

Dapagliflozyna (Forxiga[®]) w leczeniu niewydolności serca

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2020

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

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

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

Wskazanie to obejmuje populację zgodną z charakterystyką chorych włączonych do badania klinicznego DAPA-HF dotyczącego zastosowania dapagliflozyny u pacjentów z HF, którego przełomowe wyniki zostały opublikowane we wrześniu 2019 roku.

W Polsce nie ma dostępnej refundowanej terapii lekiem z grupy ARNI tj. sakubitryl/walsartan (Entresto), który do dziś pozostaje jedyną poza dapagliflozyną zarejestrowaną technologią u pacjentów w analizowanym wskazaniu. Pomimo pozytywnej rekomendacji AOTMiT proces refundacyjny dla tego leku trwający od 2016 roku nie zakończył się objęciem refundacją. Zgodnie z danymi sprzedażowymi IQVIA z października 2020 roku w Polsce Entresto stosowane jest przez [REDAKTOWANO] pacjentów (liczba pełnych miesięcy terapii we wrześniu 2020), toteż mając na uwadze populację docelową wnioskowanego wskazania na poziomie [REDAKTOWANO] chorych nie można uznać tej technologii za praktykę kliniczną stosowaną w Polsce.

Dapagliflozyna (Forxiga) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazana jest formalnie zarówno u chorych z cukrzycą, jak i z niewydolnością serca niezależnie od występowania cukrzycy. Lek ten jest refundowany w części wskazania rejestracyjnego dotyczącego cukrzycy typu 2 od 1 listopada 2019 roku.

Komparatorem dla dapagliflozyny jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii, w tym stosowanie leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów (istniejąca praktyka w Polsce). Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca. Model jest skróconym kalkulem wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Pierwotnie model został wykonany przez Health Economics and Outcomes Research (HEOR) Ltd. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły koszt dapagliflozyny, roczne koszty niewydolności serca i leczenia cukrzycy, koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca, pilnej wizyty z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz koszty zdarzeń niepożądanych.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania DAPA-HF. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure and a reduced ejection fraction*, HFrEF), niezależnie od obecności cukrzycy typu 2, i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono wykorzystując model Markowa. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta. Szacowano

wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na ograniczenia w dostępie do specyficznych danych oraz wiek chorych włączonych do badania klinicznego DAPA-HF (53% stanowili chorzy w wieku >65 lat; mediana wieku wyniosła 66,5 lat w grupie otrzymujących placebo oraz 66,2 lat w grupie otrzymujących dapagliflozynę).

W modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Zgodnie z tablicami życia populacji założono, że wszyscy pacjenci umierają po osiągnięciu wieku 101 lat.

Podczas szacowania kosztów korzystano z danych literaturowych (koszty niewydolności serca - wyniki badania POLKARD, koszty leczenia cukrzycy - raport NFZ z 2019 roku, koszty hipoglikemii, amputacji i kwasicy ketonowej - analizy złożone do AOTMiT dla leków stosowanych w cukrzycy oraz w zaburzeniach sercowo-naczyniowych) oraz Zarządzenia Nr 23/2020/DSOZ Prezesa NFZ (koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca oraz koszty zdarzeń niepożądanych) i aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (koszt dapagliflozyny).

Dapagliflozyna

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-żyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową.

Wyniki

Analiza z perspektywy NFZ

- Dodatkowe koszty na poziomie 6 528 PLN dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,452 QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie **14 427 PLN/QALY**. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 155 514 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-żyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć ponad 10-krotnie.

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

Wnioski

Dapagliflozyna stosowana u chorych z niewydolnością serca przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia o 0,5 roku w pełnym zdrowiu. Niewielkie dodatkowo koszty związane ze stosowaniem dapagliflozyny powodują, że wyniki analizy ekonomicznej są wielokrotnie niższe od wartości progowej dla ICUR. Wskazuje to na bardzo wysoką kosztową-efektywność dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z niewydolnością serca, przy **wielokrotnie niższym wskaźniku ICUR niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce (14 427 PLN/QALY z perspektywy NFZ** [redacted]

[redacted] Obserwowane niższe koszty wynikają z wysokiej skuteczności leku, która przekłada się m.in. na wydłużenie życia o 0,551 lat i zmniejszenie częstości hospitalizacji i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca.

Niewydolność serca jest obecnie jedną z największych niezaspokojonych potrzeb medycznych w Polsce. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2018 r. jako priorytet zapisano „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu: chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawałów serca, **niewydolności serca** i udarów mózgu”. Konieczne jest jak najszybsze podjęcie działań zmierzających do poprawy sytuacji chorych na niewydolność serca, a celem tych zmian jest zmniejszenie skutków zdrowotnych i ekonomicznych choroby. Ma to szczególne znaczenie w kontekście najwyższej w Europie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i dwukrotnie częstszych hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż średnia europejska - 511 hospitalizacji w Polsce w porównaniu ze średnią europejską na poziomie 233 na 100 tys.¹

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (Dane MZ) obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a co roku umiera 142,4 tys. chorych. Na podstawie tych danych liczba hospitalizacji w Polsce w 2018 r. wyniosła 278 897 (726 hospitalizacji na 100 tys. ludności, tj. ponad 200 hospitalizacji na 100 tys. ludności więcej niż szacowane przez OECD).

