

Analiza Ekonomiczna

Jardiance[®] (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca
z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%)
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. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Boehringer Ingelheim sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 7 sierpnia 2024 r.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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	17
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.....	25
4.1 Metodyka.....	25
4.1.1 Cel	25
4.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	25
4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	25
4.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	26
4.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	36
5 Metodyka analizy ekonomicznej	41
5.1 Strategia analityczna.....	41
5.2 Technika analityczna.....	42
5.3 Perspektywa analizy.....	43
5.4 Schemat modelu ekonomicznego.....	44
5.4.1 Dyskusja dotycząca definicji stanów zdrowotnych	44
5.4.2 Struktura modelu	46
5.5 Horyzont czasowy	49
5.6 Dyskontowanie	49
6 Parametry kliniczne modelu	49
6.1 Charakterystyka populacji docelowej	50
6.2 Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (KCCQ-CSS).....	52

6.3	Częstość hospitalizacji związanych z niewydolnością serca	54
6.4	Śmiertelność	56
6.4.1	Śmiertelność ogólna	56
6.4.1.1	Dopasowanie krzywych parametrycznych	56
6.4.1.2	Wpływ stanu zdrowotnego na przeżycie pacjentów.....	58
6.4.2	Śmiertelność związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.....	59
6.4.2.1	Dopasowanie krzywych parametrycznych	59
6.4.2.2	Wpływ stanu zdrowotnego na przeżycie pacjentów.....	62
6.4.3	Śmiertelność niezwiązana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.....	63
6.5	Przerwania leczenia	64
6.5.1	Dopasowanie krzywych parametrycznych.....	65
6.5.2	Wpływ stanu zdrowotnego na ryzyko przerwania leczenia	68
6.6	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	70
7	Użyteczności stanów zdrowia.....	71
7.1	Przegląd systematyczny użyteczności	71
7.1.1	Cel	71
7.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	71
7.1.3	Wyszukiwanie uzupełniające	78
7.2	Ocena jakości życia w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i>	83
7.3	Użyteczności przyjęte w modelu.....	88
8	Analiza kosztów	89
8.1	Koszty lekowe	90
8.1.1	Empagliflozyna (produkt leczniczy Jardiance®)	91
8.1.2	Standardowe leczenie (SoC)	92
8.2	Koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia	94
8.3	Koszt hospitalizacji związanych z niewydolnością serca.....	95
8.4	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	96
8.5	Koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi	98
9	Walidacja modelu.....	98
9.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	98
9.2	Walidacja konwergencji	99
9.3	Walidacja zewnętrzna.....	100

9.3.1	Ocena projekcji modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	100
10	Zestawienie parametrów modelu.....	101
10.1	Analiza podstawowa	101
10.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	103
10.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	106
11	Wyniki analizy ekonomicznej.....	107
11.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	108
11.2	Wyniki analizy inkrementalnej.....	110
11.2.1	Perspektywa płatnika publicznego.....	110
11.2.2	Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.....	111
11.3	Wyniki analizy progowej.....	112
12	Deterministyczna analiza wrażliwości	114
12.1	Perspektywa płatnika publicznego	114
12.1	Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców	119
13	Probabilistyczna analiza wrażliwości	124
13.1	Perspektywa płatnika publicznego	124
13.2	Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców	128
14	Ograniczenia analizy	132
15	Dyskusja.....	134
16	Wnioski końcowe	136
17	Załączniki	138
17.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	138
17.2	Śmiertelność ogólna (niezależnie od przyczyny).....	139
17.2.1	Śmiertelność ogólna – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	139
17.2.2	Śmiertelność ogólna – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	143
17.3	Śmiertelność związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.....	147
17.3.1	Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	147

17.3.2	Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV – ekstrapolacja modeli parametrycznych do danych pierwotnych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	151
17.4	Śmiertelność w populacji ogólnej Polski	154
17.5	Refundowane substancje czynne stosowane w ramach standardowej opieki nad pacjentami z CHF	162
17.6	Wyniki całkowite deterministycznej analizy wrażliwości	175
17.6.1	Perspektywa płatnika publicznego	175
17.6.2	Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców	177
Spis Tabel		180
Spis Wykresów		183
Piśmiennictwo		185

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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) 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 diuretykach.

Dokument stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu opakowań leku Jardiance® (empagliflozyna)

- Jardiance®, tab. powł., 28 tabl. a 10 mg (EAN: 05909991138509),
- Jardiance®, tab. powł., 30 tabl. a 10 mg (EAN: 05909991138516),
- Jardiance®, tab. powł., 14 tabl. a 10 mg (EAN: 05909991138493),
- Jardiance®, tab. powł., 60 tabl. a 10 mg (EAN: 05909991138523),

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 2024), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli chorzy z objawową, przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 diuretykach.

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-żyteczności. 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*)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

porównania wnioskowanej interwencji oraz uwzględnionego w analizie komparatora, co pozwala na wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia.

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

Model ekonomiczny miał strukturę semi-Markowa, w którym stany zdrowotne, w jakich mogą znajdować się pacjenci w trakcie przebiegu choroby, zdefiniowano w oparciu o wyniki oceny jakości życia pacjentów w badaniu *EMPEROR-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 dożywni 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. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Jardiance® obejmują również instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*).

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 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023).

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 **0,08 QALY**, z poziomu 5,83 QALY w przypadku stosowania wyłącznie SoC do poziomu 5,91 QALY w dożywotnim horyzoncie życia jednego pacjenta. Odpowiada to równoważnie wzrostowi jakości i długości życia o 1%.

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 **6 349 zł**.

Wartość wskaźnika ICUR, czyli równoważnie koszt płatnika za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, oszacowano na [REDACTED], uwzględniając RSS (76 735 zł/QALY bez uwzględnienia RSS).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 1. Perspektywa płatnika publicznego.

	EMPA + SoC	SoC	Inkrementalne
Koszty	████████		████████
Koszty (bez RSS)	31 187 zł	24 838 zł	6 349 zł
Efekty	5,91 QALY	5,83 QALY	0,08 QALY
ICUR	████████ (bez RSS: 76 735 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 **7 274 zł**.

Z perspektywy wspólnej wartość wskaźnika ICUR oszacowano na ██████████ przy uwzględnieniu RSS (87 915 zł/QALY bez RSS).

Tabela 2. Perspektywa wspólna.

	EMPA + SoC	SoC	Inkrementalne
Koszty	████████		████████
Koszty (bez RSS)	35 441 zł	28 167 zł	7 274 zł
Efekty	5,91 QALY	5,83 QALY	0,08 QALY
ICUR	████████ (bez RSS: 87 915 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, wariantu, w którym dokonano zmiany wykorzystywanego modelu parametrycznego dopasowanego do danych dotyczących przeżycia całkowitego oraz w przypadku wariantów dotyczących obniżenia ceny produktu leczniczego Jardiance.

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 190 380 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 0,07 lat oraz redukcja częstości hospitalizacji o 6%. Dodatkowa liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY), po uwzględnieniu dyskontowania wyników zdrowotnych, wynosi 0,08 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) 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 diuretykach.

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 produktów leczniczych:

- Jardiance®, tabletki powlekane, 28 tabl. a 10 mg (kod EAN: 05909991138509),
- Jardiance®, tabletki powlekane, 30 tabl. a 10 mg (kod EAN: 05909991138516),
- Jardiance®, tabletki powlekane, 14 tabl. a 10 mg (kod EAN: 05909991138493),
- Jardiance®, tabletki powlekane, 60 tabl. a 10 mg (kod EAN: 05909991138523),

w wyżej wymienionym wskazaniu.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2024*), 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 opisaniem we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Jardiance® ze środków publicznych.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

2.1 Populacja

Populację docelową dla produktu leczniczego Jardiance® stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) 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 diuretykach.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2024*).

Rozważana populacja docelowa jest zgodna z zakresem wskazań klinicznych, w których zarejestrowana do stosowania jest empagliflozyna na terenie Unii Europejskiej (*ChPL Jardiance 2024*).

Charakterystyka populacji ujętej w niniejszej analizie jest zgodna z populacją z 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 interwencji stosowane w ramach SoC omówiono w Rozdziale 2.3.

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera 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 przesączu 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 kanalikula dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na zwiększenie sprężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz kłębuszkowego, zmniejszając obciążenie wstępne i następcze serca oraz hamując aktywność układu współczulnego (*ChPL Jardiance 2024*).

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

na dobę (*ChPL Jardiance 2024*), analogiczne dawkowanie stosowano również w badaniu *EMPEROR-Preserved* (*Anker 2021*).

2.3 Komparatory

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2024*) 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	83,4%*
ACEi	34,9%*^
ARB	42,1%*^
MRA	32,2%*
ARNi	1,3%*
Iwabradyna	1,0%*^

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

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

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*. Pierwszorzędowym 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 = 0,83; 95% CI: 0,71 - 0,98, $p < 0,001$), a także w drugorzędowym punkcie końcowym całkowitej liczby hospitalizacji (HR = 0,69; 95% CI: 0,56 - 0,86, $p = 0,0176$).

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 7.3). 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 17/06/2024*). Zakres obecnych wskazań objętych refundacją to:

- Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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 LVEF $\leq 50\%$ 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 (z frakcją wyrzutową z LVEF $\leq 40\%$) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%),
- Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii

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 17/06/2024).

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania ¹⁾	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Jardiance [®] , 28 tabl. a 10 mg	136,10 zł	146,99 zł	144,27 zł	155,81 zł	171,86 zł	149,41 zł	30%	67,27 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 50\%$) 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 diuretykach.”

Proponowane w dokumentacji refundacyjnej ceny zbytu netto za opakowania jednostkowe wnioskowanych prezentacji produktu Jardiance wynoszą:

[REDACTED]

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioskowane warunki refundacji leku Jardiance® podsumowuje poniższa tabela.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 5. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Jardiance®.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Warunek refundacji	Prezentacja profektu leczniczego Jardiance			
Substancja czynna	Empagliflozyna	Empagliflozyna	Empagliflozyna	Empagliflozyna
23 Dawka	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane	Tabletki powlekane	Tabletki powlekane	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	28 tabletek powlekanych a 10 mg	30 tabletek powlekanych a 10 mg	14 tabletek powlekanych a 10 mg	60 tabletek powlekanych a 10 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę			
Cena zbytu netto ¹⁾	■	■	■	■
Urzędowa cena zbytu ²⁾	■	■	■	■
Cena hurtowa ³⁾	■	■	■	■
Cena hurtowa brutto ⁴⁾	■	■	■	■
Cena detaliczna ⁵⁾	■	■	■	■
Grupa limitowa	Obecnie istniejąca grupa limitowa „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”			
Podstawa limitu	■	■	■	■
PDD ⁶⁾	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Liczba PDD w opakowaniu	28	30	14	60
Cena hurtowa brutto / PDD	■	■	■	■
Wysokość limitu finansowania ⁷⁾	■	■	■	■
Poziom odpłatności	30%	30%	30%	30%
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	■	■	■	■
Koszt dziennej terapii ⁸⁾	■	■	■	■
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	■	■	■	■

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- 1) Wnioskowana cena zbytu netto;
- 2) Wnioskowana cena zbytu netto powiększona o podatek VAT;
- 3) Wnioskowana cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową (6% od ceny zbytu netto, min. 0,50 zł i max, 150 zł);
- 4) Cena hurtowa powiększona o podatek VAT;
- 5) Cena hurtowa brutto powiększona o marżę detaliczną obliczoną zgodnie z zapisami *Ustawa 2023*, obowiązującą w zakładanej dacie objęcia refundacją (2025 r.) [REDACTED];
- 6) W oparciu o *ChPL Jardiance*;
- 7) [REDACTED]
- 8) Według ceny zbytu netto.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 **12 lipca 2024 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 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"	1 223 005
#2	empagliflozin	3 351
#3	heart failure	332 508
#4	#1 AND #2 AND #3	71

Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu HFpEF 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'	111 930
#2	empagliflozin	2 053
#3	heart failure	49 860
#4	#1 AND #2 AND #3	42

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych uzyskano łącznie **113 trafień**, które zostały poddane analizie na dalszych etapach przeglądu.

4.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

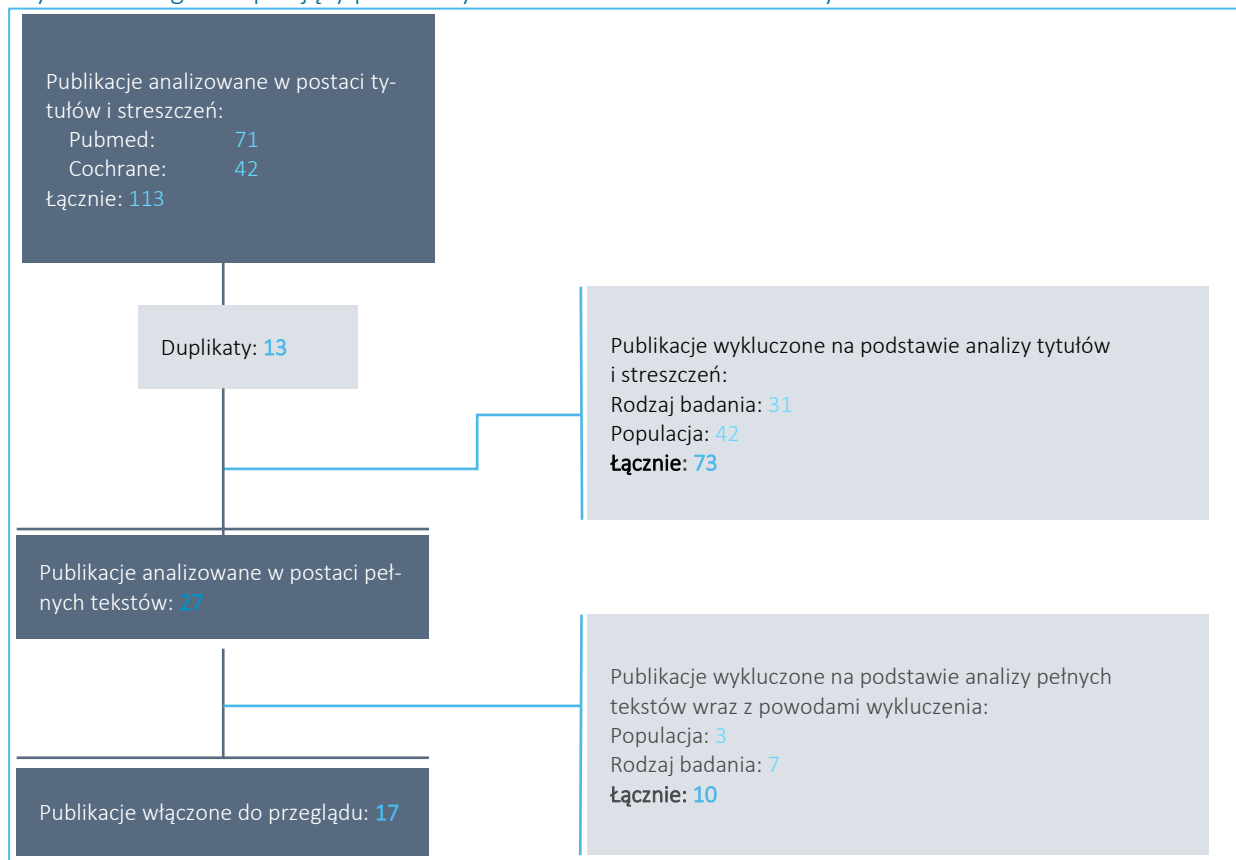
W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 113 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe zostały przeanalizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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



W wyniku wyszukiwania odnaleziono 17 publikacji, które spełniające zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu. W trakcie wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne: *Tan 2023*, *Nam 2023* oraz *Liu 2023*, jednakże publikacje uwzględnione w przeglądach pokrywały się z badaniami odnalezionymi w trakcie przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy, w związku z czym nie włączono ich 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 frakcją wyrzutową.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 9. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
Cohen 2023	▪ Kraj: USA	EMPA + SoC vs SoC	<u>ICUR: 126 300 \$/QALY</u>
	▪ Populacja: chorzy na HFpEF		ΔQALY: 0,18
	▪ Sposób modelowania: model Markowa		Δkoszty: 22 960\$
	▪ Typ analizy: CEA		
	▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$		<u>EMPA + SoC:</u>
	▪ Horyzont: dożywotni		QALY: 5,53
	▪ Dyskontowanie: 3%/rok		Koszt: 192 358\$
	▪ Użyteczności: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i>		<u>SoC:</u>
Fauchier 2024	▪ Kraj: Francja	EMPA + SoC vs SoC	<u>ICUR: 13 980 €/QALY</u>
	▪ Populacja: chorzy na HFpEF		ΔQALY: 0,11
	▪ Sposób modelowania: model Markowa		Δkoszty: 1 485€
	▪ Typ analizy: CEA		
	▪ Perspektywa: wspólna płatnika publicznego i pacjenta, koszty w €		<u>EMPA + SoC:</u>
	▪ Horyzont: dożywotni		QALY: 6,03
	▪ Dyskontowanie: 2,5%/rok		Koszt: 14 958€
	▪ Użyteczności: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i>		<u>SoC:</u>
García-Moll 2024	▪ Kraj: Hiszpania	EMPA + SoC vs SoC	<u>ICUR: 5 089 €/QALY</u>
	▪ Populacja: chorzy na HFpEF i HFrEF		ΔQALY: 0,17
	▪ Sposób modelowania: model Markowa		Δkoszty: 844€
	▪ Typ analizy: CEA		
	▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w €		<u>EMPA + SoC:</u>
	▪ Horyzont: dożywotni		QALY: 4,80
	▪ Dyskontowanie: 3%/rok		Koszt: 19 090€
	▪ Użyteczności: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> i <i>EMPEROR-Reduced</i>		<u>SoC:</u>
Jardiance (empagliflozyna)	▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> i <i>EMPEROR-Reduced</i>		QALY: 4,63
	▪ Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY		Koszt: 169 399\$
	▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPE-ROR-Preserved</i>		QALY: 5,35
	▪ Próg opłacalności: 25 000 \$/QALY		Koszt: 16 443€
Jardiance (empagliflozyna)	▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> i <i>EMPEROR-Reduced</i>		QALY: 6,14
	▪ Próg opłacalności: 25 000 \$/QALY		Koszt: 16 443€
	▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> i <i>EMPEROR-Reduced</i>		QALY: 6,14
	▪ Próg opłacalności: 25 000 \$/QALY		Koszt: 16 443€

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
Hallinen 2023	▪ Kraj: Finlandia	EMPA + SoC vs SoC	<u>ICUR: 19 211 €/QALY</u>
	▪ Populacja: chorzy na HFpEF		ΔQALY: 0,10
	▪ Sposób modelowania: model Markowa		Δkoszty: 1 631 €
	▪ Typ analizy: CEA		
	▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$		<u>EMPA + SoC:</u>
	▪ Horyzont: dożywotni		QALY: 4,73
	▪ Dyskontowanie: 3%/rok		Koszt: 17 040 €
	▪ Użyteczności: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i>		<u>SoC:</u>
	▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i>		QALY: 4,65
▪ Próg opłacalności: 35 000 \$/QALY	Koszt: 15 410 €		
Jiang 2022	▪ Kraj: Chiny	EMPA + SoC vs SoC	<u>ICUR: 11 292,06 \$/QALY</u>
	▪ Populacja: chorzy na HFpEF		ΔQALY: 0,11
	▪ Sposób modelowania: model Markowa		Δkoszty: 1 271,27\$
	▪ Typ analizy: CEA		
	▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$		<u>EMPA + SoC:</u>
	▪ Horyzont: 10 lat		QALY: 4,81
	▪ Dyskontowanie: 5%/rok		Koszt: 5 916,50\$
	▪ Użyteczności: analizy <i>Zhu 2017²</i>		<u>SoC:</u>
	▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i>		QALY: 4,70
▪ Próg opłacalności: 12 652,5\$/QALY (1 x GDP), 37 687,5\$/QALY (3 x GDP)	Koszt: 4 645,29\$		
Kim 2024	▪ Kraj: Korea Południowa	EMPA + SoC vs SoC	<u>ICUR: 6 971 \$/QALY</u>
	▪ Populacja: chorzy na HFpEF		ΔQALY: 0,25
	▪ Sposób modelowania: model Markowa		Δkoszty: 2 268\$
	▪ Typ analizy: CEA		
	▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$		<u>EMPA + SoC:</u>
	▪ Horyzont: dożywotni		QALY: 8,28
	▪ Dyskontowanie: 4,5%/rok		Koszt: 20 118\$
	▪ Użyteczności: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i>		<u>SoC:</u>
	▪ Źródło danych klinicznych: rejestr <i>KorAHF</i>		QALY: 8,03
▪ Próg opłacalności: 18 182 \$/QALY (20 mln KRW/QALY)	Koszt: 17 850\$		

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
Kolovos 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Anglia ▪ Populacja: chorzy na HFpEF ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £ ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 3,5%/rok ▪ Użyteczności: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> ▪ Próg opłacalności: 20 000 £/QALY 	EMPA + SoC vs SoC	<u>ICUR: 14 851 £/QALY</u> ΔQALY: 0,10 Δkoszty: 1 407£
	<u>EMPA + SoC:</u> QALY: 4,30		
	Koszt: 11 499£		
	<u>SoC:</u> QALY: 4,20		
	Koszt: 10 092£		

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
Kolovos 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: UK, Hiszpania, Francja ▪ Populacja: chorzy na HFpEF ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w € i £ ▪ Horyzont: dożywni ▪ Dyskontowanie: <ul style="list-style-type: none"> ○ UK: 3,5%/rok ○ Hiszpania: 3,0%/rok ○ Francja: 2,5%/rok ▪ Użyteczności: badanie <i>EMPEROR-Preserved, Sullivan 2011, Garcia-Gordillo 2016, Janssen 2021</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> ▪ Próg opłacalności: <ul style="list-style-type: none"> ○ UK: 20 000 £/QALY ○ Hiszpania: 20 000 €/QALY ○ Francja: 20 000 €/QALY 	EMPA + SoC vs SoC	<p>Wielka Brytania</p> <p><u>ICUR: 14 851 £/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,095</p> <p>Δkoszty: 1 407 £</p>
			<p><u>EMPA + SoC:</u></p> <p>QALY: 4,30</p> <p>Koszt: 11 499 £</p>
			<p><u>SoC:</u></p> <p>QALY: 4,20</p> <p>Koszt: 10 092 £</p>
			<p>Hiszpania</p> <p><u>ICUR: 11 706 €/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,098</p> <p>Δkoszty: 1 148 €</p>
			<p><u>EMPA + SoC:</u></p> <p>QALY: 5,11</p> <p>Koszt: 16 913 €</p>
			<p><u>SoC:</u></p> <p>QALY: 5,01</p> <p>Koszt: 15 765 €</p>
			<p>Francja</p> <p><u>ICUR: 15 447 €/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,096</p> <p>Δkoszty: 1 485 €</p>
			<p><u>EMPA + SoC:</u></p> <p>QALY: 5,42</p> <p>Koszt: 16 443 €</p>
			<p><u>SoC:</u></p> <p>QALY: 5,32</p> <p>Koszt: 14 958 €</p>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
Krittayaphong 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Tajlandia ▪ Populacja: chorzy na HFpEF lub HFpEF¹ ▪ 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 <i>Zhu 2017</i>² oraz <i>Kansal 2016</i>³ ▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>EMPE-ROR-Reduced</i>, <i>EMPEROR-Preserved</i> oraz <i>the Thai ADHERE study</i> ▪ Próg opłacalności: 160 000 THB/QALY (4 773,27 \$/QALY) 	EMPA + SoC vs SoC	<u>ICUR: 395 826 THB/QALY</u> <u>(11 809 \$/QALY)</u> ICER: 309 851 THB/LY (9 244 THB/LY) ΔQALY: 0,05 ΔLY: 0,07 Δkoszty: 20 866 THB (622,49 \$)
			<u>EMPA + SoC:</u> QALY: 4,52 LY: 6,25 Koszt: 31 147 THB (929,20 \$) <u>SoC:</u> QALY: 4,47 LY: 6,18 Koszt: 10 281 THB (306,71\$)
Levy 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Francja ▪ Populacja: chorzy na HFpEF ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w € ▪ Horyzont: dożywni ▪ Dyskontowanie: 2,5%/rok ▪ Użyteczności: analiza <i>Di Tanna 2021</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPE-ROR-Preserved</i> ▪ Próg opłacalności: 20 000 €/QALY i 20 000 €/LY 	EMPA + SoC vs SoC	<u>ICUR: 13 902 €/QALY</u> <u>ICER: 18 597 €/LY</u>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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: dożywotni ▪ 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\$)			
Lu 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Chiny ▪ Populacja: chorzy na HFpEF ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ ▪ Horyzont: dożywotni (20 lat) ▪ Dyskontowanie: 5%/rok ▪ Użyteczności: analizy Hong 2018, Liang 2018 ▪ Źródło danych klinicznych: badanie EMPE-ROR-Preserved ▪ Próg opłacalności: 12 032,10\$/QALY 	EMPA + SoC vs SoC	ICUR: 3 691,56 \$/QALY
			ΔQALY: 0,44
			Δkoszty: 1 623,58\$
			EMPA + SoC:
			QALY: 7,32
			Koszt: 8 250,55\$
			SoC:
			QALY: 6,88
			Koszt: 6 626,97\$
Rane 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: USA ▪ Populacja: chorzy na HF LVEF ≥50% ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 3%/rok ▪ Użyteczności: analizy Zheng 2022, Urbich 2020 ▪ Źródło danych klinicznych: badanie DELIVER ▪ Próg opłacalności: 50 000\$/QALY 	DAPA + SoC vs EMPA + SoC	ICUR: 36 902 \$/QALY
			ΔQALY: 0,810
			Δkoszty: 29 896\$
			EMPA + SoC:
			QALY: 4,143
			Koszt: 161 306\$
			DAPA + SoC:
			QALY: 4,953
			Koszt: 191 202\$

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Tang 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Chiny ▪ Populacja: chorzy na HFpEF ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ ▪ Horyzont: dożywotni (10 lat) ▪ Dyskontowanie: 5%/rok ▪ Użyteczności: analiza <i>Di Tanna 2021</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPE-ROR-Preserved</i> ▪ Próg opłacalności: 12 652,5 (bardzo kosztowo-efektywny) i 37 687,5 (kosztowo efektywny) \$/QALY 	EMPA + SoC vs SoC	<p><u>ICUR: 11 312,65 \$/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,11</p> <p>Δkoszty: 1 271,27\$</p> <p><u>EMPA + SoC:</u> QALY: 4,96 Koszt: 5 916,20\$</p> <p><u>SoC:</u> QALY: 4,85 Koszt: 4 945,23\$</p>
<i>Tsutsui 2024</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Japonia ▪ Populacja: chorzy na HFpEF i HFmpEF ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ i ¥ ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 2%/rok ▪ Użyteczności: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPE-ROR-Preserved</i> ▪ Próg opłacalności: 38 408 \$/QALY (5 000 000 ¥/QALY) 	EMPA + SoC vs SoC	<p><u>ICUR: 12 772 \$ (1 662 689 ¥)/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,11</p> <p>Δkoszty: 1 408 \$</p> <p><u>EMPA + SoC:</u> QALY: 5,63 Koszt: 24 834\$</p> <p><u>SoC:</u> QALY: 5,52 Koszt: 23 426\$</p>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
			<p>Populacja ITT, bez CV <u>ICUR: 437 442 \$/QALY</u> ΔQALY: 0,1 Δkoszty: 26 258\$</p> <p><u>EMPA + SoC:</u> QALY: 5,0 Koszt: 197 615\$</p> <p><u>SoC:</u> QALY: 4,9 Koszt: 171 357\$</p>
			<p>Populacja ITT, z CV <u>ICUR: 174 053 \$/QALY</u> ΔQALY: 0,1 Δkoszty: 29 745\$</p>
Zheng 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: USA ▪ Populacja: chorzy na HFpEF ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 3%/rok ▪ Użyteczności: badanie <i>EMPEROR-Preserved, Butler 2021, Thomas 2021</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> ▪ Próg opłacalności: 50 000 i 150 000 \$/QALY 	EMPA + SoC vs SoC	<p><u>EMPA + SoC:</u> QALY: 5,0 Koszt: 199 183\$</p> <p><u>SoC:</u> QALY: 4,9 Koszt: 169 438\$</p> <p>Populacja LVEF ≥50%, bez CV <u>ICUR: 468 424 \$/QALY</u> ΔQALY: 0,0 Δkoszty: 28 973\$</p> <p><u>EMPA + SoC:</u> QALY: 5,2 Koszt: 204 917\$</p> <p><u>SoC:</u> QALY: 5,2 Koszt: 175 944\$</p> <p>Populacja LVEF ≥50%, z CV <u>ICUR: 192 367 \$/QALY</u> ΔQALY: 0,2 Δkoszty: 32 363\$</p> <p><u>EMPA + SoC:</u> QALY: 5,3 Koszt: 206 127\$</p> <p><u>SoC:</u> QALY: 5,1 Koszt: 173 764\$</p>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
			<u>ICUR: 29 202 AUD\$/QALY</u> <u>ICER: 30 907 AUD\$//LY</u>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Australia ▪ Populacja: chorzy na HFpEF ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA, CUA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego 		ΔQALY: 0,16 ΔLY: 0,15 Δkoszty: 4 740 AUD\$
Zhou 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 5%/rok ▪ Użyteczności: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPE-ROR-Preserved</i> ▪ Próg opłacalności: 50 000 AUD\$/QALY 	EMPA + SoC vs SoC	<u>EMPA + SoC:</u> QALY: 4,97 LY: 6,22 Koszt: 63 218 AUD\$ <u>SoC:</u> QALY: 4,81 LY: 6,06 Koszt: 58 478 AUD\$

4.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Dodatkowo **15 lipca 2024 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 frakcją wyrzutową lewej komory oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2024*):

- *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)* ;
- *Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA)*.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 10. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
			Ocena wnioskodawcy <u>ICUR: 24 462 \$/QALY</u> ΔQALY: 0,11 Δkoszty: 2 586\$ <u>EMPA + SoC:</u> QALY: 5,46 Koszt: 31 562\$ <u>SoC:</u> QALY: 5,35 Koszt: 28 976\$
CADTH 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Kanada ▪ Populacja: chorzy na HFpEF (LVEF >40%) ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ ▪ Horyzont: dożywności (33,08 lat) ▪ Dyskontowanie: 5%/rok ▪ Użyteczności: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> ▪ Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY 	EMPA + SoC vs SoC	Ocena I agencji CADTH <u>ICUR: 13 857 \$/QALY</u> ΔQALY: 0,22 Δkoszty: 3 094\$ <u>EMPA + SoC:</u> QALY: 5,70 Koszt: 31 248\$ <u>SoC:</u> QALY: 5,48 Koszt: 28 154\$
			Ocena II agencji CADTH <u>ICUR: Zdominowany</u> ΔQALY: -0,23 Δkoszty: 540\$ <u>EMPA + SoC:</u> QALY: 4,12 Koszt: 31 547\$ <u>SoC:</u> QALY: 4,35 Koszt: 31 007\$
GBA 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Niemcy ▪ Populacja: chorzy na HFpEF (LVEF >40%) ▪ Typ analizy: CCA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w € ▪ Horyzont: 1 rok ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> 	EMPA	Roczny koszt terapii EMPA: 660,03 €

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>IQWiG 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Niemcy ▪ Populacja: chorzy na HFpEF (LVEF >40%) ▪ Typ analizy: CCA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w € ▪ Horyzont: 1 rok ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> 	EMPA	Roczny koszt terapii EMPA: 660,03 €
<i>NICE 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Anglia ▪ Populacja: chorzy na HFpEF lub HFmpEF (LVEF >40%) ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CCA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ ▪ Horyzont: 1 rok ▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>EMPEROR-Preserved</i>, <i>DELIVER</i> 	EMPA vs DAPA	<p>EMPA <u>Całkowity koszt:</u> 726,78 £ <u>Całkowity koszt z uwzględnieniem hHF:</u> 3 268,78 £ <u>Całkowity koszt z uwzględnieniem śmiertelności z powodu CV:</u> 4 720,78 £</p> <p>DAPA <u>Całkowity koszt:</u> 726,78 £ <u>Całkowity koszt z uwzględnieniem hHF:</u> 3 268,78 £ <u>Całkowity koszt z uwzględnieniem śmiertelności z powodu CV:</u> 4 720,78 £</p>
<i>PBAC 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Australia ▪ Populacja: chorzy na HFpEF (LVEF >40%) ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ ▪ Horyzont: 15 lat ▪ Dyskontowanie: 5%/rok ▪ Użyteczności: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> 	EMPA + SoC vs SoC	<p><u>ICUR:</u> 15 000 – 25 000 \$/QALY Ink. QALY: 0,0882</p> <p>EMPA + SoC Całkowite QALY: 3,8212</p> <p>SoC Całkowite QALY: 3,7330 Całkowity koszt: 22 799 \$</p>
<i>SMC 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Szkocja ▪ Populacja: chorzy na HFpEF (LVEF >40%) ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £ ▪ Horyzont: dożywotni (28 lat) ▪ Dyskontowanie: 3,5%/rok ▪ Użyteczności: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i>, dane dla populacji ogólnej ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> 	EMPA + SoC vs SoC	<p><u>ICUR:</u> 17 582 £/QALY ΔQALY: 0,095 Δkoszty: 1 736 £</p> <p>EMPA + SoC: QALY: 4,29 Koszt: 17 937 £</p> <p>SoC: QALY: 4,20 Koszt: 16 265 £</p>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zasobów internetowych wymienionych powyżej agencji HTA odnaleziono 6 analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu.

