przy gotowości do zapłaty równej ustawowej wysokości progu opłacalności (166 758 zł/QALY) refundacja empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu jest działaniem kosztowo efektywnym z [zamaskowane] prawdopodobieństwem.

13.2 Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców

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

Tabela 65. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa wspólna.

Kategoria	Średnia probabilistyczna	Wynik w ramach analizy podstawowej	Różnica	Zmiana [%]
Inkrementalne koszty	[zamaskowane]	[zamaskowane]	[zamaskowane]	[zamaskowane]

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Kategoria	Średnia probabilistyczna	Wynik w ramach analizy podstawowej	Różnica	Zmiana [%]
Inkrementalne QALY	0,090 QALY	0,091 QALY	-0,001	-1,6%
Inkrementalne LY	0,074 LYG	0,076 LYG	-0,002	-2,3%
Średnie koszty/ średni efekt	██████████	██████████	██████	██

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

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

Tabela 66. Statystyki empirycznych rozkładów inkrementalnych – perspektywa wspólna.

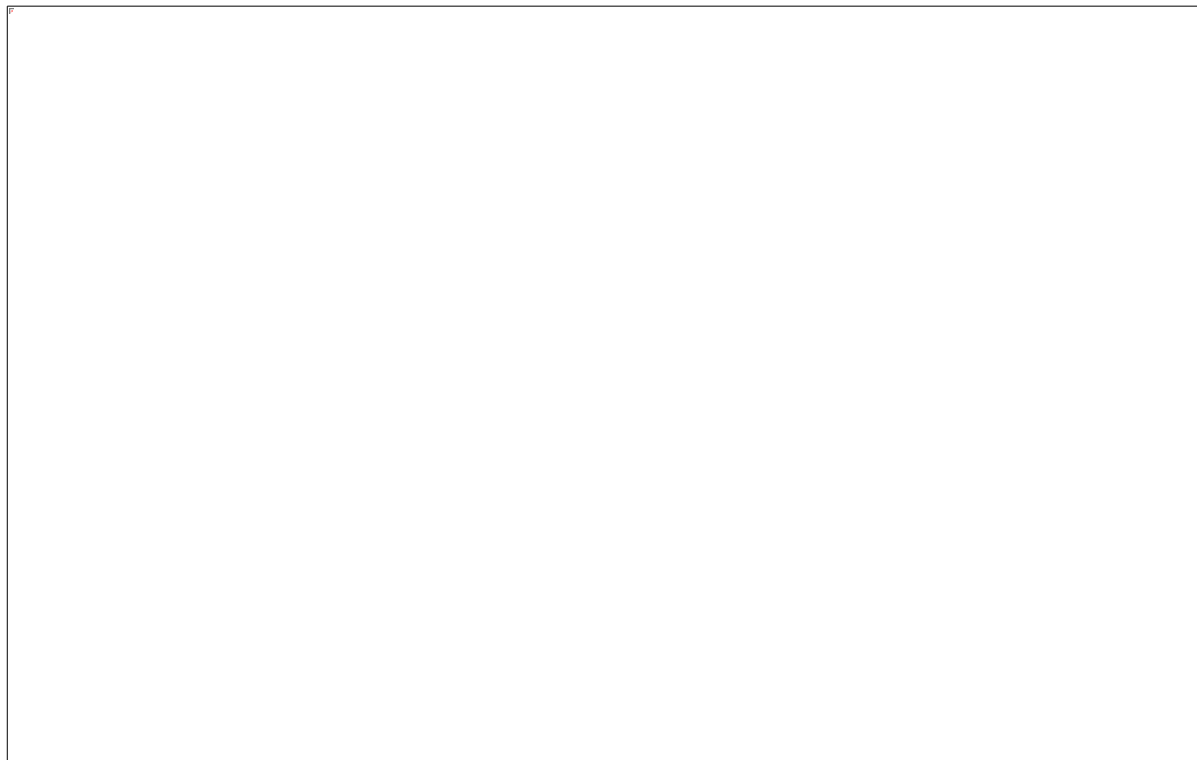
Statystyka	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty zdrowotne (mierzone w QALY)
Skośność	-0,03 (rozkład symetryczny)	-0,11 (rozkład symetryczny)
Kurtoza	-0,01 (rozkład zbliżony do normalnego w zakresie ciężkości ogonów)	0,16 (rozkład zbliżony do normalnego w zakresie ciężkości ogonów)
Rozstęp międzykwartylowy	██████████	0,109 QALY (121,6% wartości średniej)
95% przedział ufności	██████████	-0,083 – 0,258 QALY
Korelacja kosztów-efektów		0,59 (zaobserwowana korelacja)

Oba rozkłady empiryczne charakteryzują się wysokim stopniem symetrii oraz względnym prawdopodobieństwem do rozkładu normalnego w zakresie funkcji gęstości (zob. również Wykres 14, poniżej). Interpretacja statystyk rozkładów empirycznych jest w znaczącej mierze analogiczna do przeprowadzonej w ramach wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

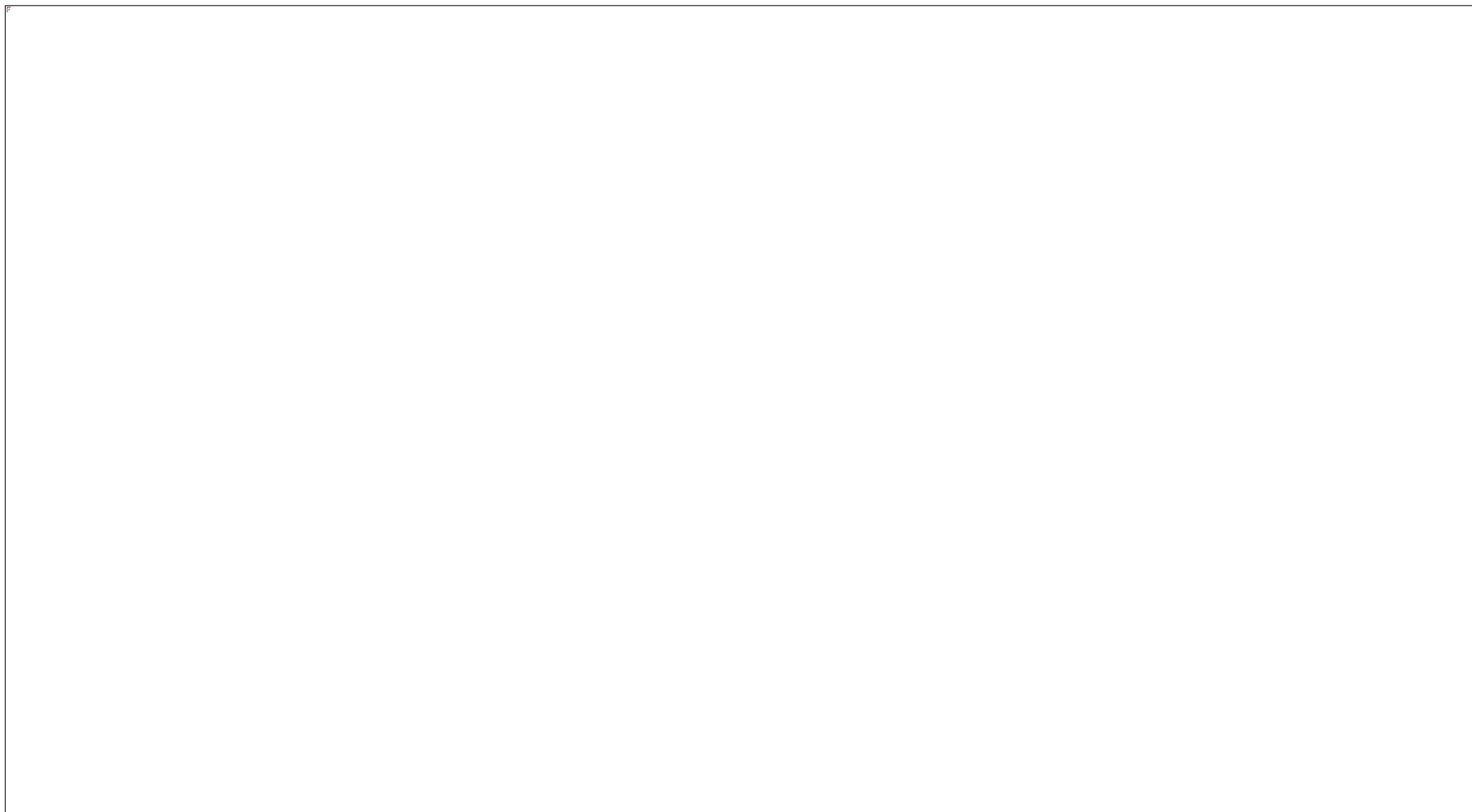
Wykres 17. Histogramy rozkładów empirycznych – perspektywa wspólna.



Również z perspektywy wspólnej odnotowano istotną korelację ($r = 0,59$) pomiędzy osiąganymi efektami zdrowotnymi a generowanymi dodatkowymi kosztami dla płatnika. Oznacza to, że zgodnie z przewidywaniami modelu, wszelkie dodatkowe koszty względem oszacowanych w ramach analizy podstawowej, będą z dużym prawdopodobieństwem wiązać się również z dodatkowym efektem zdrowotnym.

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

Wykres 18. Rozrzut inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej – perspektywa wspólna.

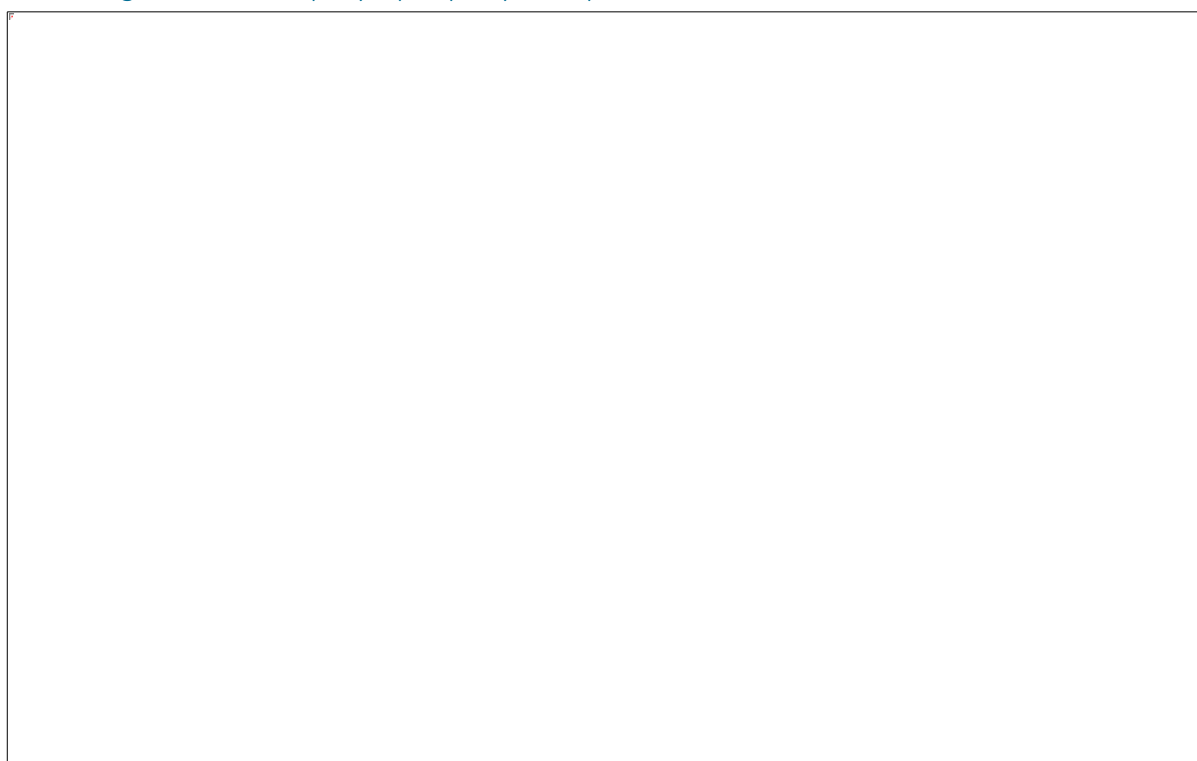


Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Wykres 19. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności Jardiance® przy zmiennej wartości gotowości do zapłaty – perspektywa wspólna.



Jak zaznaczono na wykresie, granica opłacalności, począwszy od której Jardiance® jest lekiem o najwyższym prawdopodobieństwie kosztowej efektywności wynosi [REDACTED]. Przy gotowości do zapłaty równej ustawowej wysokości progu opłacalności (166 758 zł/QALY) refundacja empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu jest działaniem kosztowo efektywnym z [REDACTED] prawdopodobieństwem.

14 Ograniczenia analizy

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

są istotne klinicznie zdarzenia, jak hospitalizacje bądź efekty niepożądane. Powyższe zastrzeżenia należy traktować jako główne ograniczenia analizy ekonomicznej, które jednak są naturalną cechą wszystkich analiz technologii medycznych, w których przyjmowany jest dożywotni horyzont czasowy.

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

Dopasowanie populacji badania klinicznego do wnioskowanej populacji pacjentów w Polsce

Populacja docelowa, czyli dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) jest zasadniczo zgodna z populacją badania rejestracyjnego *EMPEROR-Preserved*, na wynikach którego oparto oszacowanie efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji.

Istotną różnicą pomiędzy badaniem a warunkami refundacyjnymi w Polsce jest natomiast możliwość stosowania leków z grupy ARNi (antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny). W ramach badania *EMPEROR-Preserved* leki z grupy ARNi przyjmowało około 2% pacjentów (zob. Rozdział 6.1), natomiast w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia brak jest preparatów z tej grupy objętych refundacją – najwyższym prawdopodobieństwem objęcia refundacją na moment sporządzania analizy jest lek Entresto® (sakubitryl/walsartan), który otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dnia 14.10.2016⁶, pomimo której jednak nie został dotąd objęty refundacją. W ramach przeprowadzonego badania ankietowego, którego szczegóły omówiono w analizie wpływu na budżet do raportu HTA dotyczącego empagliflozyny w leczeniu dorosłych z HFrEF (*BIA Jardiance 2021*), eksperci kliniczni wskazali, że wedle ich szacunków w Polsce około ██████ stosuje leki z grupy ARNi pomimo braku ich refundacji. Tak jak w analizie ekonomicznej przeprowadzonej dla empagliflozyny w leczeniu dorosłych z HFrEF (*AE Jardiance 2021*), w ramach niniejszej analizy zdecydowano się nie naliczać kosztów ARNi, kierując się między innymi problemem z określeniem rzeczywistej ceny, po której nabywane są one w Polsce przez pacjentów. Reasumując powyższe rozważania, należy uznać, że problem stosowania leków z grupy ARNi jest w większym stopniu ograniczeniem dotyczącym oszacowania kosztów, niż dotyczącym efektywności klinicznej w rozważanej populacji pacjentów.

⁶ Rekomendacja Prezesa AOTMiT z dnia 14.10.2016. Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/175/REK/RP_63_2016_Entresto_MKP.pdf

Brak istotności statystycznej w zakresie dla redukcji śmiertelności

Badanie *EMPEROR-Preserved* wykazało przewagę empagliflozyny w połączeniu ze standardową terapią HF w stosunku do leczenia wyłącznie SoC w zakresie obniżenia śmiertelności związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (HR = 0,91, 95% CI: 0,76-1,09), nie wykazano jednak istotności statystycznej powyższych różnic pomiędzy ramionami (badanie nie było zaprojektowane pod tym kątem). W modelu ekonomicznym uwzględniono różnice w śmiertelności pomimo braku istotności statystycznej, co należy uznać za jedno z ograniczeń analizy. Jak wykazała deterministyczna analiza wrażliwości, w wariancie, w którym nie uwzględniono efektu empagliflozyny na redukcję prawdopodobieństwa zgonu z powodów CV wartość wskaźnika ICUR wzrosła z [redacted] do [redacted] (z perspektywy płatnika publicznego; wzrost z [redacted] do [redacted] z perspektywy wspólnej; szczegóły zob. Rozdział 12).