Wskazuje to ogromną skalę problemu niewydolności serca w Polsce, a mając na względzie starzejące się społeczeństwo potrzeby te będą się wyłączenie powiększać. Brak refundacji nowoczesnych leków w leczeniu niewydolności serca podyktowany ograniczeniami budżetowymi, powoduje, że istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna, która ma szansę zostać zaspokojona.

W kontekście dostępnych dowodów naukowych **dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno wymiarze klinicznym (m.in. redukcja ryzyka zgonu), ale również ekonomicznym (redukcja częstości hospitalizacji).**

Słowa kluczowe

dapagliflozyna, niewydolność serca, analiza kosztów-użyteczności

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	8
Spis treści	9
Skróty i akronimy	11
1 Cel analizy	12
1.1 Wskazanie refundacyjne vs populacja badania DAPA-HF	13
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	15
3 Strategia analityczna	18
4 Perspektywa	19
5 Horyzont czasowy	20
6 Technika analityczna	21
7 Model	22
7.1 Opis modelu	22
7.1.1 Struktura modelu	22
7.1.2 Zgony	24
7.1.3 Hospitalizacje	25
7.1.4 Przejścia między stanami zdrowia	26
7.1.5 Charakterystyka początkowa chorych	26
7.1.6 Stosowane leczenie	29
7.1.7 Skuteczność leczenia	29
7.1.8 Tablice trwania życia	32
7.1.9 Przerwanie leczenia	32
7.1.10 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	33
7.1.11 Użyteczności stanów zdrowia	33
7.2 Parametry kosztowe	36
7.2.1 Porównywane interwencje	36
7.2.2 Koszty stanów zdrowia i hospitalizacji	37
7.2.3 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	40
7.3 Dyskontowanie	42
7.4 Podsumowanie założeń i parametrów modelu	43
7.5 Walidacja modelu	45

7.5.1	Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	47
7.5.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	51
7.6	Analiza wrażliwości	60
7.6.1	Deteministyczna analiza wrażliwości	60
7.6.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	63
7.7	Analiza progowa	63
8	Wyniki analizy	64
8.1	Perspektywa NFZ	64
8.1.1	Analiza podstawowa	64
8.1.2	Deteministyczna analiza wrażliwości	65
8.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	66
8.1.4	Analiza progowa.....	67
8.2	Perspektywa wspólna	69
8.2.1	Analiza podstawowa	69
8.2.2	Deteministyczna analiza wrażliwości	70
8.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	71
8.2.4	Analiza progowa.....	72
9	Ograniczenia	74
10	Dyskusja	77
11	Wyniki końcowe	79
12	Podsumowanie i wnioski końcowe	80
13	Aneks	82
13.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	82
13.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów z drowia.....	86
13.3	Parametry funkcji przeżycia dla pozostałych rozkładów	96
13.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	99
	Spis tabel	102
	Spis rycin	104
	Piśmiennictwo	105

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i>)
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>)
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CV	sercowo-naczyniowe
DAPA	dapagliflozyna
HF	niewydolność serca
HHF	hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. <i>hospitalisation for heart failure</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IIG	Instytut Innowacyjna Gospodarka
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
MRA	agoniści receptora mineralokortykoidów (ang. <i>Mineralocorticoid Receptor Antagonists</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
UHFV	pilna wizyta z powodu niewydolności serca (ang. <i>urgent heart failure visit</i>)
VBA	Visual Basic for Applications
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (MRA).

Wskazanie to obejmuje populację zgodną z charakterystyką chorych włączonych do badania klinicznego DAPA-HF dotyczącego zastosowania dapagliflozyny u pacjentów z HF (patrz rozdz. 7.1.5), którego przełomowe wyniki zostały opublikowane we wrześniu 2019 roku.

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)² oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań.³ Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Komparatorem dla dapagliflozyny jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii, w tym stosowanie leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów.

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.⁴

W Polsce nie ma dostępnej refundowanej terapii lekiem z grupy ARNI tj. sakubitryl/walsartan (Entresto), który pozostaje jedyną poza dapagliflozyną zarejestrowaną technologią u pacjentów w analizowanym wskazaniu. Pomimo pozytywnej rekomendacji AOTMiT proces refundacyjny dla tego leku trwający od 2016 roku nie zakończył się objęciem refundacją. Zgodnie z danymi sprzedażowymi IQVIA z października 2020 roku w Polsce Entresto stosowane jest przez [REDAKTOWANO] pacjentów (liczba pełnych miesięcy terapii we wrześniu 2020), toteż mając na uwadze populację docelową wnioskowanego wskazania na poziomie [REDAKTOWANO] chorych nie można uznać tej technologii za praktykę kliniczną stosowaną w Polsce.

Dapagliflozyna (Forxiga) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazana jest formalnie zarówno u chorych z cukrzycą, jak i z niewydolnością serca niezależnie od występowania cukrzycy. Lek ten jest refundowany w części wskazania rejestracyjnego dotyczącego cukrzycy typu 2 od 1 listopada 2019 roku.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów

Kryterium	Charakterystyka
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®) w dawce 10 mg*
komparator (C)	kontynuacja dotychczasowej terapii** (placebo)
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); • perspektywa wspólna NFZ i pacjenta
horyzont czasowy	dożywni
parametry	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność i zdarzenia niepożądane: na podstawie badania klinicznego • użyteczność stanów zdrowia: na podstawie badania klinicznego • koszty: bezpośrednie koszty medyczne na podstawie literatury
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY) • koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

* dodawana do dotychczasowej terapii; ** w tym stosowanie leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów; QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*).