Ocena *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2022)* dotyczyły oceny zastosowania empagliflozyny jako terapii dodanej do standardowo stosowanej opieki zdrowotnej u dorosłych pacjentów z niewydolnością serca. Dane kliniczne oraz użyteczności wykorzystane w analizie pochodziły z badań *EMPEROR-Reduced* dla populacji pacjentów z HFrEF i *EMPEROR-Preserved* dla populacji pacjentów z HFpEF, tj z LVEF >40%. Jako że niniejsza analiza dotyczy pacjentów z HFpEF pominięto wyniki dotyczące HFrEF. W populacji HFpEF komparatorem dla wnioskowanej interwencji było SoC określone na podstawie badania *EMPEROR-Preserved*. W analizę podstawowej terapia EMPA + SoC była droższa od komparatora o 2 586 \$ w przyjętym dożywotnym horyzoncie czasowym oraz wiązała się z wygenerowaniem dodatkowym efektów zdrowotnych w postaci 0,11 QALY, co skutkowało uzyskaniem wartości ICUR w wysokości 24 462 \$/QALY. Analitycy agencji CADTH dodatkowo przeprowadzili własną reanalizę dokonując stratyfikacji ze względu na klasę NYHA. W klasie NYHA II wartość wskaźnika ICUR dla porównania EMPA + SoC vs SoC wynosiła 13 857 \$/QALY, natomiast w klasie NYHA III/IV terapia SoC była interwencją dominującą.

W raporcie *NICE 2023* przeprowadzono porównanie terapii empagliflozyną i dapagliflozyną poprzez bezpośrednie porównanie rocznych kosztów terapii (metoda CCA, z ang. *cost comparison appraisal*) w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub lekko obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >40%). W wyniku analizy określono, że koszty terapii z zastosowaniem obu interwencji są jednakowe (inkrementalny koszt równy 0 £). Na podstawie wyników analizy analitycy agencji NICE stwierdzili, że terapia EMPA + SoC może być kosztowo efektywna w rozważanej populacji przy braku dodatkowych kosztów w porównaniu z dapagliflozyną oraz terapia EMPA + SoC powinna być rekomendowana w identycznym wskazaniu jak dapagliflozyna, tj. w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca, niezależnie od frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

W raportach *GBA 2022* i *IQWiG 2022* wykonano oszacowanie rocznych kosztów zastosowania empagliflozyny jako terapii dodanej w leczeniu HFpEF (LVEF >40%). W obu analizach określono roczne wydatki na produkt leczniczy Jardiance jako równe 660,03 € w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Analizę *PBAC 2022* przeprowadzono na potrzeby oceny kosztów efektywności terapii EMPA + SoC w porównaniu z SoC w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w klasie II-IV NYHA oraz z LVEF >40%. Zarówno dane kliniczne jak i zestaw użyteczności wykorzystane w obliczeniach

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

pochodziły z badania rejestracyjnego dla wnioskowanej interwencji *EMPEROR-Preserved*. W raporcie *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* zamieszczono wyniki analizy dotyczące kosztów terapii empagliflozyną oraz ICUR, jednakże stwierdzono, że wynik znajduje się w przedziale 15 000 – 25 000 \$/QALY przy dodatkowym efekcie zdrowotnym wynoszącym 0,0882 QALY. Analitycy agencji PBAC nie rekomendują stosowania EMPA + SoC jako terapii w powyższym wskazaniu zwracając uwagę, że konieczne jest obniżenie ceny empagliflozyny.

W raporcie *SMC 2023* przedstawiono wyniki analizy wykonanej metodą kosztów-użyteczności dla porównania EMPA + SoC vs SoC. Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (28 lat) z wykorzystaniem stopy dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych odpowiednich dla warunków szkockich w wysokości 3,5% rocznie. Dane kliniczne oraz zestaw wartości użyteczności pochodziły z badania *EMPEROR-Preserved*. Na podstawie obliczeń oszacowano, że zastosowanie empagliflozyny jako terapii dodanej do SoC związane będzie z dodatkowymi kosztami w wysokości 1 736 £, przy dodatkowym efekcie zdrowotnym równym 0,095 QALY, co skutkuje uzyskaniem ICUR w wysokości 17 582 £/QALY. Na podstawie wyników analizy analitycy agencji SMC zarekomendowali stosowanie EMPA + SoC w leczeniu HFpEF.

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 2024*),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny jako terapii dołączonej do optymalnego leczenia CHF (*AKL Jardiance 2024*).

Do oszacowań ekonomicznych wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w skoroszycie 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 2024*) 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 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023).

5.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) 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, niespecyficzej 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 progami 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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

żywnościowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **190 380 zł**.

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 24/10/2023*).

5.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 24/10/2023*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z **perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** (Narodowy Fundusz Zdrowia, PPP), a także z **perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców (PPP+P)**, 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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

metodyką dotychczas przeprowadzanych analiz, które zostały pozytywnie zweryfikowane przez AOT-MiT, w ramach bieżącej analizy również zdecydowano się pominąć perspektywę społeczną, z zastrzeżeniem, że jest to postępowanie konserwatywne – lek Jardiance® jako terapia dodana do obecnego standardu leczenia wykazuje istotne obniżenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz opóźnia progresję CHF (zob. Rozdział 6), co w obu przypadkach z perspektywy społecznej prowadziłoby również do **obniżenia kosztów pośrednich ponoszonych przez społeczeństwo**.

5.4 Schemat modelu ekonomicznego

W analizie ekonomicznej wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny, przygotowany w skoroszytcie 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 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 (*AE Jardiance 2022*). Odnosnie raportu HTA dla empagliflozyny w leczeniu chorych na HFrEF (*AE Jardiance 2022*), 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:

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Ocena KCCQ jest istotnym prognostycznie wskaźnikiem stanu zdrowia u pacjentów z CHF. Jest on oceniany przez samego pacjenta (a nie przez lekarza) – pacjent samodzielnie wypełnia kwestionariusz zawierający 23 pytania, które pozwalają ocenić postrzeganie obecnego stanu zdrowotnego (w tym np. ograniczenia funkcji fizycznych czy społecznych) przez pacjenta. Pytania dotyczą przykładowo objawów niewydolności serca (ich częstotliwości i nasilenia), obciążenia fizycznego i emocjonalnego oraz wpływu na jego jakość życia w okresie ostatnich dwóch tygodni. Ostateczny wynik zawiera się w przedziale od 0 do 100, przy czym wyższy wynik oznacza lepszy w opinii pacjenta stan zdrowia, z mniejszym obciążeniem chorobą oraz lepszą jakością życia.
- Modelowanie stanu zdrowia na podstawie oceny KCCQ jest postępowaniem zorientowanym bezpośrednio na stan pacjenta i jego postrzeganie jakości życia, nie na czynniki administracyjne, takie jak przykładowo liczba hospitalizacji. Umożliwia to powiązanie progresji pacjenta w modelu (reprezentowanej przez przechodzenie do kolejnych wyszczególnionych stanów) w sposób intuicyjny z jakością życia pacjenta oraz ciężkością objawów choroby (w tym również ich częstotliwością).
- Ocena KCCQ jest uważana za lepszą miarę ciężkości choroby w porównaniu z powszechnie stosowaną 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.

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 wydzielono, 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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

(*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 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.

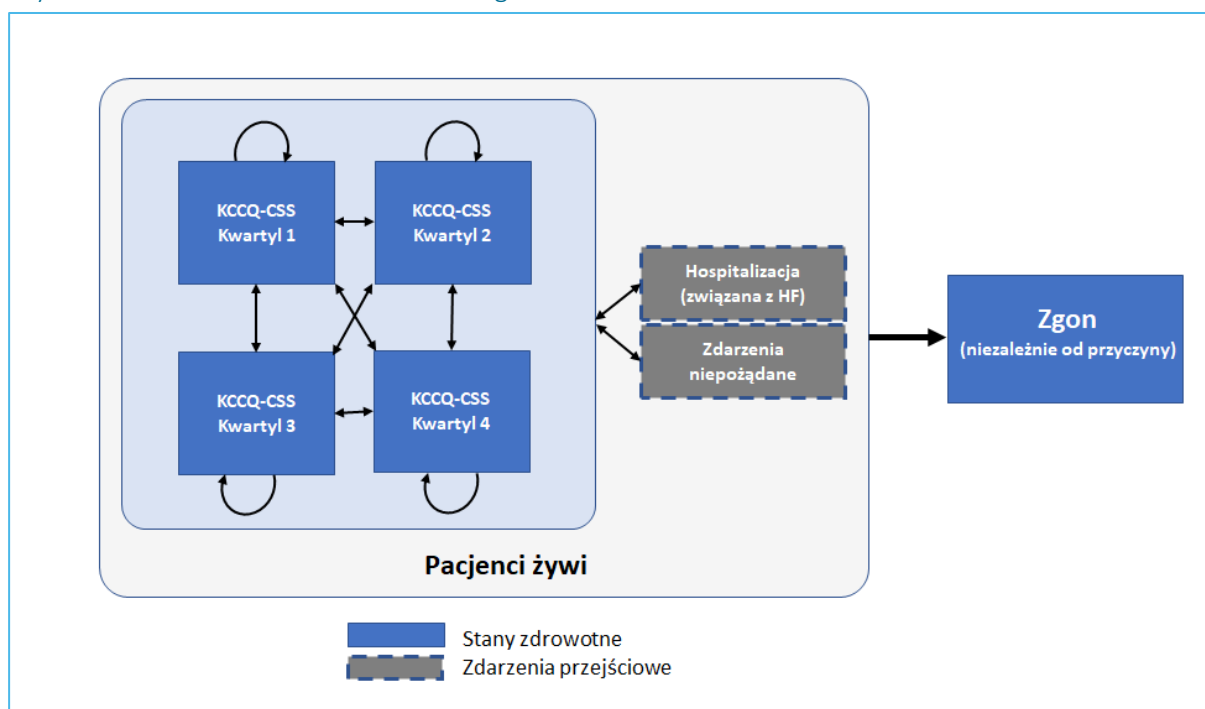
Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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 pacjento-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.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

5.5 Horyzont czasowy

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

Modelowanie zakończono w momencie, gdy średni wiek kohorty osiągnął 100 lat. Jest to naturalny moment zakończenia modelowania, ze względu na m.in. dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej – tablice trwania życia zarówno w Polsce, jak i zdecydowanej większości pozostałych krajów dotyczą osób w wieku od 0 do 100 lat. Średni wiek wejściowy pacjenta w momencie włączenia do badania *EMPEROR-Preserved* wynosił 72 lata (zob. Rozdział 6.1), co oznacza, że w wariancie 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,

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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.

6.1 Charakterystyka populacji docelowej

W modelu do opisu średnich charakterystyk kohorty pacjentów wykorzystano dane z badania *EMPEROR-Preserved*. W analizie wykorzystano dane pacjentów z badania *Anker 2021* należących do kohorty spełniającej następujące kryteria:

- Dorośli (≥ 18 r.ż.),
- Zdiagnozowana przewlekła niewydolność serca,
- Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) $> 50\%$,
- Klasyfikacja według NYHA: II-IV.

Mężczyźni stanowili 48% pacjentów w badaniu należących do kohorty pacjentów spełniających powyższe kryteria. Średni wiek kohorty pacjentów wyniósł 72,89 lat (SE = 0,16). Około połowa (47,3%) 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 6.2). Początkowy rozkład pacjentów na stany modelu zdefiniowane według kwantyli 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.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 11. Charakterystyki wejściowe populacji docelowej – analiza podstawowa (dane z modelu globalnego).

Charakterystyka	Wartość
Charakterystyki demograficzne	
Średni wiek	■
Odsetek osób w wieku ≥65 r.ż.	■
Płeć męska	■
Rasa biała	■
Rasa żółta	■
Rasa czarna	■
Osoby wielorasowe	■
Rdzeni Amerykanie	■
Mieszkańcy Wysp Pacyfiku	■
Cukrzyca typu 2	
Chorzy z potwierdzoną współistniejącą T2DM	■
Region	
Azja	■
Europa	■
Ameryka Łacińska	■
Północna Ameryka	■
Pozostałe	■
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)	■
Klasyfikacja NYHA	
NYHA II	■
NYHA III	■
NYHA IV	■
Początkowy rozkład leczenia	
ACEi	■
ARB	■
ARNi	■
MRA	■
BB	■

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Charakterystyka	Wartość
IVA	■
Historia kliniczna	
Niewydolność serca z przyczyn niedokrwienych	■
Migotanie lub trzepotanie przedsionków w wywiadzie	■

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

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 kontrole 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+).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Prawdopodobieństwa przejścia wyznaczone dla populacji ITT badania przyjęto jako równoważne dla wszystkich subpopulacji w analizie wrażliwości.

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

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

Tabela 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]

Tabela 13. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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.

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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

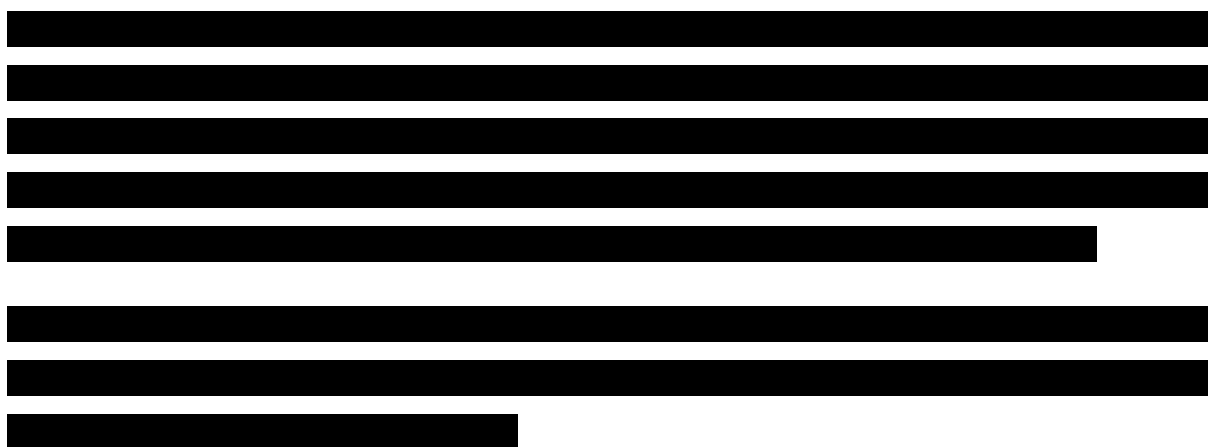
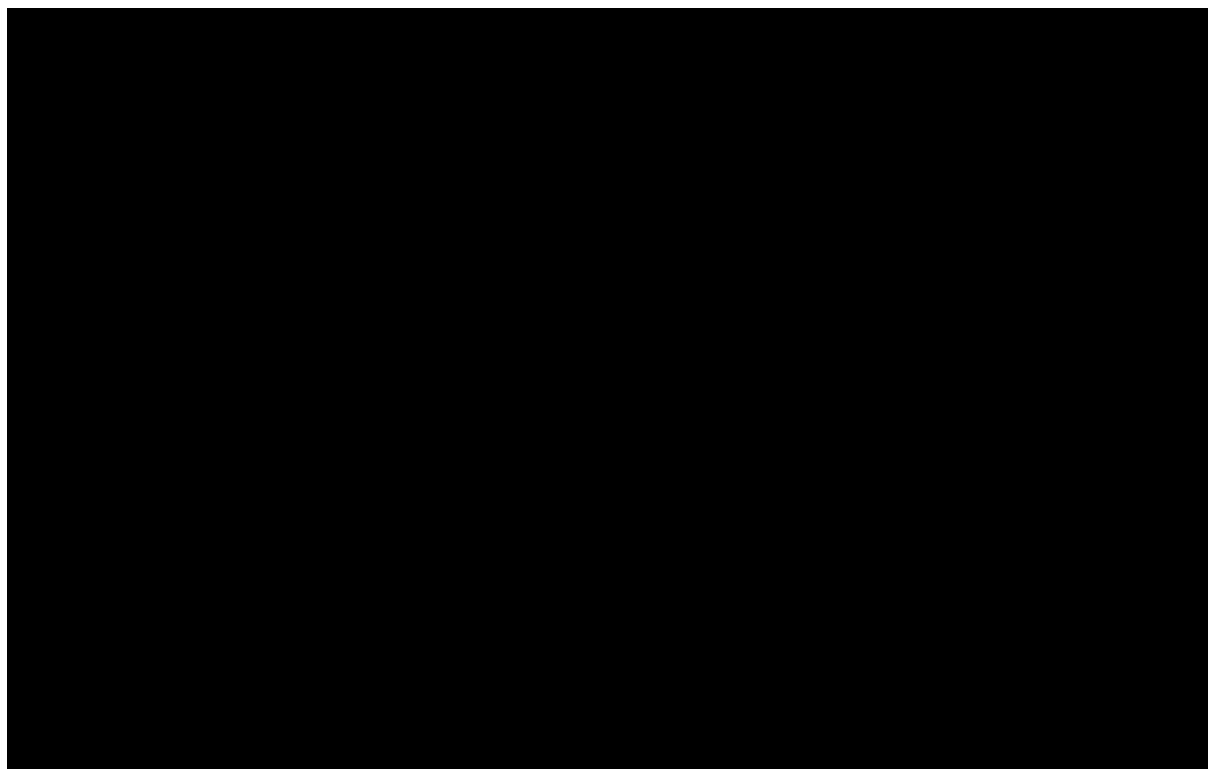
Wykres 3. Wskaźniki ryzyka hospitalizacji związanych z HF (badanie *EMPEROR-Preserved*).

Tabela 14.

[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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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, Gomperta 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.

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] w ramieniu kontrolnym, [REDACTED] [REDACTED]).²

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 wariancie dla danych zbiorczych EMPA i SoC, z leczeniem jako predyktorem. Otrzymane wartości kryteriów dla poszczególnych modeli przedstawia poniższa tabela. Przedstawione dane dotyczą dopasowania do danych dla populacji ITT z badania *EMPEROR-Preserved*.

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.

Tabela 15. 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 wariancie 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).

Tabela 16. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



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 wybranym modelem 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.

Jardiance (empagliflozyna)

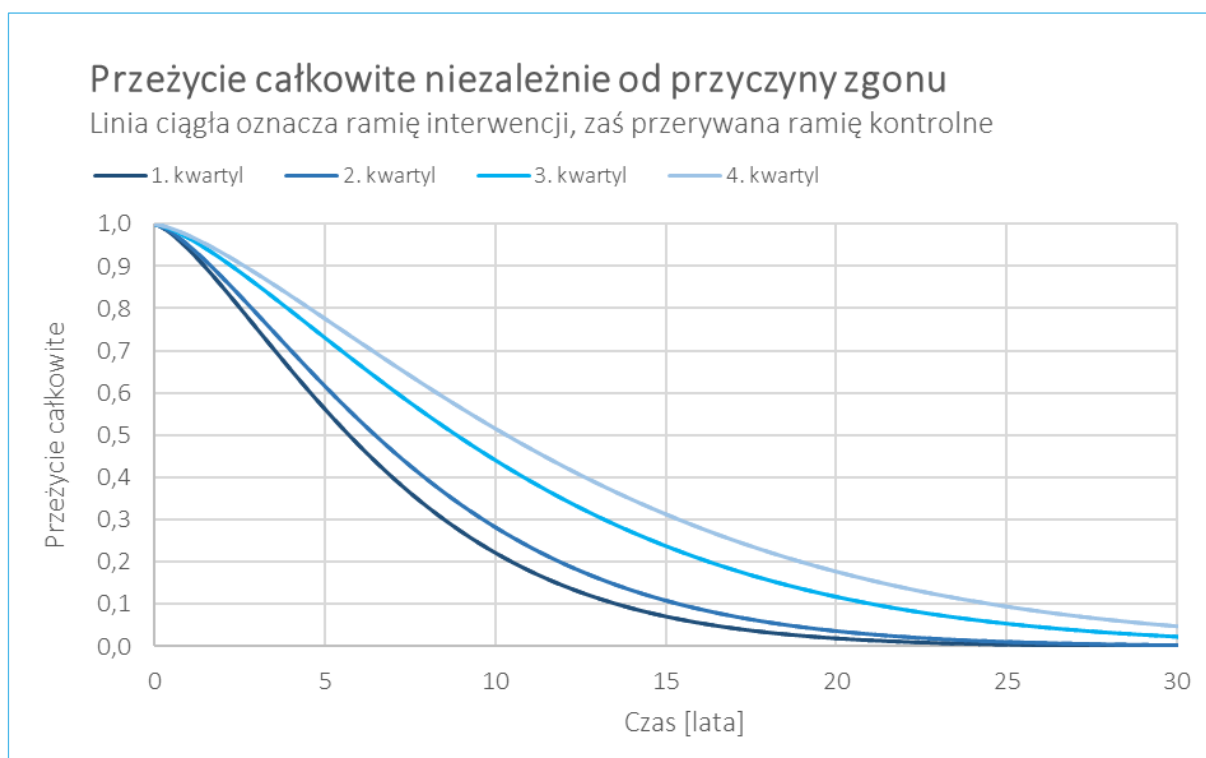
w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 17. 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
,325	-10,942	0,034	-0,175	-0,610	-0,823

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

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 [] zgonów ([] pacjentów) w ramieniu empagliflozyny oraz [] w ramieniu kontrolnym. []

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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 (empagliflozyny) oraz komparatora (SoC), a także dla danych zbiorczych EMPA i SoC, z leczeniem jako predyktorem. Otrzymane wartości kryteriów dla poszczególnych modeli w populacji ITT z badania *EMPEROR-Preserved* przedstawia poniższa tabela.

Tabela 18. 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).

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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 19.

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

z wybranym leczeniem jako predyktorem. Model ten wybrano do analizy podstawowej, natomiast w analizie wrażliwości testowano również model Gomperta oraz model log-logistyczny.

6.4.2.2 Wpływ stanu zdrowotnego na przeżycie pacjentów

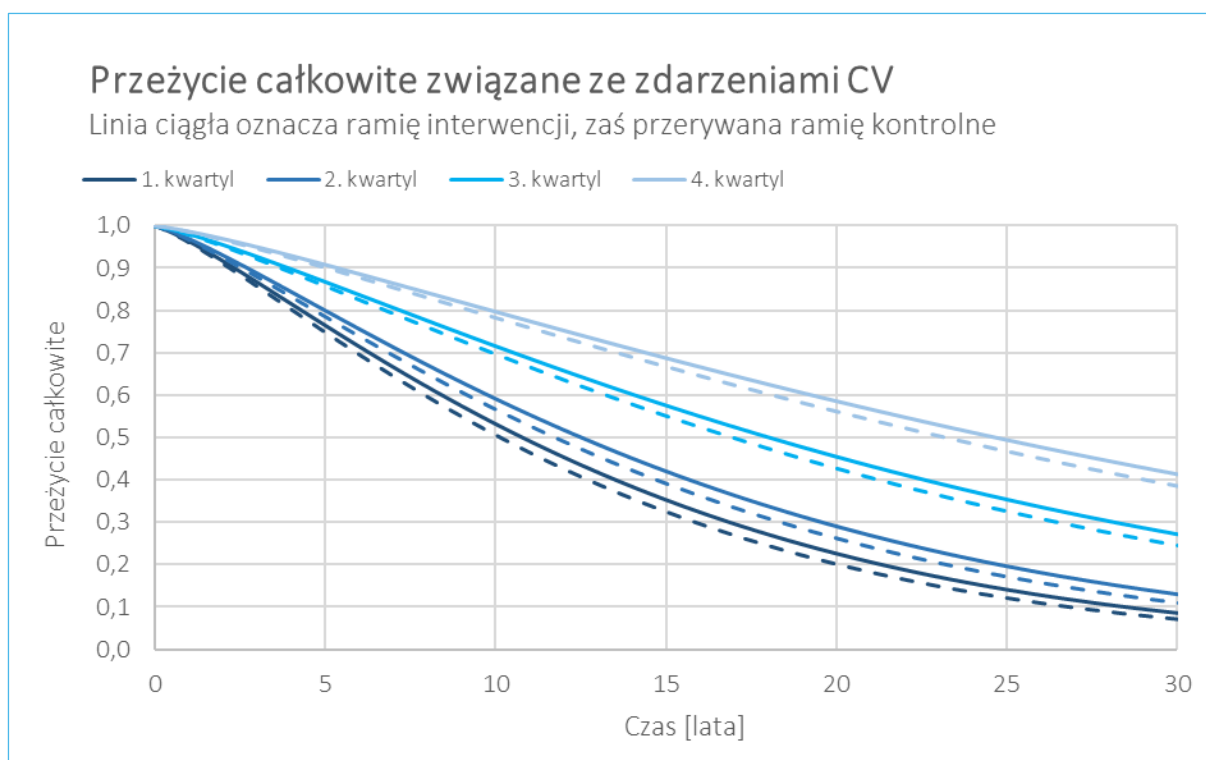
Śmiertelność związaną ze zdarzeniami CV również uzależniono przy pomocy modelu regresji od ramienia leczenia oraz stanu zdrowotnego pacjenta. Szczegóły dotyczące współczynników ryzyka w kolejnej tabeli.

Tabela 20. 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
0,214	-10,541	-0,078	-0,182	-0,637	-1,026

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

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



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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 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 2022 (*GUS 2023*) i danych Eurostatu⁴. Na podstawie danych Eurostatu dotyczących ogólnej liczby zgonów w 2022 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 obliczano jako wyższą z wartości prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej oraz wyznaczonego na podstawie modelu regresji opartego o dane z badania *EMPEROR-Preserved*.

⁴ <https://ec.europa.eu/eurostat>

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

6.5.1 Dopasowanie krzywych parametrycznych

W trakcie obserwacji w badaniu *EMPEROR-Preserved* raportowano przerwanie leczenia u [REDACTED] pacjentów w ramieniu empagliflozyny (EMPA + SoC) oraz u [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 formuła 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 dopasowanych w populacji ITT z badania *EMPEROR-Preserved* przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21. 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)

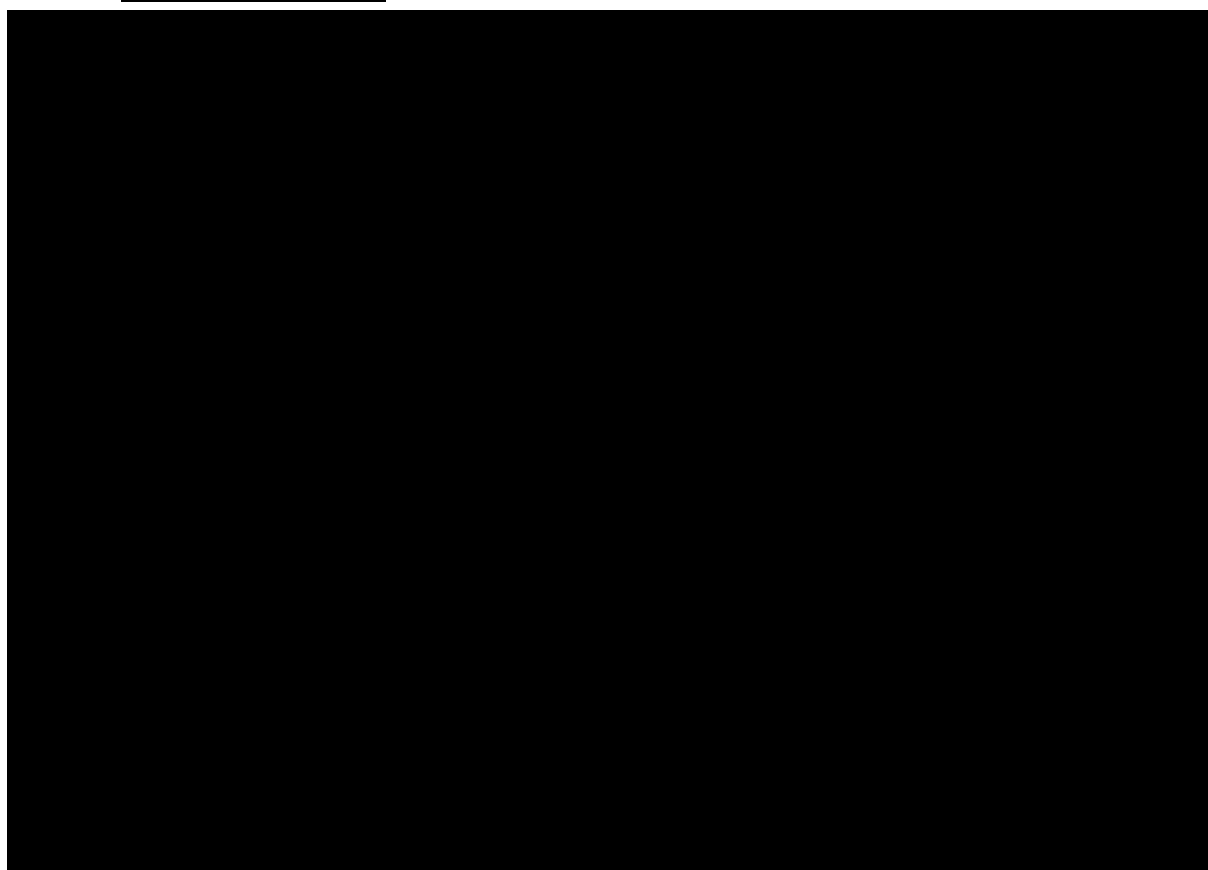
w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 22. [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]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

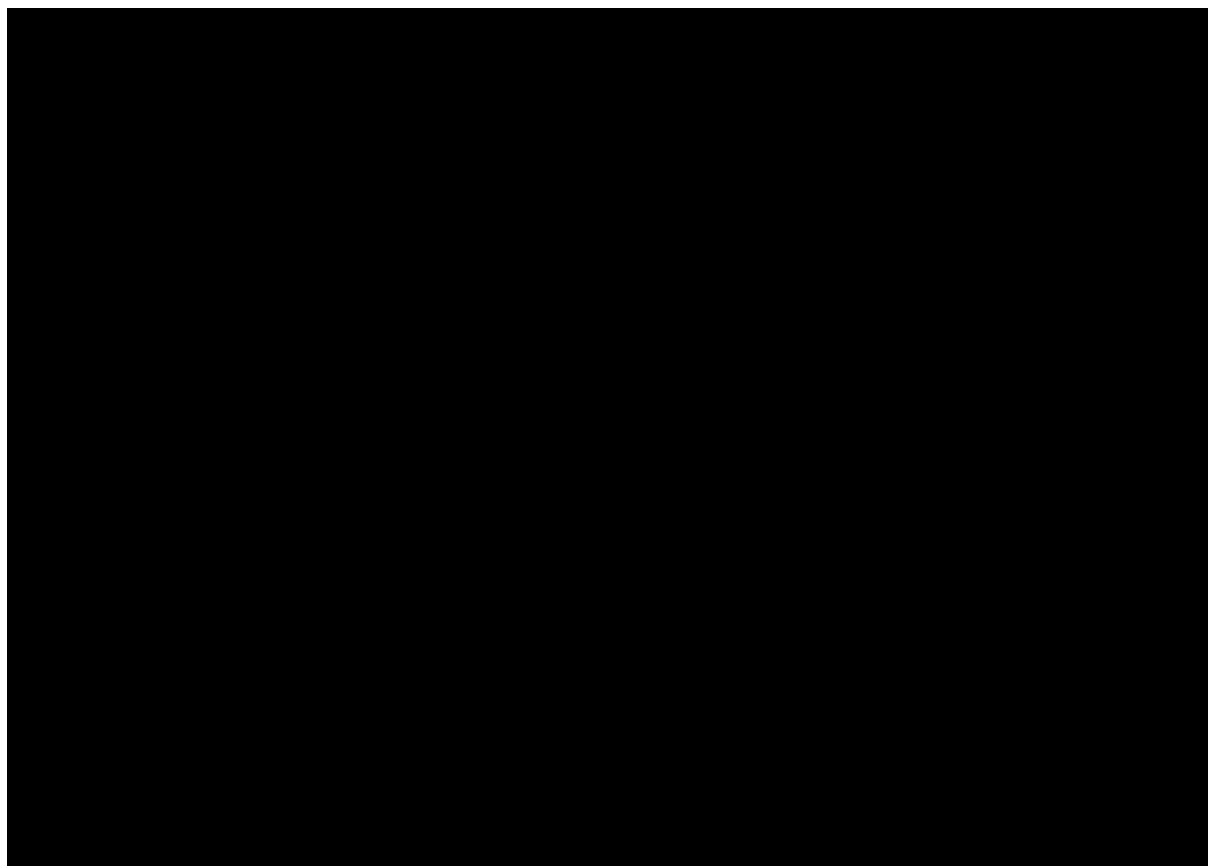
Wykres 7.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 8.