15 Dyskusja

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP >300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory). Powyższej oceny dokonano przeprowadzając analizę kosztów-użyteczności, z wykorzystaniem dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu globalnego, adaptowanego do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej, w której uwzględniono również dopłaty świadczeniobiorców do leków stosowanych w ramach leczenia przewlekłej niewydolności serca, w tym wnioskowanej interwencji. W oparciu o przeprowadzoną analizę problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2022*) zdefiniowano kontekst kliniczny, posługując się schematem PICO. Za komparator dla wnioskowanej interwencji uznano obecne standardowe leczenie niewydolności serca, zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz statusem refundacji w Polsce. Biorąc pod uwagę fakt, że leczenie Jardiance® jest włączane dodatkowo do obecnych leków i technologii medycznych stosowanych przez danego pacjenta, a także porównanie

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

przeprowadzone w badaniu *EMPEROR-Preserved* (empagliflozyna + SoC vs. placebo + SoC), powyższy wybór komparatora należy uznać za w pełni naturalny.

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

Przechodzenie pacjentów pomiędzy stanami zdrowotnymi, śmiertelność a także częstotliwość występowania istotnych klinicznie zdarzeń (hospitalizacji, efektów niepożądanych) modelowano w oparciu o dane uzyskane w trakcie obserwacji w badaniu *EMPEROR-Preserved*, zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji, jak i komparatora. Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej przygotowano macierze przejścia, zawierające informacje dotyczące tego jaki odsetek pacjentów miesięcznie pozostaje w danym stanie, bądź też przechodzi do innego stanu na skutek poprawy stanu zdrowia lub progresji choroby (zob. Rozdział 6.2). Śmiertelność modelowano przy pomocy krzywych parametrycznych dopasowanych do danych w postaci estymatora Kaplana-Meiera. Wybór najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych oparto o formalne kryteria statystyczne oraz walidację zewnętrzną wiarygodności długoterminowych prognoz modelu (zob. Rozdział 6.4).

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

W ramach przeprowadzonej *de novo* analizy kosztów uwzględniono koszty lekowe, koszty hospitalizacji związanych z niewydolnością serca, zgonów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, a także diagnostyki i monitorowania leczenia, w tym również leczenia zdarzeń niepożądanych. Koszty

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

jednostkowe leków oraz świadczeń opieki zdrowotnej oszacowano na podstawie danych publikowanych przez Ministerstwo Zdrowia oraz Narodowy Fundusz Zdrowia.

Wyniki analizy poddano wyczerpującej walidacji wewnętrznej i zewnętrznej. Kluczowym elementem walidacji wewnętrznej była szczegółowa analiza wrażliwości: deterministyczna (kierunkowa oraz scenariuszowa) oraz probabilistyczna. Kierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że wyniki analizy podstawowej są względnie stabilne. Największe odchylenia względem wariantu podstawowego uzyskano w przypadku zmiany wartości parametrów dotyczących wpływu empagliflozyny na śmiertelność ogólną ([REDACTED]) oraz częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca ([REDACTED]). W pozostałych wariantach nie odnotowano znaczących zmian względem analizy podstawowej. Szczegółowo wyniki deterministycznej analizy wrażliwości omówiono w Rozdziale 12. Analiza probabilistyczna wykazała zbieżność wyników do wartości średnich - po przeprowadzeniu 10 000 iteracji modelu wyniki średnie różniły się od wariantu podstawowego o mniej niż 3%, co należy niewątpliwie uznać za pozytywną walidację struktury modelu (zob. Rozdział 13).

W ramach walidacji konwergencji, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) przeprowadzono przegląd opracowań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji w rozważanym wskazaniu. W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono cztery pełnotekstowe publikacje, zawierającą analizę dla populacji zgodnej z wnioskowaną (Jiang 2022, Krittayaphong 2022, Lou 2022, Zhou 2022). Wszystkie zidentyfikowane analizy ekonomiczne zostały przeprowadzone w formie analiz kosztów-użyteczności i przedstawiają zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania terapii empagliflozyną jako terapii dołączonej do optymalnego leczenia w porównaniu wyłącznie z optymalnym leczeniem przewlekłej niewydolności serca. Zidentyfikowane prace przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Chinach (Jiang 2022, Lou 2022), Tajlandii (Krittayaphong 2022) oraz Australii (Zhou 2022) w horyzoncie dożywotnim (z wyjątkiem Jiang 2022, gdzie horyzont czasowy wynosił 10 lat). We wszystkich analizach ekonomicznych terapia empagliflozyną w połączeniu z leczeniem standardowym w porównaniu z samym leczeniem optymalnym jest kosztowo efektywna (ICUR poniżej przyjętego w analizach progu opłacalności) w leczeniu chorych na przewlekłą niewydolność serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

16 Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują na wysoką efektywność kosztową leku Jardiance® w ramach wskazania leczenia pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP >300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory). Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej oszacowano na [REDACTED] (bez RSS: 52 010 zł/QALY) z perspektywy płatnika publicznego oraz na [REDACTED] (bez RSS: 78 210 zł/QALY) z perspektywy wspólnej. We wszystkich wariantach wartość ICUR znajdowała się znacznie poniżej wartości ustawowego progu opłacalności kosztowej (166 758 zł/QALY).

Obecne wydatki płatnika publicznego w przeliczeniu na jednego pacjenta w ramieniu SoC oszacowano na około 17,2 tys. zł w horyzoncie dożywotnim, natomiast dopłatę pacjenta do leków na około [REDACTED]. Koszt refundacji leku Jardiance® dla płatnika oszacowano na [REDACTED] (5,1 tys. zł bez RSS), dopłatę pacjenta na [REDACTED]. Ogólnie całkowity dodatkowy koszt z perspektywy płatnika wyniósł [REDACTED], natomiast z perspektywy wspólnej [REDACTED], przy uwzględnieniu proponowanego RSS.

W przypadku dołączenia empagliflozyny do SoC prognozowane jest przedłużenie średniego przeżycia pacjentów o 0,10 lat oraz redukcja częstości hospitalizacji o 12%. W zakresie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), po uwzględnieniu dyskontowania oczekuje się wzrostu w zakresie około 0,091 QALY (około 2% względem wyłącznie SoC).

W ramach niniejszej analizy wykazano wysoką kosztową efektywność wnioskowanej interwencji przy wnioskowanych warunkach finansowych, dodatkowo pogłębioną przy pomocy instrumentu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez Wnioskodawcę. Wyniki analizy wrażliwości jednoznacznie potwierdzają opłacalność empagliflozyny nawet przy najbardziej pesymistycznych scenariuszach skuteczności klinicznej. Wobec powyższego, refundację empagliflozyny należy uznać za korzystną zarówno z punktu widzenia płatnika publicznego, jak i pacjentów.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

17 Załączniki

17.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 67. Wkład autorów w opracowanie raportu.

Autor	Wkład w opracowanie raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

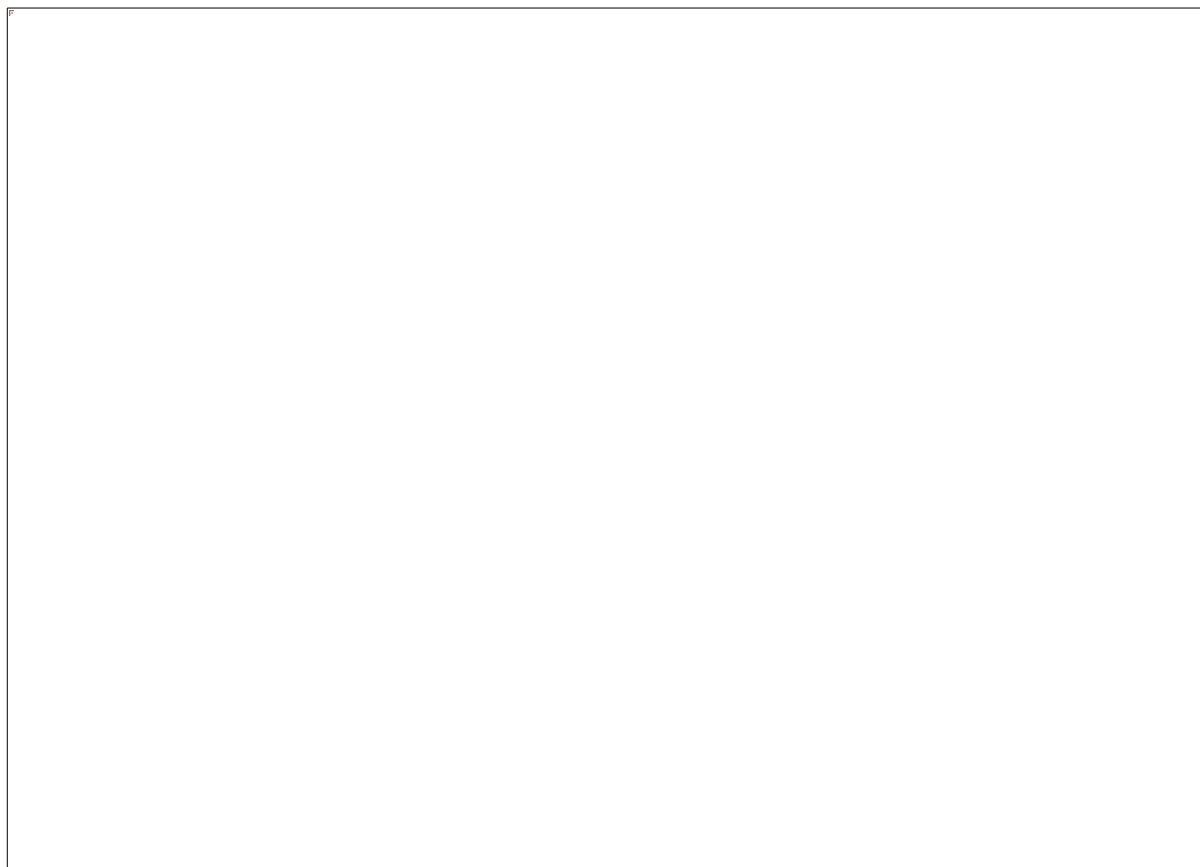
Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

17.2 Śmiertelność ogólna (niezależnie od przyczyny)

17.2.1 Śmiertelność ogólna – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych z badania *EMPEROR-Preserved*

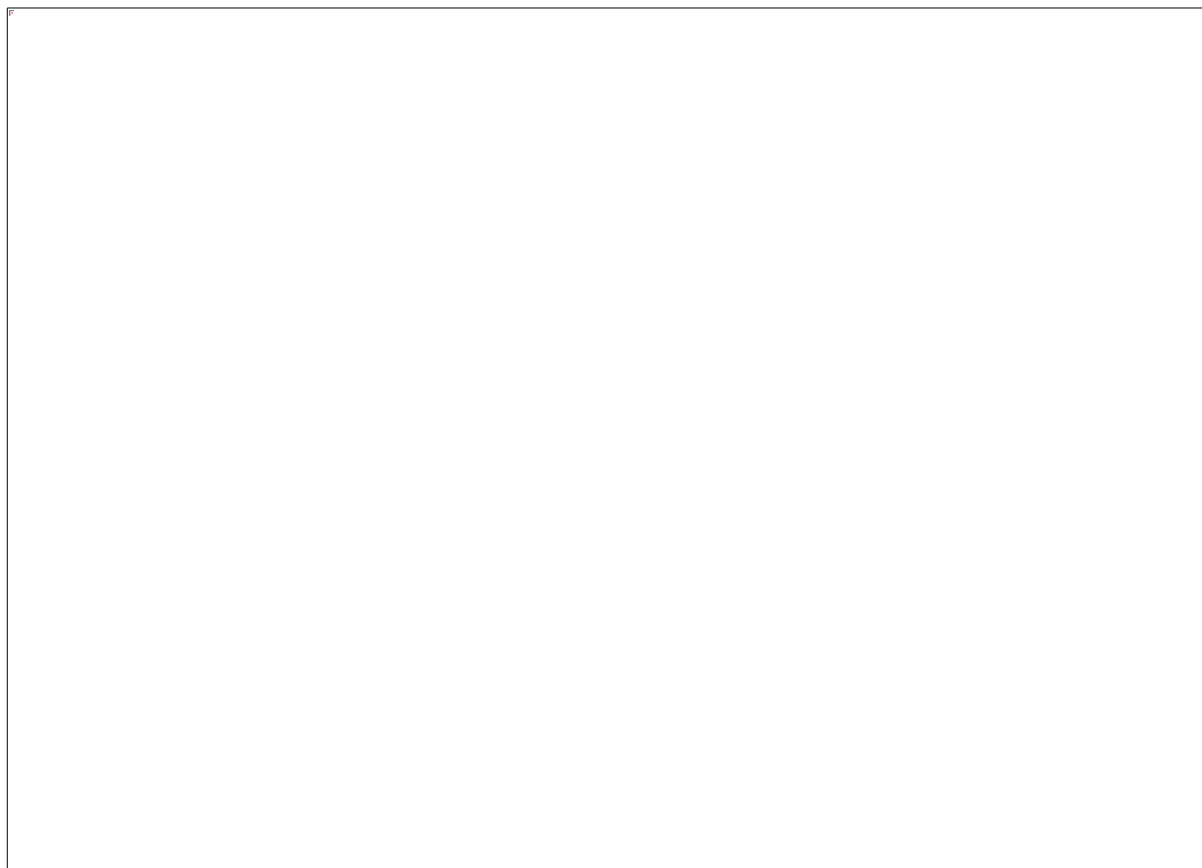
Wykres 20. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię empagliflozyny + SoC.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

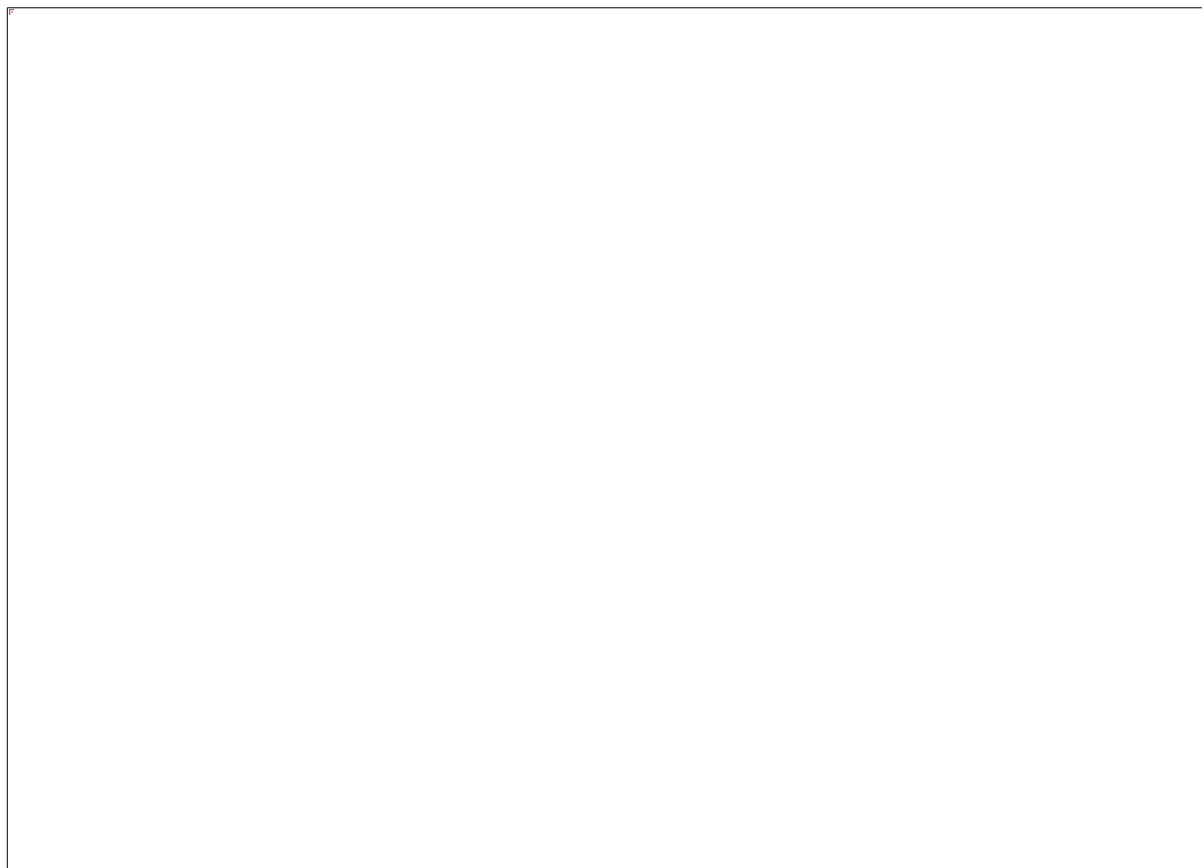
Wykres 21. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię placebo + SoC.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