1.1 Wskazanie refundacyjne vs populacja badania DAPA-HF

Modelowana populacja jest dostosowana do kryteriów kwalifikacyjnych badania klinicznego DAPA-HF, tj. do dorosłych w wieku co najmniej 18 lat z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na standardowej.

W Tab. 2. Główne kryteria włączenia i wykluczenia z badania DAPA-HF. zestawiono główne kryteria włączenia i wykluczenia populacji badania DAPA-HF.

Tab. 2. Główne kryteria włączenia i wykluczenia z badania DAPA-HF.

Kryterium	Opis
Włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku \geq 18 lat; • zdiagnozowana HFREF od co najmniej \geq2 miesięcy; • LVEF \leq40%; • GFR \geq30 ml/min/1,73 m²; • NT-proBNP$>$600 pg/ml (lub chory był hospitalizowany z powodu niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy i miał NT-proBNP\geq400 pg/ml).
Wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie terapii inhibitorem SGLT2 w ciągu 8 tygodni przed rekrutacją; • cukrzyca typu 1; • objawowe niedociśnienie lub SBP $<$95 mmHg; • aktualnie zdekompensowana niewydolność serca; • zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 12 tygodni przed rekrutacją.

NT-proBNP - *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*.

Kryteria włączenia i wykluczenia z badania DAPA-HF przełożyły się na charakterystykę chorych włączonych do badania i charakterystykę populacji uwzględnionej w analizie.

Tab. 3. Porównanie charakterystyk chorych (wskazanie refundacyjne vs badania DAPA-HF).

Parametr	Odsetek chorych w badaniu DAPA-HF, %	Kryterium refundacyjne
HFrEF	100%	dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca
LVEF \leq 40%	100%	LVEF \leq 40%
NYHA II-IV	100%	objawy choroby w klasie NYHA II-IV
		dotychczasowa terapia oparta na:
- ACEi (lub ARB)	94%*	- ACEi (lub ARB)
- beta-adrenolityk	96%	- beta-adrenolityku
- MRA	71%	- MRA

*w tym leczenie sakubitrilem/walsartanem; MRA: antagonistą receptora mineralokortykoidowego.

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Dapagliflozyna (Forxiga®, ██████████) jest aktualnie refundowana (od 01.11.2019 r.) w Polsce we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość”. Refundowana jest ona w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.⁵

Proponowane warunki finansowania dapagliflozyny obejmują rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) ██████████

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

Analizowane wskazanie jest następujące: leczenie dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłoszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.⁶

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 15 września 2020 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2021 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2021 roku ustalono na 2 800 PLN.⁷

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

* Zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla dapagliflozyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) wynosi 10 mg (WHO ATC/DDD)

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model dostarczony przez producenta leku, AstraZeneca.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów hospitalizacji i poszczególnych stanów zdrowia, a także kosztów leczenia działań niepożądanych.

4 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.³

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców).²

Ponieważ dapagliflozyna jest już refundowana (w cukrzycy typu 2 w ograniczonym wskazaniu) i chory ponosi część kosztów leczenia (odpłatność 30%), w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego DAPA-HF, 53% stanowili chorzy w wieku >65 lat (mediana wieku wyniosła 66,5 lat w grupie otrzymujących placebo oraz 66,2 lat w grupie otrzymujących dapagliflozynę). Zgodnie z danymi prezentowanymi w raporcie „Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa” w populacji wykazywanej przez podmioty lecznicze z rozpoznaniem niewydolności serca średni wiek kobiet wyniósł 77,8 lat, a średni wiek mężczyzn wyniósł 71,7 lat.⁶ Tym samym koszty pośrednie stanowią element uzupełniający (poprawiający wyniki), ale nie wpływający na bezpośrednią ocenę kosztowej efektywności terapii.

5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.²

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont. Zgodnie z tablicami życia populacji założono, że wszyscy pacjenci umierają po osiągnięciu wieku 101 lat.

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badania klinicznego DAPA-HF. W analizie niezbędne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

6 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów-efektywności.

7 Model

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (kontynuacji dotychczasowej terapii) w populacji dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca.