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)

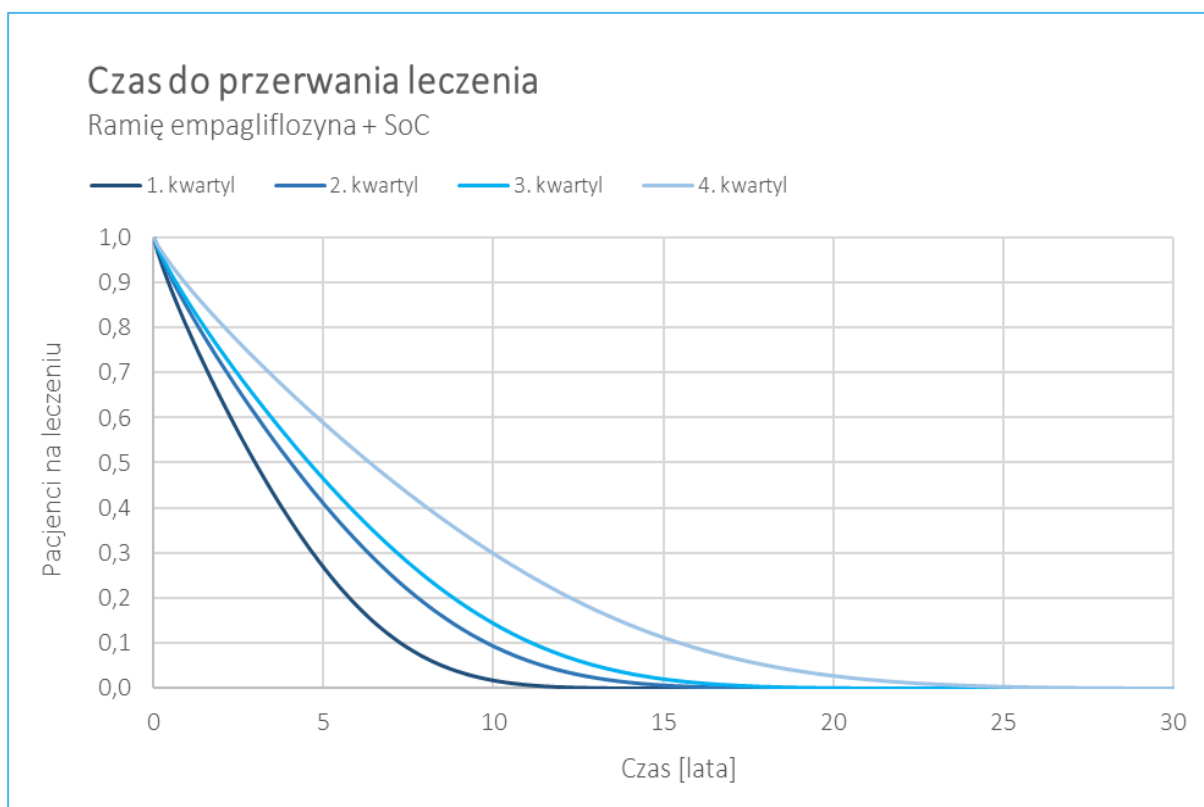
w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 23. 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 24. 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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

Przeгляд 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 24/10/2023*) 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono **11 lipca 2024 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 25. 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 > 50%)	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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

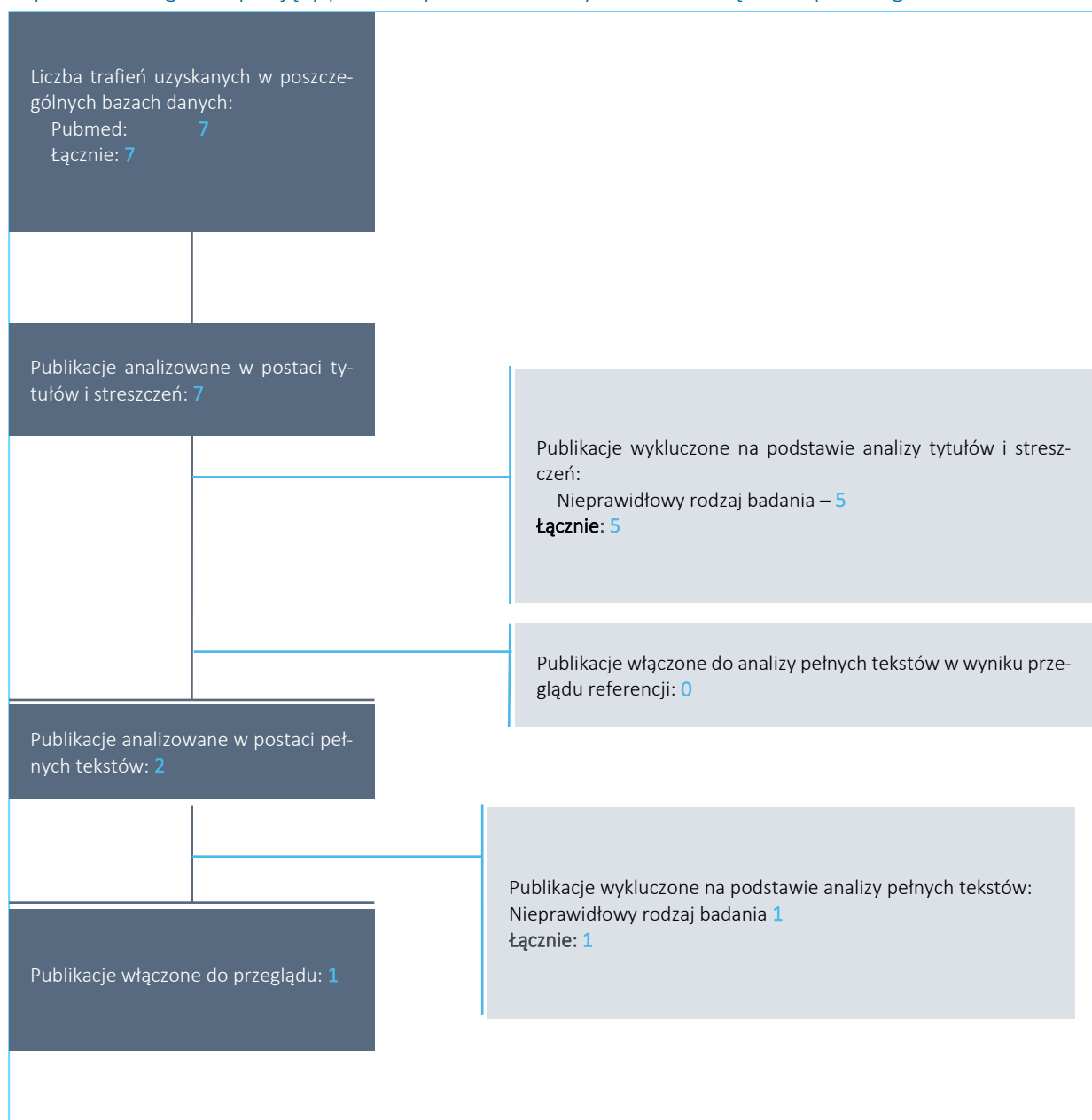
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie *MEDLINE* (przez Pubmed): przegląd systematyczny zawierający użyteczności związane z przebiegiem leczenia CHF.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	"heart failure"	276 282
#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]	38 507
#3	#1 AND #2	576
#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 (*Di Tanna 2021, Hainsworth 2024*).

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.



Publikacja *Hainsworth 2024* została odrzucona ze względu na przyjęte kryteria wykluczenia w przeglądzie systematycznym, w ramach którego włączano badania dotyczące chorób sercowo-naczyniowych, jednakże wykluczano publikacje uwzględniające niereprezentatywne podtypy chorób, m.in. niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową.

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

związanych z CHF z badania *Di Tanna 2021*. Pominięto źródła, w których oceniano użyteczności stanów zdrowia wyłącznie w populacji z LVEF \leq 40%.

Tabela 27. 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)
<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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Źródło	Kraj	Rodzaj badania	Populacja / Interwencja	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności
<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)
<i>Wootton 2009</i>	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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Źródło	Kraj	Rodzaj badania	Populacja / Interwencja	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności
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 $\leq 40\%$.

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

ogółem lub opiekunów. Nie zastosowano ograniczeń do wielkości próby. Gdzie było możliwe oszacowano ($n \geq 100$) rozstęp międzykwartyłowy (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 międzykwartyłowego 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 **11 lipca 2024 r.** w bazie informacji medycznych *MEDLINE* w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Ze względu na konieczność przeprowadzenia uzupełniającego systematycznego wyszukiwania badań zawierających użyteczności, zastosowano szersze kryteria kwalifikacji niż w podstawowym przeglądzie systematycznym

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

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

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

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed): uzupełniający systematyczny przegląd dotyczący użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na kategorie KCCQ w HF.

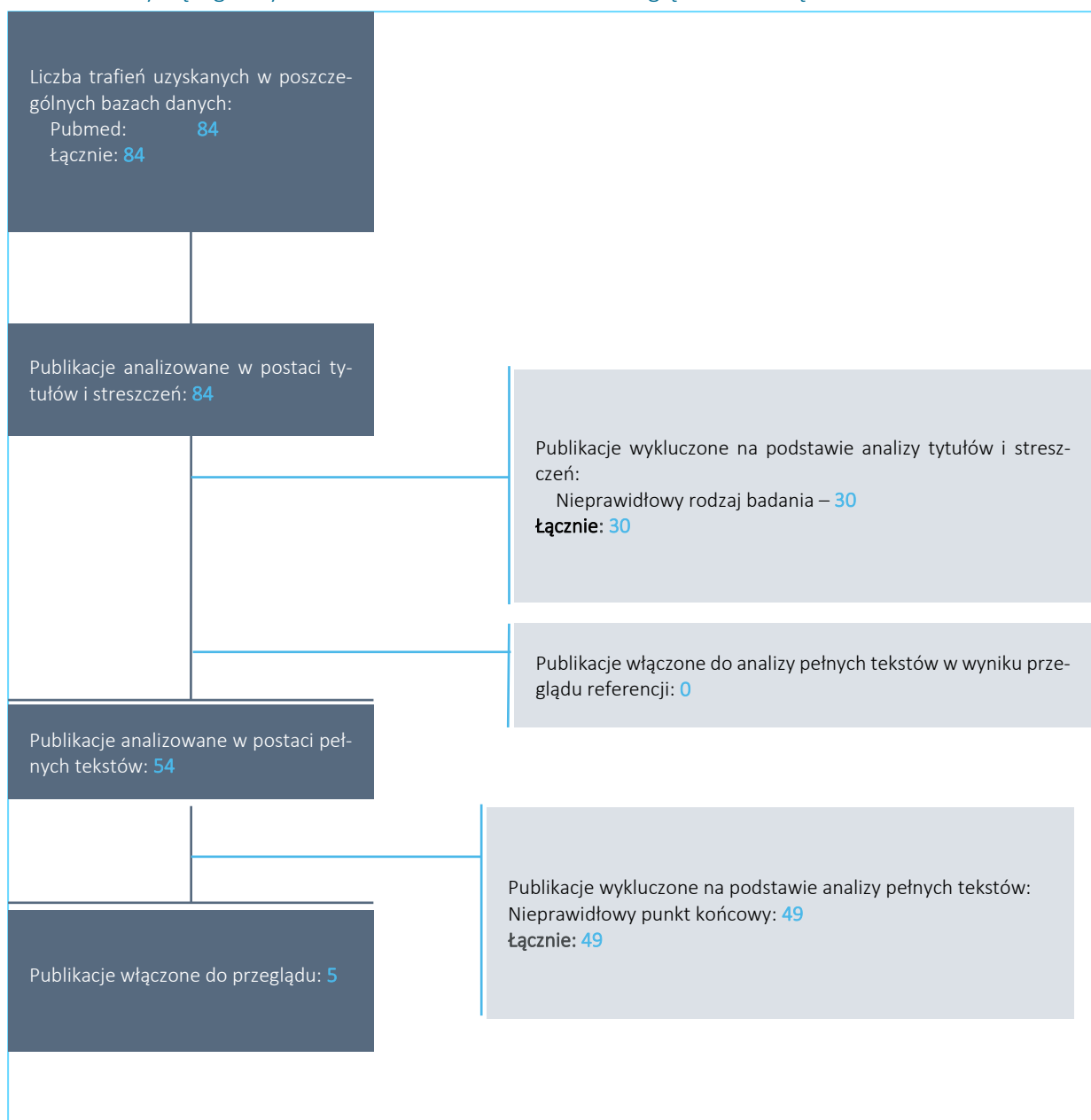
Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	"heart failure"	276 282
#2	"utility scores"[tiab] OR "utility values"[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab] OR "time trade off"[tiab] OR "tto"[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "sg"[tiab]	38 507
#3	„Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire" OR KCCQ	1 155
#4	#1 AND #2 AND #3	84

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

W wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **84 wyniki**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 54 publikacji. Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

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



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Ostatecznie do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w HF włączono pięć badań, których wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na wyjściową ocenę KCCQ w HF

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metodyka	Podane wartości użyteczności
<i>McEwan 2020</i>	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 $\leq 40\%$ (HFrEF)	EQ-5D-5L/ EQ-5D-3L	KCCQ-TSS Q1: 0-57: 0,600 KCCQ-TSS Q2: 58-76: 0,705 KCCQ-TSS Q3: 77-91: 0,773 KCCQ-TSS Q4: 92-100: 0,833
<i>McEwan 2021</i>	Badanie kosztów-efektywności dotyczące karboksymaltozy żelazowej w leczeniu chorych z niewydolnością serca z niedoborem żelaza z niedawnym epizodem ostrego HF. międzynarodowa analiza <i>AFFIRM-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 transferyny)	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
<i>Fauchier 2024</i>	Analiza kosztów-efektywności zastosowania empagliflozyna+SoC vs SoC w leczenie HFpEF w warunkach francuskich na podstawie badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	Dorośli chorzy z HFpEF w populacji ITT z badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	EQ-5D-5L	KCCQ-CSS Q1: 0-55: 0,7660 KCCQ-CSS Q2: 56-74: 0,8516 KCCQ-CSS Q3: 75-88: 0,8979 KCCQ-CSS Q4: 88-100: 0,9168
<i>Miller 2023</i>	Analiza kosztów-efektywności zastosowania dapagliflozyny+SoC vs 12-mies. przerwa w leczeniu HFrEF	Dorośli pacjenci z HFrEF, w klasie NYHA II-IV, LVEF $\leq 40\%$ z badania <i>DAPA-HF</i>	EQ-5D-5L	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
<i>Senanayake 2024</i>	Wyznaczenie algorytmu mapowania użyteczności w skali KCCQ, MLHFQ i SAQ na podstawie kwestionariusza MacNew-7D	Pacjenci ze zdiagnozowaną niewydolnością serca (n = 180) oraz z anginą (n = 313)	MacNew-7D	Obserwowana: 0,7264 Model gamma: 0,7408 Model Bayesowski: 0,7264 Model liniowy: 0,7264 Random-forest: 0,7274

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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 karboksymaltozy 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 kwartylu badania *EMPEROR-Preserved* (Q1: 0 - < 55,73). 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 31. 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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

W badaniu *Fauchler 2024* przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności w oparciu o dane kliniczne z badania *EMPEROR-Preserved*, będącym badaniem rejestracyjnym dla wnioskowanej interwencji w leczeniu HFpEF. W analizie dopasowano charakterystyki pacjentów dla populacji francuskiej w celu wyliczenia wartości użyteczności wykorzystanych następnie do obliczenia lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz wartości wskaźnika ICUR. W badaniu wyróżniono stany zdrowotne związane z kwartylami KCCQ-CSS odpowiadające następującym kwartylom: 1-55 (Q1), 56-74 (Q2), 75-88 (Q3) oraz 88-100 (Q4).

Publikacja *Miller 2023* dotyczy analizy kosztów użyteczności zastosowania dapagliflozyny jako terapii dodanej do standardowej opieki zdrowotnej (SoC) w leczeniu HFrEF. W badaniu wykorzystano dane z badania *DAPA-HF*, w związku z czym przyjęte użyteczności są identyczne jak w badaniu *McEwan 2020*.

W badaniu *Senanayake 2024* podjęto próbę wyznaczenia algorytmu mapowania użyteczności zgodnych z miarami KCCQ, SAQ i MLHFQ na podstawie danych pacjentów uzyskanych z wykorzystaniem kwestionariusza MacNew-7D. Na potrzeby obliczeń włączono 180 pacjentów ze zdiagnozowaną niewydolnością serca oraz 313 pacjentów ze zdiagnozowaną anginą. Wyniki badania przedstawiają wyłącznie prognozowane użyteczności dla uśrednionej populacji pacjentów włączonych do badania, bez podziału na kwartyle KCCQ, w związku z czym nie jest możliwe wykorzystanie ich do obliczeń w niniejszej analizie.

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 współczynniku 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 HFpEF (*AE Jardiance 2022*). 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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: Kwartył 1, dla którego $\lambda_1(1) = 0$), x_i stanowi współczynnik korygujący związany z i -tą charakterystyką wyjściową kohorty (zob. Tabela 32, poniżej), natomiast c_i jest średnią wartością tej charakterystyki w kohorcie pacjentów (charakterystyki populacji omówiono w Tabeli 11, w Rozdziale 6.1).

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

Tabela 32. 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: Kwartył 2 ¹		0,070 (0,003)
KCCQ-CSS: Kwartył 3 ¹	λ_1	0,109 (0,003)
KCCQ-CSS: Kwartył 4 ¹		0,125 (0,003)
Ocena wyjściowa KCCQ-CSS: Kwartył 1 (vs. Kwartył 4) ¹		0,003 (0,004)
Ocena wyjściowa KCCQ-CSS: Kwartył 2 (vs. Kwartył 4) ¹	λ_2	0,014 (0,004)
Ocena wyjściowa KCCQ-CSS: Kwartył 3 (vs. Kwartył 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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	α_2	-0,018 (0,011)
Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej		-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 niedokrwiennych oraz wystąpienia niedociśnienia jako zmiennych objaśniających.

Wartości użyteczności stanów zdrowia obliczone na podstawie omówionego powyżej modelu oraz przyjętej charakterystyki wyjściowej pacjentów przedstawia kolejna tabela.

Tabela 33. Użyteczności stanów zdrowia – wartości na podstawie modelu regresji.

Stan zdrowia	Użyteczność
KCCQ-CSS: Kwartyl 1	0,8068
KCCQ-CSS: Kwartyl 2	0,8771
KCCQ-CSS: Kwartyl 3	0,9158
KCCQ-CSS: Kwartyl 4	0,9314

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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 34.

Tabela 34. 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 33).

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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 35. 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Tabela 36. 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 17/06/2024). Pomocniczo korzystano również z danych NFZ dotyczących kwoty refundacji leków w okresie od stycznia do kwietnia

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

2024 roku (DGL 02/07/2024). 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 związku z opublikowaniem przez AOTMiT raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT WT.543.7.2023) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 05/06/2023) w analizie uwzględniono ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 37. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.

Kategoria świadczeń	Średnia cena punktu
SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagn.)	1,64 zł
SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP	1,72 zł
SZP – katalog produktów odrębnych	1,72 zł
SZP – katalog produktów do sumowania	1,72 zł
SZP – katalog radioterapii	1,45 zł
AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)	1,67 zł
AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa (badania medycyny nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,45 zł

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

8.1 Koszty lekowe

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

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

8.1.1 Empagliflozyna (produkt leczniczy Jardiance®)

Ceny jednostkowe leku Jardiance® przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3).

W kolejnej tabeli podsumowano koszty jednostkowe opakowań leku Jardiance w zależności od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 38. Koszty jednostkowe opakowań Jardiance przyjęte w analizie.

Prezentacja	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna		Udział opakowania
	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	
Jardiance 10 mg a 28 tabl	■	■	■	■	■
Jardiance 10 mg a 30 tabl	■	■	■	■	■
Jardiance 10 mg a 14 tabl	■	■	■	■	■
Jardiance 10 mg a 60 tabl	■	■	■	■	■

W analizie przyjęto dawkowanie zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Jardiance 2024*) oraz dawkowaniem w badaniu *EMPEROR-Preserved*, tj. 10 mg (1 tabletka) leku Jardiance podawana raz dziennie. ■

■ Dodatkowo w analizie uwzględniono dopłatę płatnika publicznego u pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia, których odsetek w badaniu *EMPEROR-Preserved* wynosił 69,9%. Koszty refundacji leku Jardiance® naliczano 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	■	■

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

8.1.2 Standardowe leczenie (SoC)

W skład standardowego leczenia przewlekłej niewydolności serca wchodzi różne grupy terapeutyczne leków (zob. *APD Jardiance 2024*). Do poszczególnych grup zalicza się czasami nawet kilkanaście substancji czynnych, które jednak nie wszystkie są zarówno refundowane w Polsce, jak i wskazane do stosowania w rozważanym problemie zdrowotnym. Do selekcji substancji na potrzeby dalszych obliczeń kosztowych wykorzystano w pierwszej kolejności opis postępowania z pacjentami z niewydolnością serca przedstawiony w Internie Szczeklika (*Szczekliki 2019*). W poniższej tabeli podsumowano wymienione do stosowania w ramach farmakoterapii leki o udokumentowanej skuteczności w leczeniu przewlekłej niewydolności serca wraz z zalecaną docelową dawką dzienną.

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

Substancja	Dzienna dawka docelowa
Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi)	
Enalapryl	40 mg
Kaptopryl	150 mg
Lizynopryl	40 mg
Ramipryl	10 mg
Trandolapryl	4 mg
Beta-blokery (BB)	
Bisoprolol	10 mg
Metoprolol	200 mg
Karwedilol	100 mg
Nebivolol	10 mg
Blokery receptora angiotensynowego (ARB)	
Kandesartan	32 mg
Losartan	150 mg
Walsartan	320 mg
Antagoniści aldosteronu (MRA)	
Eplerenon	50 mg
Spirololakton	50 mg
Iwabradyna	
Iwabradyna	15 mg

Dla każdej grupy terapeutycznej zidentyfikowano przypisaną jej w ramach listy refundacji aptecznej (załącznik A1. do *MZ 17/06/2024*) grupę limitową. Na podstawie opublikowanych przez Centralę

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Narodowego Funduszu Zdrowia danych dotyczących wielkości kwot refundacji w okresie od stycznia do kwietnia 2024 (*DGL 02/07/2024*) 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.

Tabela 41. Miesięczny koszt farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca (*DGL 02/07/2024*, *MZ 17/06/2024*).

Kategoria leków	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców	Dopłata pacjenta
ACEi	10,22 zł	25,25 zł	15,03 zł
BB	27,47 zł	67,00 zł	39,53 zł
ARB	33,99 zł	61,47 zł	27,48 zł
MRA	9,09 zł	15,25 zł	6,16 zł
Iwabradyna	109,78 zł	130,46 zł	20,68 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 11). 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 17/06/2024*). Na potrzeby analizy kosztów wyzerowano stosowanie leków z grupy ARNi, co jest zgodne z ich obecnym statusem refundacyjnym w Polsce.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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	109,62 zł	150,74 zł

Całkowity miesięczny koszt optymalnej farmakoterapii wyniósł **110 zł** z perspektywy płatnika publicznego oraz **151 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 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 2023 roku (*UR NFZ 5/2024/IV*). Według danych NFZ w 2023 roku w ramach systemu opieki zdrowotnej udzielono 4 746 709 porad specjalistycznych dla 2 296 296 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 125,25 zł (*DSOZ 57/2023*).

Cykliczny koszt opieki zdrowotnej przedstawia poniższa tabela.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 43. Miesięczny koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia cHF (DSOZ 57/2023).

Zasób opieki zdrowotnej	Przypisane świadczenie	Wartość punktowa	Koszt jednostkowy*	Miesięczne zapotrzebowanie	Koszt cykliczny
Wizyta lekarska	Wizyta w ramach POZ	0	0,00 zł	1,00	0,00 zł
Wizyta u lekarza specjalisty	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu	75	125,25 zł	0,16	20,04 zł
Całkowity koszt diagnostyki i monitorowania leczenia					20,04 zł

*po uwzględnieniu wyceny punktu rozliczeniowego (zob. Tabela 37, str. 90)

Średni cykliczny koszt diagnostyki i monitorowania oszacowano na 20 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.

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 2022 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 37/2024). Poniższa tabela przedstawia przeprowadzone obliczenia.

Tabela 44. Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca (*statystyki.nfz.gov.pl*, DSOZ 37/2024).

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Liczba hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 I.50	Udział	Średni koszt hospitalizacji
E53G Niewydolność krążenia	186 953	185 943	99,5%	8 007,34
E52 Zaawansowana niewydolność krążenia	32 191	30 422	94,5%	12 241,98
Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca				8 602,75 zł

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Średni koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca oszacowano na 8 602,75 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 125,25 zł (*DSOZ 57/2023*). 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 przypisaną do kodu ICD-10 danego zdarzenia. (zob. Tabela 45, poniżej).

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	13 335	72%	1 829,75
Zakażenie narządów płciowych	B37	S60 Choroby zakaźne niewirusowe	20 612	0%	3 292,20
Ostra niewydolność nerek	N17	L82 Ostra niewydolność nerek	44 007	99%	6 254,37
Uraz wątroby	S36	G16 Ostre choroby wątroby	7 773	2%	4 076,07
Zmniejszenie objętości wewnętrznej czyniowej	E86	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	7 910	33%	1 934,16
Niedociśnienie	I95	E77 Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż.	17 200	1%	3 877,89
Zdarzenie hipoglikemiczne	E16	K35 Cukrzyca z powikłaniami i inne stany hipoglikemiczne	13 989	13%	2 924,02

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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
Złamanie kości	S02-S90	T07 Leczenie zachowawcze urazów	49 966	61%	3 037,19

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 wewnątrznaczyniowej 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 57/2023, 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	125,25 zł	1 829,75	0%	125,25 zł
Zakażenie narządów płciowych	125,25 zł	3 292,20	0%	125,25 zł
Ostra niewydolność nerek	125,25 zł	6 254,37	100%	10 757,52 zł
Uraz wątroby	125,25 zł	4 076,07	50%	3 568,05 zł
Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej	125,25 zł	1 934,16	0%	125,25 zł
Niedociśnienie	125,25 zł	3 877,89	0%	125,25 zł
Zdarzenie hipoglikemiczne	125,25 zł	2 924,02	50%	2 577,28 zł
Złamanie kości	125,25 zł	3 037,19	100%	5 223,97 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	83,19 zł

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Ramię modelu	Miesięczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych
SoC	88,14 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.

Tabela 48. Koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi (*statystyki.nfz.gov.pl, DSOZ 57/2023*).

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Liczba hospitalizacji zakończonych zgonem pacjenta	Udział	Średni koszt hospitalizacji
E53G Niewydolność krążenia	186 953	19 180	10,3%	8 007,34
E52 Zaawansowana niewydolność krążenia	32 191	10 452	32,5%	12 241,98
Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca				9 501,01 zł

Średni koszt zgonu pacjenta związanego ze zdarzeniami CV oszacowano na 9 501,01 zł. Koszt ten był naliczany proporcjonalnie do liczby zdarzeń w każdym cyklu modelu (zob. Rozdział 6.4.2).

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:

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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 dla populacji ITT. 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.

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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) – kohorta pacjentów 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 2024</i>
Próg opłacalności	190 380 zł/QALY	<i>Ustawa 2011</i>
Perspektywa analizy	<ul style="list-style-type: none"> Perspektywa płatnika publicznego, Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców 	<i>MZ 24/10/2023</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 pacjentów z LVEF >50% w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> (zob. Tabela 11).	Badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 12 oraz Tabeli 13.	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 14.	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 17.	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 20.	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 23.	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR- Preserved</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Zmienna w postaci tabelarycznej: Tabela 24.	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 36.	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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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	[REDAKOWANE]	
Koszt opakowania jednostkowego Jardiance®, 30 tab. a 10 mg	[REDAKOWANE]	
Koszt opakowania jednostkowego Jardiance®, 14 tab. a 10 mg	[REDAKOWANE]	Wnioskowane warunki objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)
Koszt opakowania jednostkowego Jardiance®, 60 tab. a 10 mg	[REDAKOWANE]	
Instrument dzielenia ryzyka	[REDAKOWANE]	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 17/06/2024 oraz NFZ 02/07/2027
Koszt wizyty lekarskiej w ramach monitorowania leczenia	Wizyta w ramach POZ: 0,00 zł Wizyta u specjalisty (kardiologa): 125,25 zł	DSOZ 57/2023
Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca	8 602,75 zł	statystyki.nfz.gov.pl, DSOZ 37/2024
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Zmienna w postaci tabelarycznej: Tabela 46.	Obliczenia własne na podstawie statystyki.nfz.gov.pl oraz DSOZ 57/2023
Koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi	9 501,01 zł	statystyki.nfz.gov.pl, DSOZ 57/2023

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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
2	Stopa dyskontowa: efekty	3,5%	2,8%	4,2%	+/- 20% względem wartości podstawowej
3	Śmiertelność CV: Wpływ EMPA	-0,078	-0,261	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	-0,102	-0,264	0,000	Błąd standardowy regresji
6	Cykliczny koszt SoC	150,74 zł	120,59 zł	180,89 zł	+/- 20% względem wartości podstawowej
7	Koszt hospitalizacji HF	8 602,75 zł	7 196,48 zł	9 619,96 zł	Odpowiednio najwyższy oraz najniższy koszt jednostki hospitalizacji z przypisanymi grupami JGP
8	Koszt zgonu CV	9 501,01 zł	7 196,48 zł	9 619,96 zł	Odpowiednio najwyższy oraz najniższy koszt jednostki hospitalizacji z przypisanymi grupami 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	0,752	95% przedział ufności przypisanego rozkładu beta w ramach PSA

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Numer	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
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
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	
S4a	Model parametryczny dla czasu do przerwania leczenia	Model uogólniony gamma	Model Weibulla	Alternatywne modele wykazujące się akceptowalnym dopasowaniem
S4b			Model wykładniczy	
S5	Brak uwzględnienia korekty użyteczności	Korekta użyteczności na podstawie <i>Golicki 2021</i>	Użyteczności bezpośrednio z badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	Założenie własne
S6				

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Numer	Założenie	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wartość w ramach analizy scenariuszowej	Źródło założenia
S7	Wzrost wyceny punktu rozliczeniowego	Wycena pkt rozliczeniowych wg AOTMiT WT.543.7.2023 i AOTMiT 05/06/2023	Zwiększenie wyceny punktów rozliczeniowych o 10%	w latach 2022-2023 podwyższono rok do roku wyceny punktów rozliczeniowych dla poszczególnych świadczeń (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022, AOTMiT WT.543.7.2023 i AOTMiT 05/06/2023), w związku z czym założono możliwość kolejnego wzrostu wyceny punktów rozliczeniowych
S8				
S9				
S10				
S11	Nieuwzględnienie dopłaty do leków u pacjentów w wieku 65+	Pacjenci 65+: 69,9%	Pacjenci 65+: 0%	Założenie własne

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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%).

Tabela 54. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Różnica	Zmiana [%]
Koszty refundacji dla płatnika	██████████ (bez RSS: 15 718 zł)	8 875 zł	██████████ (bez RSS: 6 844 zł)	██████████
<i>Koszt refundacji leku Jardiance®</i>	██████████ (bez RSS: 6 757 zł)	0 zł	██████████ (bez RSS: 6 757 zł)	█
<i>Koszt refundacji SoC</i>	██████████	8 875 zł	██████████	██████████
Dopłata pacjentów	██████████	3 329 zł	██████████	██████████
<i>Dopłata pacjenta do Jardiance®</i>	██████████	0 zł	██████████	-
<i>Dopłata pacjenta do SoC</i>	██████████	3 329 zł	██████████	1%
Koszty komplikacji HF	6 828 zł	7 205 zł	-377 zł	-5%
<i>Koszty hospitalizacji związanych z HF</i>	4 156 zł	4 423 zł	-268 zł	-6%
<i>Koszty zgonów CV</i>	2 673 zł	2 782 zł	-109 zł	-4%
Pozostałe koszty	8 640 zł	8 758 zł	-118 zł	-1%
<i>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych</i>	7 002 zł	7 136 zł	-134 zł	-2%
<i>Koszt diagnostyki oraz monitorowania</i>	1 638 zł	1 622 zł	16 zł	1%
Całkowity koszt (perspektywa płatnika)	██████████ (bez RSS: 31 187 zł)	24 838 zł	██████████ (bez RSS: 6 349 zł)	██████████ (bez RSS: 26%)
Całkowity koszt (perspektywa wspólna)	██████████ (bez RSS: 35 441 zł)	28 167 zł	██████████ (bez RSS: 7 274 zł)	██████████ (bez RSS: 26%)

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Równoległe do dodatkowych wydatków w kategorii kosztów lekowych, obserwowany jest istotny 5% spadek wydatków płatnika związanych z komplikacjami HF (hospitalizacjami bądź zgonami pacjentów). Z perspektywy płatnika publicznego redukcja kosztów w tej kategorii o około 377 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	0,64	0,67	-0,03	-5%
Zgony wynikające ze zdarzeń CV	0,99	0,99	0,00	0%
Wystąpienie zdarzeń niepożądanych	0,39	0,41	-0,01	-3%
Liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat przeżycia				
Hospitalizacje związane z HF	7,14	7,61	-0,46	-6%
Zgony (niezależnie od przyczyny)	11,02	11,15	-0,13	-1%
Zgony wynikające ze zdarzeń CV	4,40	4,59	-0,19	-4%
Wystąpienie zdarzeń niepożądanych	6,62	6,56	0,06	1%
Lata życia (LY, niezdyskontowane)				
Łącznie	7,34	7,26	0,07	1%
W stanie KCCQ-CSS 1 kwartył	1,44	1,52	-0,08	-5%
W stanie KCCQ-CSS 2 kwartył	1,68	1,74	-0,07	-4%
W stanie KCCQ-CSS 3 kwartył	1,76	1,71	0,06	3%
W stanie KCCQ-CSS 4 kwartył	2,46	2,29	0,16	7%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Różnica	Zmiana [%]
Lata życia skorygowane o jakość (QALY, zdyskontowane)				
Łącznie	5,91	5,83	0,083	1%
W stanie KCCQ-CSS 1 kwartył	1,07	1,13	-0,059	-5%
W stanie KCCQ-CSS 2 kwartył	1,36	1,41	-0,053	-4%
W stanie KCCQ-CSS 3 kwartył	1,49	1,44	0,047	3%
W stanie KCCQ-CSS 4 kwartył	2,11	1,97	0,141	7%
Stracone przez hospitalizacje związane z HF	-0,119	-0,127	0,007	-6%
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 6% z poziomu 7,6 zdarzeń/100 pacjento-lat do poziomu 7,1 zdarzeń/100 pacjento-lat.