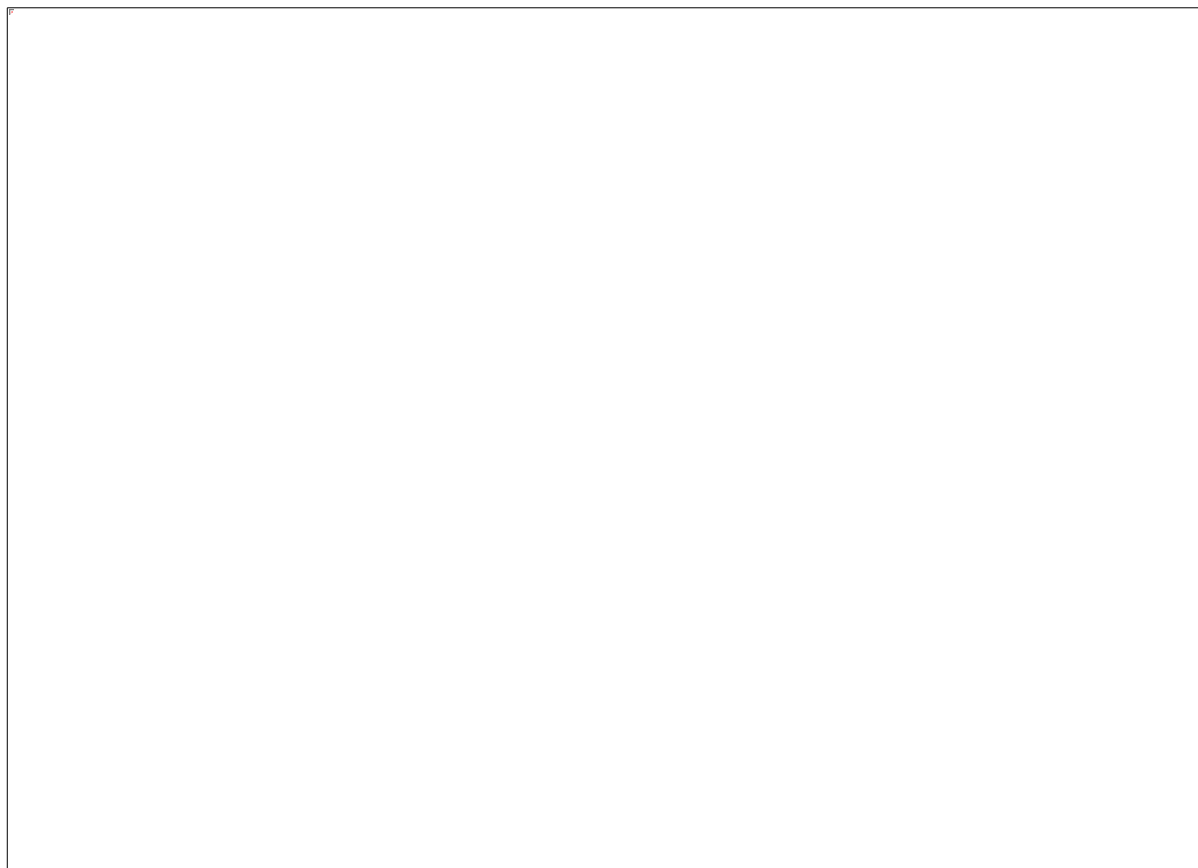
Wykres 22. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor użyte leczenie empagliflozyną + SoC).



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 23. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor wykorzystana terapia placebo + SoC).

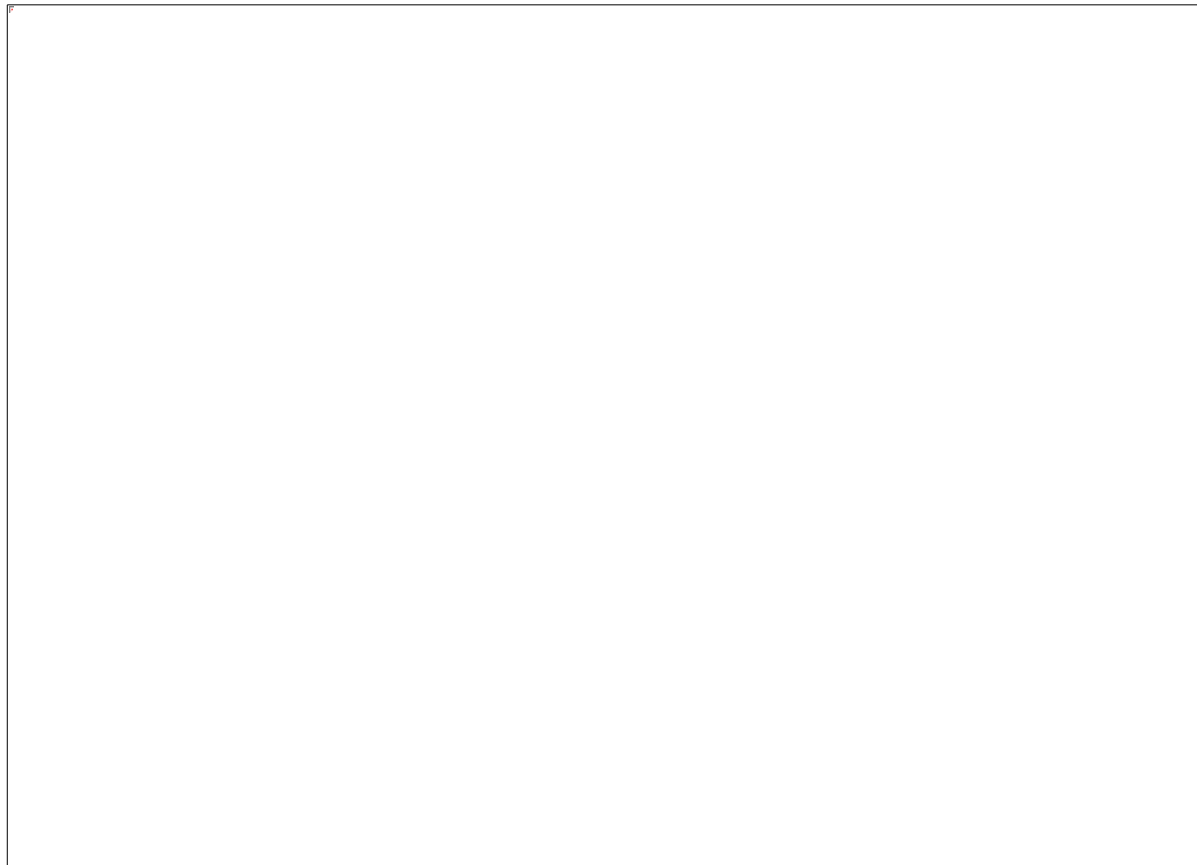


Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

17.2.2 Śmiertelność ogólna – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych z badania *EMPEROR-Preserved*

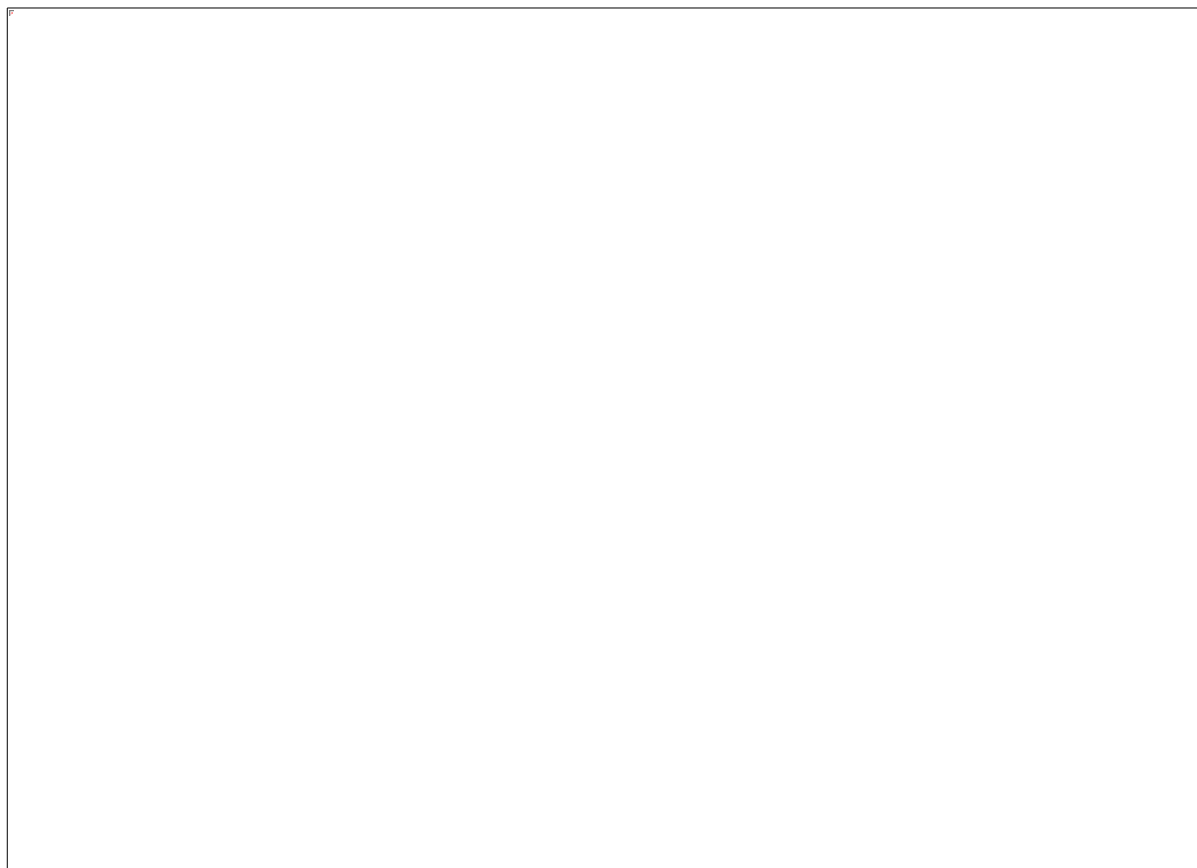
Wykres 24. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię empagliflozyny + SoC.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

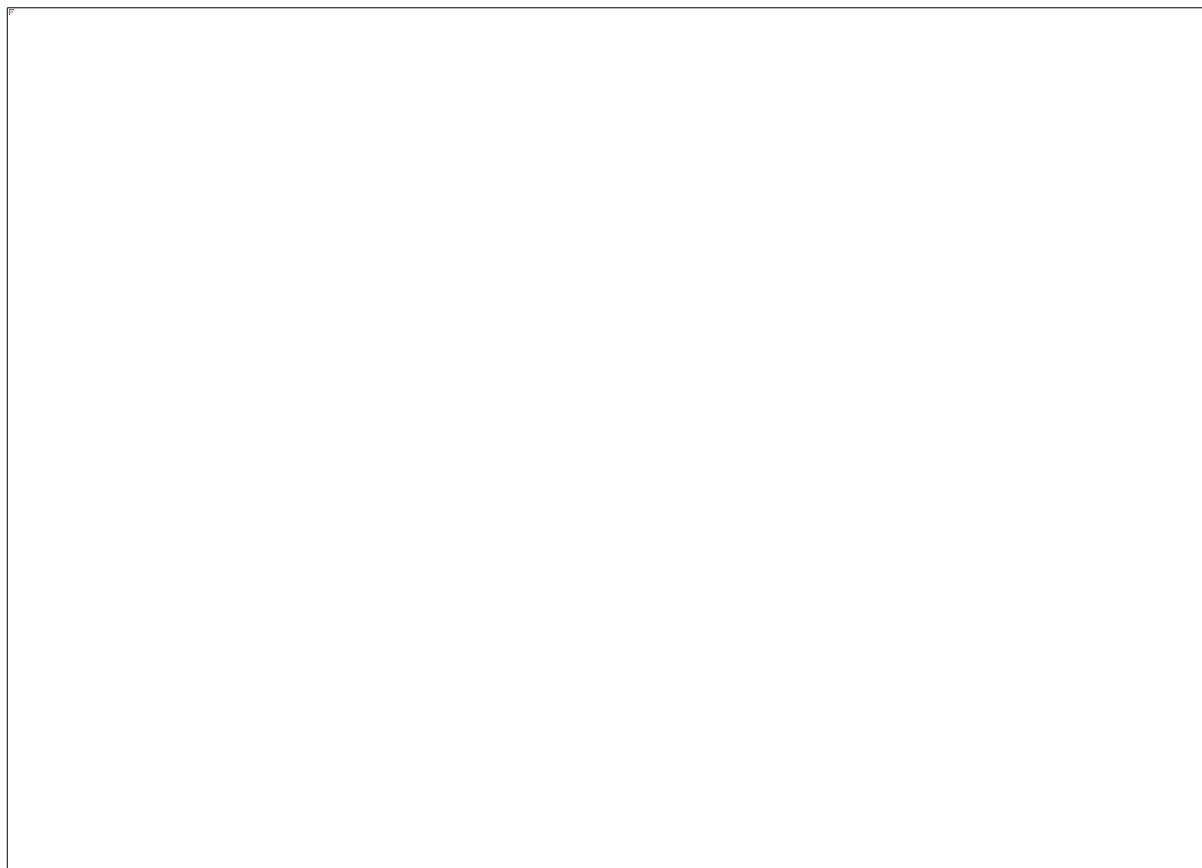
Wykres 25. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię placebo + SoC.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

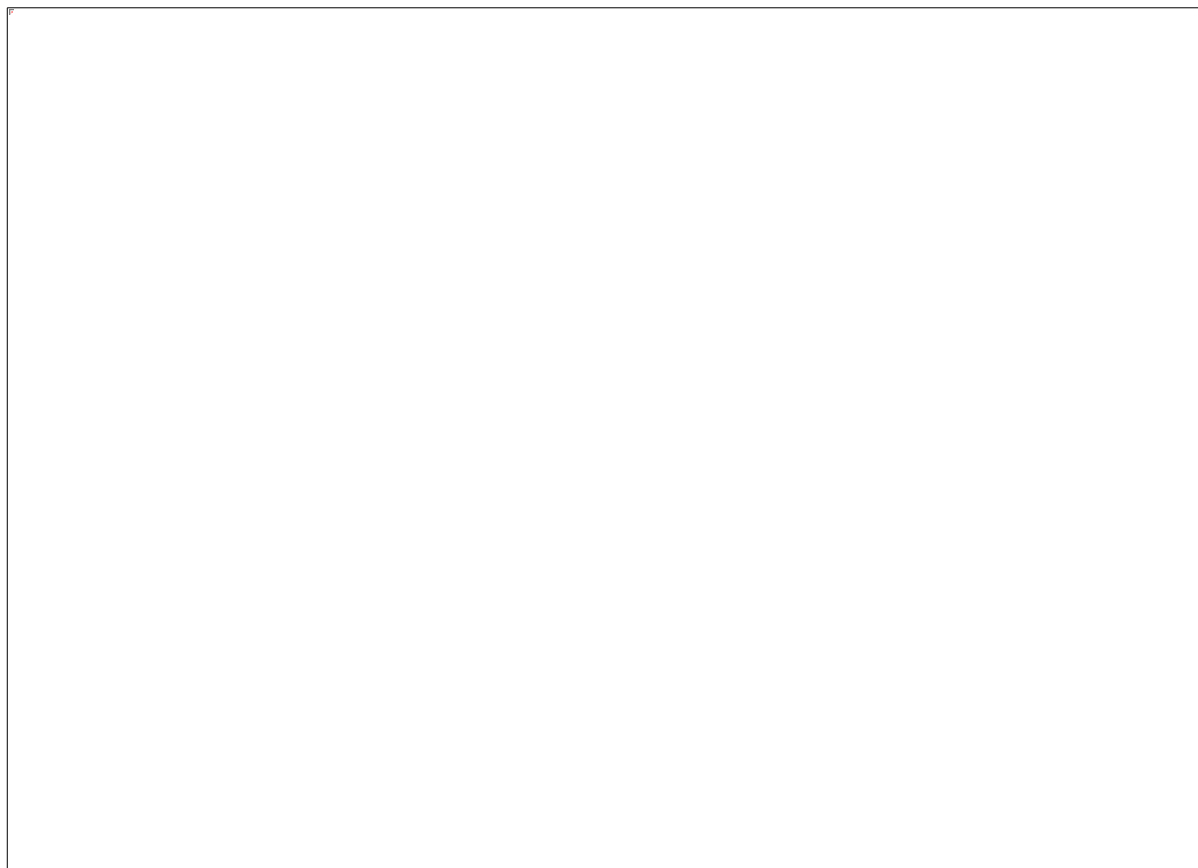
Wykres 26. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor użyte leczenie empagliflozyną + SoC).