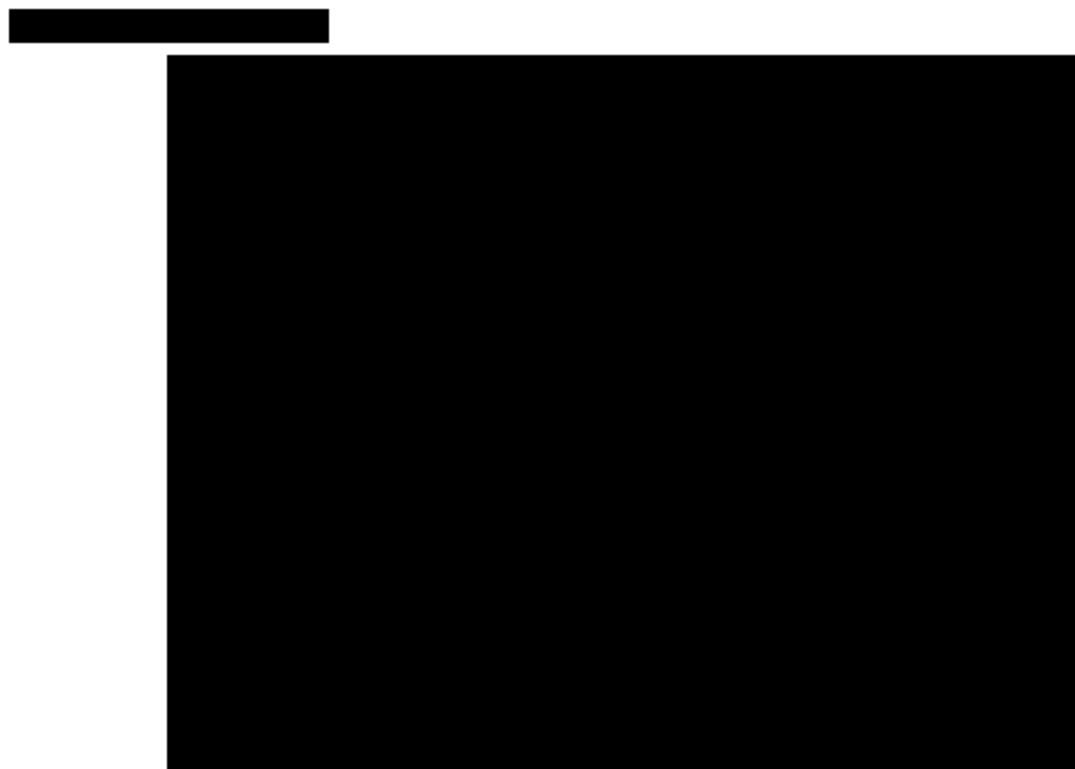
7.1 Opis modelu

Model został opracowany i zaimplementowany w programie Microsoft Excel 2016 i jest zgodny z wersjami programu Microsoft Excel 2007 i nowszymi wersjami. Obliczenia modelu są wykonywane przede wszystkim przy użyciu kodu opracowanego w języku Visual Basic for Applications (VBA), z kodem opatrzonym adnotacjami w celu ułatwienia przeglądu. Do obliczeń danych wejściowych modelu wykorzystano pakiety statystyczne R i WinBUGS.

7.1.1 Struktura modelu

Wykorzystany model jest modelem Markowa (Ryc. 1).

Modele Markowa zakładają, że heterogeniczność między pacjentami może być uchwycona przez uwzględnienie jednorodnych stanów zdrowia. Tam, gdzie populacja pacjentów jest względnie jednorodna i może być odpowiednio opisana przez niewielką liczbę stanów zdrowia lub w przypadkach, gdy dostępne są tylko dane z poziomu kohorty, modele Markowa mają tę zaletę, że są prostsze, a zatem mają krótsze czasy działania w porównaniu z modelowaniem danych indywidualnych pacjentów. Modele o podobnej strukturze były opracowane i oceniane przez AOTMiT dla leku sakubitryl/walsartan⁹ oraz dla leku iwabradyna.¹⁰



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.1.2 Zgony

Podejście do modelowania danych dotyczących przeżycia jest zgodne z metodami zalecanymi przez *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do analizy danych dotyczących przeżycia wraz z badaniami klinicznymi. Głównym uzasadnieniem dopasowania parametrycznej krzywej zamiast bezpośredniego wykorzystania danych z krzywej Kaplana-Meiera jest umożliwienie ekstrapolacji poza okres obserwacji. Proces dopasowywania

i wyboru równania przeżycia był zgodny z opublikowanymi wytycznymi.^{11,12} Analizowano standardowe parametryczne funkcje przeżycia: Weibulla, log-logistyczny, log-normalny oraz Gompertza (patrz tabela poniżej). Nie uwzględniono bardziej elastycznych rozkładów parametrycznych, takich jak uogólniony gamma i uogólniony rozkład F, w celu zmniejszenia ryzyka nadmiernego dopasowania krzywych do danych z badania. Rozkład wykładniczy nie był brany pod uwagę do opisywania śmiertelności pacjentów, ponieważ nie wychwyciłby on rosnącego ryzyka śmiertelności w czasie.

Funkcje przeżycia oceniano pod względem dopasowania w trakcie badania za pomocą kryterium informacyjnego Akaike (ang. *Akaike's Information Criterion*). Ekstrapolację wyników badań oceniano poprzez porównanie z opublikowaną literaturą i opiniami ekspertów, aby zapewnić, że długoterminowe profile ryzyka dla pacjentów są klinicznie wiarygodne. Model zawiera wykresy walidacyjne, aby ułatwić porównania między prognozami wykonanymi przy użyciu różnych rozkładów parametrycznych. Parametryczne funkcje przeżycia zostały dopasowane do ogólnej populacji badania DAPA-HF.

Przedstawiono dwa zestawy równań przeżycia: jeden dostosowany tylko do stosowania dapagliflozyny i dopasowany indywidualnie do odpowiednich predefiniowanych subpopulacji chorych i kolejny wykorzystujący jedno równanie przeżycia skorygowane pod kątem kluczowych cech pacjenta, które można wykorzystać do oszacowania wyników w dowolnej subpopulacji pacjentów w badaniu DAPA-HF.

Tab. 5. Parametryczne równania przeżycia.