W zakresie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), po uwzględnieniu dyskontowania oczekuje się wzrostu w zakresie około 0,083 QALY (1%) z 5,83 QALY w ramieniu SoC do 5,91 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	6 757 zł		6 757 zł
Koszt leczenia standardowego	8 961 zł	8 875 zł	87 zł
Pozostałe kategorie kosztowe	15 469 zł	15 964 zł	-495 zł

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty z RSS	██████████		██████████
Całkowite koszty bez RSS	31 187 zł	24 838 zł	6 349 zł
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	7,34	7,26	0,07
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	5,91	5,83	0,08
ICER [zł/LYG] (bez RSS)		██████████ (85 057 zł/LYG)	
ICUR [zł/QALY] (bez RSS)		██████████ (76 735 zł/QALY)	

Główny wynik analizy kosztów użyteczności, czyli wartość wskaźnika ICUR oszacowano z perspektywy płatnika publicznego na ██████████ w wariantcie uwzględniającym zaproponowany instrument dzielenia ryzyka. Wartość ta znajduje się znacznie poniżej ustawowego progu opłacalności kosztowej dla technologii lekowych w Polsce, równego 190 380 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 diuretykach za właściwe wykorzystanie środków NFZ.

Na wspomnianą wartość wskaźnika ICUR złożyły się koszty inkrementalne w wysokości ██████████ (równoważne wzrostowi aktualnych wydatków płatnika o ██████████) oraz inkrementalne efekty zdrowotne w postaci 0,083 QALY (wzrost o 1% względem obecnego standardu leczenia).

W przypadku braku uwzględnienia RSS wartość wskaźnika ICUR wzrasta do 76 735 zł/QALY, co wynika ze wzrostu wydatków inkrementalnych do poziomu 6,3 tys. zł. Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka pozwala więc obniżyć koszty ponoszone przez NFZ o 2,25 tys. zł, bądź równoważnie 39%.

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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Koszt refundacji Jardiance® z RSS	■	0 zł	■
Koszt refundacji Jardiance® bez RSS	7 649 zł		7 649 zł
Dopłata pacjentów do Jardiance®	■	0 zł	■
Koszt leczenia standardowego	■	12 204 zł	■
Dopłata pacjentów do SoC	■	3 329 zł	■
Pozostałe kategorie kosztowe	15 469 zł	15 964 zł	-495 zł
Całkowite koszty z RSS	■	28 167 zł	■
Całkowite koszty bez RSS	35 441 zł		7 274 zł
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	7,34	7,26	0,07
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	5,91	5,83	0,08
ICER [zł/LYG] (bez RSS)		■ (97 449 zł/LYG)	
ICUR [zł/QALY] (bez RSS)		■ (87 915 zł/QALY)	

Z perspektywy wspólnej wartość wskaźnika ICUR oszacowano na ■ w wariacie uwzględniającym RSS dla leku Jardiance®. Wartość ta znajduje się znacznie poniżej ustawowego progu opłacalności kosztowej dla technologii lekowych w Polsce, równego 190 380 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 87 915 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 24/10/2023), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Jardiance®, przy których (w przypadku analizy kosztów-żyteczności) koszt uzyskania

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

dotatkowego 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* (190 380 zł/QALY).

Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 58.

Tabela 58. Wyniki analizy progowej – ceny zbytu netto.

Wariant	PPP (wariant z RSS)	PPP (wariant bez RSS)	PPP+P (wariant z RSS)	PPP+P (wariant bez RSS)
Jardiance 28 tab x 10 mg	██████	383,59 zł	██████	301,51 zł
Jardiance 30 tab x 10 mg	██████	410,99 zł	██████	323,05 zł
Jardiance 14 tab x 10 mg	██████	191,79 zł	██████	150,76 zł
Jardiance 60 tab x 10 mg	██████	821,97 zł	██████	646,10 zł

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 0.

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		ICUR	Progowa CZN za 1 tab.		Inkrementalne		ICUR	Progowa CZN za 1 tab.					
Koszty (z RSS)	Koszty (bez RSS)	QALY		Z RSS	Bez RSS	Koszty (z RSS)	Koszty (bez RSS)		QALY	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	
P	■	6 349 zł	0,083	■	76 735 zł	■	13,70 zł	■	6 349 zł	0,083	■	76 735 zł	■	13,70 zł
1	■	6 513 zł	0,083	■	78 717 zł	■	13,32 zł	■	6 195 zł	0,083	■	74 879 zł	■	14,07 zł
2	■	6 349 zł	0,087	■	73 015 zł	■	14,50 zł	■	6 349 zł	0,079	■	80 518 zł	■	12,96 zł
3	■	6 231 zł	0,094	■	66 118 zł	■	15,95 zł	■	6 395 zł	0,075	■	85 381 zł	■	12,18 zł
4	■	7 071 zł	0,226	■	31 295 zł	■	39,41 zł	■	6 349 zł	0,083	■	76 735 zł	■	13,70 zł
5	■	6 016 zł	0,092	■	65 479 zł	■	15,77 zł	■	6 554 zł	0,077	■	84 998 zł	■	12,43 zł
6	■	6 331 zł	0,083	■	76 526 zł	■	13,72 zł	■	6 366 zł	0,083	■	76 945 zł	■	13,68 zł

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Scenariusz	Wariant minimalny							Wariant maksymalny						
	Inkrementalne		ICUR		Progowa CZN za 1 tab.			Inkrementalne		ICUR		Progowa CZN za 1 tab.		
	Koszty (z RSS)	Koszty (bez RSS)	QALY	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Koszty (z RSS)	Koszty (bez RSS)	QALY	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
P	■	6 349 zł	0,083	■	76 735 zł	■	13,70 zł	■	6 349 zł	0,083	■	76 735 zł	■	13,70 zł
7	■	6 393 zł	0,083	■	77 264 zł	■	13,66 zł	■	6 317 zł	0,083	■	76 353 zł	■	13,73 zł
8	■	6 375 zł	0,083	■	77 055 zł	■	13,67 zł	■	6 347 zł	0,083	■	76 719 zł	■	13,70 zł
9	■	6 349 zł	0,080	■	79 648 zł	■	13,13 zł	■	6 349 zł	0,086	■	73 576 zł	■	14,37 zł
10	■	6 349 zł	0,083	■	76 198 zł	■	13,81 zł	■	6 349 zł	0,082	■	77 275 zł	■	13,59 zł
11	■	6 349 zł	0,083	■	76 286 zł	■	13,79 zł	■	6 349 zł	0,082	■	77 183 zł	■	13,61 zł
12	■	6 349 zł	0,082	■	77 149 zł	■	13,62 zł	■	6 349 zł	0,083	■	76 335 zł	■	13,78 zł
13	■	6 349 zł	0,081	■	78 053 zł	■	13,43 zł	■	6 349 zł	0,084	■	75 492 zł	■	13,96 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 ■ (w wariacie maksymalnym scenariusza 5., dotyczącego wpływu empagliflozyny na częstość hospitalizacji związanych z HF).

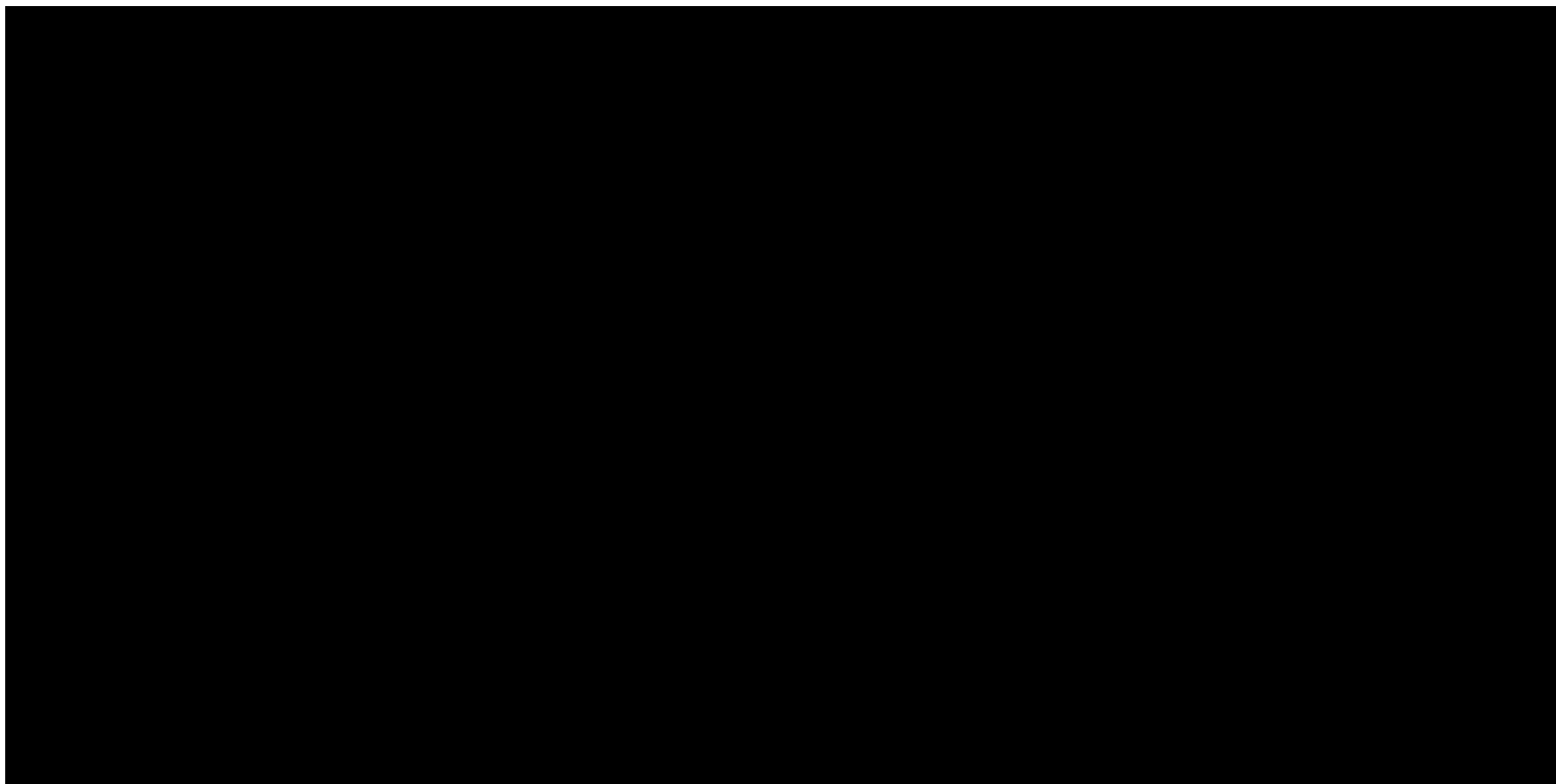
We wszystkich wariantach lek Jardiance® wykazywał się wysoką kosztową efektywnością, zarówno w wariacie z uwzględnieniem RSS, jak i bez jego uwzględnienia.

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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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



Kolejna tabela prezentuje wyniki inkrementalne analizy scenariuszowej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Scenariusz	Założenie	Inkrementalne			ICUR			Progowa CZN za 1 tab.		
		Koszty (z RSS)	Koszty (bez RSS)	QALY	Z RSS	Zmiana [%]	Bez RSS	Zmiana [%]	Z RSS	Bez RSS
P	Analiza podstawowa	■	6 349 zł	0,083	■	■	76 735 zł	-	■	13,70 zł
S1a	20 letni horyzont	■	6 341 zł	0,080	■	■	78 829 zł	2,73%	■	13,27 zł
S1b	10 letni horyzont	■	6 157 zł	0,059	■	■	104 506 zł	36,19%	■	9,47 zł
S2	Brak dyskontowania	■	7 295 zł	0,108	■	■	67 587 zł	-11,92%	■	15,95 zł
S3a	Przeżycie całkowite– Gompertz	■	5 702 zł	0,054	■	■	106 448 zł	38,72%	■	9,47 zł
S3b	Przeżycie całkowite – Log-logistyczny	■	6 449 zł	0,078	■	■	82 253 zł	7,19%	■	12,63 zł
S4a	Przerwania leczenia – Weibull	■	6 954 zł	0,090	■	■	77 431 zł	0,91%	■	13,55 zł
S4b	Przerwania leczenia – Wykładniczy	■	6 725 zł	0,087	■	■	77 323 zł	0,77%	■	13,57 zł
S5	Brak korekty użyteczności	■	6 349 zł	0,089	■	■	71 312 zł	-7,07%	■	14,89 zł
S6	■	■	6 587 zł	0,083	■	■	79 616 zł	3,75%	■	13,70 zł
S7	Wzrost wyceny punktu rozliczeniowego	■	6 299 zł	0,083	■	■	76 137 zł	-0,78%	■	13,75 zł
S8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
S9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
S10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
S11	Nieuwzględnienie dopłaty do leków u pacjentów w wieku 65+	■	4 277 zł	0,083	■	■	51 689 zł	-32,64%	■	Nie istnieje

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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 [REDACTED] (104,5 tys. zł bez uwzględnienia RSS), [REDACTED]. Równocześnie, w scenariuszu **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.
- **S3a**, dotyczącego zmiany wykorzystywanego modelu parametrycznego dopasowanego do danych dotyczących przeżycia całkowitego (z dowolnej przyczyny lub z powodów sercowo-naczyniowych). W wariantcie tym odnotowano [REDACTED] [REDACTED] (bez RSS do poziomu 106,4 tys. zł/QALY). Model Gompertza wykorzystywany w tym scenariuszu prawdopodobnie znacznie zwiększa 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.

- **S11**, dotyczącego nieuwzględnienia dopłaty do leków aptecznych u pacjentów w wieku 65+. W wariantcie tym odnotowano znaczny, [REDACTED] [REDACTED] (bez RSS do poziomu 51,7 tys. zł/QALY). Jest to skrajny wariant analizy, który nie ma zastosowania w przypadku leków znajdujących się w wykazie D1 lub D2 refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w załączniku do obwieszczenia ministra zdrowia

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

12.1 Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców

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

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 za 1 tab.	
	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	██████	7 274 zł	0,083	██████	87 915 zł	██████	10,77 zł	██████	7 274 zł	0,083	██████	87 915 zł	██████	10,77 zł
1	██████	7 462 zł	0,083	██████	90 185 zł	██████	10,50 zł	██████	7 098 zł	0,083	██████	85 786 zł	██████	11,03 zł
2	██████	7 274 zł	0,087	██████	83 652 zł	██████	11,33 zł	██████	7 274 zł	0,079	██████	92 248 zł	██████	10,25 zł
3	██████	7 164 zł	0,094	██████	76 020 zł	██████	12,36 zł	██████	7 314 zł	0,075	██████	97 656 zł	██████	9,71 zł
4	██████	8 092 zł	0,226	██████	35 815 zł	██████	28,70 zł	██████	7 274 zł	0,083	██████	87 915 zł	██████	10,77 zł
5	██████	6 941 zł	0,092	██████	75 545 zł	██████	12,21 zł	██████	7 478 zł	0,077	██████	96 994 zł	██████	9,88 zł
6	██████	7 250 zł	0,083	██████	87 626 zł	██████	10,79 zł	██████	7 298 zł	0,083	██████	88 203 zł	██████	10,75 zł
7	██████	7 318 zł	0,083	██████	88 443 zł	██████	10,74 zł	██████	7 242 zł	0,083	██████	87 532 zł	██████	10,79 zł
8	██████	7 300 zł	0,083	██████	88 234 zł	██████	10,75 zł	██████	7 272 zł	0,083	██████	87 898 zł	██████	10,77 zł
9	██████	7 274 zł	0,080	██████	91 252 zł	██████	10,37 zł	██████	7 274 zł	0,086	██████	84 294 zł	██████	11,24 zł
10	██████	7 274 zł	0,083	██████	87 299 zł	██████	10,85 zł	██████	7 274 zł	0,082	██████	88 533 zł	██████	10,69 zł
11	██████	7 274 zł	0,083	██████	87 400 zł	██████	10,83 zł	██████	7 274 zł	0,082	██████	88 428 zł	██████	10,70 zł
12	██████	7 274 zł	0,082	██████	88 388 zł	██████	10,71 zł	██████	7 274 zł	0,083	██████	87 455 zł	██████	10,83 zł
13	██████	7 274 zł	0,081	██████	89 424 zł	██████	10,58 zł	██████	7 274 zł	0,084	██████	86 490 zł	██████	10,95 zł

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

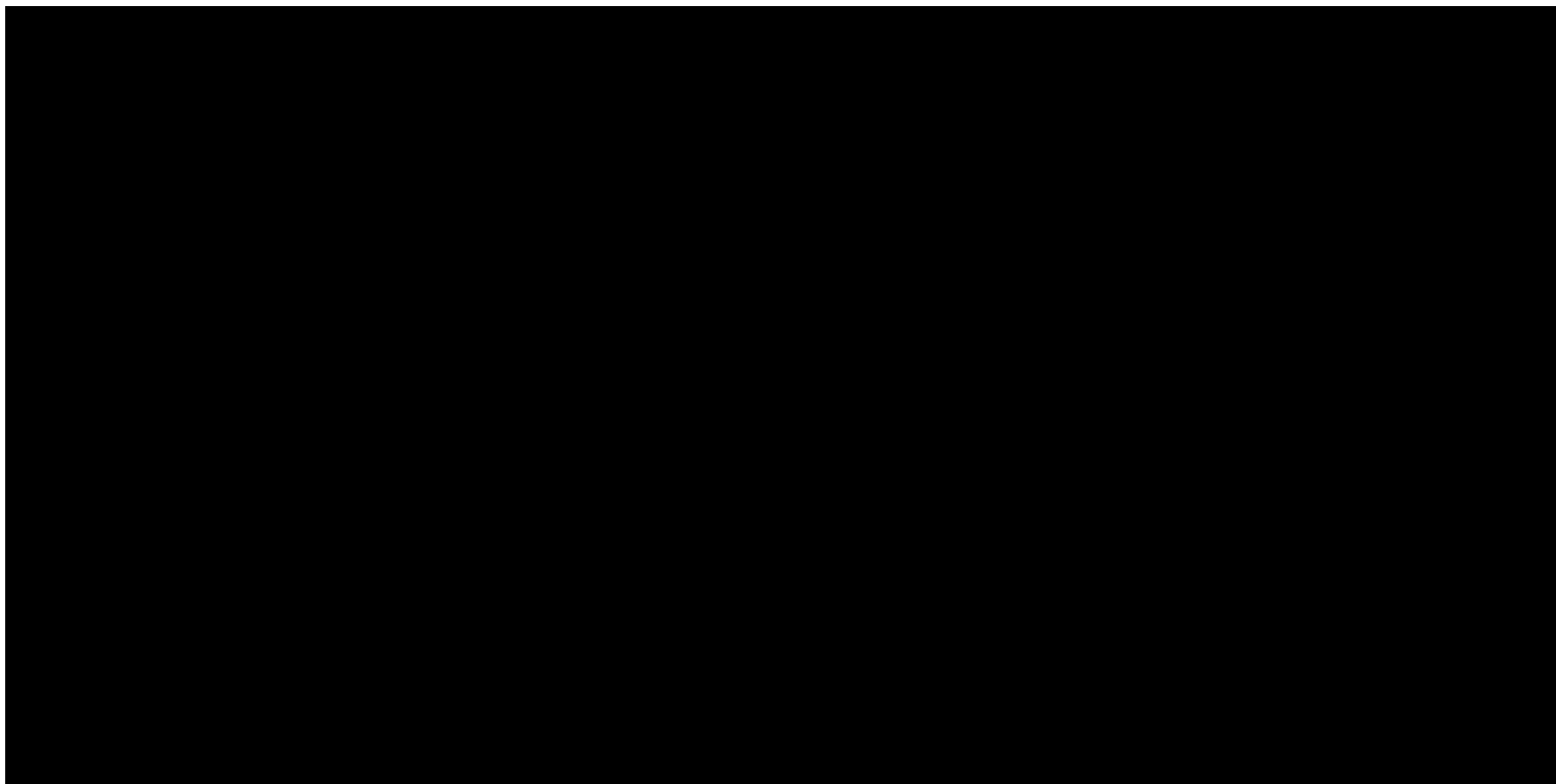
W ramach analizy kierunkowej z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta odnotowano stosunkowo niewielki rozrzut wyników. W wariancie uwzględniającym RSS wartości ICUR wahały się od [REDACTED] w wariancie 4 dotyczącym śmiertelności ogólnej do [REDACTED] w scenariuszu 5., w którym testowano wpływ empagliflozyny na częstość hospitalizacji związanych z HF.

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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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.



Kolejna tabela prezentuje wyniki inkrementalne analizy scenariuszowej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Scenariusz	Założenie	Inkrementalne			ICUR				Progowa CZN za 1 tab.	
		Koszty (z RSS)	Koszty (bez RSS)	QALY	Z RSS	Zmiana [%]	Bez RSS	Zmiana [%]	Z RSS	Bez RSS
P	Analiza podstawowa	████	7 274 zł	0,083	████	█	87 915 zł	0,0%	████	10,77 zł
S1a	20 letni horyzont	████	7 274 zł	0,080	████	████	90 315 zł	2,73%	████	10,47 zł
S1b	10 letni horyzont	████	7 274 zł	0,059	████	████	119 744 zł	36,21%	████	7,81 zł
S2	Brak dyskontowania	████	7 274 zł	0,108	████	████	77 435 zł	-11,92%	████	12,35 zł
S3a	Przeżycie całkowite– Gompertz	████	7 274 zł	0,054	████	████	122 013 zł	38,79%	████	7,66 zł
S3b	Przeżycie całkowite – Log-logistyczny	████	7 274 zł	0,078	████	████	94 221 zł	7,17%	████	10,02 zł
S4a	Przerwania leczenia – Weibull	████	7 274 zł	0,090	████	████	88 715 zł	0,91%	████	10,66 zł
S4b	Przerwania leczenia – Wykładniczy	████	7 274 zł	0,087	████	████	88 590 zł	0,77%	████	10,68 zł
S5	Brak korekty użyteczności	████	7 274 zł	0,089	████	████	81 701 zł	-7,07%	████	11,60 zł
S6	Zmiana podstawy grupy limitowej	████	7 274 zł	0,083	████	████	88 455 zł	0,62%	████	10,77 zł
S7	Wzrost wyceny punktu rozliczeniowego	████	7 274 zł	0,083	████	████	87 316 zł	-0,68%	████	10,80 zł
S8	████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
S9	████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
S10	████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
S11	Nieuwzględnienie dopłaty do leków u pacjentów w wieku 65+	████	7 274 zł	0,083	████	████	87 915 zł	0,00%	████	10,77 zł

Największą różnicę zaobserwowano w ramach scenariusza **S3a**, w którym uwzględniono zmiany wykorzystywanego modelu parametrycznego dopasowanego do danych dotyczących przeżycia całkowitego (████████████████████) do poziomu

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

122,0 tys. zł/QALY bez uwzględnienia RSS). Podobna zmiana wartości dotyczy scenariusza S1b, dotyczącego skrócenia horyzontu czasowego do 10 pierwszych lat leczenia ([REDACTED] do poziomu 119,7 tys. zł/QALY bez uwzględnienia RSS). Znaczne obniżenie wyniku inkrementalnego ([REDACTED]) uzyskano w scenariuszach [REDACTED]

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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.

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	0,08 QALY (-0,07; 0,23)	0,08 QALY	0,00 QALY	0,04%
Inkrementalne LY	0,07 LY (-0,12; 0,26)	0,07 LY	0,00 LY	0,06%
ICUR				

W zakresie inkrementalnych efektów zdrowotnych oraz kosztów odnotowano niewielkie odchylenia wartości średnich od wyników wariantu podstawowego (w zakresie < 1%), 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

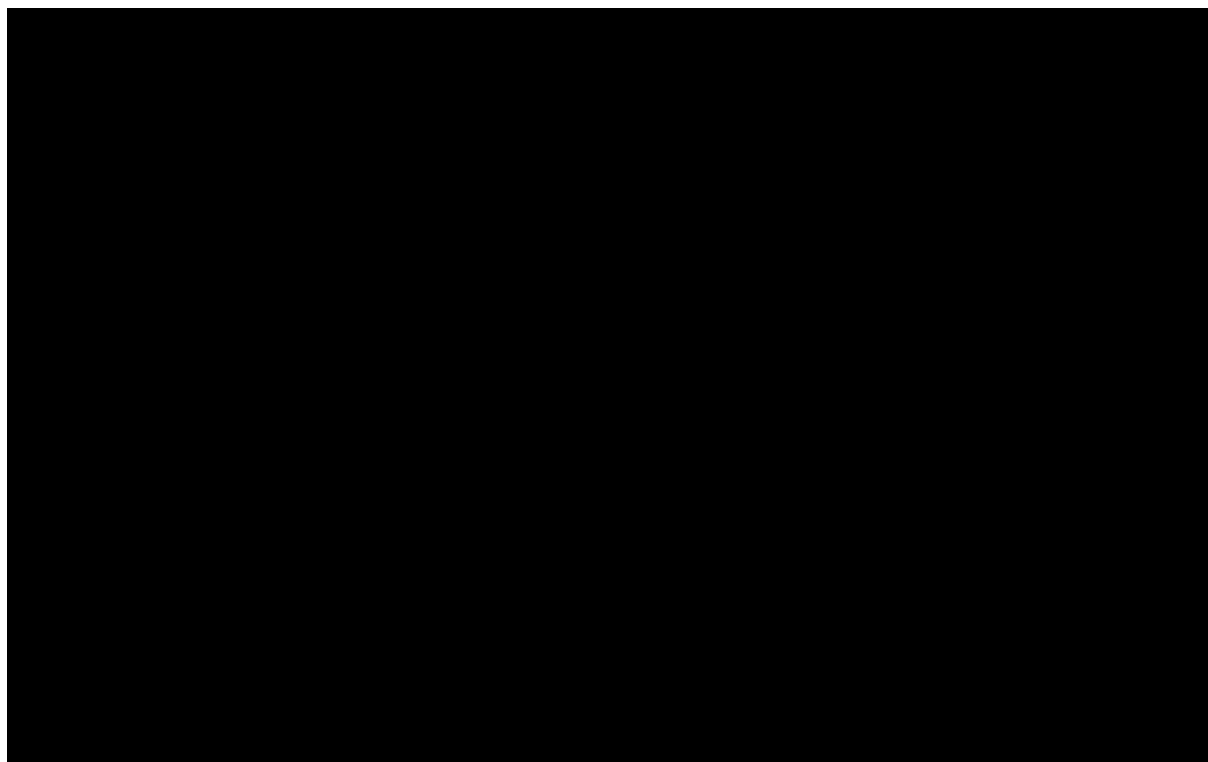
W kolejnej tabeli zaprezentowano wybrane wartości statystyczne związane z rozkładami empirycznymi inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

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

Statystyka	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty zdrowotne (mierzone w QALY)
Skośność	0,06	0,07
Kurtoza	0,22	-0,12
Rozstęp międzykwartylowy	██████████	0,105
95% przedział ufności	██████████	-0,07; 0,23
Korelacja kosztów-efektów		0,36

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 127% 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. 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*.

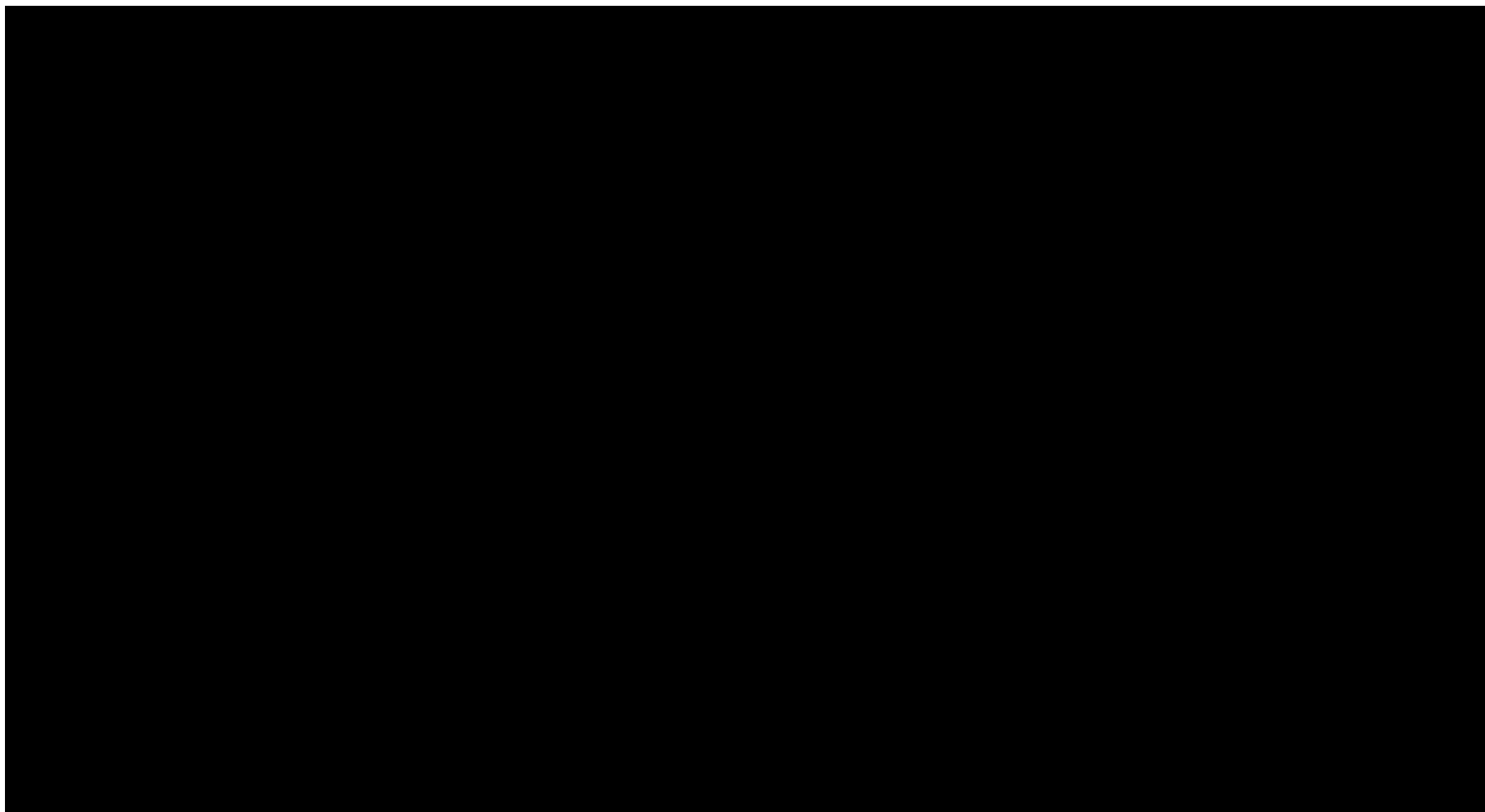
Wykres 14. Histogramy rozkładów empirycznych – perspektywa płatnika publicznego.



Zaobserwowano korelację ($r = 0,36$) 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.

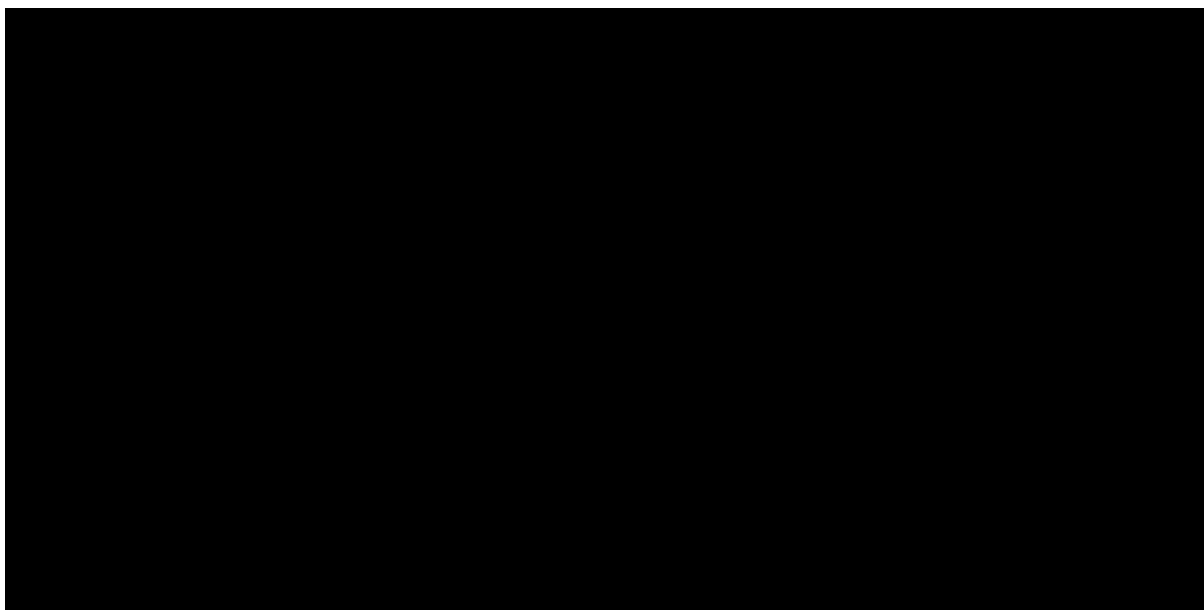


Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 [czarna klatka]. Przy gotowości do zapłaty równej ustawowej wysokości progu opłacalności (190 380 zł/QALY) refundacja empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu jest działaniem kosztowo efektywnym z [czarna klatka] 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	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
Inkrementalne QALY	0,08 QALY (-0,07; 0,23)	0,08 QALY	0,00 QALY	0,49%
Inkrementalne LY	0,08 LY (-0,12; 0,26)	0,07 LY	0,00 LY	0,61%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Kategoria	Średnia probabilistyczna	Wynik w ramach analizy podstawowej	Różnica	Zmiana [%]
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 < 1%). 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.