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 27. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor wykorzystana terapia placebo + SoC).



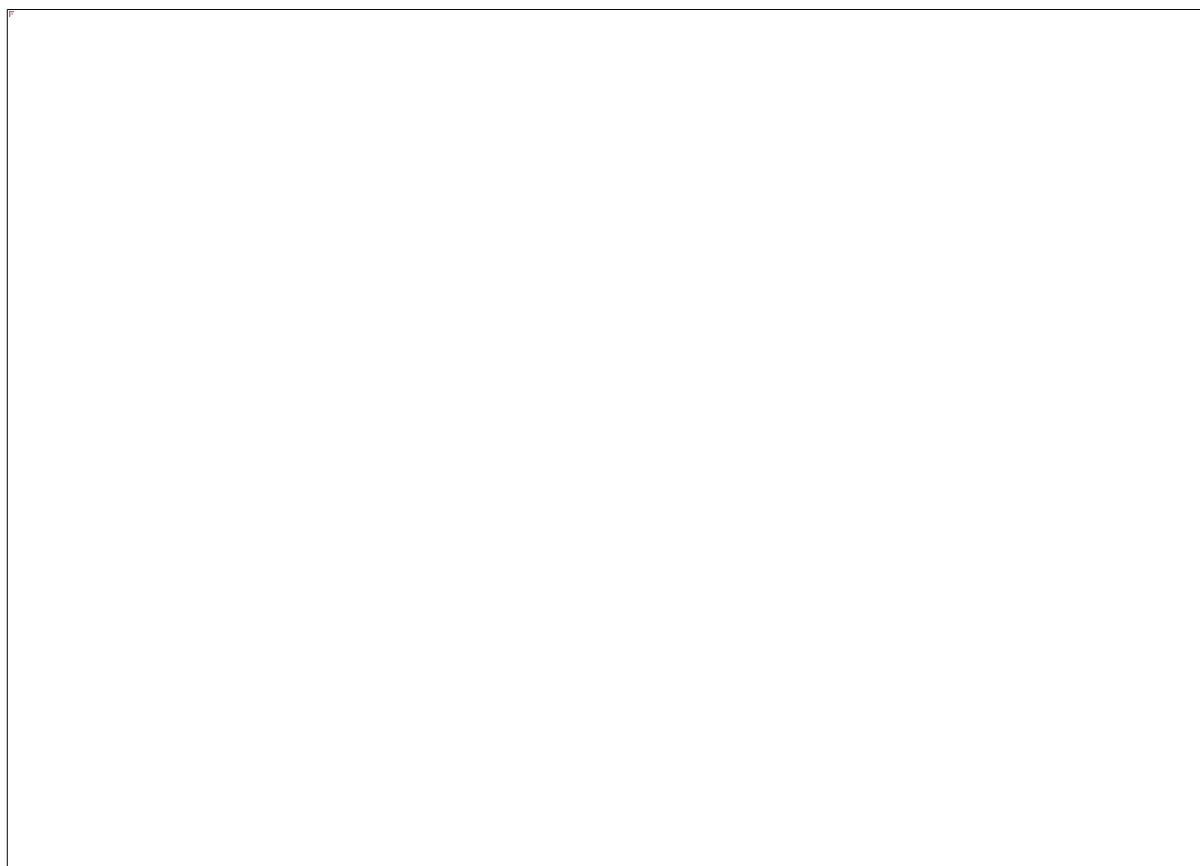
Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

17.3 Śmiertelność związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

17.3.1 Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych z badania *EMPEROR-Preserved*

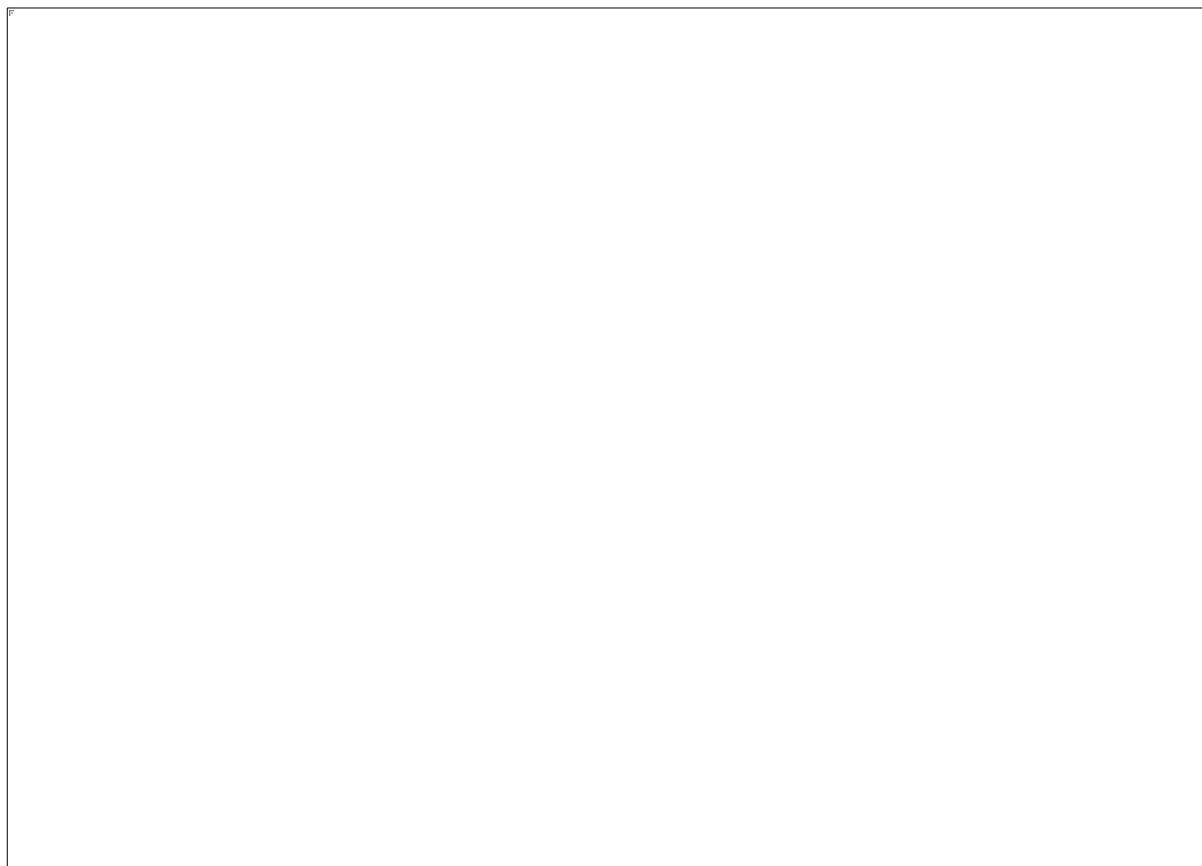
Wykres 28. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię empagliflozyny + SoC.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

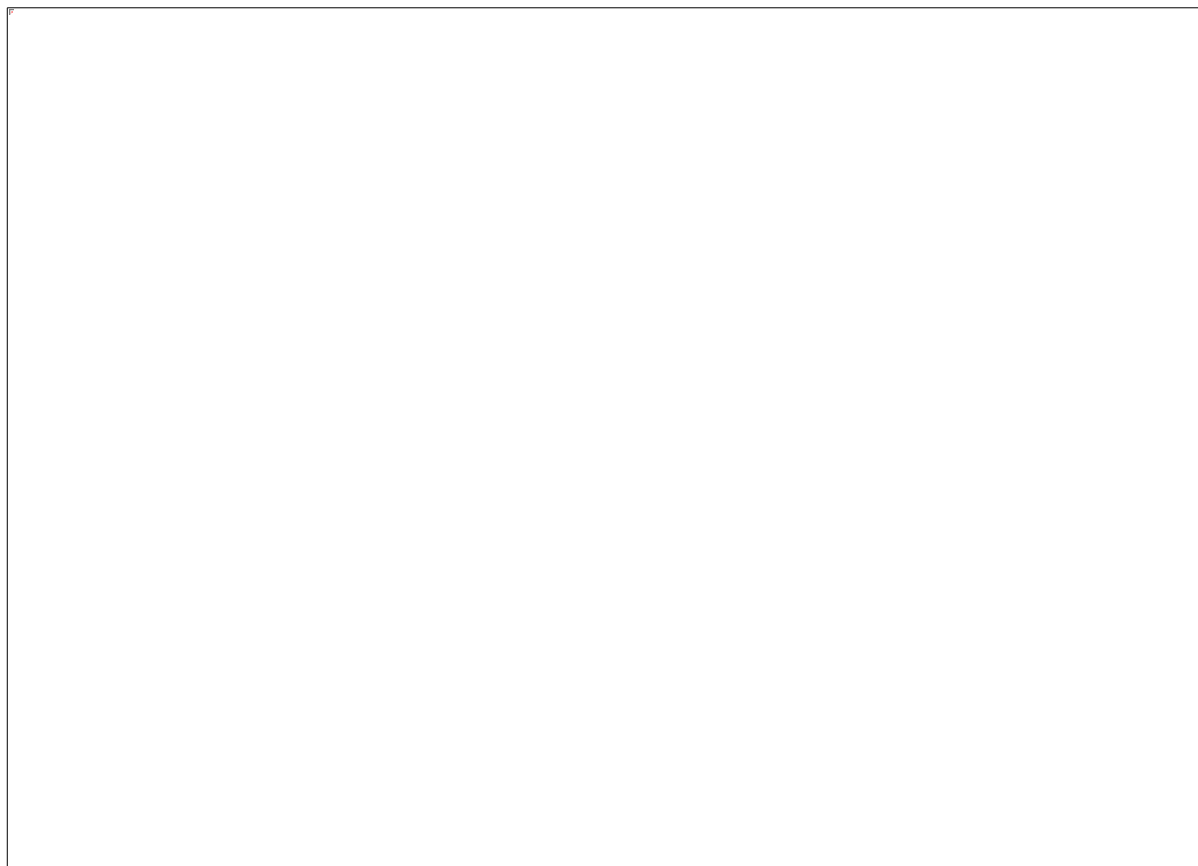
Wykres 29. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię placebo + SoC.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

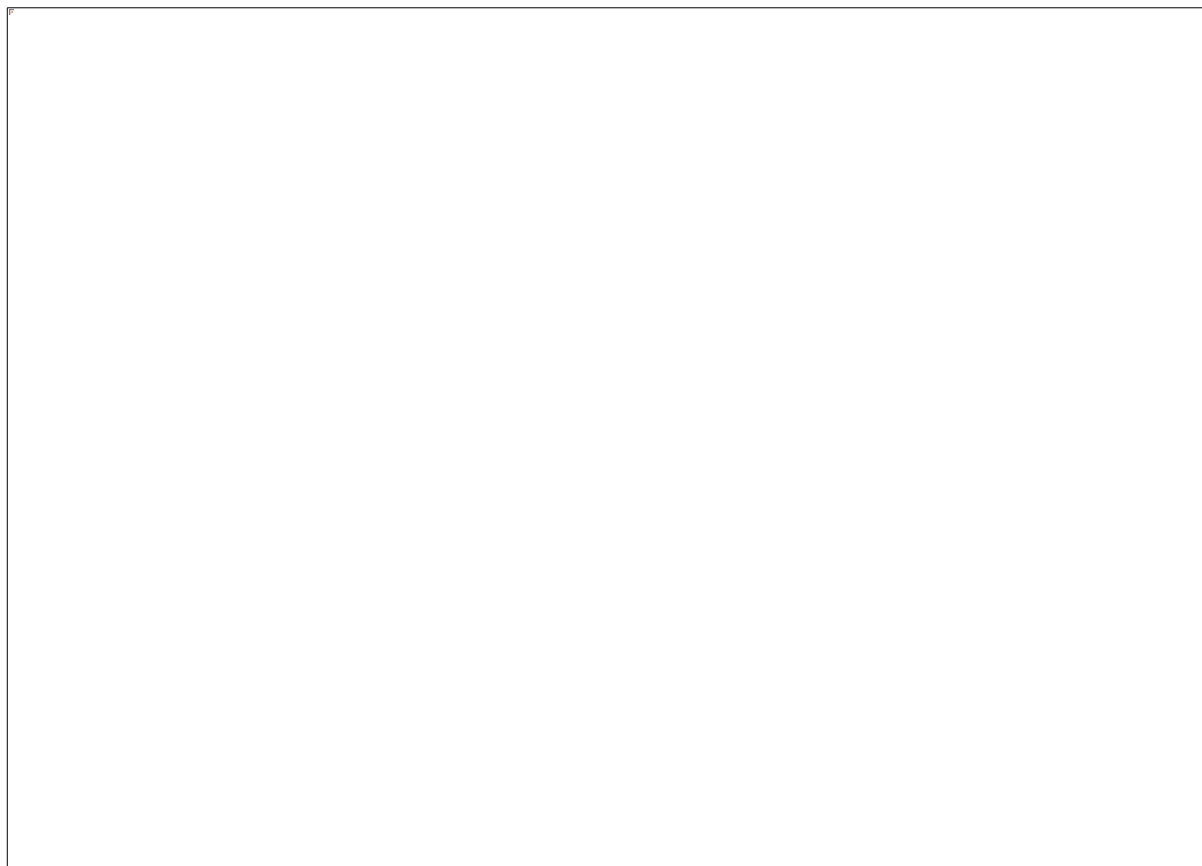
Wykres 30. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor użyte leczenie empagliflozyną + SoC).



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 31. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor wykorzystana terapia placebo + SoC).