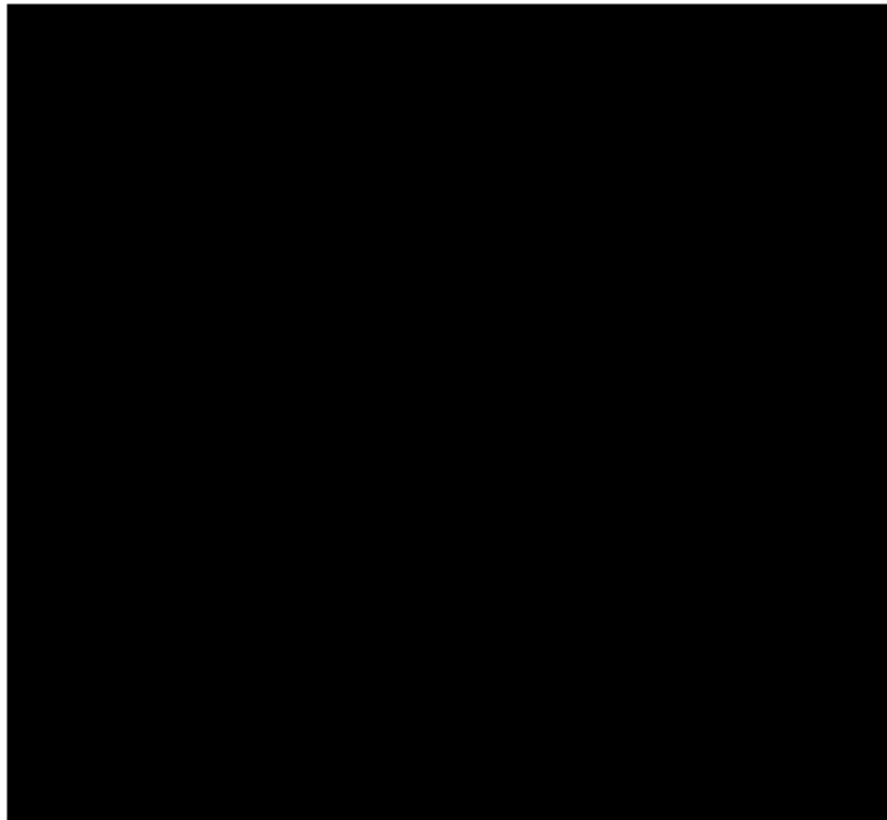
Rozkład	Funkcja przeżycia	Funkcja ryzyka
Weibulla	$e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^k}$	$\frac{k}{\lambda} \left(\frac{t}{\lambda}\right)^{k-1}$
Log-logistyczny	$\frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\alpha}\right)^\beta}$	$\frac{(\beta / \alpha)(t / \alpha)^{\alpha-1}}{1 + (t / \alpha)^\beta}$
Log-normalny	$\frac{1}{2} - \frac{1}{2} \operatorname{erf}\left(\frac{\ln t - \mu}{\sqrt{2}\sigma}\right)$	$\frac{1}{\sigma t} \operatorname{erf}\left(\frac{\ln t}{\sigma}\right)$ $\operatorname{erf}\left(\frac{-\ln t}{\sigma}\right)$
Gompertza	$e^{-\frac{\lambda}{\theta}(1-e^{\theta t})}$	$\lambda e^{\theta t}$

7.1.3 Hospitalizacje

Częstość występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca i pilnych wizyt z powodu niewydolności serca modelowano dwumianowymi ogólnymi równaniami estymującymi w celu przechwytywania powtarzających się zdarzeń. Ogólne równania estymujące zostały dopasowane do całkowitej populacji badanej DAPA-HF, jak również w kluczowych subpopulacjach chorych w celu przewidywania zdarzeń hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Przedstawiono dwa zestawy równań: jeden dostosowany tylko do stosowania dapagliflozyny i dopasowany indywidualnie do odpowiednich predefiniowanych subpopulacji chorych i kolejny wykorzystujący jedno równanie przeżycia skorygowane pod

kątem kluczowych cech pacjenta, które można wykorzystać do oszacowania wyników w dowolnej subpopulacji pacjentów w badaniu DAPA-HF.

7.1.4 Przejścia między stanami zdrowia

A table with multiple rows and columns, all of which are completely redacted with black boxes.A single row of a table, completely redacted with a black box.A large rectangular area, completely redacted with a black box, likely containing a table or figure.

7.1.5 Charakterystyka początkowa chorych

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące charakterystyki początkowej chorych objętej badaniem DAPA-HF (populacja ITT). Te cechy określają początkowy rozkład kohorty w poszczególnych stanach modelu. Przedstawiono także charakterystyki subpopulacji

chorych w zależności od m.in. współwystępowania cukrzycy typu 2, wcześniejszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz wieku.

Tab. 6. Charakterystyka początkowa chorych.

7.1.6 Stosowane leczenie

W modelu uwzględniono możliwość oceny dapagliflozyny w porównaniu do standardowej opieki, co odpowiada konstrukcji badania DAPA-HF.