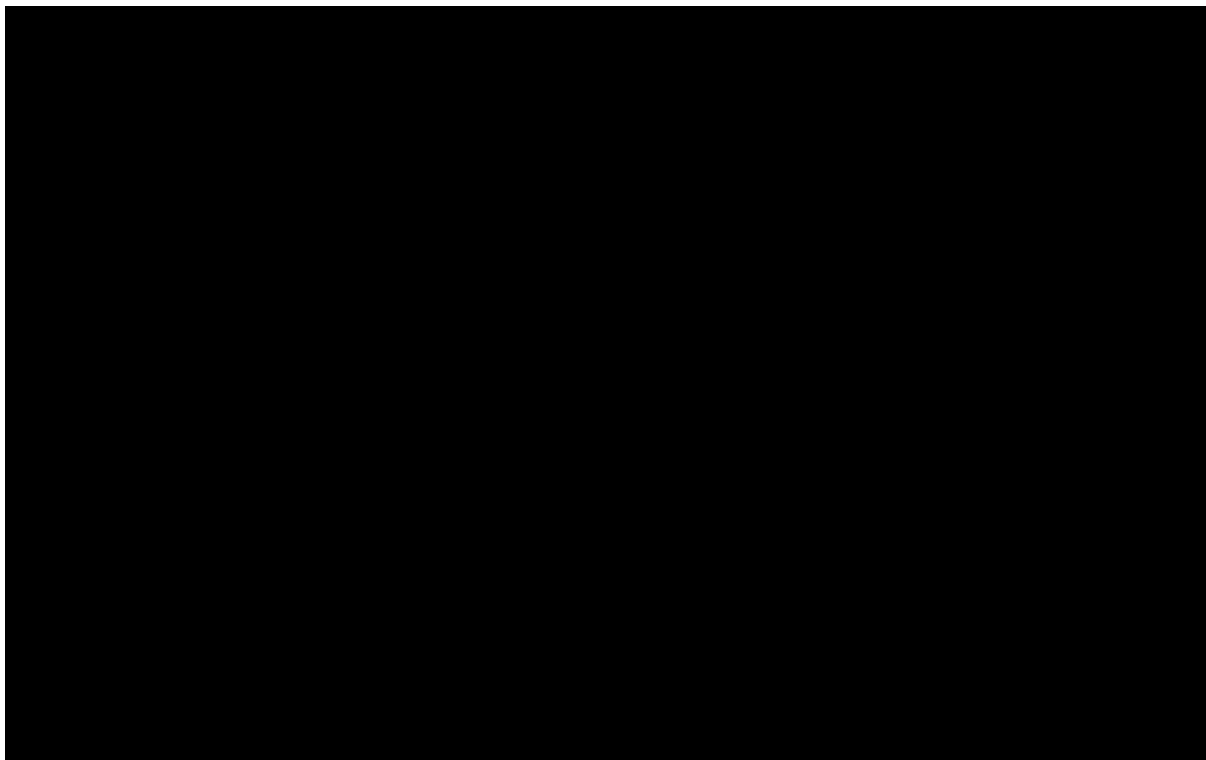
Statystyka	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty zdrowotne (mierzone w QALY)
Skośność	-0,06	0,02
Kurtoza	0,11	0,29
Rozstęp międzykwartyłowy	██████████	0,104
95% przedział ufności	██████████	-0,07; 0,23
Korelacja kosztów-efektów		0,44

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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

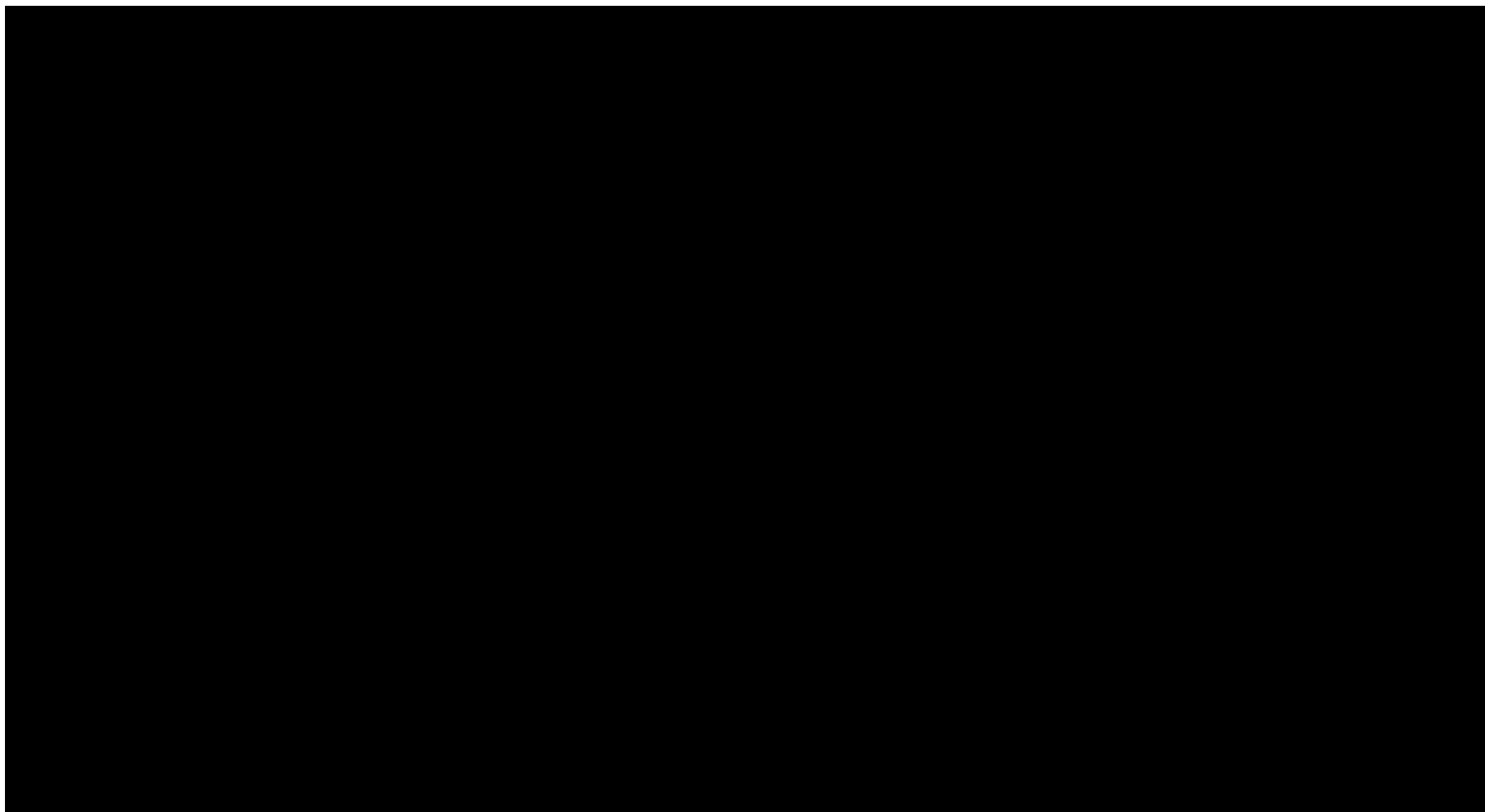
Wykres 17. Histogramy rozkładów empirycznych – perspektywa wspólna.



Również z perspektywy wspólnej odnotowano istotną korelację ($r = 0,44$) 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.

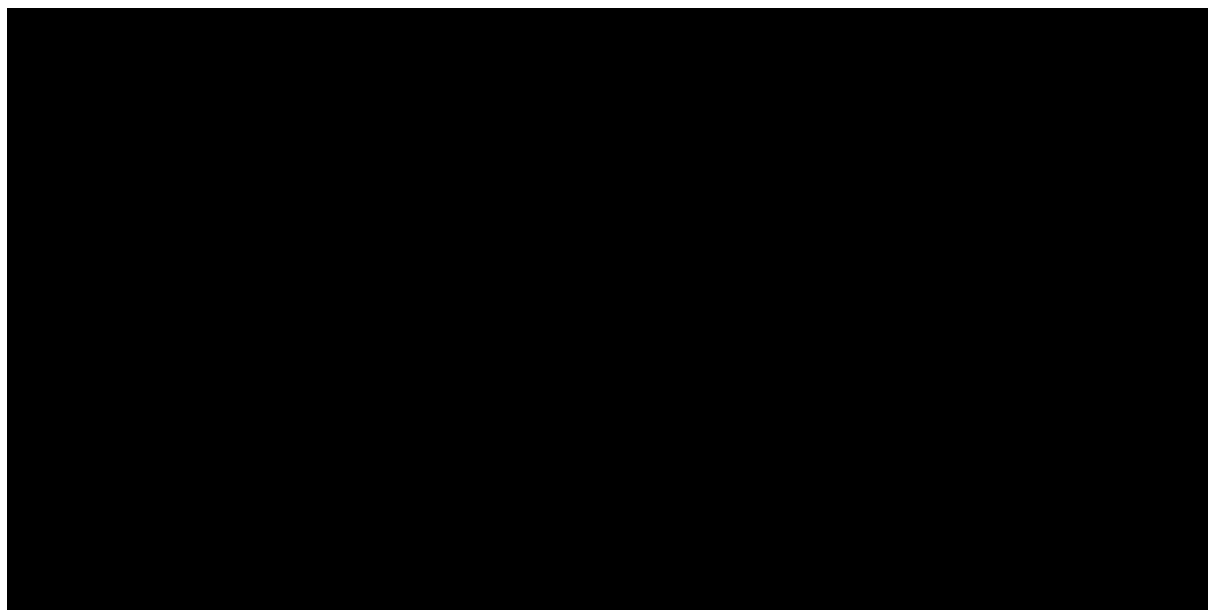


Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 [czarna kropka]. Przy gotowości do zapłaty równej ustawowej wysokości progu opłacalności (190 380 zł/QALY) refundacja empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu jest działaniem kosztowo efektywnym z [czarna kropka] prawdopodobieństwem.

14 Ograniczenia analizy

W ramach analizy ekonomicznej koniecznym było przygotowanie modelu przebiegu choroby uwzględniającego efekty leczenia empagliflozyną w horyzoncie dożywotnim, ekstrapolując tym samym wyniki badania klinicznego *EMPEROR-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 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.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) 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.

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

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

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. Wariant, w którym nie uwzględniono efektu empagliflozyny na redukcję prawdopodobieństwa zgonu z powodów CV testowano w ramach analizy wrażliwości; 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) 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 diuretykach. 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 2024*) 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 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 dożywotnim 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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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 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 (ICUR od [REDACTED]) oraz częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca ([REDACTED]).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

██████████). 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 1%, 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 17 pełnotekstowych publikacji, zawierających analizę dla populacji częściowo zgodnej z wnioskowaną – w większości badań włączano pacjentów z LVEF >40%. 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. 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 frakcją wyrzutową

16 Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują na wysoką efektywność kosztową leku Jardiance® w ramach wskazania leczenia pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) 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 diuretykach. Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej oszacowano na ██████████ (bez RSS: 76 735 zł/QALY) z perspektywy płatnika publicznego oraz na ██████████ (bez RSS: 87 915 zł/QALY) z perspektywy wspólnej. We wszystkich wariantach wartość ICUR znajdowała się znacznie poniżej wartości ustawowego progu opłacalności kosztowej (190 380 zł/QALY).

Obecne wydatki płatnika publicznego w przeliczeniu na jednego pacjenta w ramieniu SoC oszacowano na około 12,2 tys. zł w horyzoncie dożywotnim, natomiast dopłatę pacjenta do leków na około ██████████. Koszt refundacji leku Jardiance® dla płatnika oszacowano na ██████████ (7,6 tys. zł bez RSS), dopłatę

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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 0,7 lat oraz redukcja częstości hospitalizacji o 6%. Dodatkowa liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY), po uwzględnieniu dyskontowania wyników zdrowotnych, wynosi 0,08 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.

17 Załączniki

17.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

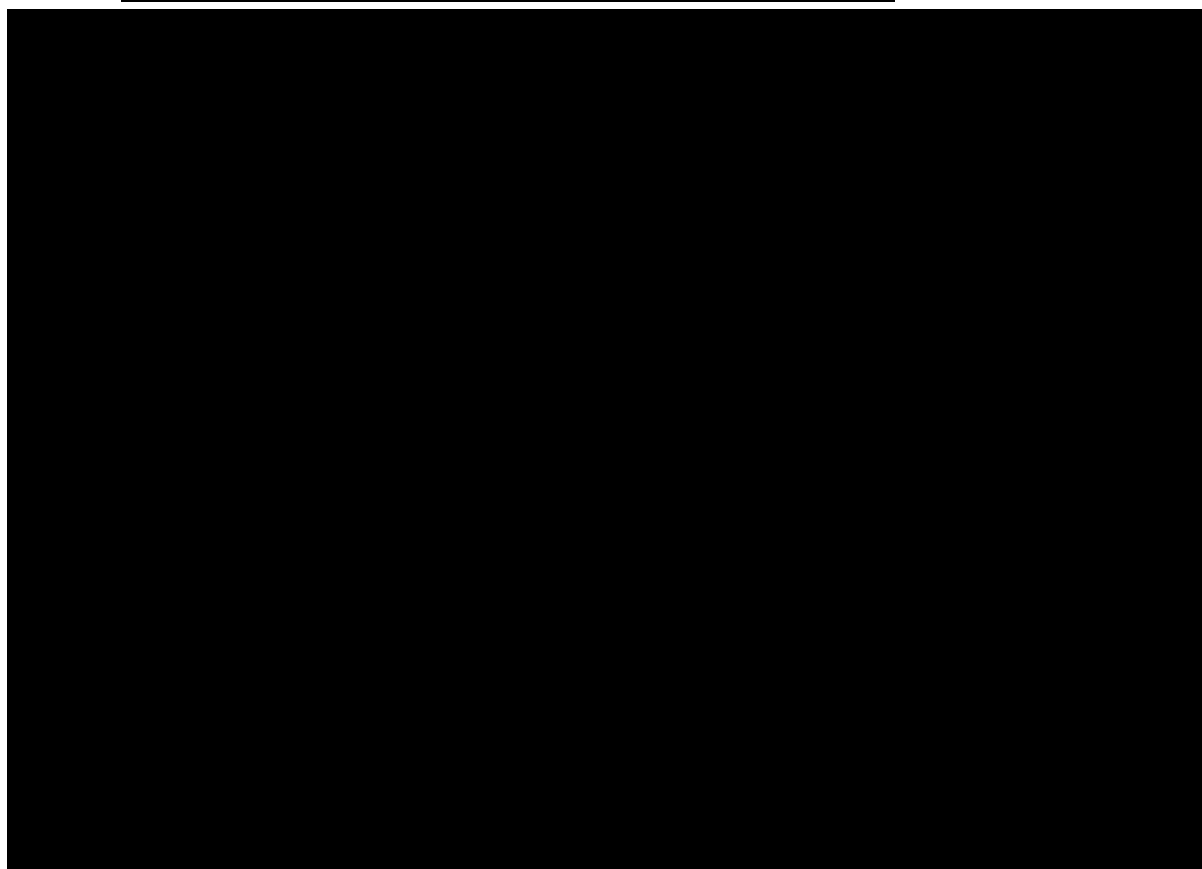
Tabela 67. Wkład autorów w opracowanie raportu.

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

17.2 Śmiertelność ogólna (niezależnie od przyczyny)

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

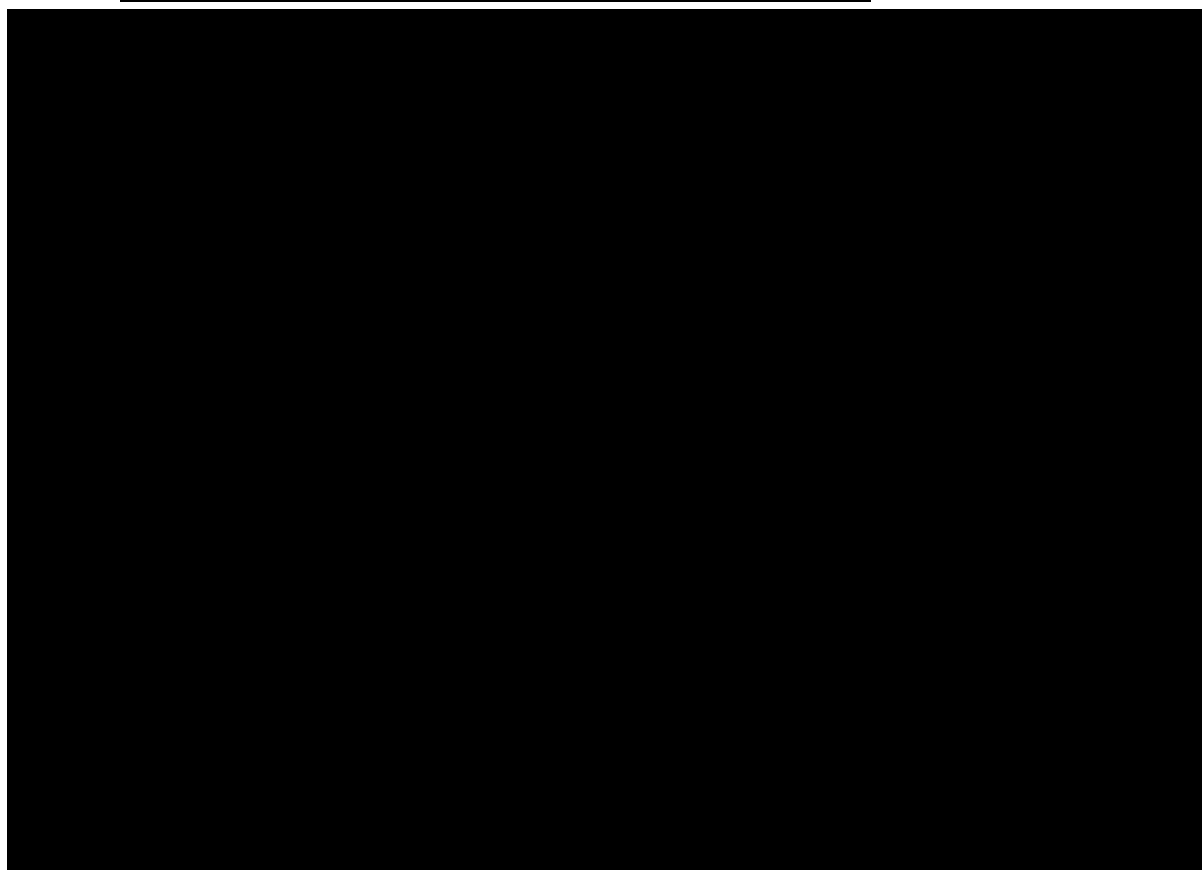
Wykres 20. Przeżycie całkowite



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

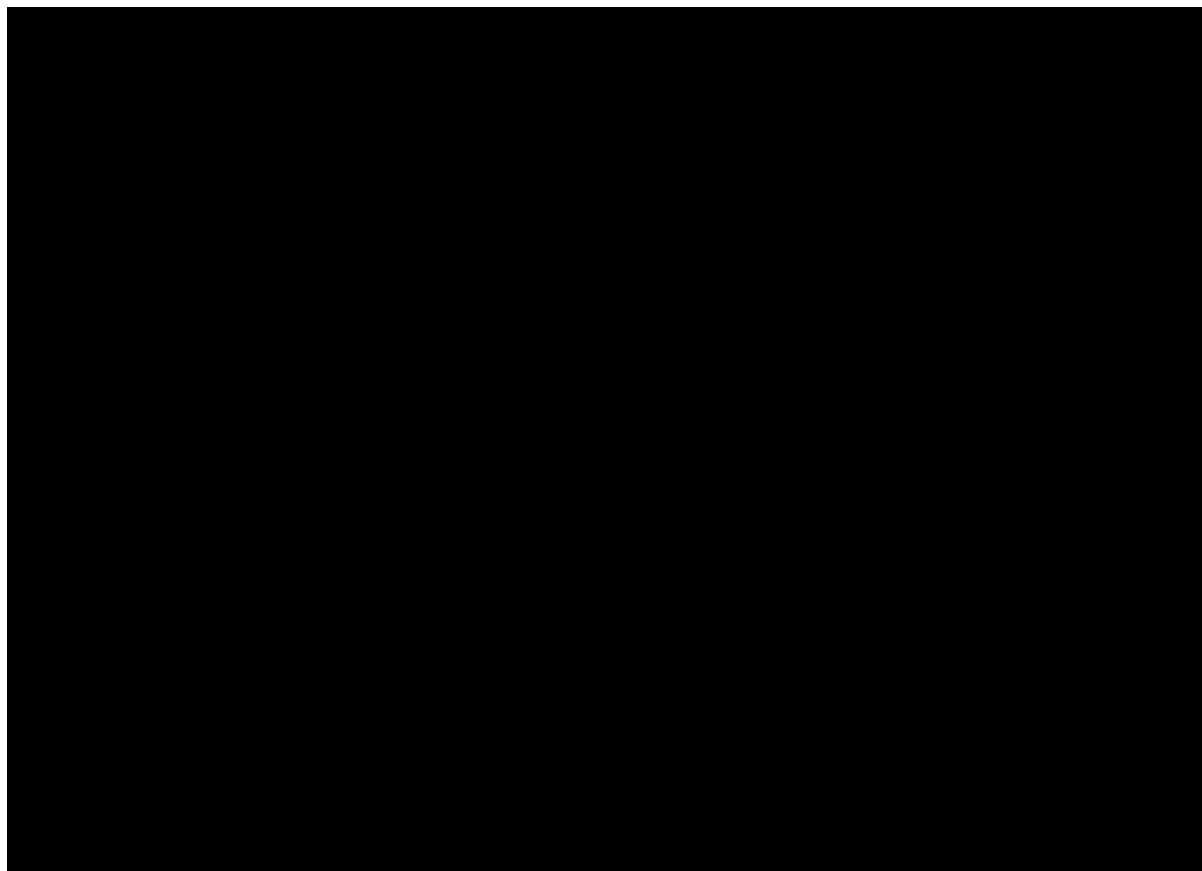
Wykres 21. Przeżycie całkowite



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

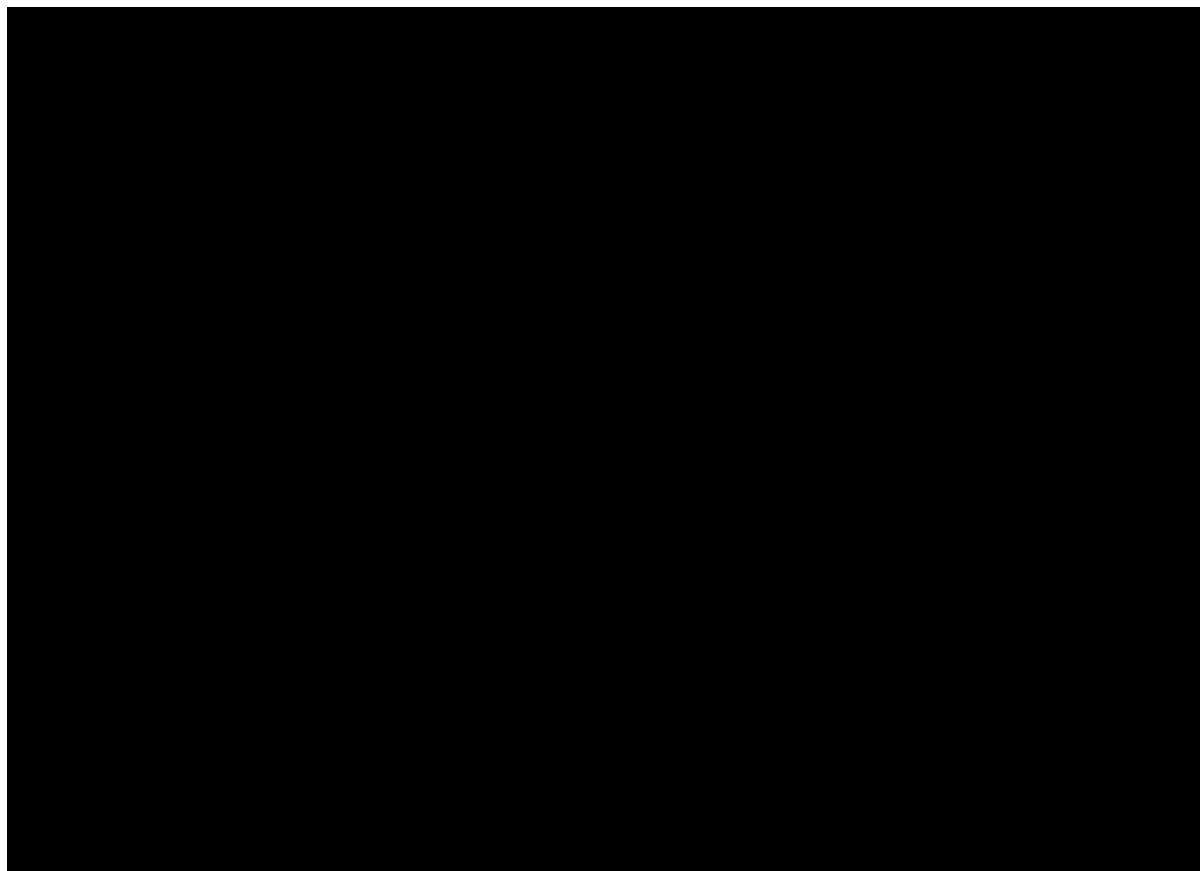
Wykres 22. Przeżycie całkowite



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 23. Przeżycie całkowite

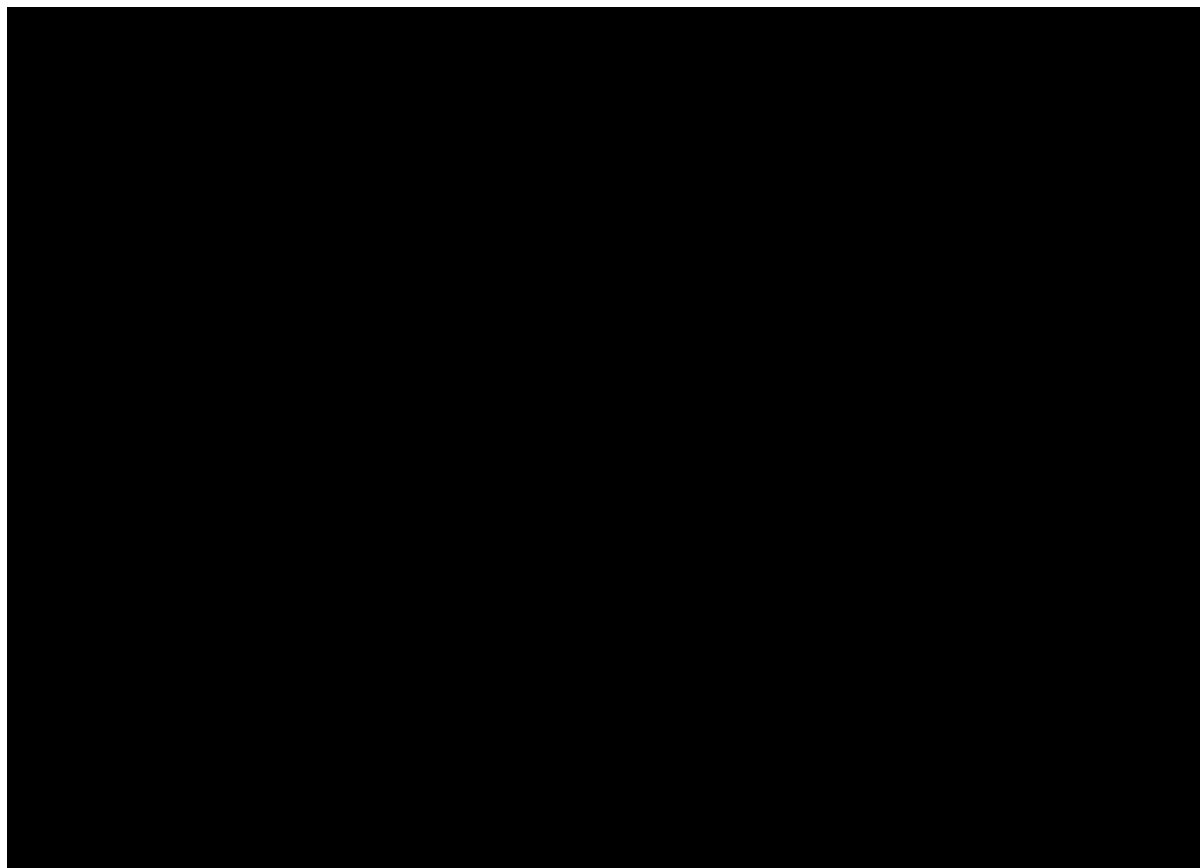


Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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*