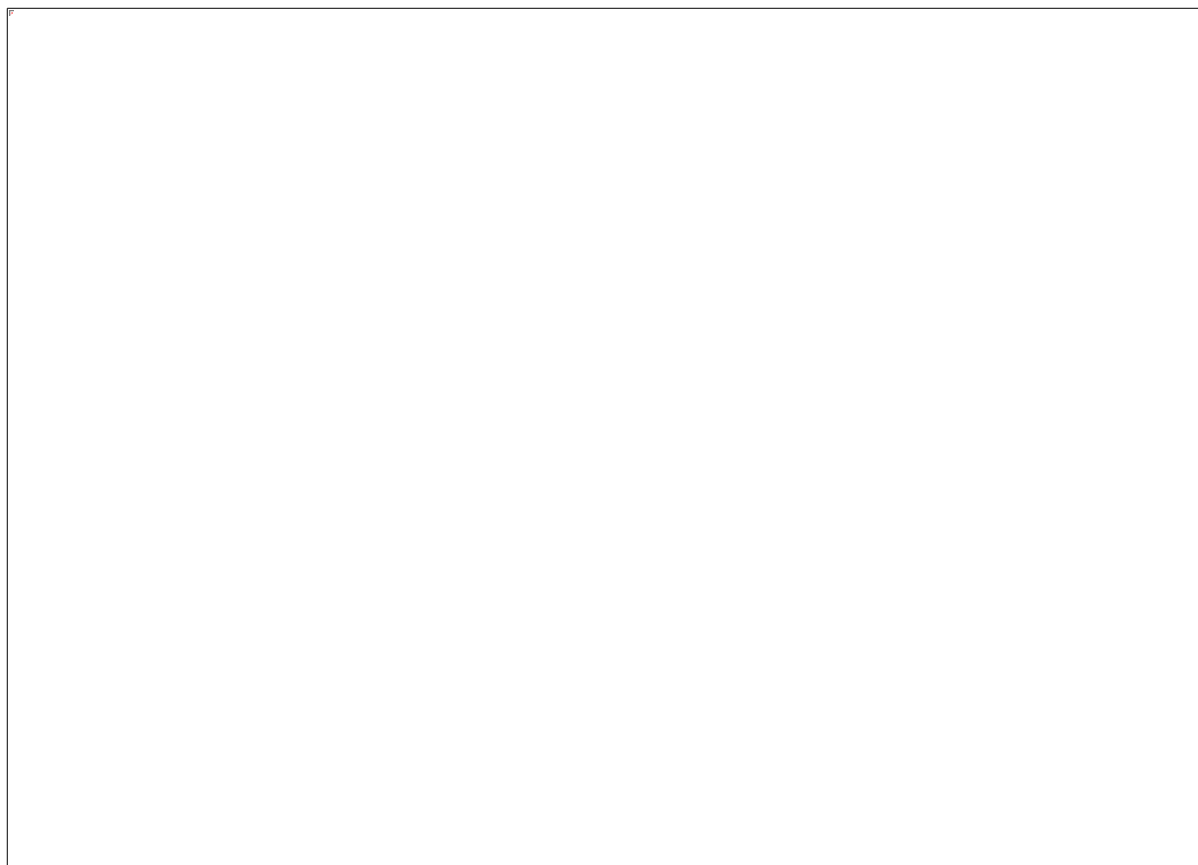


Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

17.3.2 Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych z badania *EMPEROR-Preserved*

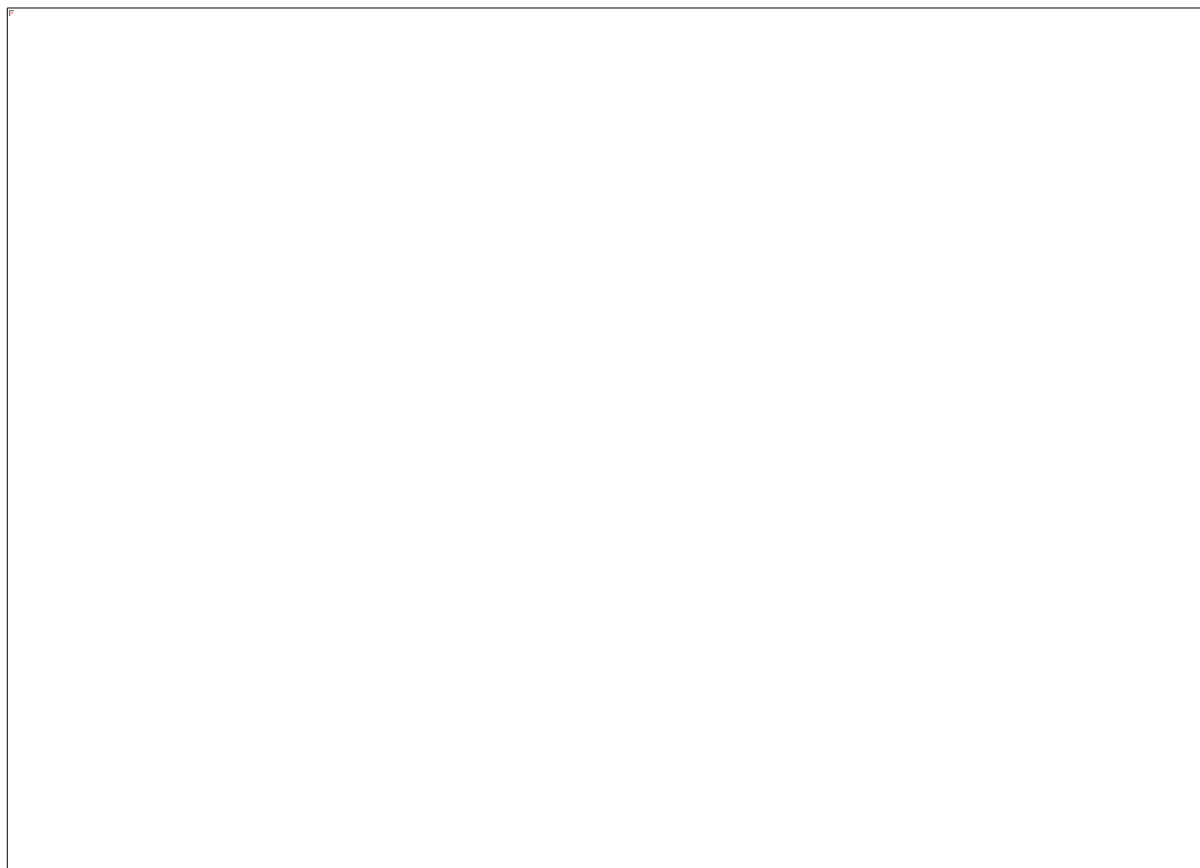
Wykres 32. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię empagliflozyny + SoC.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

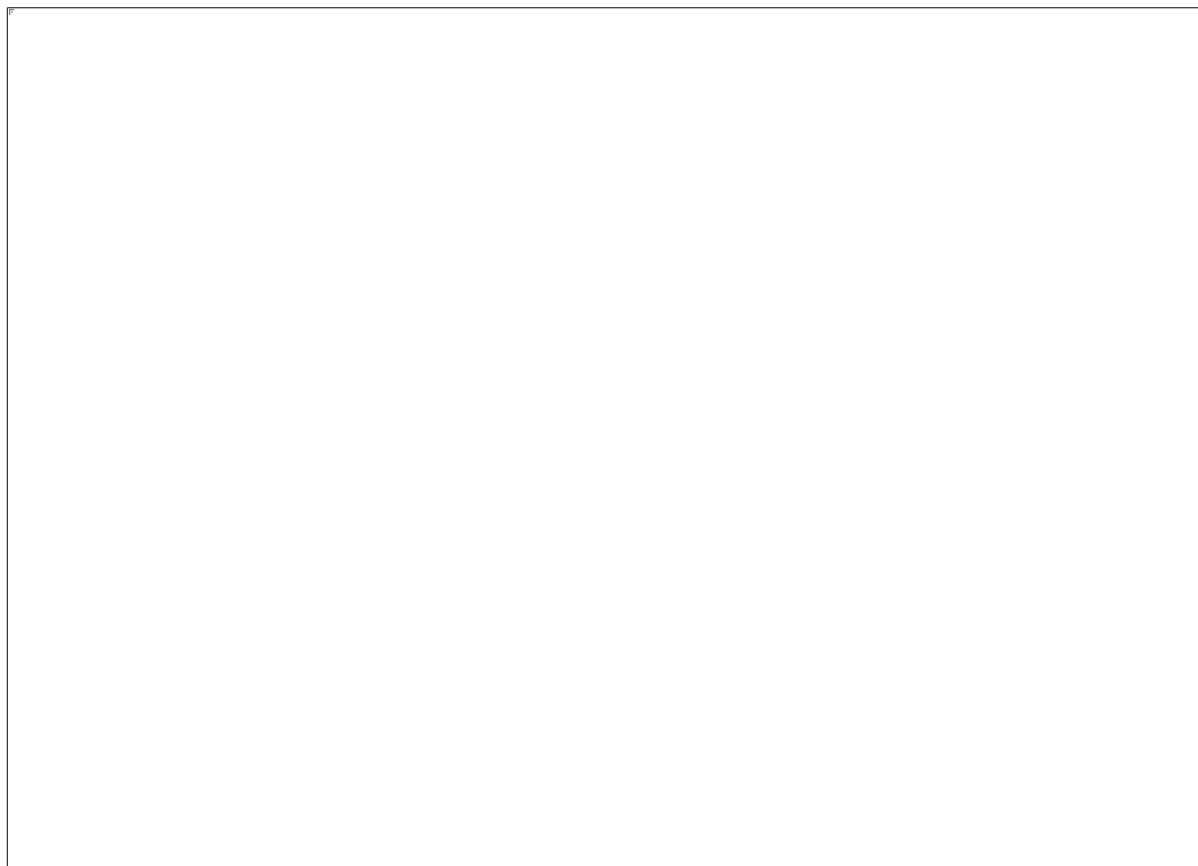
Wykres 33. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię placebo + SoC.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

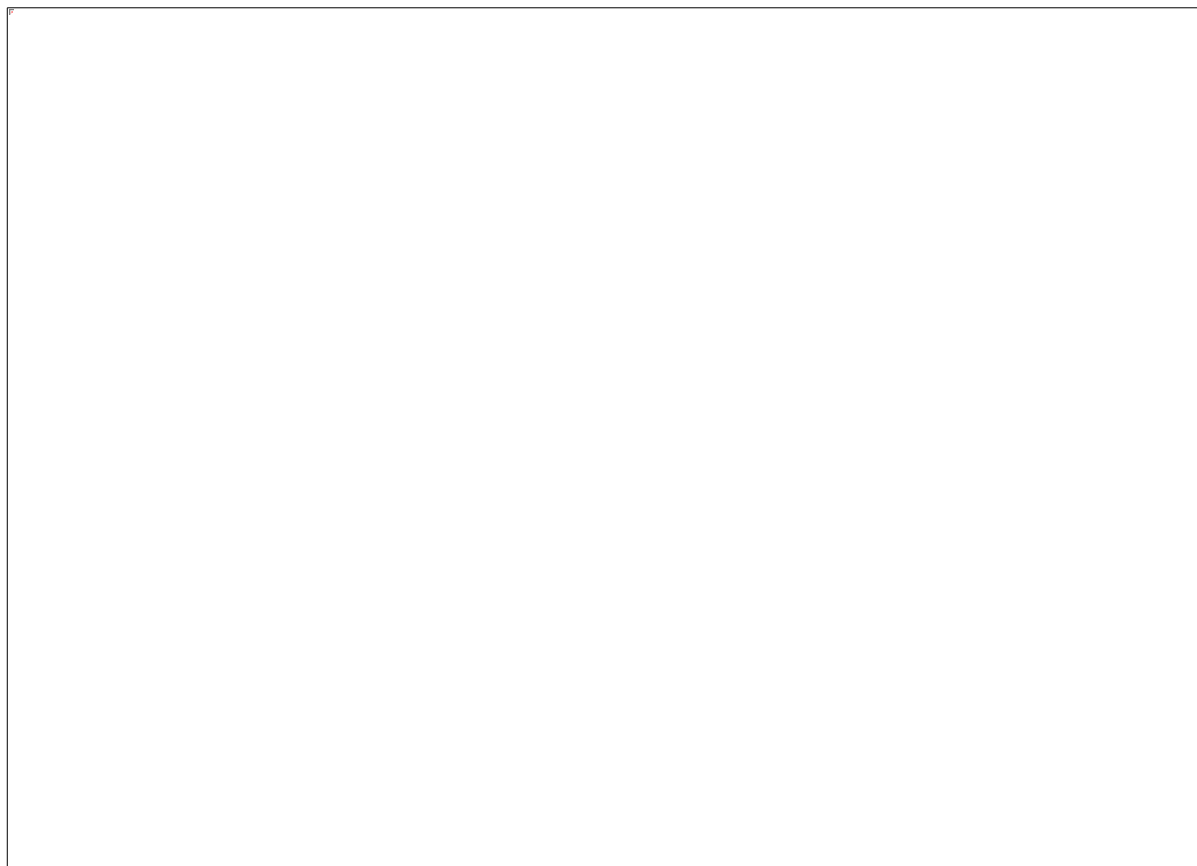
Wykres 34. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor użyte leczenie empagliflozyną + SoC).



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 35. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV) – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor wykorzystana terapia placebo + SoC).



17.4 Śmiertelność w populacji ogólnej Polski

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

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 68. Dane Eurostatu dotyczące zgonów w Polsce w 2019 roku.

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

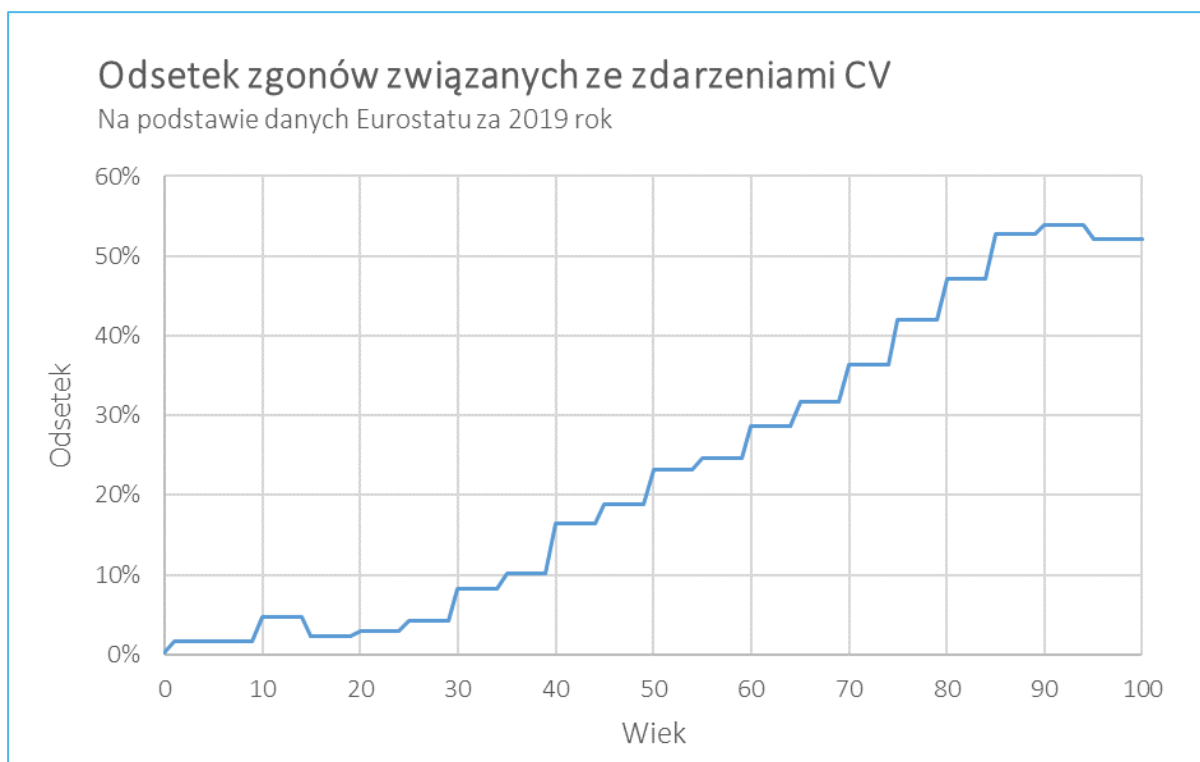
Wiek	Zgony bez względu na przyczynę			Zgony związane z kodami I.00-I.99			Odsetek zgonów związanych z CV		
	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety
67	9 599	6 223	3 376	3 047	2 115	932	31,74%	33,99%	27,61%
68	9 599	6 223	3 376	3 047	2 115	932	31,74%	33,99%	27,61%
69	9 599	6 223	3 376	3 047	2 115	932	31,74%	33,99%	27,61%
70	9 078	5 385	3 693	3 294	2 000	1 295	36,29%	37,13%	35,06%
71	9 078	5 385	3 693	3 294	2 000	1 295	36,29%	37,13%	35,06%
72	9 078	5 385	3 693	3 294	2 000	1 295	36,29%	37,13%	35,06%
73	9 078	5 385	3 693	3 294	2 000	1 295	36,29%	37,13%	35,06%
74	9 078	5 385	3 693	3 294	2 000	1 295	36,29%	37,13%	35,06%
75	8 574	4 476	4 098	3 606	1 854	1 752	42,06%	41,41%	42,76%
76	8 574	4 476	4 098	3 606	1 854	1 752	42,06%	41,41%	42,76%
77	8 574	4 476	4 098	3 606	1 854	1 752	42,06%	41,41%	42,76%
78	8 574	4 476	4 098	3 606	1 854	1 752	42,06%	41,41%	42,76%
79	8 574	4 476	4 098	3 606	1 854	1 752	42,06%	41,41%	42,76%
80	11 635	5 150	6 485	5 476	2 259	3 217	47,06%	43,86%	49,61%
81	11 635	5 150	6 485	5 476	2 259	3 217	47,06%	43,86%	49,61%
82	11 635	5 150	6 485	5 476	2 259	3 217	47,06%	43,86%	49,61%
83	11 635	5 150	6 485	5 476	2 259	3 217	47,06%	43,86%	49,61%
84	11 635	5 150	6 485	5 476	2 259	3 217	47,06%	43,86%	49,61%
85	12 675	4 479	8 195	6 676	2 130	4 547	52,67%	47,54%	55,48%
86	12 675	4 479	8 195	6 676	2 130	4 547	52,67%	47,54%	55,48%
87	12 675	4 479	8 195	6 676	2 130	4 547	52,67%	47,54%	55,48%
88	12 675	4 479	8 195	6 676	2 130	4 547	52,67%	47,54%	55,48%
89	12 675	4 479	8 195	6 676	2 130	4 547	52,67%	47,54%	55,48%
90	8 229	2 283	5 946	4 428	1 121	3 308	53,82%	49,09%	55,63%
91	8 229	2 283	5 946	4 428	1 121	3 308	53,82%	49,09%	55,63%
92	8 229	2 283	5 946	4 428	1 121	3 308	53,82%	49,09%	55,63%
93	8 229	2 283	5 946	4 428	1 121	3 308	53,82%	49,09%	55,63%
94	8 229	2 283	5 946	4 428	1 121	3 308	53,82%	49,09%	55,63%
95	2 308	494	1 814	1 202	239	964	52,09%	48,30%	53,12%
96	2 308	494	1 814	1 202	239	964	52,09%	48,30%	53,12%
97	2 308	494	1 814	1 202	239	964	52,09%	48,30%	53,12%
98	2 308	494	1 814	1 202	239	964	52,09%	48,30%	53,12%
99	2 308	494	1 814	1 202	239	964	52,09%	48,30%	53,12%
100	2 308	494	1 814	1 202	239	964	52,09%	48,30%	53,12%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 36 przedstawia w sposób wizualny odsetek, jaki stanowią zgony z powodów sercowo-naczyniowych w zależności od wieku osoby w populacji ogólnej.