Analiza danych z poziomu pacjenta w badaniu DAPA-HF sugeruje, że [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

7.1.7 Skuteczność leczenia

7.1.7.1 Śmiertelność

Parametryczne funkcje przeżycia dopasowane do poszczególnych chorych badania DAPA-HF służą do oszacowania śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej. Uwzględniono równania przeżycia dla całkowitej populacji chorych z badania DAPA-HF. Parametry skorygowanych funkcji przeżycia przedstawiono w [REDACTED]. [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

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

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

7.1.7.2 Pogorszenie HF

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

7.1.8 Tablice trwania życia

Możliwe jest porównanie wskaźników śmiertelności oszacowanych na podstawie badania klinicznego DAPA-HF i tablic trwania życia specyficznych dla danego kraju, które zostały dostosowane w celu usunięcia zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tym scenariuszu śmiertelność z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe szacuje się w następujący sposób:

1. Obliczenie szacowanej śmiertelności z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe na podstawie danych z badania DAPA-HF (szacowana śmiertelność niezależnie od przyczyny minus szacowana śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych).
2. Ustalenie prawdopodobieństwa zgonu z przyczyny innej niż sercowo-naczyniowa jako maximum: 1) oszacowanej śmiertelności pochodzącej z danych z badania DAPA HF i 2) szacowanej śmiertelności na podstawie tablic trwania życia dla danego kraju.
3. Połączenie nowo oszacowanej śmiertelności z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych z badania DAPA-HF, w celu oszacowania śmiertelności niezależnie od przyczyny.

W scenariuszu, w którym śmiertelność z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe szacowana jest na podstawie tablic trwania życia, nadal stosuje się zmniejszenie ryzyka śmiertelności niezależnie od przyczyny związanego z leczeniem dapagliflozyną. Takie podejście zapewnia, że chorzy w starszym wieku mają odpowiednio krótszą długość życia w porównaniu z populacją ogólną.

W celu uniknięcia przeszacowania śmiertelności chorych należy usunąć śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych z tablic trwania życia danego kraju. Tablice trwania życia są dostosowywane przy użyciu danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)¹⁵ opisujących wskaźniki śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych dla poszczególnych krajów. Tablice trwania przedstawiające prawdopodobieństwo zgonu niezależnie od przyczyny w zależności od płci i wieku w populacji całkowitej można przekształcić na wskaźniki śmiertelności za pomocą poniższego równania.

$$\text{wskaźnik} = \frac{-\ln(1 - \text{prawdopodobieństwo})}{\text{czas ekspozycja (lata)}}$$

Następnie wskaźnik śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych jest odejmowany od wskaźnika śmiertelności niezależności od przyczyny, w celu uzyskania rocznego wskaźnika śmiertelności z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, który jest przekształcany ponownie na prawdopodobieństwa za pomocą poniższego równania.

$$\text{prawdopodobieństwo} = 1 - e^{-\text{wskaźnik} \cdot \text{czas ekspozycji (lata)}}$$

W modelu uwzględniono polskie tablice trwania życia na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego.¹⁶

7.1.9 Przerwanie leczenia

Dane o przerywaniu leczenia przyjęto zgodnie z danymi z badania klinicznego DAPA-HF. Przyjęto, że w każdym cyklu modelu będzie stały odsetek chorych przerywających leczenie dapagliflozyną. Chorzy, u których zostanie przerwane leczenie dapagliflozyną, są modelowani tak jak w grupie otrzymujących placebo; tj. pacjenci nieleczeni podlegają tym samym ryzykom, kosztom i zmniejszeniu użyteczności, jak pacjenci w grupie kontrolnej.

Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia wynosi ██████████

7.1.10 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Prawdopodobieństwa ciężkich zdarzeń niepożądanych lub konkretnych zdarzeń niepożądanych analizowanych w modelu są uwzględnione w zależności od liczby zaobserwowanych zdarzeń i czasu narażenia na zdarzenie. Częstości zdarzeń niepożądanych są specyficznym określenie dla grupy chorych leczonych dapagliflozyną i placebo w oparciu o wyniki badania DAPA-HF. Pacjenci przerywający leczenie dapagliflozyną przejmują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych takie jak w grupie placebo. W modelu za istotne zdarzenia niepożądane przyjęto: zmniejszenie objętości płynów, zdarzenia nerkowe, zdarzenia hipoglikemiczne, złamania, kwasicę ketonową i amputację.

Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie dapagliflozyny i placebo.

Zdarzenie niepożądane	DAPA + terapia standardowa (SE)	Placebo + terapia standardowa (SE)
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

DAPA - dapagliflozyna; SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

7.1.11 Użyteczności stanów zdrowia

Każdemu z modelowanych stanów zdrowia (w tym stanom przejściowym opisującym występowanie hospitalizacji) przypisano użyteczności, a odsetek pacjentów przebywających w każdym stanie zdrowia informuje o narastaniu QALY w czasie. Złożone stany zdrowia są modelowane przy użyciu multiplikatywnych spadków (dekrementów) użyteczności.

Wartości użyteczności przyjęto na podstawie zbiorczej analizy danych pacjentów z badania klinicznego DAPA-HF. Mieszane modele regresji liniowej zostały dopasowane w celu oszacowania raportowanych przez pacjentów użyteczności na podstawie wyników kwestionariuszy EQ-5D-5L. Modele mieszane wykorzystano w celu uwzględnienia powtarzających się pomiarów i korelacji między pacjentami oraz korygowano względem czasu, płci, kwartyłu KCCQ TSS, współwystępowania cukrzycy, wskaźnika masy ciała i wieku. Odpowiedzi EQ-5D-5L zostały zmapowane do EQ-5D-3L z zastosowaniem funkcji mapowania opracowanej przez van Houta 2012,¹⁷ zgodnie z wytycznymi oceny technologii NICE,¹⁸ zakładając, że raportowane wyniki w domenach kwestionariusza były nieskorelowane.