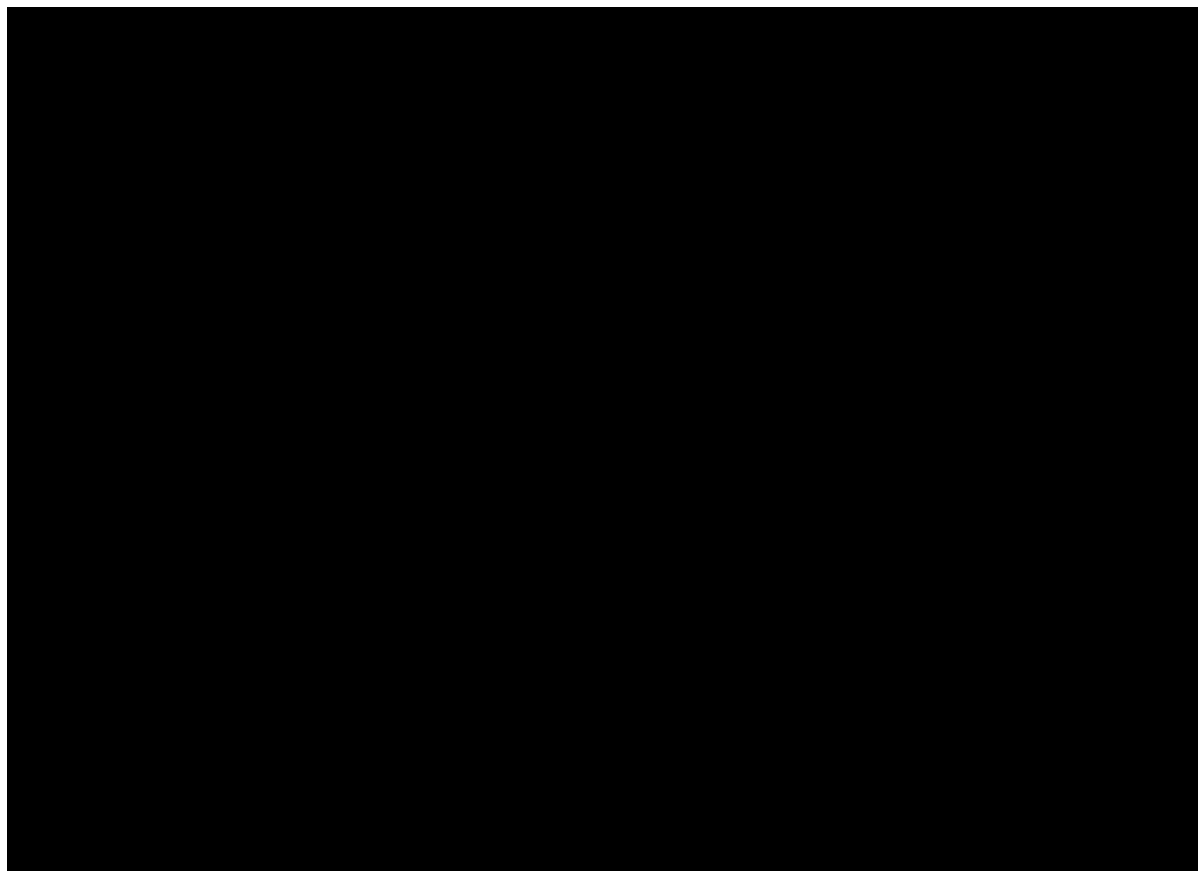
Wykres 24. Przeżycie całkowite



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

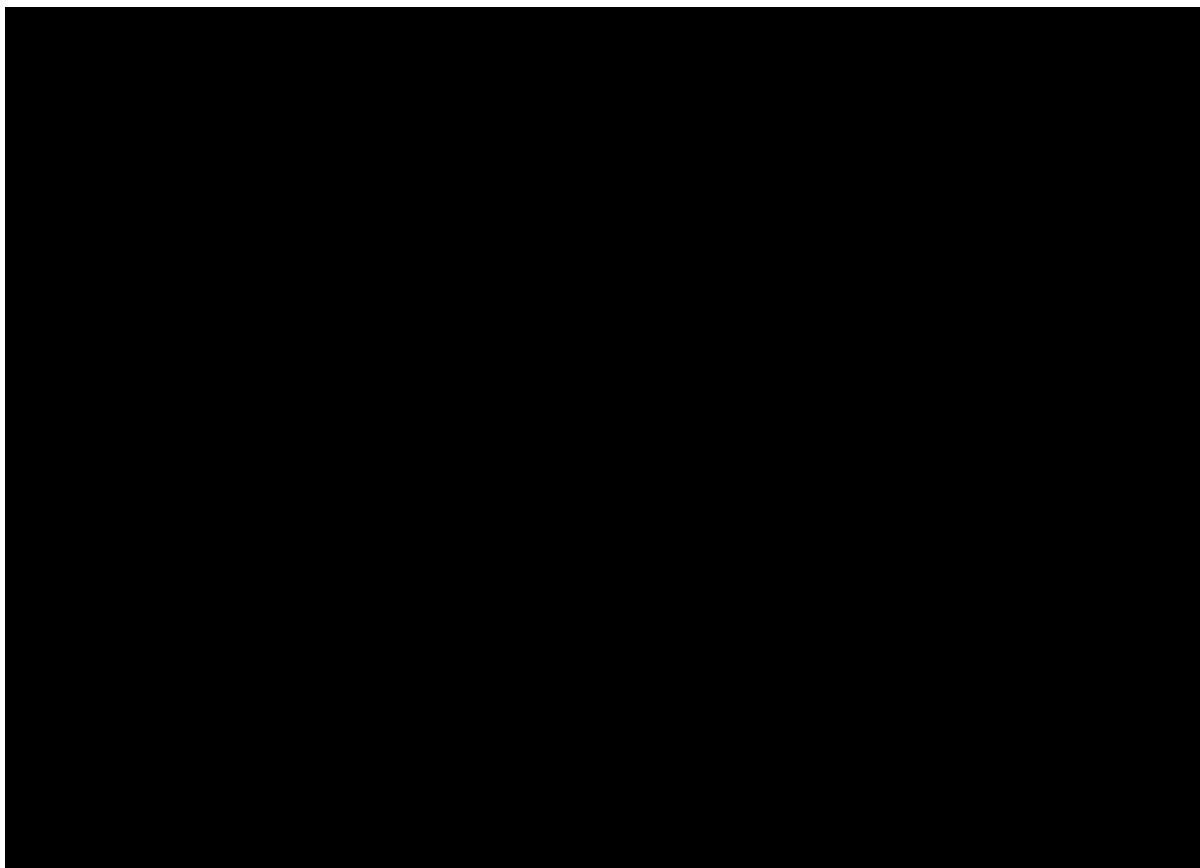
Wykres 25. Przeżycie całkowite



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

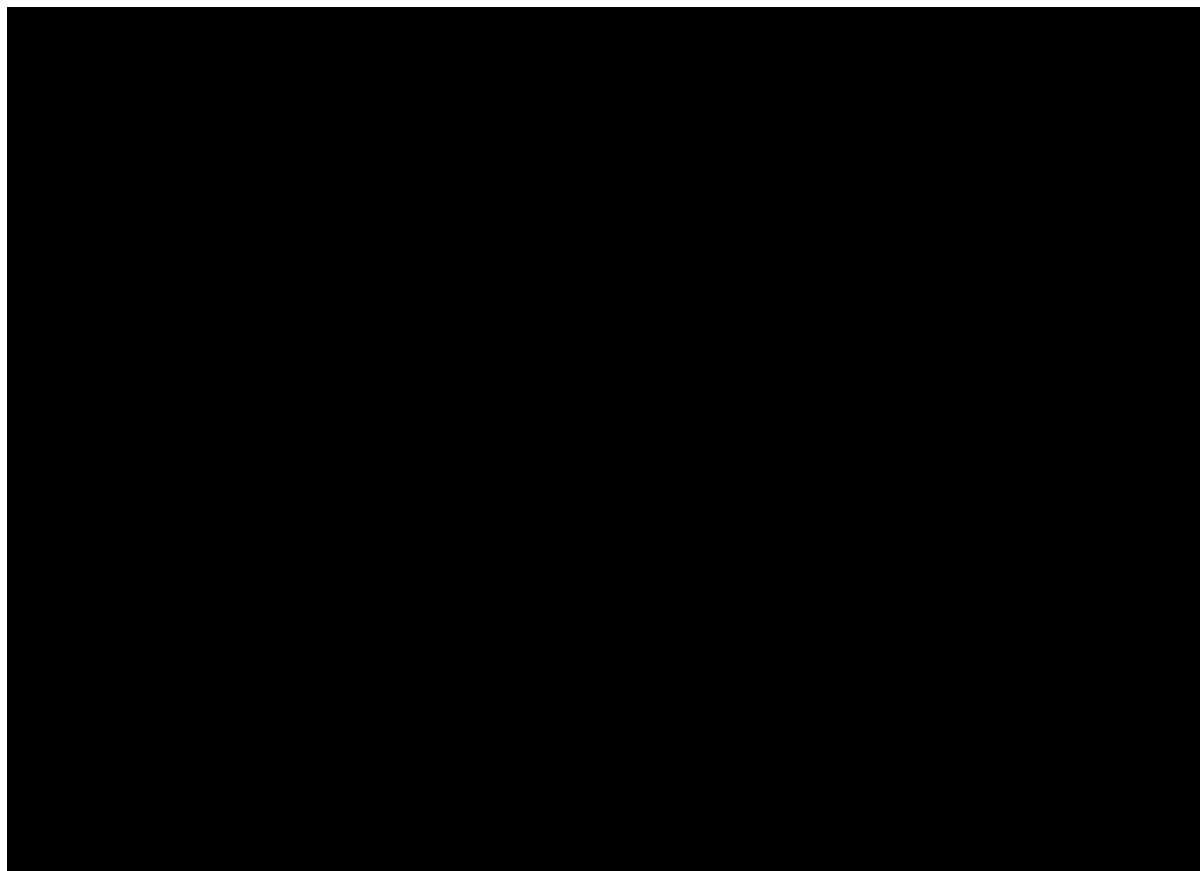
Wykres 26. Przeżycie całkowite



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 27. Przeżycie całkowite



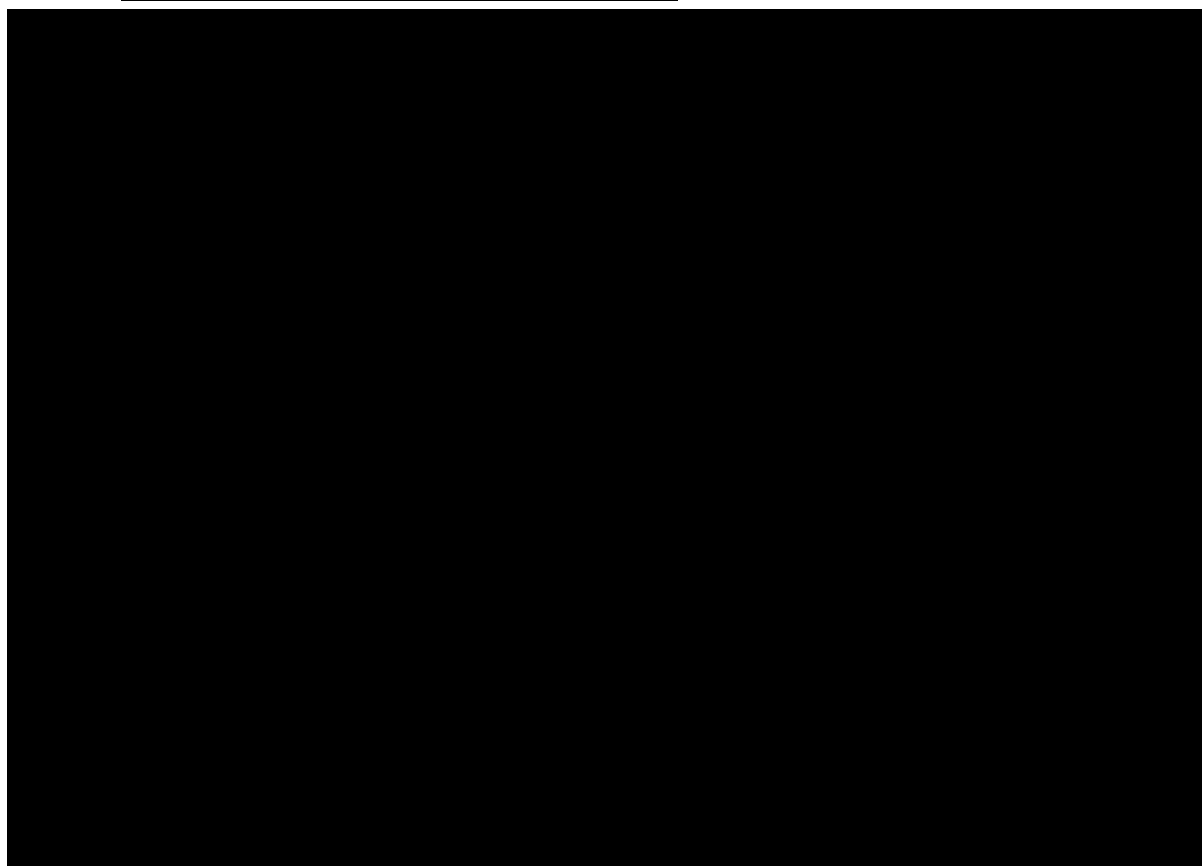
Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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*

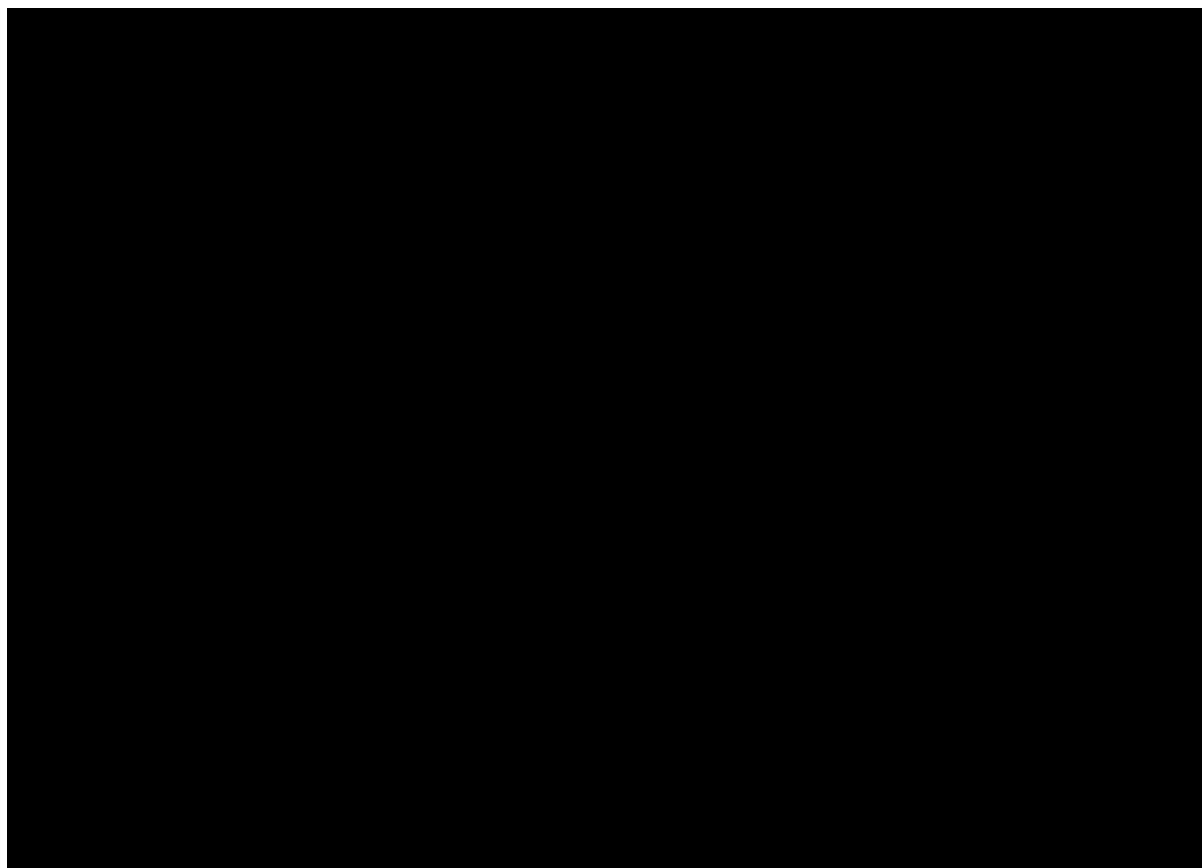
Wykres 28. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

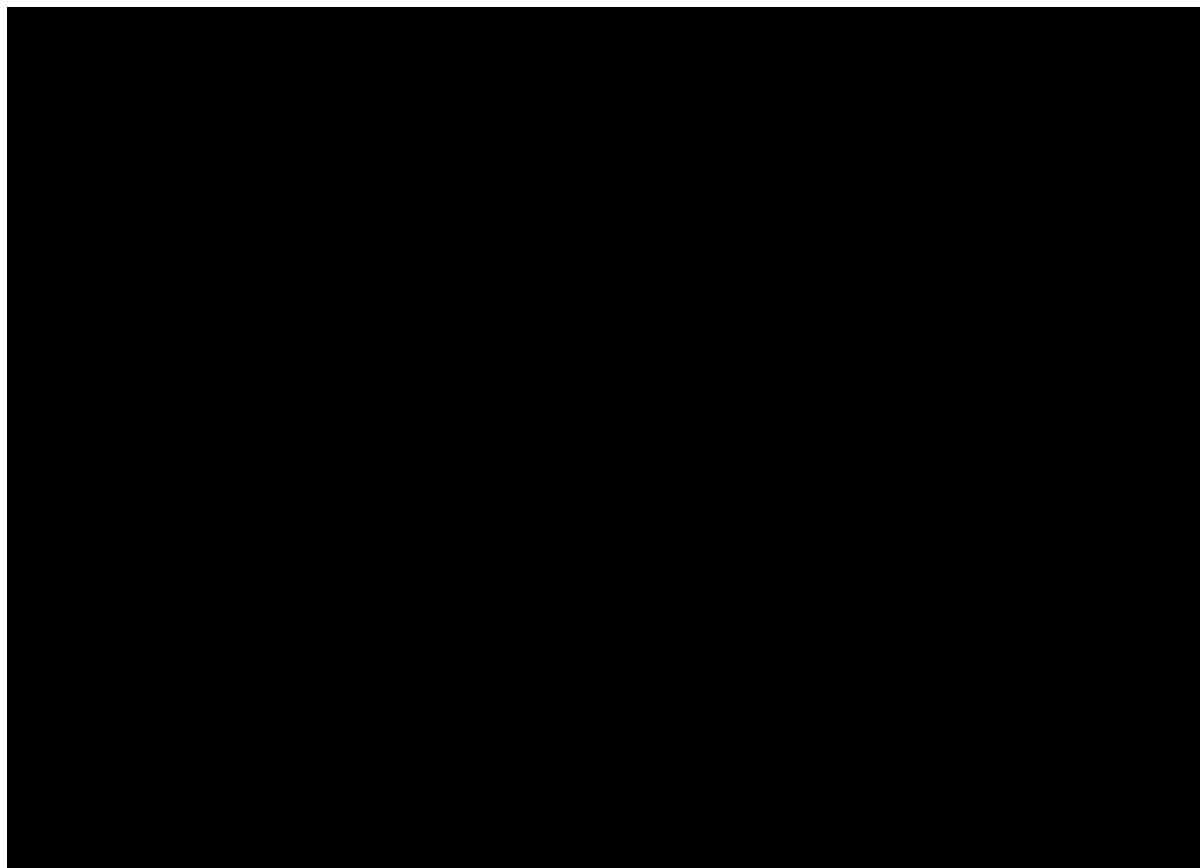
Wykres 29. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

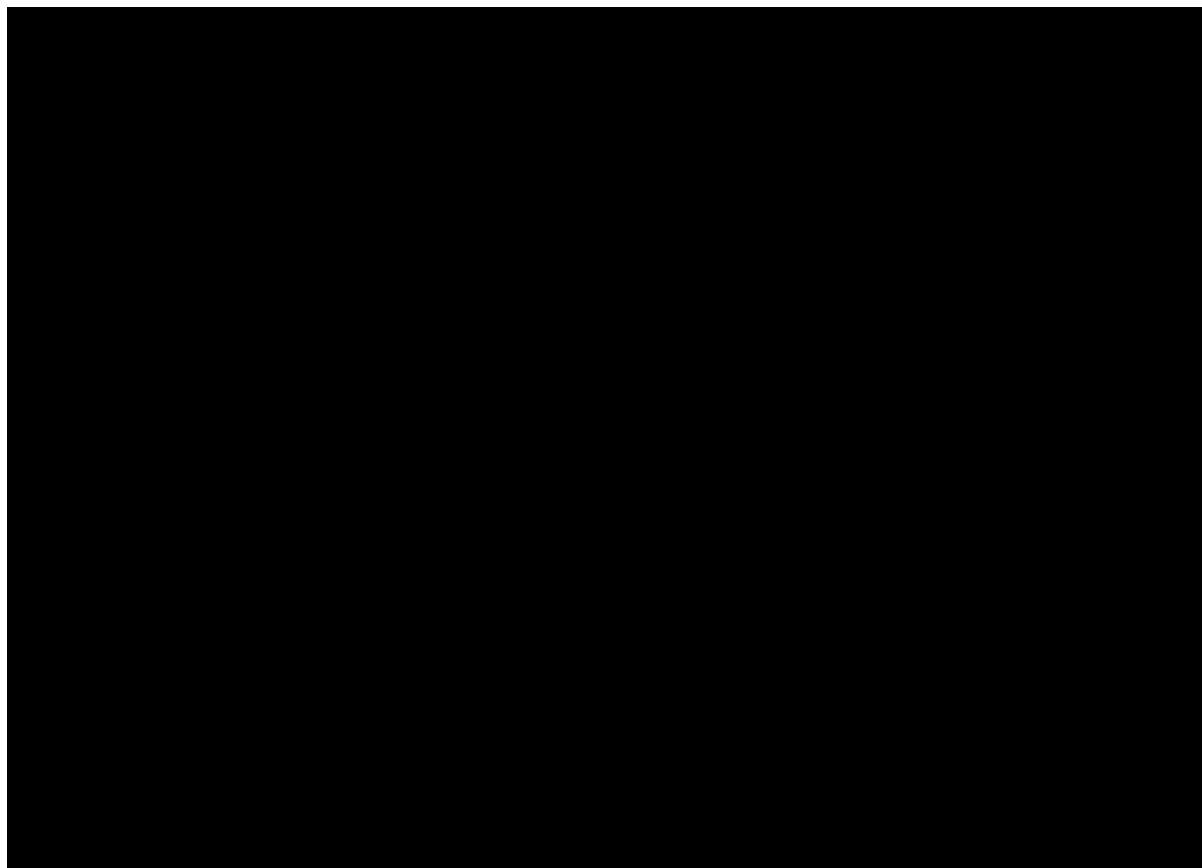
Wykres 30. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 31. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV

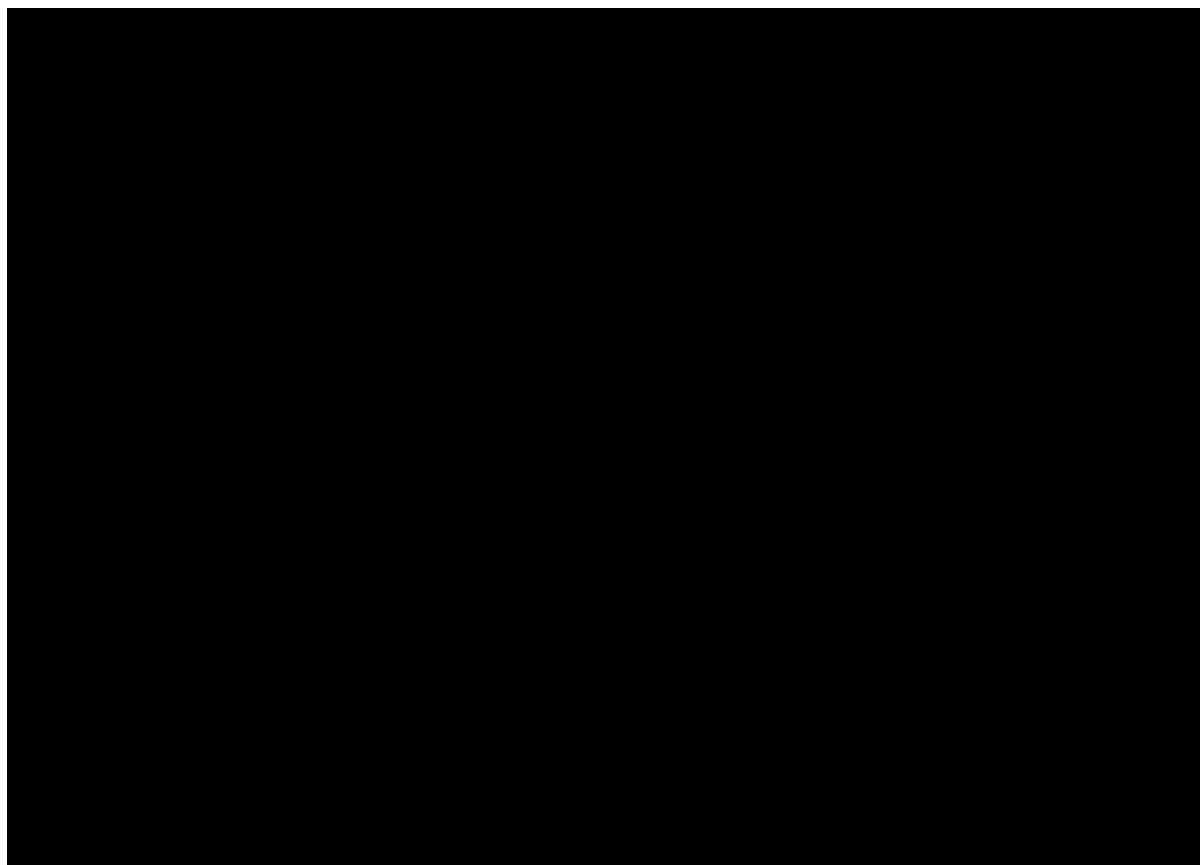


Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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*

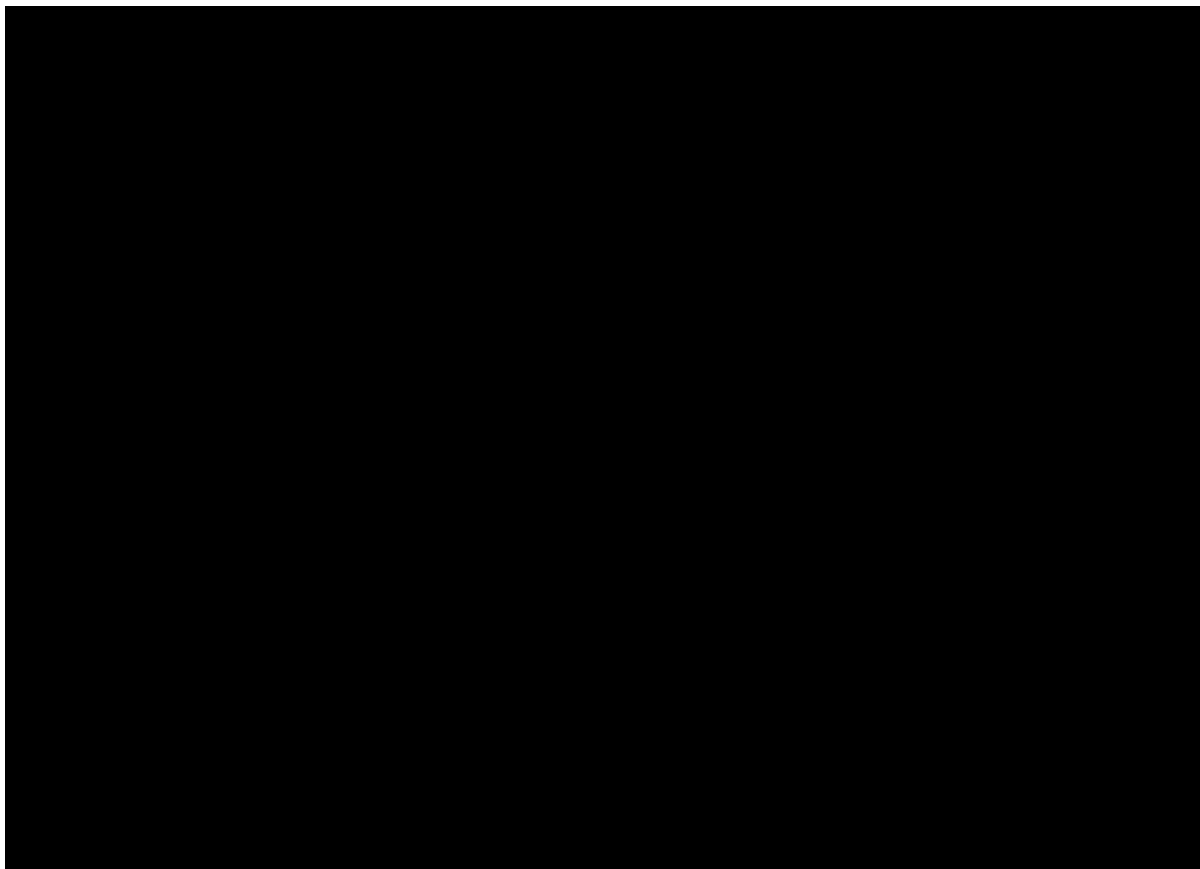
Wykres 32. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 33. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

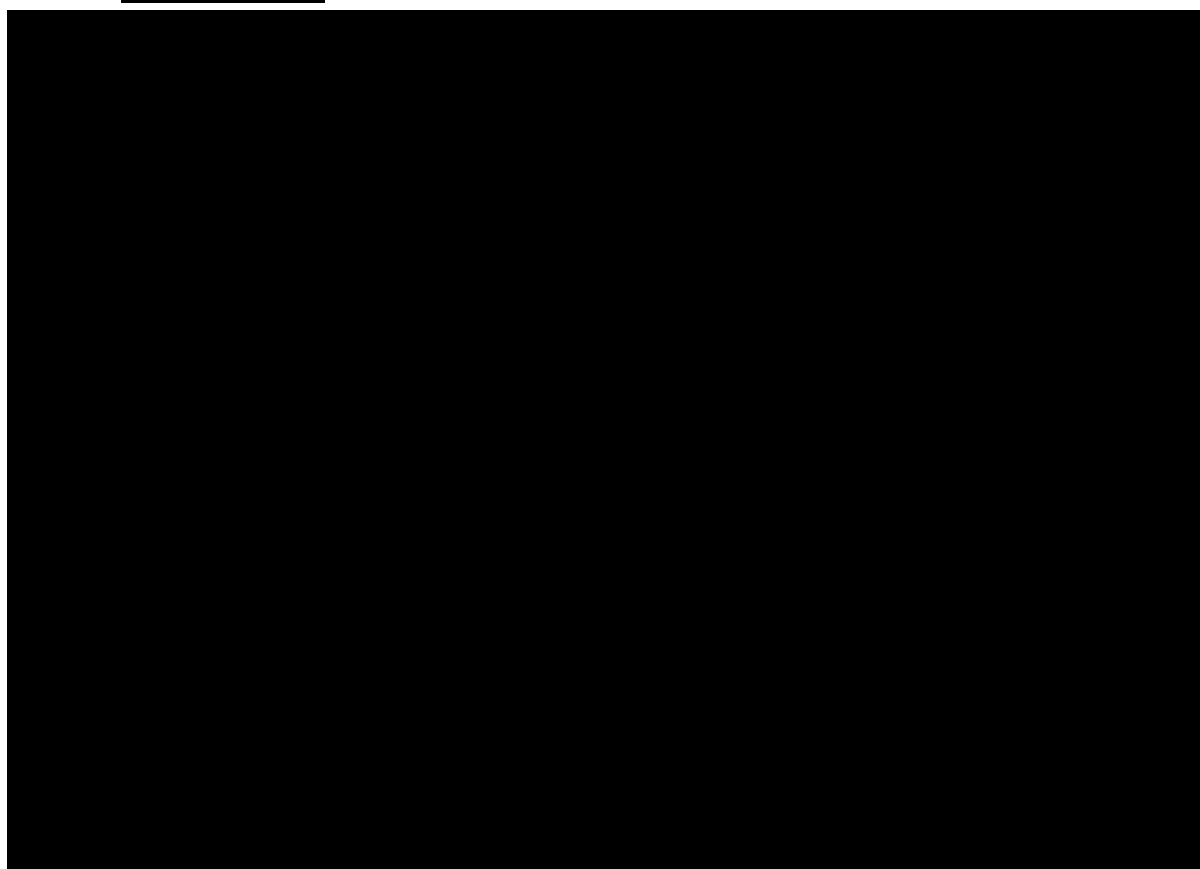
Wykres 34. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 35. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV



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 2022 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 frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 68. Dane Eurostatu dotyczące zgonów w Polsce w 2022 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	1 176	667	509	12	11	1	1,02%	1,65%	0,20%
1	72	41	31	2	1	1	2,79%	2,42%	3,28%
2	72	41	31	2	1	1	2,79%	2,42%	3,28%
3	72	41	31	2	1	1	2,79%	2,42%	3,28%
4	72	41	31	2	1	1	2,79%	2,42%	3,28%
5	34	18	17	1	0	1	4,09%	1,14%	7,23%
6	34	18	17	1	0	1	4,09%	1,14%	7,23%
7	34	18	17	1	0	1	4,09%	1,14%	7,23%
8	34	18	17	1	0	1	4,09%	1,14%	7,23%
9	34	18	17	1	0	1	4,09%	1,14%	7,23%
10	56	30	26	2	2	1	3,93%	5,41%	2,27%
11	56	30	26	2	2	1	3,93%	5,41%	2,27%
12	56	30	26	2	2	1	3,93%	5,41%	2,27%
13	56	30	26	2	2	1	3,93%	5,41%	2,27%
14	56	30	26	2	2	1	3,93%	5,41%	2,27%
15	133	86	46	6	3	2	4,37%	3,94%	5,17%
16	133	86	46	6	3	2	4,37%	3,94%	5,17%
17	133	86	46	6	3	2	4,37%	3,94%	5,17%
18	133	86	46	6	3	2	4,37%	3,94%	5,17%
19	133	86	46	6	3	2	4,37%	3,94%	5,17%
20	228	173	56	13	8	5	5,70%	4,75%	8,63%
21	228	173	56	13	8	5	5,70%	4,75%	8,63%
22	228	173	56	13	8	5	5,70%	4,75%	8,63%
23	228	173	56	13	8	5	5,70%	4,75%	8,63%
24	228	173	56	13	8	5	5,70%	4,75%	8,63%
25	328	257	71	18	13	6	5,60%	4,98%	7,87%
26	328	257	71	18	13	6	5,60%	4,98%	7,87%
27	328	257	71	18	13	6	5,60%	4,98%	7,87%
28	328	257	71	18	13	6	5,60%	4,98%	7,87%
29	328	257	71	18	13	6	5,60%	4,98%	7,87%
30	587	455	132	48	39	10	8,25%	8,48%	7,44%
31	587	455	132	48	39	10	8,25%	8,48%	7,44%
32	587	455	132	48	39	10	8,25%	8,48%	7,44%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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	587	455	132	48	39	10	8,25%	8,48%	7,44%
34	587	455	132	48	39	10	8,25%	8,48%	7,44%
35	971	742	229	98	77	21	10,11%	10,43%	9,08%
36	971	742	229	98	77	21	10,11%	10,43%	9,08%
37	971	742	229	98	77	21	10,11%	10,43%	9,08%
38	971	742	229	98	77	21	10,11%	10,43%	9,08%
39	971	742	229	98	77	21	10,11%	10,43%	9,08%
40	1 291	960	331	181	140	41	14,02%	14,63%	12,25%
41	1 291	960	331	181	140	41	14,02%	14,63%	12,25%
42	1 291	960	331	181	140	41	14,02%	14,63%	12,25%
43	1 291	960	331	181	140	41	14,02%	14,63%	12,25%
44	1 291	960	331	181	140	41	14,02%	14,63%	12,25%
45	1 912	1 407	505	325	260	64	16,97%	18,49%	12,75%
46	1 912	1 407	505	325	260	64	16,97%	18,49%	12,75%
47	1 912	1 407	505	325	260	64	16,97%	18,49%	12,75%
48	1 912	1 407	505	325	260	64	16,97%	18,49%	12,75%
49	1 912	1 407	505	325	260	64	16,97%	18,49%	12,75%
50	2 528	1 847	681	525	418	106	20,76%	22,66%	15,62%
51	2 528	1 847	681	525	418	106	20,76%	22,66%	15,62%
52	2 528	1 847	681	525	418	106	20,76%	22,66%	15,62%
53	2 528	1 847	681	525	418	106	20,76%	22,66%	15,62%
54	2 528	1 847	681	525	418	106	20,76%	22,66%	15,62%
55	3 793	2 702	1 091	876	690	186	23,10%	25,54%	17,05%
56	3 793	2 702	1 091	876	690	186	23,10%	25,54%	17,05%
57	3 793	2 702	1 091	876	690	186	23,10%	25,54%	17,05%
58	3 793	2 702	1 091	876	690	186	23,10%	25,54%	17,05%
59	3 793	2 702	1 091	876	690	186	23,10%	25,54%	17,05%
60	6 832	4 605	2 227	1 772	1 325	447	25,94%	28,77%	20,07%
61	6 832	4 605	2 227	1 772	1 325	447	25,94%	28,77%	20,07%
62	6 832	4 605	2 227	1 772	1 325	447	25,94%	28,77%	20,07%
63	6 832	4 605	2 227	1 772	1 325	447	25,94%	28,77%	20,07%
64	6 832	4 605	2 227	1 772	1 325	447	25,94%	28,77%	20,07%
65	10 329	6 758	3 572	2 913	2 060	853	28,20%	30,48%	23,89%
66	10 329	6 758	3 572	2 913	2 060	853	28,20%	30,48%	23,89%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