Wykres 36. Odsetek zgonów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.



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

Tabela 69. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wiek	Ryzyko zgonu- mężczyźni	Ryzyko zgonu- kobiety	Ryzyko zgonu- ważone	Odsetek zgonów niezwiązanych z CV	Skorygowane ryzyko zgonu
8	0,0001	0,0001	0,00009	98,4%	0,00009
9	0,0001	0,0001	0,00009	98,4%	0,00009
10	0,0001	0,0001	0,00009	95,3%	0,00009
11	0,0001	0,0001	0,00010	95,3%	0,00009
12	0,0001	0,0001	0,00011	95,3%	0,00010
13	0,0001	0,0001	0,00013	95,3%	0,00012
14	0,0002	0,0001	0,00017	95,3%	0,00016
15	0,0003	0,0002	0,00023	97,7%	0,00022
16	0,0004	0,0002	0,00031	97,7%	0,00030
17	0,0005	0,0002	0,00041	97,7%	0,00040
18	0,0006	0,0002	0,00051	97,7%	0,00050
19	0,0007	0,0002	0,00059	97,7%	0,00057
20	0,0008	0,0002	0,00064	97,1%	0,00063
21	0,0008	0,0002	0,00068	97,1%	0,00066
22	0,0009	0,0002	0,00071	97,1%	0,00069
23	0,0009	0,0002	0,00074	97,1%	0,00072
24	0,0010	0,0002	0,00078	97,1%	0,00076
25	0,0010	0,0003	0,00082	95,7%	0,00079
26	0,0010	0,0003	0,00085	95,7%	0,00081
27	0,0011	0,0003	0,00089	95,7%	0,00085
28	0,0012	0,0003	0,00094	95,7%	0,00090
29	0,0012	0,0003	0,00101	95,7%	0,00096
30	0,0013	0,0003	0,00108	91,7%	0,00099
31	0,0014	0,0004	0,00116	91,7%	0,00107
32	0,0015	0,0004	0,00125	91,7%	0,00115
33	0,0016	0,0004	0,00132	91,7%	0,00122
34	0,0017	0,0005	0,00140	91,7%	0,00129
35	0,0018	0,0005	0,00148	89,9%	0,00133
36	0,0019	0,0006	0,00157	89,9%	0,00141
37	0,0020	0,0006	0,00167	89,9%	0,00150
38	0,0021	0,0007	0,00179	89,9%	0,00160
39	0,0023	0,0007	0,00192	89,9%	0,00172
40	0,0025	0,0008	0,00207	83,5%	0,00171
41	0,0027	0,0009	0,00225	83,5%	0,00186

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wiek	Ryzyko zgonu-mężczyźni	Ryzyko zgonu-kobiety	Ryzyko zgonu-ważone	Odsetek zgonów niezwiązanych z CV	Skorygowane ryzyko zgonu
42	0,0029	0,0010	0,00247	83,5%	0,00204
43	0,0032	0,0011	0,00271	83,5%	0,00224
44	0,0035	0,0013	0,00299	83,5%	0,00247
45	0,0039	0,0014	0,00330	81,2%	0,00264
46	0,0043	0,0016	0,00366	81,2%	0,00293
47	0,0048	0,0018	0,00404	81,2%	0,00324
48	0,0053	0,0020	0,00448	81,2%	0,00359
49	0,0058	0,0022	0,00495	81,2%	0,00396
50	0,0064	0,0024	0,00544	76,9%	0,00410
51	0,0070	0,0026	0,00597	76,9%	0,00450
52	0,0077	0,0029	0,00653	76,9%	0,00493
53	0,0084	0,0032	0,00715	76,9%	0,00539
54	0,0092	0,0035	0,00785	76,9%	0,00592
55	0,0101	0,0039	0,00864	75,4%	0,00638
56	0,0112	0,0043	0,00954	75,4%	0,00705
57	0,0123	0,0049	0,01053	75,4%	0,00778
58	0,0135	0,0054	0,01159	75,4%	0,00857
59	0,0148	0,0061	0,01271	75,4%	0,00940
60	0,0161	0,0067	0,01388	71,3%	0,00966
61	0,0175	0,0074	0,01511	71,3%	0,01052
62	0,0191	0,0081	0,01644	71,3%	0,01144
63	0,0208	0,0088	0,01789	71,3%	0,01245
64	0,0226	0,0096	0,01945	71,3%	0,01353
65	0,0244	0,0104	0,02107	68,3%	0,01407
66	0,0263	0,0114	0,02269	68,3%	0,01515
67	0,0280	0,0124	0,02430	68,3%	0,01623
68	0,0298	0,0135	0,02589	68,3%	0,01729
69	0,0316	0,0147	0,02752	68,3%	0,01839
70	0,0334	0,0160	0,02926	63,7%	0,01848
71	0,0355	0,0175	0,03119	63,7%	0,01969
72	0,0378	0,0192	0,03334	63,7%	0,02106
73	0,0403	0,0211	0,03569	63,7%	0,02254
74	0,0431	0,0231	0,03835	63,7%	0,02422
75	0,0463	0,0254	0,04129	57,9%	0,02411

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

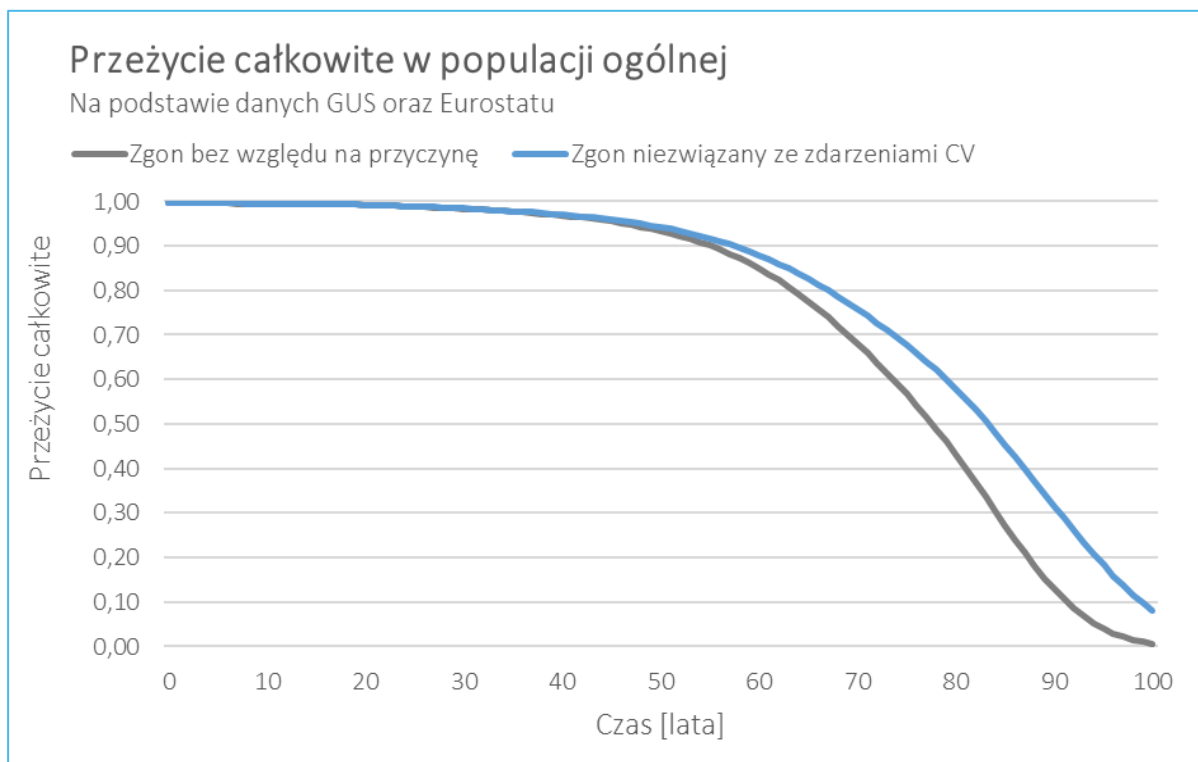
Wiek	Ryzyko zgonu- mężczyźni	Ryzyko zgonu- kobiety	Ryzyko zgonu- ważone	Odsetek zgonów niezwiązanych z CV	Skorygowane ryzyko zgonu
76	0,0498	0,0278	0,04453	57,9%	0,02600
77	0,0537	0,0304	0,04813	57,9%	0,02810
78	0,0581	0,0334	0,05221	57,9%	0,03048
79	0,0633	0,0371	0,05705	57,9%	0,03330
80	0,0695	0,0419	0,06286	52,9%	0,03472
81	0,0767	0,0479	0,06986	52,9%	0,03856
82	0,0854	0,0556	0,07829	52,9%	0,04319
83	0,0951	0,0646	0,08779	52,9%	0,04840
84	0,1052	0,0744	0,09780	52,9%	0,05388
85	0,1153	0,0845	0,10793	47,3%	0,05501
86	0,1252	0,0947	0,11789	47,3%	0,06004
87	0,1350	0,1050	0,12783	47,3%	0,06506
88	0,1452	0,1156	0,13814	47,3%	0,07027
89	0,1562	0,1271	0,14928	47,3%	0,07589
90	0,1684	0,1396	0,16151	46,2%	0,08004
91	0,1822	0,1539	0,17540	46,2%	0,08689
92	0,1968	0,1691	0,19018	46,2%	0,09417
93	0,2123	0,1853	0,20584	46,2%	0,10189
94	0,2286	0,2025	0,22239	46,2%	0,11005
95	0,2458	0,2207	0,23980	47,9%	0,12144
96	0,2638	0,2398	0,25809	47,9%	0,13068
97	0,2827	0,2599	0,27722	47,9%	0,14033
98	0,3023	0,2809	0,29717	47,9%	0,15041
99	0,3227	0,3028	0,31791	47,9%	0,16088
100	0,3438	0,3255	0,33939	47,9%	0,17172

Na podstawie powyższych obliczeń wyznaczono krzywą przeżycia całkowitego w populacji ogólnej wyłącznie dla zgonów niezwiązanych ze zdarzeniami CV (zob. Wykres 37). W każdym cyklu modelu uwzględniono założenie, że ryzyko zgonu z przyczyn niezwiązanych z CV nie może być niższe niż analogiczne ryzyko wyznaczone dla populacji ogólnej (dopasowanej według płci i wieku).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 37. Krzywe przeżycia całkowitego w populacji ogólnej – zgon bez względu na przyczynę oraz zgon niezwiązany ze zdarzeniami naczyniowo-sercowymi.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

W niniejszym załączniku przedstawiono listę substancji czynnych, wraz z kwotą refundacji w 2021 roku oraz warunkami finansowymi refundacji, zgodnymi z najnowszym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 22/08/2022). Oszacowanie kosztów lekowych SoC przedstawiono w Rozdziale 8.1.2.

Tabela 70. Substancje czynne uwzględnione w kosztach standardowego leczenia przewlekłej niewydolności serca.

EAN	Substancja	Nazwa handlowa	Dawka	Zawartość opakowania [tabl.]	Udział w grupie	Liczba miligramów	PDD	Cena detaliczna	Dopłata pacjenta	Cena za PDD - Płatnik	Cena za PDD - Wspólna	Waga
31.1, Inne leki kardiologiczne – iwabradyna												
05909991264710	Ivabradinum	Ivabradine Anpharm, tabl. powl., 5 mg	5 mg	56	29,0%	280 mg	15 mg	82,70 zł	12,79 zł	3,75 zł	4,43 zł	35,8%
05909991286613	Ivabradinum	Bixebra, tabl., 5 mg	5 mg	56	16,6%	280 mg	15 mg	83,32 zł	13,41 zł	3,75 zł	4,46 zł	20,5%
05909991264734	Ivabradinum	Ivabradine Anpharm, tabl. powl., 7.5 mg	7,5 mg	56	11,7%	420 mg	15 mg	121,18 zł	14,72 zł	3,80 zł	4,33 zł	14,5%
05909991307349	Ivabradinum	Raenom, tabl. powl., 5 mg	5 mg	56	9,4%	280 mg	15 mg	73,11 zł	3,20 zł	3,75 zł	3,92 zł	11,6%
05909991286927	Ivabradinum	Bixebra, tabl., 7.5 mg	7,5 mg	56	7,2%	420 mg	15 mg	122,04 zł	15,58 zł	3,80 zł	4,36 zł	8,9%
05909991329785	Ivabradinum	Ivohart, tabletki powlekane, 5 mg	5 mg	56	7,1%	280 mg	15 mg	79,64 zł	9,73 zł	3,75 zł	4,27 zł	8,8%
05909991348762	Ivabradinum	Ivabradine Aurovitas, tabl. powl., 5 mg	5 mg	56	2,8%	280 mg	15 mg	79,74 zł	9,83 zł	3,75 zł	4,27 zł	0,0%
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone												
05909990916016	Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	10 mg	28	9,6%	280 mg	10 mg	21,33 zł	13,59 zł	0,28 zł	0,76 zł	29,4%
05909990478316	Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	5 mg	28	6,9%	140 mg	10 mg	13,11 zł	9,23 zł	0,28 zł	0,94 zł	21,2%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