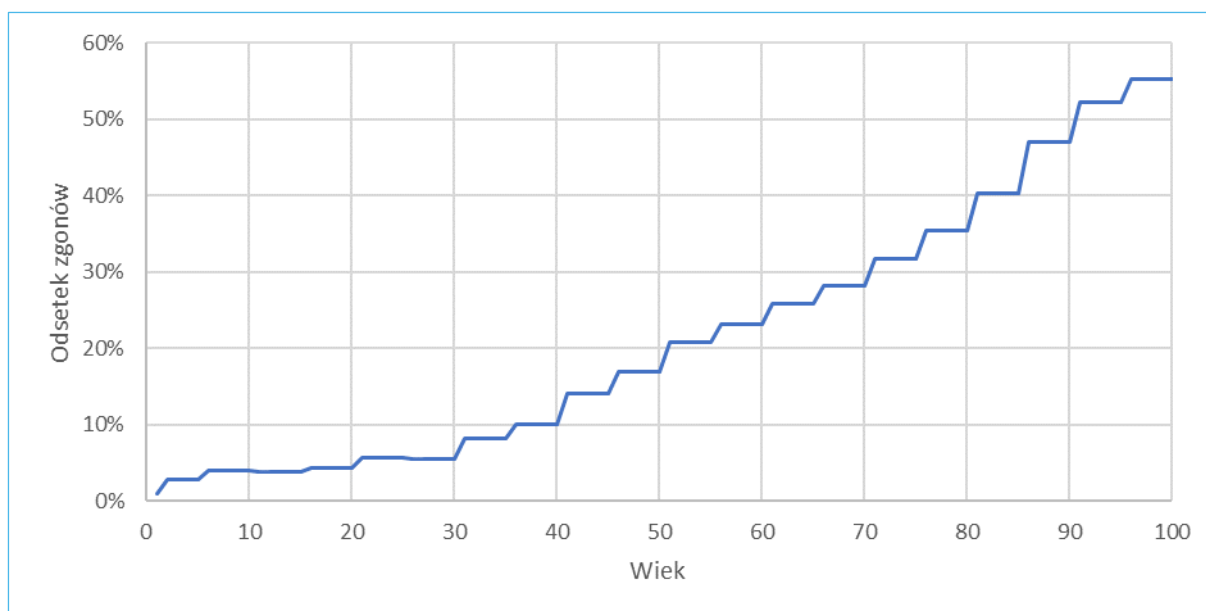
Wiek	Zgony bez względu na przyczynę			Zgony związane z kodami I.00-I.99			Odsetek zgonów związanych z CV		
	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety
67	10 329	6 758	3 572	2 913	2 060	853	28,20%	30,48%	23,89%
68	10 329	6 758	3 572	2 913	2 060	853	28,20%	30,48%	23,89%
69	10 329	6 758	3 572	2 913	2 060	853	28,20%	30,48%	23,89%
70	11 923	7 087	4 836	3 778	2 347	1 431	31,69%	33,12%	29,59%
71	11 923	7 087	4 836	3 778	2 347	1 431	31,69%	33,12%	29,59%
72	11 923	7 087	4 836	3 778	2 347	1 431	31,69%	33,12%	29,59%
73	11 923	7 087	4 836	3 778	2 347	1 431	31,69%	33,12%	29,59%
74	11 923	7 087	4 836	3 778	2 347	1 431	31,69%	33,12%	29,59%
75	9 885	5 207	4 678	3 499	1 819	1 680	35,40%	34,93%	35,92%
76	9 885	5 207	4 678	3 499	1 819	1 680	35,40%	34,93%	35,92%
77	9 885	5 207	4 678	3 499	1 819	1 680	35,40%	34,93%	35,92%
78	9 885	5 207	4 678	3 499	1 819	1 680	35,40%	34,93%	35,92%
79	9 885	5 207	4 678	3 499	1 819	1 680	35,40%	34,93%	35,92%
80	11 956	5 250	6 706	4 819	1 978	2 841	40,30%	37,67%	42,36%
81	11 956	5 250	6 706	4 819	1 978	2 841	40,30%	37,67%	42,36%
82	11 956	5 250	6 706	4 819	1 978	2 841	40,30%	37,67%	42,36%
83	11 956	5 250	6 706	4 819	1 978	2 841	40,30%	37,67%	42,36%
84	11 956	5 250	6 706	4 819	1 978	2 841	40,30%	37,67%	42,36%
85	13 346	4 763	8 583	6 280	2 024	4 256	47,06%	42,49%	49,59%
86	13 346	4 763	8 583	6 280	2 024	4 256	47,06%	42,49%	49,59%
87	13 346	4 763	8 583	6 280	2 024	4 256	47,06%	42,49%	49,59%
88	13 346	4 763	8 583	6 280	2 024	4 256	47,06%	42,49%	49,59%
89	13 346	4 763	8 583	6 280	2 024	4 256	47,06%	42,49%	49,59%
90	9 854	2 819	7 035	5 152	1 308	3 844	52,29%	46,39%	54,65%
91	9 854	2 819	7 035	5 152	1 308	3 844	52,29%	46,39%	54,65%
92	9 854	2 819	7 035	5 152	1 308	3 844	52,29%	46,39%	54,65%
93	9 854	2 819	7 035	5 152	1 308	3 844	52,29%	46,39%	54,65%
94	9 854	2 819	7 035	5 152	1 308	3 844	52,29%	46,39%	54,65%
95	3 003	620	2 384	1 659	310	1 349	55,26%	50,04%	56,61%
96	3 003	620	2 384	1 659	310	1 349	55,26%	50,04%	56,61%
97	3 003	620	2 384	1 659	310	1 349	55,26%	50,04%	56,61%
98	3 003	620	2 384	1 659	310	1 349	55,26%	50,04%	56,61%
99	3 003	620	2 384	1 659	310	1 349	55,26%	50,04%	56,61%
100	3 003	620	2 384	1 659	310	1 349	55,26%	50,04%	56,61%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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	0,00408	0,00327	0,00369	99,8%	0,00365
1	0,00032	0,00031	0,00032	98,3%	0,00031
2	0,00024	0,00021	0,00023	98,3%	0,00022
3	0,00019	0,00016	0,00018	98,3%	0,00017
4	0,00015	0,00013	0,00014	98,3%	0,00014
5	0,00012	0,00011	0,00012	98,4%	0,00011
6	0,00011	0,00010	0,00011	98,4%	0,00010
7	0,00010	0,00010	0,00010	98,4%	0,00010
8	0,00009	0,00009	0,00009	98,4%	0,00009
9	0,00009	0,00010	0,00009	98,4%	0,00009
10	0,00010	0,00010	0,00010	95,3%	0,00010
11	0,00012	0,00011	0,00012	95,3%	0,00011

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
12	0,00014	0,00013	0,00014	95,3%	0,00013
13	0,00017	0,00015	0,00016	95,3%	0,00015
14	0,00021	0,00017	0,00019	95,3%	0,00018
15	0,00027	0,00020	0,00024	97,7%	0,00023
16	0,00034	0,00022	0,00028	97,7%	0,00027
17	0,00042	0,00025	0,00034	97,7%	0,00032
18	0,00052	0,00027	0,00040	97,7%	0,00038
19	0,00061	0,00028	0,00045	97,7%	0,00043
20	0,00071	0,00029	0,00051	97,1%	0,00048
21	0,00079	0,00030	0,00055	97,1%	0,00052
22	0,00085	0,00030	0,00059	97,1%	0,00055
23	0,00091	0,00030	0,00062	97,1%	0,00058
24	0,00095	0,00031	0,00064	97,1%	0,00061
25	0,00100	0,00031	0,00067	95,7%	0,00063
26	0,00105	0,00032	0,00070	95,7%	0,00066
27	0,00111	0,00034	0,00074	95,7%	0,00070
28	0,00119	0,00036	0,00079	95,7%	0,00075
29	0,00128	0,00038	0,00085	95,7%	0,00080
30	0,00138	0,00041	0,00091	91,7%	0,00084
31	0,00149	0,00044	0,00098	91,7%	0,00090
32	0,00161	0,00048	0,00107	91,7%	0,00098
33	0,00174	0,00051	0,00115	91,7%	0,00105
34	0,00187	0,00056	0,00124	91,7%	0,00114
35	0,00200	0,00060	0,00133	89,9%	0,00119
36	0,00213	0,00065	0,00142	89,9%	0,00127
37	0,00226	0,00071	0,00151	89,9%	0,00136
38	0,00240	0,00077	0,00162	89,9%	0,00145
39	0,00254	0,00083	0,00172	89,9%	0,00154
40	0,00269	0,00091	0,00183	83,5%	0,00158
41	0,00288	0,00098	0,00197	83,5%	0,00169
42	0,00309	0,00107	0,00212	83,5%	0,00182
43	0,00335	0,00118	0,00231	83,5%	0,00198
44	0,00366	0,00130	0,00252	83,5%	0,00217
45	0,00402	0,00143	0,00277	81,2%	0,00230

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
46	0,00443	0,00158	0,00306	81,2%	0,00254
47	0,00488	0,00175	0,00337	81,2%	0,00280
48	0,00537	0,00193	0,00372	81,2%	0,00308
49	0,00591	0,00214	0,00410	81,2%	0,00340
50	0,00649	0,00236	0,00450	76,9%	0,00356
51	0,00713	0,00262	0,00496	76,9%	0,00393
52	0,00783	0,00289	0,00545	76,9%	0,00432
53	0,00858	0,00321	0,00600	76,9%	0,00475
54	0,00940	0,00355	0,00659	76,9%	0,00521
55	0,01029	0,00392	0,00723	75,4%	0,00554
56	0,01125	0,00433	0,00792	75,4%	0,00607
57	0,01229	0,00479	0,00868	75,4%	0,00666
58	0,01342	0,00530	0,00951	75,4%	0,00730
59	0,01467	0,00588	0,01044	75,4%	0,00801
60	0,01604	0,00654	0,01147	71,3%	0,00844
61	0,01754	0,00727	0,01260	71,3%	0,00928
62	0,01920	0,00807	0,01385	71,3%	0,01020
63	0,02100	0,00891	0,01518	71,3%	0,01119
64	0,02294	0,00981	0,01662	71,3%	0,01225
65	0,02498	0,01076	0,01814	68,3%	0,01295
66	0,02708	0,01177	0,01972	68,3%	0,01408
67	0,02923	0,01286	0,02136	68,3%	0,01525
68	0,03140	0,01407	0,02306	68,3%	0,01648
69	0,03362	0,01542	0,02487	68,3%	0,01777
70	0,03592	0,01693	0,02679	63,7%	0,01820
71	0,03836	0,01862	0,02887	63,7%	0,01962
72	0,04102	0,02053	0,03116	63,7%	0,02119
73	0,04393	0,02266	0,03370	63,7%	0,02292
74	0,04715	0,02503	0,03651	63,7%	0,02484
75	0,05076	0,02768	0,03966	57,9%	0,02568
76	0,05480	0,03067	0,04319	57,9%	0,02796
77	0,05929	0,03403	0,04714	57,9%	0,03051
78	0,06436	0,03786	0,05161	57,9%	0,03341
79	0,07010	0,04230	0,05673	57,9%	0,03671

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
80	0,07661	0,04750	0,06261	52,9%	0,03795
81	0,08399	0,05358	0,06936	52,9%	0,04202
82	0,09243	0,06073	0,07718	52,9%	0,04674
83	0,10199	0,06910	0,08617	52,9%	0,05215
84	0,11259	0,07870	0,09629	52,9%	0,05824
85	0,12415	0,08950	0,10748	47,3%	0,05876
86	0,13651	0,10149	0,11967	47,3%	0,06535
87	0,14945	0,11447	0,13262	47,3%	0,07236
88	0,16273	0,12828	0,14616	47,3%	0,07967
89	0,17634	0,14288	0,16025	47,3%	0,08728
90	0,19026	0,15827	0,17487	46,2%	0,08746
91	0,20452	0,17441	0,19004	46,2%	0,09495
92	0,21914	0,19130	0,20575	46,2%	0,10270
93	0,23416	0,20894	0,22203	46,2%	0,11073
94	0,24953	0,22721	0,23879	46,2%	0,11899
95	0,26515	0,24598	0,25593	47,9%	0,12009
96	0,28096	0,26508	0,27332	47,9%	0,12817
97	0,29686	0,28434	0,29084	47,9%	0,13631
98	0,31275	0,30358	0,30834	47,9%	0,14445
99	0,32856	0,32264	0,32571	47,9%	0,15253
100	0,34419	0,34134	0,34282	47,9%	0,16048

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 2024 roku oraz warunkami finansowymi refundacji, zgodnymi z najnowszym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 17/06/2024). 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												
05909991427764	Ivabradinum	Bixebra, tabl. powl., 5 mg	5 mg	56	4,9%	280 mg	15 mg	72,05	4,94	3,60 zł	3,86 zł	5,8%
05909991465377	Ivabradinum	Bixebra, tabl. powl., 5 mg	5 mg	56	0,6%	280 mg	15 mg	73,22	6,11	3,60 zł	3,92 zł	0,0%
05909991452278	Ivabradinum	Bixebra, tabl. powl., 5 mg	5 mg	56	0,8%	280 mg	15 mg	73,25	6,14	3,60 zł	3,92 zł	0,0%
05909991286613	Ivabradinum	Bixebra, tabl., 5 mg	5 mg	56	13,3%	280 mg	15 mg	84,72	17,61	3,60 zł	4,54 zł	16,0%
05909991427511	Ivabradinum	Bixebra, tabl. powl., 7.5 mg	8 mg	56	1,1%	420 mg	15 mg	104,82	3,20	3,63 zł	3,74 zł	0,0%
05909991466046	Ivabradinum	Bixebra, tabl. powl., 7.5 mg	8 mg	56	0,3%	420 mg	15 mg	104,94	3,20	3,63 zł	3,75 zł	0,0%
05909991452285	Ivabradinum	Bixebra, tabl. powl., 7.5 mg	8 mg	56	0,7%	420 mg	15 mg	105,46	3,20	3,65 zł	3,77 zł	0,0%
05909991286927	Ivabradinum	Bixebra, tabl., 7.5 mg	8 mg	56	5,0%	420 mg	15 mg	123,83	21,57	3,65 zł	4,42 zł	6,1%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
05901878600772	Ivabradinum	Ivabradine Anpharm, tabl. powl., 5 mg	5 mg	56	0,4%	280 mg	15 mg	77,85	10,74	3,60 zł	4,17 zł	0,0%
05909991264710	Ivabradinum	Ivabradine Anpharm, tabl. powl., 5 mg	5 mg	56	28,0%	280 mg	15 mg	83,37	16,26	3,60 zł	4,47 zł	33,7%
05901878600789	Ivabradinum	Ivabradine Anpharm, tabl. powl., 7.5 mg	8 mg	56	0,0%	420 mg	15 mg	113,53	11,27	3,65 zł	4,05 zł	0,0%
05909991264734	Ivabradinum	Ivabradine Anpharm, tabl. powl., 7.5 mg	8 mg	56	9,7%	420 mg	15 mg	121,89	19,63	3,65 zł	4,35 zł	11,6%
05909991348762	Ivabradinum	Ivabradine Aurovitas, tabl. powl., 5 mg	5 mg	56	2,1%	280 mg	15 mg	80,43	13,32	3,60 zł	4,31 zł	0,0%
05909991322779	Ivabradinum	Ivabradine Mylan, tabl. powl., 5 mg	5 mg	56	1,5%	280 mg	15 mg	76,7	9,59	3,60 zł	4,11 zł	0,0%
05909991322786	Ivabradinum	Ivabradine Mylan, tabl. powl., 7.5 mg	8 mg	56	0,7%	420 mg	15 mg	111,81	9,55	3,65 zł	3,99 zł	0,0%
05909991398606	Ivabradinum	Ivabradine Ranbaxy, tabl. powl., 5 mg	5 mg	56	0,3%	280 mg	15 mg	68,69	3,20	3,51 zł	3,68 zł	0,0%
05909991398620	Ivabradinum	Ivabradine Ranbaxy, tabl. powl., 7.5 mg	8 mg	56	0,2%	420 mg	15 mg	99,79	3,20	3,45 zł	3,56 zł	0,0%
05909991298586	Ivabradinum	Ivabradine Zentiva, tabl. powl., 5 mg	5 mg	56	2,0%	280 mg	15 mg	68,69	3,20	3,51 zł	3,68 zł	0,0%
05909991298654	Ivabradinum	Ivabradine Zentiva, tabl. powl., 7.5 mg	8 mg	56	0,4%	420 mg	15 mg	99,79	3,20	3,45 zł	3,56 zł	0,0%
05909991329822	Ivabradinum	Ivohart, tabl. powl., 5 mg	5 mg	112	2,4%	560 mg	15 mg	145,96	9,33	3,66 zł	3,91 zł	0,0%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
05909991329785	Ivabradinum	Ivohart, tabl. powł., 5 mg	5 mg	56	8,7%	280 mg	15 mg	76,7	9,59	3,60 zł	4,11 zł	10,4%
05909991329891	Ivabradinum	Ivohart, tabl. powł., 7.5 mg	8 mg	112	0,8%	840 mg	15 mg	213,74	8,79	3,66 zł	3,82 zł	0,0%
05909991329853	Ivabradinum	Ivohart, tabl. powł., 7.5 mg	8 mg	56	2,5%	420 mg	15 mg	111,81	9,55	3,65 zł	3,99 zł	0,0%
05909991307349	Ivabradinum	Raenom, tabl. powł., 5 mg	5 mg	56	10,6%	280 mg	15 mg	72,12	5,01	3,60 zł	3,86 zł	12,7%
05909991307370	Ivabradinum	Raenom, tabl. powł., 7.5 mg	8 mg	56	3,1%	420 mg	15 mg	104,94	3,20	3,63 zł	3,75 zł	3,7%
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone												
05909991340766	Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	10 mg	30	0,0%	300 mg	10 mg	16,17	12,80	0,11 zł	0,54 zł	0,0%
05909991308971	Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	10 mg	30	0,0%	300 mg	10 mg	16,2	12,80	0,11 zł	0,54 zł	0,0%
05909990571468	Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	10 mg	30	0,2%	300 mg	10 mg	18,35	12,80	0,19 zł	0,61 zł	0,0%
05909990571475	Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	10 mg	60	0,0%	600 mg	10 mg	34,65	25,60	0,15 zł	0,58 zł	0,0%
05909990571499	Ramiprilum	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	5 mg	30	0,1%	150 mg	10 mg	9,87	6,40	0,23 zł	0,66 zł	0,0%
05909990571505	Ramiprilum	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	5 mg	60	0,0%	300 mg	10 mg	18,67	12,80	0,20 zł	0,62 zł	0,0%
05909991326012	Ramiprilum	ApoRami/Ramipril Aurovitas, tabl., 10 mg	10 mg	30	0,0%	300 mg	10 mg	21,33	12,80	0,28 zł	0,71 zł	0,0%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
05909991325954	Ramiprium	ApoRami/Ramipril Aurovitas, tabl., 5 mg	5 mg	30	0,0%	150 mg	10 mg	11,27	6,50	0,32 zł	0,75 zł	0,0%
05909990337989	Ramiprium	Axtil, tabl., 10 mg	10 mg	30	2,4%	300 mg	10 mg	22,39	12,85	0,32 zł	0,75 zł	0,0%
05909990337958	Ramiprium	Axtil, tabl., 2.5 mg	3 mg	30	0,4%	75 mg	10 mg	6,31	3,93	0,32 zł	0,84 zł	0,0%
05909990337972	Ramiprium	Axtil, tabl., 5 mg	5 mg	30	1,9%	150 mg	10 mg	11,74	6,97	0,32 zł	0,78 zł	0,0%
05909990661756	Ramiprium	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	10 mg	28	1,6%	280 mg	10 mg	20,13	11,95	0,29 zł	0,72 zł	0,0%
05909991369910	Ramiprium	Piramil 10 mg, tabletki, 10 mg	10 mg	30	0,1%	300 mg	10 mg	16,06	12,80	0,11 zł	0,54 zł	0,0%
05909991443016	Ramiprium	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	10 mg	30	0,0%	300 mg	10 mg	16,06	12,80	0,11 zł	0,54 zł	0,0%
05909991344603	Ramiprium	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	10 mg	30	0,1%	300 mg	10 mg	16,17	12,80	0,11 zł	0,54 zł	0,0%
05909991477813	Ramiprium	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	10 mg	30	0,0%	300 mg	10 mg	16,98	12,80	0,14 zł	0,57 zł	0,0%
05909990212170	Ramiprium	Piramil 2,5 mg, tabl., 2.5 mg	3 mg	30	0,5%	75 mg	10 mg	6,99	4,61	0,32 zł	0,93 zł	0,0%
05909991369903	Ramiprium	Piramil 5 mg, tabletki, 5 mg	5 mg	30	0,0%	150 mg	10 mg	10,99	6,40	0,31 zł	0,73 zł	0,0%
05909991440787	Ramiprium	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	5 mg	30	0,0%	150 mg	10 mg	10,99	6,40	0,31 zł	0,73 zł	0,0%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
05909991338268	Ramiprium	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	5 mg	30	0,0%	150 mg	10 mg	11	6,40	0,31 zł	0,73 zł	0,0%
05909991479305	Ramiprium	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	5 mg	30	0,0%	150 mg	10 mg	11	6,40	0,31 zł	0,73 zł	0,0%
05909990212248	Ramiprium	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	5 mg	30	1,6%	150 mg	10 mg	11,38	6,61	0,32 zł	0,76 zł	0,0%
05909990924653	Ramiprium	Polpril, tabl., 10 mg	10 mg	28	4,0%	280 mg	10 mg	20,85	10,76	0,36 zł	0,74 zł	19,2%
05909990694655	Ramiprium	Polpril, kaps. twarde, 10 mg	10 mg	28	2,2%	280 mg	10 mg	22,18	11,95	0,37 zł	0,79 zł	0,0%
05903060625358	Ramiprium	Polpril, tabl., 10 mg	10 mg	84	0,0%	840 mg	10 mg	56,8	32,26	0,29 zł	0,68 zł	0,0%
05903060625334	Ramiprium	Polpril, tabl., 2,5 mg	3 mg	84	0,0%	210 mg	10 mg	15,97	8,36	0,36 zł	0,76 zł	0,0%
05909990924608	Ramiprium	Polpril, tabl., 2,5 mg	3 mg	28	1,5%	70 mg	10 mg	5,93	3,53	0,34 zł	0,85 zł	0,0%
05909990924646	Ramiprium	Polpril, tabl., 5 mg	5 mg	28	4,2%	140 mg	10 mg	10,97	5,86	0,37 zł	0,78 zł	20,1%
05909990694631	Ramiprium	Polpril, kaps. twarde, 5 mg	5 mg	28	2,0%	140 mg	10 mg	11,49	6,33	0,37 zł	0,82 zł	0,0%
05903060625341	Ramiprium	Polpril, tabl., 5 mg	5 mg	84	0,0%	420 mg	10 mg	30,25	16,13	0,34 zł	0,72 zł	0,0%
05909991093334	Ramiprium	Ramicor, tabl. powł., 10 mg	10 mg	28	0,1%	280 mg	10 mg	15,95	11,95	0,14 zł	0,57 zł	0,0%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
05909991093280	Ramiprium	Ramicor, tabl. powł., 2.5 mg	3 mg	28	0,0%	70 mg	10 mg	4,91	3,20	0,24 zł	0,70 zł	0,0%
05909991093303	Ramiprium	Ramicor, tabl. powł., 5 mg	5 mg	28	0,1%	140 mg	10 mg	8,7	5,97	0,20 zł	0,62 zł	0,0%
05909991316655	Ramiprium	Ramipril Genoptim, tabl., 10 mg	10 mg	28	0,0%	280 mg	10 mg	17,84	11,95	0,21 zł	0,64 zł	0,0%
05909991316464	Ramiprium	Ramipril Genoptim, tabl., 5 mg	5 mg	28	0,0%	140 mg	10 mg	9,56	5,97	0,26 zł	0,68 zł	0,0%
05909991452100	Ramiprium	Tritace 10, tabl., 10 mg	10 mg	28	0,1%	280 mg	10 mg	19,44	11,95	0,27 zł	0,69 zł	0,0%
05909991411640	Ramiprium	Tritace 10, tabl., 10 mg	10 mg	28	0,0%	280 mg	10 mg	19,54	11,95	0,27 zł	0,70 zł	0,0%
05909991427153	Ramiprium	Tritace 10, tabl., 10 mg	10 mg	28	0,0%	280 mg	10 mg	19,54	11,95	0,27 zł	0,70 zł	0,0%
05909991447540	Ramiprium	Tritace 10, tabl., 10 mg	10 mg	28	0,3%	280 mg	10 mg	19,54	11,95	0,27 zł	0,70 zł	0,0%
05909991458348	Ramiprium	Tritace 10, tabl., 10 mg	10 mg	28	0,3%	280 mg	10 mg	19,54	11,95	0,27 zł	0,70 zł	0,0%
05909991463403	Ramiprium	Tritace 10, tabl., 10 mg	10 mg	28	0,3%	280 mg	10 mg	19,65	11,95	0,28 zł	0,70 zł	0,0%
05909991401566	Ramiprium	Tritace 10, tabl., 10 mg	10 mg	28	0,0%	280 mg	10 mg	19,68	11,95	0,28 zł	0,70 zł	0,0%
05909990916016	Ramiprium	Tritace 10, tabl., 10 mg	10 mg	28	6,8%	280 mg	10 mg	22,2	13,30	0,32 zł	0,79 zł	32,9%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
05909990478217	Ramiprium	Tritace 2,5, tabl., 2.5 mg	3 mg	28	1,8%	70 mg	10 mg	9,63	7,62	0,29 zł	1,38 zł	0,0%
05909991482398	Ramiprium	Tritace 5, tabl., 5 mg	5 mg	28	0,0%	140 mg	10 mg	10,86	6,40	0,32 zł	0,78 zł	0,0%
05909991480448	Ramiprium	Tritace 5, tabl., 5 mg	5 mg	28	0,1%	140 mg	10 mg	10,86	6,40	0,32 zł	0,78 zł	0,0%
05909991480523	Ramiprium	Tritace 5, tabl., 5 mg	5 mg	28	0,1%	140 mg	10 mg	10,86	6,40	0,32 zł	0,78 zł	0,0%
05909990478316	Ramiprium	Tritace 5, tabl., 5 mg	5 mg	28	5,8%	140 mg	10 mg	13,5	9,04	0,32 zł	0,96 zł	27,8%
05909991447939	Ramiprium	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	10 mg	28	0,1%	280 mg	10 mg	19,91	11,95	0,28 zł	0,71 zł	0,0%
05909991427276	Ramiprium	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	10 mg	28	0,0%	280 mg	10 mg	20,08	11,95	0,29 zł	0,72 zł	0,0%
05909991461973	Ramiprium	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	10 mg	28	0,0%	280 mg	10 mg	20,25	11,95	0,30 zł	0,72 zł	0,0%
05909990610532	Ramiprium	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	10 mg	30	2,5%	300 mg	10 mg	22,01	12,80	0,31 zł	0,73 zł	0,0%
05909991004392	Ramiprium	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	10 mg	90	0,3%	900 mg	10 mg	59,67	38,40	0,24 zł	0,66 zł	0,0%
05909990610440	Ramiprium	Vivace 2,5 mg, tabl., 2.5 mg	3 mg	30	0,3%	75 mg	10 mg	6,24	3,86	0,32 zł	0,83 zł	0,0%
05909991004378	Ramiprium	Vivace 2,5 mg, tabl., 2.5 mg	3 mg	90	0,0%	225 mg	10 mg	16,81	9,66	0,32 zł	0,75 zł	0,0%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
05909991427252	Ramipri- lum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	5 mg	28	0,0%	140 mg	10 mg	10,52	6,06	0,32 zł	0,75 zł	0,0%
05909991447953	Ramipri- lum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	5 mg	28	0,1%	140 mg	10 mg	10,53	6,07	0,32 zł	0,75 zł	0,0%
05909991461959	Ramipri- lum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	5 mg	28	0,0%	140 mg	10 mg	10,63	6,17	0,32 zł	0,76 zł	0,0%
05909990610495	Ramipri- lum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	5 mg	30	1,5%	150 mg	10 mg	11,6	6,83	0,32 zł	0,77 zł	0,0%
05909991004385	Ramipri- lum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	5 mg	90	0,3%	450 mg	10 mg	31,77	19,20	0,28 zł	0,71 zł	0,0%
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego												
05909990750290	Nebivolo- lum	Daneb, tabl., 5 mg	5 mg	28	1,6%	140 mg	10 mg	14,21	5,27	0,64 zł	1,02 zł	0,0%
05909990662425	Nebivolo- lum	Ebivol, tabl., 5 mg	5 mg	30	3,4%	150 mg	10 mg	12,91	3,2	0,65 zł	0,86 zł	5,5%
05909990662456	Nebivolo- lum	Ebivol, tabl., 5 mg	5 mg	60	2,7%	300 mg	10 mg	24,29	6,4	0,60 zł	0,81 zł	0,0%
05909990805495	Nebivolo- lum	Ivineb, tabl., 5 mg	5 mg	28	0,3%	140 mg	10 mg	12,07	3,2	0,63 zł	0,86 zł	0,0%
05909991390358	Nebivolo- lum	Nebicard, tabl., 10 mg	10 mg	28	0,7%	280 mg	10 mg	23,08	5,37	0,63 zł	0,82 zł	0,0%
05909991390372	Nebivolo- lum	Nebicard, tabl., 10 mg	10 mg	56	0,6%	560 mg	10 mg	43,37	10,76	0,58 zł	0,77 zł	0,0%
05909990685189	Nebivolo- lum	Nebicard, tabl., 5 mg	5 mg	28	3,3%	140 mg	10 mg	16,46	6,77	0,69 zł	1,18 zł	5,2%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
05909990685202	Nebivololum	Nebicard, tabl., 5 mg	5 mg	56	2,3%	280 mg	10 mg	25,1	6,11	0,68 zł	0,90 zł	0,0%
05909990689774	Nebivololum	Nebilenin, tabl., 5 mg	5 mg	28	7,6%	140 mg	10 mg	17,31	7,53	0,70 zł	1,24 zł	12,2%
05909990670185	Nebivololum	Nebilet, tabl., 5 mg	5 mg	28	31,9%	140 mg	10 mg	16,56	7,62	0,64 zł	1,18 zł	51,3%
05909990648719	Nebivololum	Nebinad, tabl., 5 mg	5 mg	28	1,3%	140 mg	10 mg	16,19	7,25	0,64 zł	1,16 zł	0,0%
05909990673865	Nebivololum	Nebispes, tabl., 5 mg	5 mg	28	1,3%	140 mg	10 mg	15,96	7,02	0,64 zł	1,14 zł	0,0%
05909990653300	Nebivololum	NebivoLEK, tabl., 5 mg	5 mg	28	1,3%	140 mg	10 mg	13,55	4,61	0,64 zł	0,97 zł	0,0%
05907626703597	Nebivololum	NebivoLEK, tabl., 5 mg	5 mg	56	1,2%	280 mg	10 mg	23,06	5,97	0,61 zł	0,82 zł	0,0%
05909991357047	Nebivololum	Nebivolol Aurovitas, tabl., 5 mg	5 mg	28	0,5%	140 mg	10 mg	12,14	3,2	0,64 zł	0,87 zł	0,0%
03838989716172	Nebivololum	Nebivolol Krka, tabl., 5 mg	5 mg	30	0,1%	150 mg	10 mg	12,81	3,2	0,64 zł	0,85 zł	0,0%
05909990641000	Nebivololum	Nebivor, tabl., 5 mg	5 mg	100	0,1%	500 mg	10 mg	40,6	10,67	0,60 zł	0,81 zł	0,0%
05909990640997	Nebivololum	Nebivor, tabl., 5 mg	5 mg	30	0,4%	150 mg	10 mg	13,31	3,5	0,65 zł	0,89 zł	0,0%
05909990642809	Nebivololum	Nedal, tabl., 5 mg	5 mg	28	16,0%	140 mg	10 mg	18,34	8,46	0,71 zł	1,31 zł	25,8%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
05909990034529	Metoprololi tartras	Metocard, tabl., 100 mg	100 mg	30	0,4%	3 000 mg	200 mg	10,61	4,63	0,40 zł	0,71 zł	0,0%
05909990034420	Metoprololi tartras	Metocard, tabl., 50 mg	50 mg	30	4,0%	1 500 mg	200 mg	7,48	5,71	0,24 zł	1,00 zł	100,0%
08595566452483	Metoprololi tartras	Metoprolol Medreg, tabl. powl., 100 mg	100 mg	30	0,0%	3 000 mg	200 mg	8,67	3,2	0,36 zł	0,58 zł	0,0%
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone												
05909991345815	Valsartanum	AuroValsart, tabl. powl., 160 mg	160 mg	28	0,0%	4 480 mg	320 mg	17,89	5,37	0,89 zł	1,28 zł	0,0%
05909991345785	Valsartanum	AuroValsart, tabl. powl., 80 mg	80 mg	28	0,0%	2 240 mg	321 mg	9,61	2,88	0,96 zł	1,38 zł	0,0%
05909990773763	Valsartanum	Avasart, tabl. powl., 160 mg	160 mg	28	0,7%	4 480 mg	322 mg	26,77	10,61	1,16 zł	1,92 zł	0,0%
05909990773695	Valsartanum	Avasart, tabl. powl., 80 mg	80 mg	28	0,5%	2 240 mg	323 mg	14,15	5,99	1,18 zł	2,04 zł	0,0%
05909990751877	Valsartanum	Bespres, tabl. powl., 160 mg	160 mg	28	0,2%	4 480 mg	324 mg	26,19	11,21	1,08 zł	1,89 zł	0,0%
05909990751594	Valsartanum	Bespres, tabl. powl., 80 mg	80 mg	28	0,1%	2 240 mg	325 mg	13,58	6,09	1,09 zł	1,97 zł	0,0%
05909990929214	Valsartanum	Diovan, tabl. powl., 160 mg	160 mg	28	0,4%	4 480 mg	326 mg	33,54	18,56	1,09 zł	2,44 zł	0,0%
05909990831067	Valsartanum	Dipper - Mono, tabl. powl., 160 mg	160 mg	28	0,2%	4 480 mg	327 mg	27,34	12,36	1,09 zł	2,00 zł	0,0%
05909990831081	Valsartanum	Dipper - Mono, tabl. powl., 160 mg	160 mg	56	0,1%	8 960 mg	328 mg	42,39	12,72	1,09 zł	1,55 zł	0,0%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
05909990831159	Valsartanum	Dipper - Mono, tabl. powl., 320 mg	320 mg	28	0,0%	8 960 mg	329 mg	48,23	18,27	1,10 zł	1,77 zł	0,0%
05909990830961	Valsartanum	Dipper - Mono, tabl. powl., 80 mg	80 mg	28	0,1%	2 240 mg	330 mg	14,15	6,66	1,10 zł	2,08 zł	0,0%
05909990830985	Valsartanum	Dipper - Mono, tabl. powl., 80 mg	80 mg	56	0,1%	4 480 mg	331 mg	22,01	7,03	1,11 zł	1,63 zł	0,0%
05909990682065	Valsartanum	Tensart, tabl. powl., 160 mg	160 mg	28	0,1%	4 480 mg	332 mg	25,22	10,24	1,11 zł	1,87 zł	0,0%
05909990681877	Valsartanum	Tensart, tabl. powl., 80 mg	80 mg	28	0,0%	2 240 mg	333 mg	13,46	5,97	1,11 zł	2,00 zł	0,0%
05909990074969	Valsartanum	Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	160 mg	28	3,8%	4 480 mg	334 mg	27,09	12,11	1,12 zł	2,02 zł	100,0%
05909990818983	Valsartanum	Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	160 mg	60	2,5%	9 600 mg	335 mg	55,07	22,97	1,12 zł	1,92 zł	0,0%
05909990818990	Valsartanum	Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	160 mg	90	0,7%	14 400 mg	336 mg	78,38	30,23	1,12 zł	1,83 zł	0,0%
05909991460914	Valsartanum	Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	320 mg	28	0,0%	8 960 mg	337 mg	33,23	9,97	0,87 zł	1,25 zł	0,0%
05909990779147	Valsartanum	Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	320 mg	28	0,8%	8 960 mg	338 mg	51,62	21,66	1,13 zł	1,95 zł	0,0%
05909991483036	Valsartanum	Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	320 mg	30	0,0%	9 600 mg	339 mg	35,35	10,61	0,87 zł	1,25 zł	0,0%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
05909990074945	Valsartanum	Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg	80 mg	28	1,6%	2 240 mg	340 mg	14,02	6,53	1,14 zł	2,13 zł	0,0%
05909990818853	Valsartanum	Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg	80 mg	60	0,8%	4 800 mg	341 mg	28,93	12,88	1,14 zł	2,06 zł	0,0%
05909990818860	Valsartanum	Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg	80 mg	90	0,3%	7 200 mg	342 mg	41,15	17,08	1,14 zł	1,95 zł	0,0%
05909991282608	Valsartanum	Valsartan Medical Valley, tabl. powl., 160 mg	160 mg	28	0,0%	4 480 mg	343 mg	17,89	5,37	0,96 zł	1,37 zł	0,0%
05909991282455	Valsartanum	Valsartan Medical Valley, tabl. powl., 80 mg	80 mg	28	0,0%	2 240 mg	344 mg	9,61	2,88	1,03 zł	1,48 zł	0,0%
05909990804580	Valsartanum	Valtap, tabl. powl., 160 mg	160 mg	28	0,0%	4 480 mg	345 mg	18,18	5,45	0,98 zł	1,40 zł	0,0%
05909990804542	Valsartanum	Valtap, tabl. powl., 80 mg	80 mg	28	0,0%	2 240 mg	346 mg	9,75	2,93	1,05 zł	1,51 zł	0,0%
05909991202330	Valsartanum	Valzek, tabl., 160 mg	160 mg	28	0,6%	4 480 mg	347 mg	24,82	8,86	1,24 zł	1,92 zł	0,0%
05909991202286	Valsartanum	Valzek, tabl., 80 mg	80 mg	28	0,4%	2 240 mg	348 mg	12,89	4,86	1,25 zł	2,00 zł	0,0%
05909990827480	Valsartanum	Vanatex, tabl. powl., 160 mg	160 mg	28	0,3%	4 480 mg	349 mg	27,34	11,12	1,26 zł	2,13 zł	0,0%
05909990827459	Valsartanum	Vanatex, tabl. powl., 80 mg	80 mg	28	0,2%	2 240 mg	350 mg	14,15	5,99	1,28 zł	2,21 zł	0,0%
38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton												
05909990965977	Spironolactonum	Finospir, tabl., 100 mg	100 mg	30	0,3%	3 000 mg	50 mg	22,96	6,89	0,27 zł	0,38 zł	0,0%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
05909990965861	Spiro-lactonum	Finospir, tabl., 25 mg	25 mg	100	1,1%	2 500 mg	50 mg	20,98	6,97	0,28 zł	0,42 zł	0,0%
05909990965854	Spiro-lactonum	Finospir, tabl., 25 mg	25 mg	30	1,9%	750 mg	50 mg	9,42	5,21	0,28 zł	0,63 zł	0,0%
05909990965885	Spiro-lactonum	Finospir, tabl., 50 mg	50 mg	100	0,3%	5 000 mg	50 mg	36,74	11,02	0,26 zł	0,37 zł	0,0%
05909990965878	Spiro-lactonum	Finospir, tabl., 50 mg	50 mg	30	0,4%	1 500 mg	50 mg	13,1	4,69	0,28 zł	0,44 zł	0,0%
05909990110223	Spiro-lactonum	Spironol, tabl., 25 mg	25 mg	100	41,9%	2 500 mg	50 mg	24,64	9,57	0,30 zł	0,49 zł	45,1%
05909990110216	Spiro-lactonum	Spironol, tabl., 25 mg	25 mg	20	23,0%	500 mg	50 mg	6,54	3,37	0,32 zł	0,65 zł	24,7%
05909991244651	Spiro-lactonum	Spironol, tabl. powl., 50 mg	50 mg	30	9,3%	1 500 mg	50 mg	12,01	3,24	0,29 zł	0,40 zł	10,0%
05909991244668	Spiro-lactonum	Spironol, tabl. powl., 50 mg	50 mg	60	5,3%	3 000 mg	50 mg	22,84	6,16	0,28 zł	0,38 zł	5,7%
05909990673124	Spiro-lactonum	Spironol 100, tabl. powl., 100 mg	100 mg	20	10,1%	2 000 mg	50 mg	14,76	3,99	0,27 zł	0,37 zł	10,9%
08595566454760	Spiro-lactonum	Spirolactone Medreg, tabl. powl., 25 mg	25 mg	100	0,0%	2 500 mg	50 mg	18,69	5,61	0,26 zł	0,37 zł	0,0%
08595566454715	Spiro-lactonum	Spirolactone Medreg, tabl. powl., 25 mg	25 mg	20	0,0%	500 mg	50 mg	4,49	1,69	0,28 zł	0,45 zł	0,0%
05909990488513	Spiro-lactonum	Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	100 mg	30	0,8%	3 000 mg	50 mg	22,27	6,68	0,26 zł	0,37 zł	0,0%

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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
05909990117215	Spiro-lactonum	Verospiron, tabl., 25 mg	25 mg	20	2,4%	500 mg	50 mg	6,54	3,74	0,28 zł	0,65 zł	0,0%
05909990488414	Spiro-lactonum	Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	50 mg	30	3,3%	1 500 mg	50 mg	12,77	4,36	0,28 zł	0,43 zł	3,6%

17.6 Wyniki całkowite deterministycznej analizy wrażliwości

17.6.1 Perspektywa płatnika publicznego

Poniższa tabela przedstawia całkowite wyniki kierunkowej analizy wrażliwości.

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

Scenariusz	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
1	██████	██████	32 609 zł	6 917 zł	5,909	26 097 zł	5,826	██████	██████	29 895 zł	6 606 zł	5,909	23 700 zł	5,826
2	██████	██████	31 187 zł	6 757 zł	6,129	24 838 zł	6,042	██████	██████	31 187 zł	6 757 zł	5,704	24 838 zł	5,626
3	██████	██████	31 069 zł	6 770 zł	5,920	24 838 zł	5,826	██████	██████	31 233 zł	6 748 zł	5,901	24 838 zł	5,826
4	██████	██████	31 909 zł	6 898 zł	6,052	24 838 zł	5,826	██████	██████	31 187 zł	6 757 zł	5,909	24 838 zł	5,826
5	██████	██████	30 855 zł	6 757 zł	5,918	24 838 zł	5,826	██████	██████	31 392 zł	6 757 zł	5,903	24 838 zł	5,826
6	██████	██████	29 395 zł	6 757 zł	5,909	23 063 zł	5,826	██████	██████	32 979 zł	6 757 zł	5,909	26 613 zł	5,826
7	██████	██████	30 508 zł	6 757 zł	5,909	24 115 zł	5,826	██████	██████	31 678 zł	6 757 zł	5,909	25 361 zł	5,826

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Scenariusz	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
8	██████	██████	30 539 zł	6 757 zł	5,909	24 163 zł	5,826	██████	██████	31 220 zł	6 757 zł	5,909	24 873 zł	5,826
9	██████	██████	31 187 zł	6 757 zł	5,958	24 838 zł	5,879	██████	██████	31 187 zł	6 757 zł	5,851	24 838 zł	5,764
10	██████	██████	31 187 zł	6 757 zł	5,898	24 838 zł	5,815	██████	██████	31 187 zł	6 757 zł	5,919	24 838 zł	5,837
11	██████	██████	31 187 zł	6 757 zł	5,896	24 838 zł	5,813	██████	██████	31 187 zł	6 757 zł	5,921	24 838 zł	5,839
12	██████	██████	31 187 zł	6 757 zł	5,895	24 838 zł	5,812	██████	██████	31 187 zł	6 757 zł	5,923	24 838 zł	5,839
13	██████	██████	31 187 zł	6 757 zł	5,888	24 838 zł	5,807	██████	██████	31 187 zł	6 757 zł	5,929	24 838 zł	5,845

Kolejna tabela przedstawia całkowite wyniki w ramach analizy scenariuszowej.

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	██████	██████	31 187 zł	6 757 zł	5,909	24 838 zł	5,826
S1a	20 letni horyzont	██████	██████	30 846 zł	6 757 zł	5,812	24 505 zł	5,732
S1b	10 letni horyzont	██████	██████	26 987 zł	6 639 zł	4,858	20 830 zł	4,799
S2	Brak dyskontowania	██████	██████	40 039 zł	7 666 zł	7,202	32 744 zł	7,094
S3a	Przeżycie całkowite – Gompertz	██████	██████	23 998 zł	6 166 zł	4,023	18 296 zł	3,969
S3b	Przeżycie całkowite – Log-logistyczny	██████	██████	33 916 zł	6 880 zł	6,705	27 468 zł	6,627
S4a	Przerwania leczenia – Weibull	██████	██████	31 792 zł	7 408 zł	5,916	24 838 zł	5,826

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Scenariusz	Założenie	Empagliflozyna + SoC					SoC	
		Koszty (z RSS)	W tym Jardiance	Koszty (bez RSS)	W tym Jardiance	QALY	Koszty	QALY
S4b	Przerwania leczenia – Wykładniczy	■	■	31 564 zł	7 163 zł	5,913	24 838 zł	5,826
S5	Brak korekty użyteczności	■	■	31 187 zł	6 757 zł	6,410	24 838 zł	6,321
S6	Zmiana podstawy grupy limitowej	■	■	31 425 zł	6 995 zł	5,909	24 838 zł	5,826
S7	Wzrost wyceny punktu rozliczeniowego	■	■	32 734 zł	6 757 zł	5,909	26 434 zł	5,826
S8	■	■	■	■	■	■	■	■
S9	■	■	■	■	■	■	■	■
S10	■	■	■	■	■	■	■	■
S11	Nieuwzględnienie dopłaty do leków u pacjentów w wieku 65+	■	■	29 115 zł	4 685 zł	5,909	24 838 zł	5,826

17.6.2 Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców

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

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

Scenariusz	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
1	■	■	37 052 zł	7 831 zł	5,909	29 590 zł	5,826	■	■	33 977 zł	7 478 zł	5,909	26 880 zł	5,826
2	■	■	35 441 zł	7 649 zł	6,129	28 167 zł	6,042	■	■	35 441 zł	7 649 zł	5,704	28 167 zł	5,626

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Scenariusz	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
3	██████	██████	35 331 zł	7 664 zł	5,920	28 167 zł	5,826	██████	██████	35 481 zł	7 639 zł	5,901	28 167 zł	5,826
4	██████	██████	36 260 zł	7 809 zł	6,052	28 167 zł	5,826	██████	██████	35 441 zł	7 649 zł	5,909	28 167 zł	5,826
5	██████	██████	35 109 zł	7 649 zł	5,918	28 167 zł	5,826	██████	██████	35 646 zł	7 649 zł	5,903	28 167 zł	5,826
6	██████	██████	32 976 zł	7 649 zł	5,909	25 727 zł	5,826	██████	██████	37 906 zł	7 649 zł	5,909	30 608 zł	5,826
7	██████	██████	34 762 zł	7 649 zł	5,909	27 444 zł	5,826	██████	██████	35 932 zł	7 649 zł	5,909	28 690 zł	5,826
8	██████	██████	34 793 zł	7 649 zł	5,909	27 493 zł	5,826	██████	██████	35 474 zł	7 649 zł	5,909	28 202 zł	5,826
9	██████	██████	35 441 zł	7 649 zł	5,958	28 167 zł	5,879	██████	██████	35 441 zł	7 649 zł	5,851	28 167 zł	5,764
10	██████	██████	35 441 zł	7 649 zł	5,898	28 167 zł	5,815	██████	██████	35 441 zł	7 649 zł	5,919	28 167 zł	5,837
11	██████	██████	35 441 zł	7 649 zł	5,896	28 167 zł	5,813	██████	██████	35 441 zł	7 649 zł	5,921	28 167 zł	5,839
12	██████	██████	35 441 zł	7 649 zł	5,895	28 167 zł	5,812	██████	██████	35 441 zł	7 649 zł	5,923	28 167 zł	5,839
13	██████	██████	35 441 zł	7 649 zł	5,888	28 167 zł	5,807	██████	██████	35 441 zł	7 649 zł	5,929	28 167 zł	5,845

Kolejna tabela przedstawia całkowite wyniki w ramach analizy scenariuszowej.

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	██████	██████	35 441 zł	7 649 zł	5,909	28 167 zł	5,826
S1a	20 letni horyzont	██████	██████	35 057 zł	7 649 zł	5,812	27 792 zł	5,732

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Scenariusz	Założenie	Empagliflozyna + SoC				SoC		
		Koszty (z RSS)	W tym Jardiance	Koszty (bez RSS)	W tym Jardiance	QALY	Koszty	QALY
S1b	10 letni horyzont	██████	██████	30 697 zł	7 516 zł	4,858	23 642 zł	4,799
S2	Brak dyskontowania	██████	██████	45 464 zł	8 678 zł	7,202	37 106 zł	7,094
S3a	Przeżycie całkowite – Gompertz	██████	██████	27 181 zł	6 980 zł	4,023	20 645 zł	3,969
S3b	Przeżycie całkowite – Log-logistyczny	██████	██████	38 593 zł	7 789 zł	6,705	31 206 zł	6,627
S4a	Przerwania leczenia – Weibull	██████	██████	36 135 zł	8 386 zł	5,916	28 167 zł	5,826
S4b	Przerwania leczenia – Wykładniczy	██████	██████	35 873 zł	8 109 zł	5,913	28 167 zł	5,826
S5	Brak korekty użyteczności	██████	██████	35 441 zł	7 649 zł	6,410	28 167 zł	6,321
S6	Zmiana podstawy grupy limitowej	██████	██████	35 486 zł	7 694 zł	5,909	28 167 zł	5,826
S7	Wzrost wyceny punktu rozliczeniowego	██████	██████	36 988 zł	7 649 zł	5,909	29 764 zł	5,826
S8	██	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
S9	██	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
S10	██	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
S11	Nieuwzględnienie dopłaty do leków u pacjentów w wieku 65+	██████	██████	35 441 zł	7 649 zł	5,909	28 167 zł	5,826

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) 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 17/06/2024).	20
Tabela 5. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Jardiance®.	22
Tabela 6. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	25
Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu HFpEF u dorosłych – <i>PubMed</i>	26
Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu HFpEF u dorosłych – <i>Cochrane Library</i>	26
Tabela 9. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.	28
Tabela 10. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.	37
Tabela 11. Charakterystyki wejściowe populacji docelowej – analiza podstawowa (dane z modelu globalnego).	51
Tabela 12. [REDACTED]	53
Tabela 13. [REDACTED]	53
Tabela 14. [REDACTED]	55
Tabela 15. Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu) – wartości kryteriów statystycznych dopasowania.	57
Tabela 16. [REDACTED]	57
Tabela 17. Współczynniki ryzyka śmiertelności ogólnej, z wykorzystaniem stanów zdrowia KCCQ-CSS, w oparciu o rozkład Weibulla.	59
Tabela 18. Przeżycie całkowite (związane ze zdarzeniami CV) – wartości kryteriów statystycznych dopasowania.	60
Tabela 19. [REDACTED]	61
Tabela 20. Współczynniki ryzyka śmiertelności związanej ze zdarzeniami CV, z wykorzystaniem stanów zdrowia KCCQ-CSS, w oparciu o rozkład Weibulla.	62
Tabela 21. Przerwania leczenia – wartości kryteriów statystycznych dopasowania.	65
Tabela 22. [REDACTED]	66

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 23. Współczynniki ryzyka przerwania leczenia, z wykorzystaniem stanów zdrowia KCCQ-CSS, w oparciu o rozkład uogólniony gamma.....	69
Tabela 24. Zdarzenie niepożądane uwzględnione w modelu wraz z częstością występowania.....	70
Tabela 25. Kryteria włączenia i wyłączenia przeglądu użyteczności dotyczącego użyteczności stanów zdrowia w CHF.....	72
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie <i>MEDLINE</i> (przez <i>Pubmed</i>): przegląd systematyczny zawierający użyteczności związane z przebiegiem leczenia CHF.....	73
Tabela 27. Zestawienie użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z CHF z <i>Di Tanna 2021</i>	75
Tabela 28. Kryteria włączenia i wyłączenia do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w HF.....	79
Tabela 29. 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.....	79
Tabela 30. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na wyjściową ocenę KCCQ w HF.....	81
Tabela 31. Zestaw użyteczności stanów zdrowia według <i>McEwan 2020</i>	82
Tabela 32. Współczynniki ryzyka dla wartości użyteczności – populacja ITT badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	85
Tabela 33. Użyteczności stanów zdrowia – wartości na podstawie modelu regresji.....	86
Tabela 34. Użyteczności stanów zdrowia – wartości przyjęte w analizie podstawowej.....	87
Tabela 35. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjenta.....	88
Tabela 36. Wartości użyteczności stanów zdrowia oraz związane ze zdarzeniami klinicznymi przyjęte w analizie podstawowej.....	89
Tabela 37. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.....	90
Tabela 38. Koszty jednostkowe opakowań Jardiance przyjęte w analizie.....	91
Tabela 39. Koszt jednostkowy za 1 tabletkę leku Jardiance® przyjęty w analizie.....	91
Tabela 40. Dawkowanie leków w przewlekłej niewydolności serca (<i>Szczeklik 2019</i>).....	92
Tabela 41. Miesięczny koszt farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca (<i>DGL 02/07/2024, MZ 17/06/2024</i>).....	93
Tabela 42. Miesięczny koszt optymalnego leczenia farmakologicznego CHF.....	94
Tabela 43. Miesięczny koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia CHF (<i>DSOZ 57/2023</i>).....	95
Tabela 44. Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca (<i>statystyki.nfz.gov.pl, DSOZ 37/2024</i>).....	95
Tabela 45. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>).....	96
Tabela 46. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie (<i>DSOZ 57/2023, statystyki.nfz.gov.pl</i>).....	97

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 47. Oszacowany miesięczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	97
Tabela 48. Koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi (<i>statystyki.nfz.gov.pl, DSOZ 57/2023</i>).	98
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).	100
Tabela 50. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.	101
Tabela 51. Kierunkowa analiza wrażliwości – testowane parametry.	104
Tabela 52. Scenariuszowa analiza wrażliwości – testowane założenia.	105
Tabela 53. Założenia analizy probabilistycznej.	107
Tabela 54. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.	108
Tabela 55. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.	109
Tabela 56. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.	110
Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent).	112
Tabela 58. Wyniki analizy progowej – ceny zbytu netto.	113
Tabela 59. Inkrementalne wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.	114
Tabela 60. Inkrementalne wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.	117
Tabela 61. Inkrementalne wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.	119
Tabela 62. Inkrementalne wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.	122
Tabela 63. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa płatnika publicznego.	124
Tabela 64. Statystyki empirycznych rozkładów inkrementalnych – perspektywa płatnika publicznego.	125
Tabela 65. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa wspólna.	128
Tabela 66. Statystyki empirycznych rozkładów inkrementalnych – perspektywa wspólna.	129
Tabela 67. Wkład autorów w opracowanie raportu.	138
Tabela 68. Dane Eurostatu dotyczące zgonów w Polsce w 2022 roku.	155
Tabela 69. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.	158
Tabela 70. Substancje czynne uwzględnione w kosztach standardowego leczenia przewlekłej niewydolności serca.	162
Tabela 71. Całkowite wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.	175
Tabela 72. Całkowite wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.	176
Tabela 73. Całkowite wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.	177
Tabela 74. Całkowite wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.	178

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance.	27
Wykres 2. Schemat modelu ekonomicznego.	48
Wykres 3. Wskaźniki ryzyka hospitalizacji związanych z HF (badanie <i>EMPEROR-Preserved</i>).	55
Wykres 4. Przeżycie całkowite niezależnie od przyczyny zgonu – analiza podstawowa.	59
Wykres 5. Przeżycie całkowite (zgony związane ze zdarzeniami CV) – analiza podstawowa.	62
Wykres 6. Ryzyko zgonu bez względu na przyczynę oraz niezwiązanego ze zdarzeniami CV w Polsce.	64
Wykres 7. [REDACTED]	67
Wykres 8. [REDACTED]	68
Wykres 9. Czas do przerwania leczenia – analiza podstawowa.	69
Wykres 10. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem CHF.	74
Wykres 11. Diagram opisujący proces wyszukiwania do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w HF.	80
Wykres 12. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.	116
Wykres 13. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców.	121
Wykres 14. Histogramy rozkładów empirycznych – perspektywa płatnika publicznego.	126
Wykres 15. Rozrzut inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej – perspektywa płatnika publicznego. .	127
Wykres 16. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności Jardiance® przy zmiennej wartości gotowości do zapłaty – perspektywa płatnika publicznego.	128
Wykres 17. Histogramy rozkładów empirycznych – perspektywa wspólna.	130
Wykres 18. Rozrzut inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej – perspektywa wspólna.	131
Wykres 19. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności Jardiance® przy zmiennej wartości gotowości do zapłaty – perspektywa wspólna.	132
Wykres 20. Przeżycie całkowite [REDACTED]	139
Wykres 21. Przeżycie całkowite [REDACTED]	140
Wykres 22. Przeżycie całkowite [REDACTED]	141

Wykres 23. Przeżycie całkowite	142
Wykres 24. Przeżycie całkowite	143
Wykres 25. Przeżycie całkowite	144
Wykres 26. Przeżycie całkowite	145
Wykres 27. Przeżycie całkowite	146
Wykres 28. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV	147
Wykres 29. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV	148
Wykres 30. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV	149
Wykres 31. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV	150
Wykres 32. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV	151
Wykres 33. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV	152
Wykres 34. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV	153
Wykres 35. Śmiertelność związana ze zdarzeniami CV	154
Wykres 36. Odsetek zgonów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi	158

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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.
- AE 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.
- AKL Jardiance 2024** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Analiza kliniczna. Kraków 2024.
- 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 05/06/2023** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. W sprawie Rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT WT.543.7.2023** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzonym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zafionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352).
Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/052/REK/2023%2005%2031%20WT%20do%20Mz%20wzrost%20wynagrodze%C5%84%20RAPORT.pdf.
Data ostatniego dostępu: 22.07.2024 r.
- APD Jardiance 2024** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2024.
- 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.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- CADTH 2022** Jardiance for the treatment of heart failure in patients with New York Heart Association (NYHA) class II, III, or IV. SR0726-000
Dostęp on-line: <https://www.cadth.ca/empagliflozin-1>
Data ostatniego dostępu: 22.07.2024
- Calvert 2005** Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JGF. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(2):243–51.
- ChPL Jardiance 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: 19.07.2024.
- 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.
- Cohen 2023** Cohen LP, Isaza N, Hernandez I, Lewis GD, Ho JE, Fonarow GC, Kazi DS, Bellows BK. Cost-effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2023 May 1;8(5):419-428. doi: 10.1001/jamacardio.2023.0077. PMID: 36870047; PMCID: PMC9985815.
- Comin-Colet 2013** Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J.* 2013;34(1):30–8.
- De Rivas 2008** De Rivas B, Permanyer-Miralda G, Brotons C, Aznar J, Sobreviela E. Health-related quality of life in unselected outpatients with heart failure across Spain in two different health care levels: magnitude and determinants of impairment: the INCA study. *Qual Life Res.* 2008;17(10):1229–38.
- Delgado 2014** Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comin-Colet J, et al. Health care and nonhealth care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67(8):643–50.
- DGL 02/07/2024** Raport refundacyjny z dnia 02.07.2024 r. o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–kwiecień 2024 r.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8636.html>
Data ostatniego dostępu: 22.07.2024 r.
- 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 57/2023** Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ z dnia 30.03.2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-572023dsoz,7643.html>
Data ostatniego dostępu: 22.07.2024 r.
- 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.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Fauchier 2024** Fauchier L, Lamblin N, Tardu J, Bellier L, Groyer H, Ittah D, Chollet J, Linden S, Levy P. Public Health Impact and Cost-Effectiveness of Empagliflozin (JARDIANCE®) in the Treatment of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in France, Based on the EMPEROR-Preserved Clinical Trial. *Pharmacoecon Open*. 2024 Jan;8(1):19-30. doi: 10.1007/s41669-023-00432-z. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37606866; PMCID: PMC10781654.
- 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.
- García-Moll 2024** García-Moll X, Croci F, Solé A, Hartgers-Gubbels ES, Calleja-Hernández MA. A cost-effectiveness analysis of empagliflozin for heart failure patients across the full spectrum of ejection fraction in Spain: combined results of the EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced trials. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2024 Jan-Mar;22(1-3):131-139. doi: 10.1080/14779072.2024.2324027. Epub 2024 Feb 29. PMID: 38416135.
- GBA 2022** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %), Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Dostęp on-line: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/810/>
Data ostatniego dostępu: 22.07.2024 r.
- 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 2022** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2022 roku. Data publikacji 28.07.2023 r. Online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>, dostęp: 17.07.2024.
- Hainsworth 2024** Hainsworth R, Thompson AJ, Guthrie B, Payne K, Rogers G. International Systematic Review of Utility Values Associated with Cardiovascular Disease and Reflections on Selecting Evidence for a UK Decision-Analytic Model. *Med Decis Making*. 2024 Feb;44(2):217-234. doi: 10.1177/0272989X231214782. Epub 2024 Jan 4. PMID: 38174427; PMCID: PMC10865747.
- Hallinen 2023** Hallinen T, Kivelä S, Soini E, Harjola VP, Pesonen M. Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Combination with Standard Care versus Standard Care Only in the Treatment of Heart Failure Patients in Finland. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2023 Jan 6;15:1-13. doi: 10.2147/CEOR.S391455. PMID: 36636485; PMCID: PMC9831000.
- 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.
[A22-39] Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
- IQWiG 2022** Dostęp on-line: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-39.html>
Data ostatniego dostępu: 22.07.2024

- 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.
- Kim 2024** Kim ES, Park SK, Youn JC, Lee HS, Lee HY, Cho HJ, Choi JO, Jeon ES, Lee SE, Kim MS, Kim JJ, Hwang KK, Cho MC, Chae SC, Kang SM, Park JJ, Choi DJ, Yoo BS, Cho JY, Kim KH, Oh BH, Greenberg B, Baek SH. Real-World Eligibility and Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin for Heart Failure in Korea. *J Korean Med Sci.* 2024 Jan 8;39(1):e8. doi: 10.3346/jkms.2024.39.e8. PMID: 38193327; PMCID: PMC10782045.
- Kolovos 2022** Kolovos S, Bellanca L, Groyer H, Rosano G, Gaultney J, Linden S. Cost-effectiveness of empagliflozin in heart failure patients irrespective of ejection fraction in England. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2023 Oct 1;24(10):758-764. doi: 10.2459/JCM.0000000000001532. Epub 2023 Jul 25. PMID: 37577867; PMCID: PMC10481921.
- Kolovos 2023** Kolovos S, Bellanca L, Groyer H, Rosano GMC, Solé A, Gaultney J, Linden S. Multinational cost-effectiveness analysis of empagliflozin for heart failure patients with ejection fraction >40. *ESC Heart Fail.* 2023 Dec;10(6):3385-3397. doi: 10.1002/ehf2.14470. Epub 2023 Sep 5. PMID: 37670496; PMCID: PMC10682900.
- 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.
- Levy 2022** Levy P, Lamblin N, Groyer H, Chollet J, Tardu J, Linden S, Fauchier L. Public health impact and cost-effectiveness of empagliflozin (Jardiance®) in the treatment of patients with heart failure (hf) with preserved ejection fraction (hfpf) in france, based on emperor-preserved clinical trial, *Value in Health*, volume 25, issue 12, supplement , s83, december 2022
- Liu 2023** Liu J, Liu D, Gong X, Wei A, You R. Cost-effectiveness of empagliflozin for the treatment of heart failure: a systematic review. *Front Pharmacol.* 2023 Jun 30;14:1186579. doi: 10.3389/fphar.2023.1186579. PMID: 37456744; PMCID: PMC10348886.
- 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.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Marti 2011** Marti B, Delgado J, Oliva J, Llano M, Pascual P, Comin J, et al. Quality of life in chronic symptomatic heart failure patients in Spain, insight from the inoescaro study. *Value Health*. 2011;14(7):A386.
- McEwan 2020** McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, Jhund PS, Docherty KF, Böhm M, Petrie MC, Bergenheim K, Qin L. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(11):2147-2156
- McEwan 2021** McEwan P, Ponikowski P, Davis JA, Rosano G, Coats AJS, Dorigotti F, O'Sullivan D, Ramirez de Arellano A, Jankowska EA. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency in heart failure: a multinational cost-effectiveness analysis utilising AFFIRM-AHF. *Eur J Heart Fail* 2021
- Miller 2023** Miller RJH, Chew DS, Qin L, Fine NM, Chen J, McMurray JJV, Howlett JG, McEwan P. Cost-effectiveness of immediate initiation of dapagliflozin in patients with a history of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2023 Feb;25(2):238-247. doi: 10.1002/ejhf.2777. PMID: 36644849.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, Dz.U. 2023 poz. 2345
- MZ 17/06/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 r.
- Nam 2023** Nam K, Cho DS, Kim H, Kwon B, Yoon Y, Park C, Kim ES, Youn JC, Park SK. Systematic Review of the Economic Evaluation of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Used as Treatment in Patients with Heart Failure. *Clin Drug Investig*. 2023 Jul;43(7):463-474. doi: 10.1007/s40261-023-01283-6. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37365452.
- NICE 2023** Empagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction [TA929].
Dostęp on-line: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta929>
Data ostatniego dostępu: 22.07.2024
- 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.
- PBAC 2022** Empagliflozin for the treatment of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), New York Heart Association classification II-IV, left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 40\%$, receiving standard care including a beta blocker, and an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi), or an angiotensin II receptor blocker (ARB), or an angiotensin receptor with neprilysin inhibitor (ARNi).
Dostęp on-line: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/empagliflozin-psd-nov-2021.pdf>
Data ostatniego dostępu: 22.07.2024

- 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.
- Rane 2023** Rane A, Nechi RN, Imam M, Zoni CR, Ndikumukiza C, Karaye IM, Yunusa I, Alanzi A. Comparative value of dapagliflozin vs empagliflozin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A cost-effectiveness analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023 Sep;29(9):1045-1053. doi: 10.18553/jmcp.2023.29.9.1045. PMID: 37610112; PMCID: PMC10508839.
- Senanayake 2024** Senanayake S, Uchil R, Sharma P, Parsonage W, Kularatna S. Mapping Kansas City cardiomyopathy, Seattle Angina, and minnesota living with heart failure to the MacNew-7D in patients with heart disease. *Qual Life Res.* 2024 Jun 5. doi: 10.1007/s11136-024-03676-2. Epub ahead of print. PMID: 38839680.
- SMC 2023** empagliflozin (Jardiance®) in adults for the treatment of symptomatic chronic heart failure with preserved ejection fraction (left ventricular ejection fraction [LVEF] >40%) (SMC2523). Dostęp on-line: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/empagliflozin-jardiance-full-smc2523/>
Data ostatniego dostępu: 22.07.2024
- Squire 2017** Squire L, Glover J, Corp J, Haroun R, Kuzan D, Gielen V. Impact of HF on HRQoL in patients and their caregivers in England: results from the ASSESS study. *Br J Cardiol.* 2017;24(1):30–4.
- Sullivan 2006** Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006 Jul-Aug;26(4):410-20.
- Sullivan 2016** Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value Health.* 2016 Dec;19(8):1002-1008.
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. : [Red.Prow.] Piotr Gajewski. Kraków. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2019.
- Tan 2023** Tan YJ, Ong SC, Kan YM. Is Using Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors to Treat Adults with Chronic Heart Failure Cost-Effective? A Systematic Review of Cost-Effectiveness Studies. *Appl Health Econ Health Policy.* 2023 Nov;21(6):857-875. doi: 10.1007/s40258-023-00825-5. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37646915.
- Tang 2022** Tang Y, Sang H. Cost-utility analysis of empagliflozin in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction in China. *Front Pharmacol.* 2022 Oct 28;13:1030642. doi: 10.3389/fphar.2022.1030642. PMID: 36386229; PMCID: PMC9649680.
- 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.
- Tsutsui 2024** Tsutsui H, Sakamaki H, Momomura SI, Sakata Y, Kotobuki Y, Linden S, Idehara K, Nitta D. Empagliflozin cost-effectiveness analysis in Japanese heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2024 Feb;11(1):261-270. doi: 10.1002/ehf2.14565. Epub 2023 Nov 15. PMID: 37969049; PMCID: PMC10804196.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- UR NFZ 5/2024/IV** Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
Data ostatniego dostępu: 22.07.2024 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.
- Zheng 2022** Zheng J, Parizo JT, Spertus JA, Heidenreich PA, Sandhu AT. Cost-effectiveness of Empagliflozin in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Intern Med*. 2022 Dec 1;182(12):1278-1288. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.5010. PMID: 36342696; PMCID: PMC9641590.
- 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.