EAN	Substancja	Nazwa handlowa	Dawka	Zawartość opakowania [tabl.]	Udział w grupie	Liczba miligramów	PDD	Cena detaliczna	Dopłata pacjenta	Cena za PDD - Płatnik	Cena za PDD - Wspólna	Waga
05909990924653	Ramiprilum	Polpril, tabl., 10 mg	10 mg	28	4,8%	280 mg	10 mg	20,00 zł	12,26 zł	0,28 zł	0,71 zł	14,6%
05909990924646	Ramiprilum	Polpril, tabl., 5 mg	5 mg	28	4,5%	140 mg	10 mg	10,51 zł	6,63 zł	0,28 zł	0,75 zł	13,7%
05909990610532	Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	10 mg	30	3,8%	300 mg	10 mg	21,10 zł	12,80 zł	0,28 zł	0,70 zł	11,6%
05909990337989	Ramiprilum	Axtil, tabl., 10 mg	10 mg	30	3,1%	300 mg	10 mg	21,48 zł	13,18 zł	0,28 zł	0,72 zł	9,6%
05909990694655	Ramiprilum	Polpril, kaps. twarde, 10 mg	10 mg	28	2,4%	280 mg	10 mg	21,32 zł	13,58 zł	0,28 zł	0,76 zł	0,0%
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego												
05909990670185	Nebivololum	Nebilet, tabl., 5 mg	5 mg	28	28,5%	140 mg	10 mg	16,15 zł	8,25 zł	0,56 zł	1,15 zł	46,1%
05909990642809	Nebivololum	Nedal, tabl., 5 mg	5 mg	28	14,9%	140 mg	10 mg	17,95 zł	10,05 zł	0,56 zł	1,28 zł	24,1%
05909990689774	Nebivololum	Nebilenin, tabl., 5 mg	5 mg	28	7,4%	140 mg	10 mg	16,90 zł	9,00 zł	0,56 zł	1,21 zł	12,0%
05909990662425	Nebivololum	Ebivol, tabl., 5 mg	5 mg	30	4,5%	150 mg	10 mg	12,50 zł	3,81 zł	0,58 zł	0,83 zł	7,2%
05909990662456	Nebivololum	Ebivol, tabl., 5 mg	5 mg	60	3,3%	300 mg	10 mg	23,33 zł	6,40 zł	0,56 zł	0,78 zł	5,4%
05909991015015	Bisoprololum	Bisoratio 5, tabl., 5 mg	5 mg	30	3,2%	150 mg	200 mg	6,79 zł	4,05 zł	3,65 zł	9,05 zł	5,2%
05909990034420	Metoprololi tartras	Metocard, tabl., 50 mg	50 mg	30	3,1%	1 500 mg	200 mg	7,02 zł	6,26 zł	0,10 zł	0,94 zł	5,0%
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone												
05909990074969	Valsartanum	Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	160 mg	28	4,9%	4 480 mg	320 mg	25,79 zł	13,18 zł	0,90 zł	1,84 zł	100,0%
38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton												

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

EAN	Substancja	Nazwa handlowa	Dawka	Zawartość opakowania [tabl.]	Udział w grupie	Liczba miligramów	PDD	Cena detaliczna	Dopłata pacjenta	Cena za PDD - Płatnik	Cena za PDD - Wspólna	Waga
05909990110223	Spironolactonum	Spironol, tabl., 25 mg	25 mg	100	42,2%	2 500 mg	50 mg	23,61 zł	11,33 zł	0,25 zł	0,47 zł	45,2%
05909990110216	Spironolactonum	Spironol, tabl., 25 mg	25 mg	20	21,8%	500 mg	50 mg	5,92 zł	3,46 zł	0,25 zł	0,59 zł	23,3%
05909990673124	Spironolactonum	Spironol 100, tabl. powl., 100 mg	100 mg	20	13,4%	2 000 mg	50 mg	14,03 zł	4,21 zł	0,25 zł	0,35 zł	14,4%
05909991244651	Spironolactonum	Spironol, tabl. powl., 50 mg	50 mg	30	6,8%	1 500 mg	50 mg	11,36 zł	4,00 zł	0,25 zł	0,38 zł	7,3%
05909991244668	Spironolactonum	Spironol, tabl. powl., 50 mg	50 mg	60	4,7%	3 000 mg	50 mg	21,64 zł	6,91 zł	0,25 zł	0,36 zł	5,0%
05909990488414	Spironolactonum	Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	50 mg	30	4,5%	1 500 mg	50 mg	12,15 zł	4,79 zł	0,25 zł	0,41 zł	4,8%

17.6 Wyniki całkowite deterministycznej analizy wrażliwości

17.6.1 Perspektywa płatnika publicznego

Poniższa tabela przedstawia całkowite wyniki kierunkowej analizy wrażliwości.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Scena- riusz	Wariant minimalny						Wariant maksymalny							
	Empagliflozyna + SoC				SoC		Empagliflozyna + SoC				SoC			
	Koszty (z RSS)	W tym Jardiance	Koszty (bez RSS)	W tym Jardiance	QALY	Koszty	QALY	Koszty (z RSS)	W tym Jardiance	Koszty (bez RSS)	W tym Jardiance	QALY	Koszty	QALY
P	■	■	21 982 zł	5 105 zł	5,546	17 225 zł	5,454	■	■	21 982 zł	5 105 zł	5,546	17 225 zł	5,454
1	■	■	22 915 zł	5 223 zł	5,546	18 039 zł	5,454	■	■	21 131 zł	4 993 zł	5,546	16 487 zł	5,454
2	■	■	21 982 zł	5 105 zł	5,739	17 225 zł	5,643	■	■	21 982 zł	5 105 zł	5,366	17 225 zł	5,278
3	■	■	21 894 zł	5 111 zł	5,553	17 225 zł	5,454	■	■	22 021 zł	5 100 zł	5,541	17 225 zł	5,454
4	■	■	22 596 zł	5 236 zł	5,708	17 225 zł	5,454	■	■	21 982 zł	5 105 zł	5,546	17 225 zł	5,454
5	■	■	21 819 zł	5 105 zł	5,554	17 225 zł	5,454	■	■	22 181 zł	5 105 zł	5,535	17 225 zł	5,454
6	■	■	20 234 zł	5 105 zł	5,546	15 495 zł	5,454	■	■	23 731 zł	5 105 zł	5,546	18 956 zł	5,454
7	■	■	21 514 zł	5 105 zł	5,546	16 691 zł	5,454	■	■	22 646 zł	5 105 zł	5,546	17 983 zł	5,454
8	■	■	21 455 zł	5 105 zł	5,546	16 674 zł	5,454	■	■	22 210 zł	5 105 zł	5,546	17 463 zł	5,454
9	■	■	21 982 zł	5 105 zł	5,593	17 225 zł	5,508	■	■	21 982 zł	5 105 zł	5,490	17 225 zł	5,391
10	■	■	21 982 zł	5 105 zł	5,536	17 225 zł	5,444	■	■	21 982 zł	5 105 zł	5,555	17 225 zł	5,464
11	■	■	21 982 zł	5 105 zł	5,534	17 225 zł	5,442	■	■	21 982 zł	5 105 zł	5,557	17 225 zł	5,466
12	■	■	21 982 zł	5 105 zł	5,532	17 225 zł	5,441	■	■	21 982 zł	5 105 zł	5,559	17 225 zł	5,467
13	■	■	21 982 zł	5 105 zł	5,526	17 225 zł	5,436	■	■	21 982 zł	5 105 zł	5,565	17 225 zł	5,472

Kolejna tabela przedstawia całkowite wyniki w ramach analizy scenariuszowej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 72. Całkowite wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.

Scenariusz	Założenie	Empagliflozyna + SoC				SoC		
		Koszty (z RSS)	W tym Jardiance	Koszty (bez RSS)	W tym Jardiance	QALY	Koszty	QALY
P	Analiza podstawowa	██████	██████	21 982 zł	5 105 zł	5,546	17 225 zł	5,454
S1a	20 letni horyzont	██████	██████	21 794 zł	5 105 zł	5,472	17 043 zł	5,383
S1b	10 letni horyzont	██████	██████	19 444 zł	5 024 zł	4,684	14 820 zł	4,616
S2	Brak dyskontowania	██████	██████	27 729 zł	5 771 zł	6,672	22 282 zł	6,555
S3a	Przeżycie całkowite – Gompertz	██████	██████	16 972 zł	4 659 zł	3,871	12 696 zł	3,810
S3b	Przeżycie całkowite – Log-logistyczny	██████	██████	24 729 zł	5 218 zł	6,600	19 873 zł	6,511
S4	Śmiertelność w populacji ogólnej za 2021 r.	██████	██████	21 907 zł	5 089 zł	5,525	17 155 zł	5,431
S5a	Przerwania leczenia – Weibull	██████	██████	22 390 zł	5 548 zł	5,553	17 225 zł	5,454
S5b	Przerwania leczenia – Wykładniczy	██████	██████	22 235 zł	5 380 zł	5,550	17 225 zł	5,454
S6	Brak korekty użyteczności	██████	██████	21 982 zł	5 105 zł	6,043	17 225 zł	5,945
S7	████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
S8	Uwzględnienie średniej ceny punktu rozliczeniowego	██████	██████	26 233 zł	5 105 zł	5,546	21 742 zł	5,454

17.6.2 Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców

Tabela 73 przedstawia całkowite wyniki kierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Scena- riusz	Wariant minimalny						Wariant maksymalny							
	Empagliflozyna + SoC				SoC		Empagliflozyna + SoC				SoC			
	Koszty (z RSS)	W tym Jardiance	Koszty (bez RSS)	W tym Jardiance	QALY	Koszty	QALY	Koszty (z RSS)	W tym Jardiance	Koszty (bez RSS)	W tym Jardiance	QALY	Koszty	QALY
P	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,546	19 839 zł	5,454	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,546	19 839 zł	5,454
1	■	■	28 103 zł	7 646 zł	5,546	20 773 zł	5,454	■	■	25 977 zł	7 310 zł	5,546	18 990 zł	5,454
2	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,739	19 839 zł	5,643	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,366	19 839 zł	5,278
3	■	■	26 910 zł	7 482 zł	5,553	19 839 zł	5,454	■	■	27 027 zł	7 466 zł	5,541	19 839 zł	5,454
4	■	■	27 740 zł	7 665 zł	5,708	19 839 zł	5,454	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,546	19 839 zł	5,454
5	■	■	26 828 zł	7 473 zł	5,554	19 839 zł	5,454	■	■	27 190 zł	7 473 zł	5,535	19 839 zł	5,454
6	■	■	24 715 zł	7 473 zł	5,546	17 586 zł	5,454	■	■	29 269 zł	7 473 zł	5,546	22 092 zł	5,454
7	■	■	26 524 zł	7 473 zł	5,546	19 304 zł	5,454	■	■	27 656 zł	7 473 zł	5,546	20 597 zł	5,454
8	■	■	26 465 zł	7 473 zł	5,546	19 287 zł	5,454	■	■	27 219 zł	7 473 zł	5,546	20 077 zł	5,454
9	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,593	19 839 zł	5,508	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,490	19 839 zł	5,391
10	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,536	19 839 zł	5,444	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,555	19 839 zł	5,464
11	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,534	19 839 zł	5,442	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,557	19 839 zł	5,466
12	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,532	19 839 zł	5,441	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,559	19 839 zł	5,467
13	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,526	19 839 zł	5,436	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,565	19 839 zł	5,472

Kolejna tabela przedstawia całkowite wyniki w ramach analizy scenariuszowej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Scenariusz	Założenie	Empagliflozyna + SoC				SoC		
		Koszty (z RSS)	W tym Jardiance	Koszty (bez RSS)	W tym Jardiance	QALY	Koszty	QALY
P	Analiza podstawowa	■	■	26 992 zł	7 473 zł	5,546	19 839 zł	5,454
S1a	20 letni horyzont	■	■	26 777 zł	7 473 zł	5,472	19 630 zł	5,383
S1b	10 letni horyzont	■	■	24 054 zł	7 356 zł	4,684	17 080 zł	4,616
S2	Brak dyskontowania	■	■	33 813 zł	8 449 zł	6,672	25 646 zł	6,555
S3a	Przeżycie całkowite – Gompertz	■	■	21 035 zł	6 820 zł	3,871	14 580 zł	3,810
S3b	Przeżycie całkowite – Log-logistyczny	■	■	30 236 zł	7 640 zł	6,600	22 932 zł	6,511
S4	Śmiertelność w populacji ogólnej za 2021 r.	■	■	26 900 zł	7 451 zł	5,525	19 758 zł	5,431
S5a	Przerwania leczenia – Weibull	■	■	27 608 zł	8 123 zł	5,553	19 839 zł	5,454
S5b	Przerwania leczenia – Wykładniczy	■	■	27 374 zł	7 877 zł	5,550	19 839 zł	5,454
S6	Brak korekty użyteczności	■	■	26 992 zł	7 473 zł	6,043	19 839 zł	5,945
S7	■	■	■	■	■	■	■	■
S8	Uwzględnienie średniej ceny punktu rozliczeniowego	■	■	31 243 zł	7 473 zł	5,546	24 355 zł	5,454

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Spis Tabel

Tabela 1. Perspektywa płatnika publicznego.	13
Tabela 2. Perspektywa wspólna.	13
Tabela 3. Częstość stosowania poszczególnych grup lekowych w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> (Anker 2021).	18
Tabela 4. Obecne warunki finansowe refundacji leku Jardiance® (MZ 22/08/2022).	20
Tabela 5. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Jardiance®.	21
Tabela 6. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	23
Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu HFpEF lub HFmrEF u dorosłych – <i>PubMed</i>	24
Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu HFpEF lub HFmrEF u dorosłych – <i>Cochrane Library</i>	24
Tabela 9. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.	26
Tabela 10. Charakterystyki wejściowe populacji docelowej – analiza podstawowa (dane z modelu globalnego).	40
Tabela 11. [REDACTED].	43
Tabela 12. [REDACTED].	43
Tabela 13. [REDACTED].	45
Tabela 14. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – wartości kryteriów statystycznych dopasowania.	46
Tabela 15. [REDACTED].	47
Tabela 16. Współczynniki ryzyka śmiertelności ogólnej, z wykorzystaniem stanów zdrowia KCCQ-CSS, w oparciu o rozkład Weibulla.	48
Tabela 17. Przeżycie całkowite (związane ze zdarzeniami CV) – wartości kryteriów statystycznych dopasowania.	50
Tabela 18. [REDACTED].	50
Tabela 19. Współczynniki ryzyka śmiertelności związanej ze zdarzeniami CV, z wykorzystaniem stanów zdrowia KCCQ-CSS, w oparciu o rozkład Weibulla.	52
Tabela 20. Przerwania leczenia – wartości kryteriów statystycznych dopasowania.	55
Tabela 21. [REDACTED].	56
Tabela 22. Współczynniki ryzyka przerwania leczenia, z wykorzystaniem stanów zdrowia KCCQ-CSS, w oparciu o rozkład uogólniony gamma.	59

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 23. Zdarzenie niepożądane uwzględnione w modelu wraz z częstością występowania.....	60
Tabela 24. Kryteria włączenia i wyłączenia przeglądu użyteczności dotyczącego użyteczności stanów zdrowia w CHF.	62
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie <i>MEDLINE</i> (przez <i>Pubmed</i>): przegląd systematyczny zawierający użyteczności związane z przebiegiem leczenia CHF.	63
Tabela 26. Zestawienie użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z CHF z <i>Di Tanna 2021</i>	65
Tabela 27. Kryteria włączenia i wyłączenia do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w HF.	69
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie <i>MEDLINE</i> (przez <i>Pubmed</i>): uzupełniający systematyczny przegląd dotyczący użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na kategorie KCCQ w HF.	69
Tabela 29. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na wyjściową ocenę KCCQ w HF.....	72
Tabela 30. Zestaw użyteczności stanów zdrowia według <i>McEwan 2020</i>	73
Tabela 31. Współczynniki ryzyka dla wartości użyteczności – populacja ITT badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	75
Tabela 32. Użyteczności stanów zdrowia – wartości na podstawie modelu regresji.	76
Tabela 33. Użyteczności stanów zdrowia – wartości przyjęte w analizie podstawowej.....	77
Tabela 34. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjenta.	78
Tabela 35. Wartości użyteczności stanów zdrowia oraz związane ze zdarzeniami klinicznymi przyjęte w analizie podstawowej.	79
Tabela 36. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2022.	80
Tabela 37. Obecne warunki finansowe refundacji leku <i>Jardiance</i> [®] (<i>MZ 22/08/2022</i>).	81
Tabela 38. Koszt jednostkowy opakowania <i>Jardiance</i> [®] , 28 tabl. a 10 mg przyjęty w analizie.	82
Tabela 39. Koszt jednostkowy za 1 tabletkę leku <i>Jardiance</i> [®] przyjęty w analizie.	82
Tabela 40. Dawkowanie leków w przewlekłej niewydolności serca (<i>Szczeklik 2019</i>).	82
Tabela 41. Miesięczny koszt farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca (<i>NFZ 08/06/2022, MZ 22/08/2022</i>).	84
Tabela 42. Miesięczny koszt optymalnego leczenia farmakologicznego CHF.	84
Tabela 43. Miesięczny koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia CHF (<i>DSOZ 61/2022</i>).	85
Tabela 44. Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca (<i>statystyki.nfz.gov.pl, DSOZ 41/2022</i>).	86
Tabela 45. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>).....	87
Tabela 46. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie (<i>DSOZ 61/2022, statystyki.nfz.gov.pl</i>).....	87
Tabela 47. Oszacowany miesięczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	88

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 48. Koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi (<i>statystyki.nfz.gov.pl, DSOZ 41/2022</i>).	89
Tabela 49. Porównanie oceny przeżycia całkowitego i skumulowanego prawdopodobieństwa zgonu CV u chorych na HF z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (EMPA+SoC vs SoC).	91
Tabela 50. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.	92
Tabela 51. Kierunkowa analiza wrażliwości – testowane parametry.	94
Tabela 52. Scenariuszowa analiza wrażliwości – testowane założenia.	96
Tabela 53. Założenia analizy probabilistycznej.	97
Tabela 54. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.	98
Tabela 55. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.	99
Tabela 56. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.	100
Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent).	102
Tabela 58. Wyniki analizy progowej dla opakowania Jardiance®, 28 tab. a 10 mg.	103
Tabela 59. Inkrementalne wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.	104
Tabela 60. Inkrementalne wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.	107
Tabela 61. Inkrementalne wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.	109
Tabela 62. Inkrementalne wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.	112
Tabela 63. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa płatnika publicznego.	114
Tabela 64. Statystyki empirycznych rozkładów inkrementalnych – perspektywa płatnika publicznego.	115
Tabela 65. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa wspólna.	118
Tabela 66. Statystyki empirycznych rozkładów inkrementalnych – perspektywa wspólna.	119
Tabela 67. Wkład autorów w opracowanie raportu.	128
Tabela 68. Dane Eurostatu dotyczące zgonów w Polsce w 2019 roku.	145
Tabela 69. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.	148
Tabela 70. Substancje czynne uwzględnione w kosztach standardowego leczenia przewlekłej niewydolności serca.	153
Tabela 71. Całkowite wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.	156
Tabela 72. Całkowite wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.	157
Tabela 73. Całkowite wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.	158
Tabela 74. Całkowite wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.	159

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance.....	25
Wykres 2. Schemat modelu ekonomicznego.....	38
Wykres 3. Wskaźniki ryzyka hospitalizacji związanych z HF (badanie <i>EMPEROR-Preserved</i>).....	44
Wykres 4. Przeżycie całkowite niezależnie od przyczyny zgonu – analiza podstawowa.....	49
Wykres 5. Przeżycie całkowite (zgony związane ze zdarzeniami CV) – analiza podstawowa.....	52
Wykres 6. Ryzyko zgonu bez względu na przyczynę oraz niezwiązanego ze zdarzeniami CV w Polsce.....	54
Wykres 7. [REDAKOWANE].....	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE].....	57
Wykres 8. Ocena przeżycia pacjentów po przerwaniu leczenia – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych.....	58
Wykres 9. Czas do przerwania leczenia – analiza podstawowa.....	59
Wykres 10. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem CHF.....	64
Wykres 11. Diagram opisujący proces wyszukiwania do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w HF.....	71
Wykres 12. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.....	106
Wykres 13. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.....	111
Wykres 14. Histogramy rozkładów empirycznych – perspektywa płatnika publicznego.....	116
Wykres 15. Rozrzut inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej – perspektywa płatnika publicznego.....	117
Wykres 16. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności Jardiance® przy zmiennej wartości gotowości do zapłaty – perspektywa płatnika publicznego.....	118
Wykres 17. Histogramy rozkładów empirycznych – perspektywa wspólna.....	120
Wykres 18. Rozrzut inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej – perspektywa wspólna.....	121
Wykres 19. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności Jardiance® przy zmiennej wartości gotowości do zapłaty – perspektywa wspólna.....	122
Wykres 20. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię empagliflozyny + SoC.....	129
Wykres 21. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię placebo + SoC.....	130
Wykres 22. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor użyte leczenie empagliflozyną + SoC).....	131

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 23. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor wykorzystana terapia placebo + SoC).	132
Wykres 24. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię empagliflozyny + SoC.	133
Wykres 25. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię placebo + SoC.	134
Wykres 26. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor użyte leczenie empagliflozyną + SoC).	135
Wykres 27. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor wykorzystana terapia placebo + SoC).	136
Wykres 28. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię empagliflozyny + SoC.	137
Wykres 29. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię placebo + SoC.	138
Wykres 30. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor użyte leczenie empagliflozyną + SoC).	139
Wykres 31. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor wykorzystana terapia placebo + SoC).	140
Wykres 32. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię empagliflozyny + SoC.	141
Wykres 33. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych – ramię placebo + SoC.	142
Wykres 34. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor użyte leczenie empagliflozyną + SoC).	143
Wykres 35. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych – dane zbiorcze (EMPA+SoC, PBO+SoC; jako predyktor wykorzystana terapia placebo + SoC).	144
Wykres 36. Odsetek zgonów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.	148
Wykres 37. Krzywe przeżycia całkowitego w populacji ogólnej – zgony bez względu na przyczynę oraz zgony niezwiązane ze zdarzeniami naczyniowo-sercowymi.	152

Piśmiennictwo

- AE Entresto 2016** HTA Consulting. Sakubitryl/Walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Kraków, 2016. Online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/175/AW/175_AW_4350_17_Entresto_sakubitryl_walsartan_AE_2016_09_29.pdf, dostęp: 02.09.2022.
- AE Forxiga 2020** Healthquest. Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2020. Online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/AW/324_AW_OT.4330.21.2020_Forxiga_AE.pdf, dostęp: 02.09.2022.
- AE Jardiance 2021** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HF_rEF). Analiza ekonomiczna. Kraków 2021.
- AKL Jardiance 2022** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Analiza kliniczna. Kraków 2022.
- Andreae 2018** Andreae C, Strömberg A, Chung ML, Hjelm C, Lrestedt K. Depressive symptoms moderate the association between appetite and health status in patients with heart failure. *J Cardiovasc Nurs.* 2018;33(2):E15–20
- Anker 2021** Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038
- AOTMiT 07/2022** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352)
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 65/2022** Rekomendacja nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- APD Jardiance 2022** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2022.
- Berg 2015** Berg J, Mejhert M, Lindgren P, Edner M, Dahlstrom U, Kahan T. Health-related quality of life in chronic heart failure patients in Sweden: results from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:347.
- BIA Jardiance 2021** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HF_rEF). Analiza wpływu na budżet. Kraków 2021.
- Blieden-Betts 2018** Blieden Betts M, Gandra SR, Cheng LI, Szatkowski A, Toth PP. Differences in utility elicitation methods in cardiovascular disease: a systematic review. *J Med Econ* 2018; 21(1):74-84
- Calvert 2005** Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JGF. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(2):243–51.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- ChPL Jardiance 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance® 10 mg tabletki powlekane oraz Jardiance® 25 mg tabletki powlekane. Online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>, dostęp: 02.09.2022..
- Clark 2015** Clark AL, Johnson M, Fairhurst C, Torgerson D, Cockayne S, Rodgers S, et al. Does home oxygen therapy (HOT) in addition to standard care reduce disease severity and improve symptoms in people with chronic heart failure? A randomised trial of home oxygen therapy for patients with chronic heart failure. *Health Technol Assess.* 2015;19(75):1–120.
- Comin-Colet 2013** Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J.* 2013;34(1):30–8.
- De Rivas 2008** De Rivas B, Permanyer-Miralda G, Brotons C, Aznar J, Sobrieuela E. Health-related quality of life in unselected outpatients with heart failure across Spain in two different health care levels: magnitude and determinants of impairment: the INCA study. *Qual Life Res.* 2008;17(10):1229–38.
- Delgado 2014** Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comin-Colet J, et al. Health care and nonhealth care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67(8):643–50.
- Di Tanna 2021** Di Tanna GL, Urbich M, Wirtz HS, Potrata B, Heisen M, Bennison C, Brazier J, Globe G. Health State Utilities of Patients with Heart Failure: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics* 2021; 39(2):211-229
- DSOZ 41/2022** Zarządzenie Nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.03.2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne.
- DSOZ 61/2022** Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 06.05.2022 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- Emin 2016** Emin A, Rogers CA, Banner NR, Hedger M, Hards R, Lincoln P, et al. Quality of life of advanced chronic heart failure: medical care, mechanical circulatory support and transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(2):269–73.
- Filippatos 2017** Filippatos G, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Butler J, Spertus J, et al. Patient-reported outcomes in the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED ejection fraction (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):782–91.
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Polish Archives of Internal Medicine.* Published online April 20, 2021. doi:10.20452/pamw.15943.
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2019 roku. Data publikacji: 29.07.2020 r. Online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>, dostęp: 02.09.2022..
- GUS 2022** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2021 roku. Data publikacji 29.07.2022 r. Online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html>, dostęp: 02.09.2022.
- GUS 2022a** Główny Urząd Statystyczny. Umieralność w 2021 roku. Zgony według przyczyn - dane wstępne. Online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/statystyka-przyczyn-zgonow/umieralnosc-w-2021-roku-zgony-wedlug-przyczyn-dane-wstepne,10,3.html>, dostęp: 02.09.2022.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- HAS 2022** Haute Autorite de Sante. Décision n° 2022.0310/DP/SEM du 3 juin 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité JARDIANCE. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/jardiance_ap76_decision_et_avis_ct.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.10.2022 r.
- Herbert 2008** Hebert PL, Sisk JE, Wang JJ, Tuzzio L, Casabianca JM, Chassin MR, et al. Cost-effectiveness of nurse-led disease management for heart failure in an ethnically diverse urban community. *Ann Intern Med.* 2008;149(8):540–8.
- Innowo 2020** Niewydolność serca w Polsce. Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji. Opracowanie raportu: Innowo, 2020. Online: <https://www.innowo.org/pl/publikacje-zdrowie/250>, dostęp: 02.09.2022.
- Iqbal 2010** Iqbal J, Francis L, Reid J, Murray S, Denvir M. Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(9):1002–8.
- IQWiG 2022** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A22-39] Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-39.html>
Data ostatniego dostępu: 24.10.2022 r.
- Jiang 2022** Jiang Y, Xie J. Cost-effectiveness of adding empagliflozin to the standard therapy for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction from the perspective of healthcare systems in China. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Sep 2;9:946399. doi: 10.3389/fcvm.2022.946399. PMID: 36119747; PMCID: PMC9479072.
- Kontodimopoulos 2011** Kontodimopoulos N, Argiriou M, Theakos N, Niakas D. The impact of disease severity on EQ-5D and SF-6D utility discrepancies in chronic heart failure. *Eur J Health Econ.* 2011;12(4):383–91.
- Kraai 2013** Kraai IH, Vermeulen KM, Luttik MLA, Hoekstra T, Jaarsma T, Hillege HL. Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: quality of life or longevity? *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1113–21.
- Krittayaphong 2022** Krittayaphong R, Permsuwan U. Cost-Utility Analysis of Combination Empagliflozin and Standard Treatment Versus Standard Treatment Alone in Thai Heart Failure Patients with Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022 Sep;22(5):577-590. doi: 10.1007/s40256-022-00542-9. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35796952.
- Kularatna 2017** Kularatna S, Byrnes J, Chan YK, Carrington MJ, Stewart S, Scuffham PA. Comparison of contemporaneous responses for EQ-5D-3L and Minnesota living with heart failure; a case for disease specific multiattribute utility instrument in cardiovascular conditions. *Int J Cardiol.* 2017;227:172–6.
- Lou 2022** Lou Y, Hu T, Huang . Cost-Effectiveness of Adding Empagliflozin to Standard Treatment for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients in China. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022
- Luo 2011** Luo X, Cappelleri JC, Chandran A. The burden of fibromyalgia: assessment of health status using the EuroQol (EQ-5D) in patients with fibromyalgia relative to other chronic conditions. *Health Outcomes Res Med.* 2011;2(4):e203–14.
- Marti 2010** Marti B, Delgado J, Oliva J, Llano M, Pascual P, Comin J, et al. Quality of life in chronic symptomatic heart failure patients in Spain. *Value Health.* 2010;13(7):A362–3.
- Marti 2011** Marti B, Delgado J, Oliva J, Llano M, Pascual P, Comin J, et al. Quality of life in chronic symptomatic heart failure patients in Spain, insight from the inoescaro study. *Value Health.* 2011;14(7):A386.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- McEwan 2020** McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, Jhund PS, Docherty KF, Böhm M, Petrie MC, Bergenheim K, Qin L. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(11):2147-2156
- McEwan 2021** McEwan P, Ponikowski P, Davis JA, Rosano G, Coats AJS, Dorigotti F, O'Sullivan D, Ramirez de Arellano A, Jankowska EA. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency in heart failure: a multinational cost-effectiveness analysis utilising AFFIRM-AHF. *Eur J Heart Fail* 2021
- 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 22/08/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2022 r.
- NFZ 08/06/2022** Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 czerwca 2022 r. dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2021.
- NICE TA679** National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Dapagliflozin for treating heart failure with reduced ejection fraction [ID 1656]. Committee Papers. Online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta679/evidence/committee-papers-pdf-9016515613>, dostęp: 02.09.2022.
- NICE TA773** National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Empagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction [ID3826]. Committee Papers. Online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta773/documents/committee-papers>, dostęp: 02.09.2022.
- Peasgood 2016** Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type 1 Diabetes. *Med Decis Making*. 2016;36(8):1020-1033. doi:10.1177/0272989X16658660
- Peters 2014** Peters M, Crocker H, Jenkinson C, Doll H, Fitzpatrick R. The routine collection of patient-reported outcome measures (PROMs) for long-term conditions in primary care: a cohort survey. *BMJ Open*. 2014;4(2):e003968.
- Pisa 2015** Pisa G, Eichmann F, Hupfer S. Assessing patient preferences in heart failure using conjoint methodology. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1233-41.
- RRM 14/09/2021** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14.09.2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2022 r.
- Squire 2017** Squire L, Glover J, Corp J, Haroun R, Kuzan D, Gielen V. Impact of HF on HRQoL in patients and their caregivers in England: results from the ASSESS study. *Br J Cardiol*. 2017;24(1):30-4.
- Sullivan 2006** Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006 Jul-Aug;26(4):410-20.
- Sullivan 2016** Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value Health*. 2016 Dec;19(8):1002-1008.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. : [Red.Prow.] Piotr Gajewski. Kraków. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2019.
- Trueman 2017** Trueman D, Kapetanakis V, Briggs A, Lewis E, Rouleau J, Solomon SD, et al. Better health-related quality of life in patients treated with sacubitril/valsartan compared with enalapril, irrespective of NYHA class: analysis of EQ-5D in PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2017;38:698.
- UR 3/2022/IV** Uchwała Nr 3/2022/IV Rady NFZ z dnia 16.03.2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Viriato 2017** Viriato D, Proenca CC, Lahoz R, Agrawal R, Cotton S, Jackson J, et al. Burden of disease on chronic heart failure patients: a multinational cross-sectional survey in real world setting. *Value Health.* 2017;20(9):A623.
- Wootton 2009** Wootton R, Gramotnev H, Hailey D. A randomized controlled trial of telephone-supported care coordination in patients with congestive heart failure. *J Telemed Telecare.* 2009;15(4):182–6.
- Zanaboni 2013** Zanaboni P, Landolina M, Marzegalli M, Lunati M, Perego GB, Guenzati G, et al. Cost-utility analysis of the EVOLVO study on remote monitoring for heart failure patients with implantable defibrillators: randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2013;15(5):e106.
- Zhang 2012** Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. Health utility scores for people with type 2 diabetes in U.S. managed care health plans: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care.* 2012;35(11):2250–6.
- Zhou 2022** Zhou J, Liew D, Kaye DM, Zoungas S, Stub . Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2022; 15(10):e008638
- Zugck 2014** Zugck C, Martinka P, Stöckl G. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice. *Adv Ther.* 2014;31(9):961–74.