Odpowiedzi zostały następnie przekształcone na użyteczności przy użyciu opublikowanych brytyjskich taryf dla stanów zdrowia wg Dolan.¹⁹

Model użyteczności zastosowany do informowania o użyteczności stanów zdrowia i spadkach użyteczności związanych ze zdarzeniami klinicznymi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 12. Parametry modelu zastosowane do uzyskania użyteczności.

Parametr	Wartość (SE)
████████████████████	████████████████████
████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████	████████████████████

██

W modelu uwzględniono wpływ na użyteczność hospitalizacji z powodu niewydolności serca, pilnej wizyty z powodu niewydolności serca oraz zdarzeń niepożądanych poprzez jednorazowy spadek użyteczności związany ze zdarzeniem (dekrement).

Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi zostały implementowane w ramach danego stanu zdrowia w sposób multiplikatywny zgodnie z wytycznymi NICE.²⁰

W analizie wrażliwości użyteczności części stanów zdrowia przyjęto zgodnie z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Entresto.²¹

Stan zdrowia	Średnia (SE)	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego DAPA-HF (53% stanowili chorzy w wieku >65 lat; mediana wieku wyniosła 66,5 lat w grupie otrzymujących placebo oraz 66,2 lat w grupie otrzymujących dapagliflozynę). Zgodnie z danymi prezentowanymi w raporcie „Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa” w populacji wykazywanej przez podmioty lecznicze z rozpoznaniem niewydolności serca średni wiek kobiet wyniósł 77,8 lat, a średni wiek mężczyzn wyniósł 71,7 lat.⁸ Tym samym koszty pośrednie stanowią element uzupełniający (poprawiający wyniki), ale nie wpływający na bezpośrednią ocenę kosztowej efektywności terapii.

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

7.2.1 Porównywane interwencje

Dapagliflozyna (Forxiga®, [REDACTED]) w leczeniu dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca jest lekiem dodawanym do leczenia standardowego. W modelu dapagliflozyna jest dodawana do leczenia standardowego i jest porównywana z placebo dodawanym do leczenia standardowego. Upraszczając można przyjąć, że porównanie dotyczy stosowania DAPA vs PLA z pominięciem terapii standardowej/bazowej.

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

7.2.1.1 Dapagliflozyna

Dawkę dapagliflozyny przyjęto na 10 mg/d, zgodnie z dawką stosowaną w badaniu klinicznym DAPA-HF oraz zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia.

Oszacowanie kosztu terapii rocznej dapagliflozyną (koszt zakupu substancji czynnej) dla poszczególnych opakowań przedstawiono w poniższej tabeli.

Z uwagi na [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

[redacted]
 [redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

7.2.2 Koszty stanów zdrowia i hospitalizacji

[redacted]
 [redacted]
 [redacted]

[redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

[redacted]
 [redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

7.2.3 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

[Redacted text block]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

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

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

7.3 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych”.³

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji² Przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej - 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- w analizach wrażliwości - 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

7.4 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych.

Tab. 24. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Populacja	[redacted]	[redacted]	7.1.5
Horyzont czasowy	[redacted]	[redacted]	5
Model przeżycia	[redacted]	[redacted]	7.1.7
Parametry funkcji przeżycia	[redacted]	[redacted]	7.1.2, 7.1.7.1
Częstości hospitalizacji	[redacted]	[redacted]	7.1.3, 7.1.7.2
Przejścia między stanami zdrowia	[redacted]	[redacted]	7.1.4, 7.1.7.3
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia	[redacted]	[redacted]	7.1.8
Użyteczność stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	7.1.11
Zdarzenia niepożądane	[redacted]	[redacted]	7.1.10
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	7.1.11
Koszty roczne leków, PLN	[redacted]	[redacted]	7.2.1
Udział opakowań dapagliflozyny	[redacted]	Dane Wnioskodawcy	7.2.1
Koszty stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	7.2.2

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Koszty hospitalizacji	[REDACTED]	[REDACTED]	7.2.2
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	7.2.3
Stopy dyskontowe	[REDACTED]	[REDACTED]	7.3

Tab. 25. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
Koszt zakupu leków, PLN/rok		
Dapagliflozyna, opak. 10 mg 30 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]
Dapagliflozyna, opak. 10 mg 14 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.5 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności. Na etapie tworzenia modelu weryfikacja obejmowała:

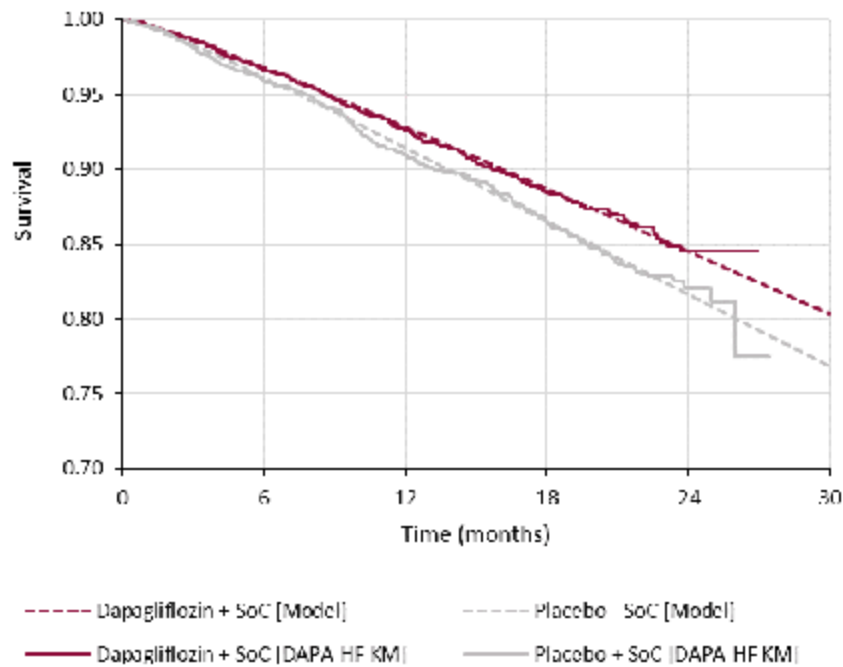
- przegląd równań i parametrów modelu w stosunku do ich źródła, aby upewnić się, że nie występują błędy transkrypcji;
- przegląd danych wejściowych, aby upewnić się, że zostały one poprawnie zaimplementowane;
- analizę ekstremalnych wartości, aby upewnić się, że model nadal zwraca odpowiednie wyniki.

Dodatkowo przeprowadzono wewnętrzną walidację wyników DAPA-HF, aby zapewnić zdolność modelu do odtworzenia zaobserwowanych wyników. Przewidywaną częstość zdarzeń porównywano z obserwowaną częstością w każdej subpopulacji, przy czym efektywność modelu oceniano statystycznie i przez kontrolę wizualną.

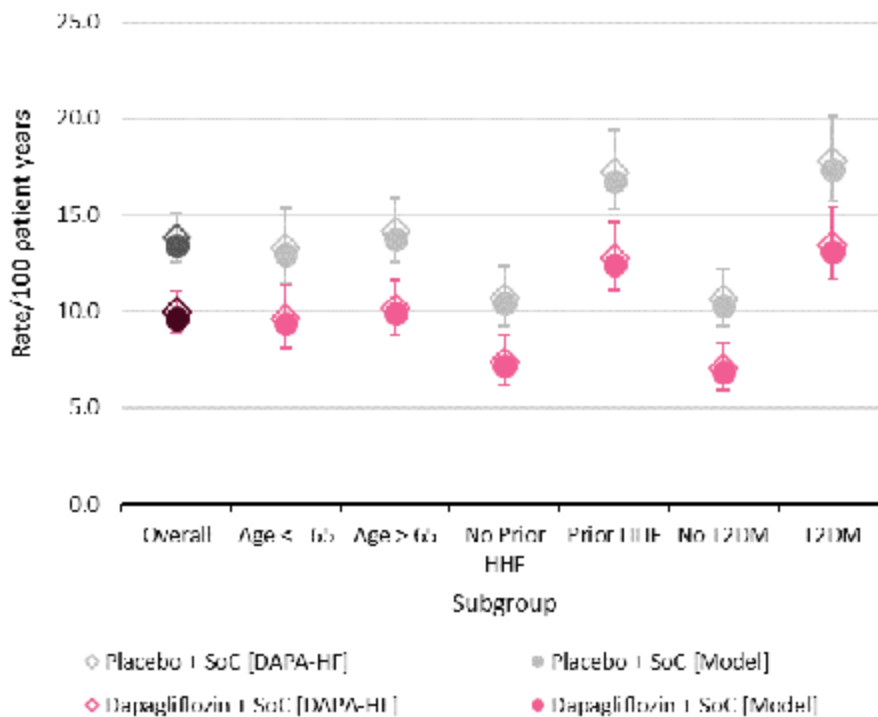
Model generuje wyniki, które są spójne z wynikami obserwowanymi w badaniu DAPA-HF, przy czym wyniki przeżycia specyficzne dla leczenia odpowiadają wynikom badania z R^2 wynoszącym 0,994 dla śmiertelności ogólnej i średnim bezwzględnym błędem wynoszącym 2,8% w szacowaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Dodatkowo kontrola wzrokowa nie wykazała tendencji modelu do systematycznego zaniżania lub przeszacowywania częstości występowania zdarzeń względem tej obserwowanej w badaniu.

Wykresy walidacji pokazujące zaobserwowane i prognozowane wyniki przedstawiono w modelu (arkusz xls). Wykresy walidacji dla śmiertelności ogólnej i częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca pokazano poniżej.

Ryc. 4. Obserwowana w badaniu i prognozowana w modelu śmiertelność niezależnie do przyczyny.



Ryc. 5. Obserwowana w badaniu i prognozowana w modelu częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca w populacji ITT i subpopulacjach.



7.5.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM³⁷/PRISMA³⁸, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 13.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 02 listopada 2020 r. zidentyfikowano cztery badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu (Krittayaphong 2020³⁹, McEwan 2020⁴⁰, Savira 2020⁴¹, Yao 2020⁴²; patrz. 13.1).

Krittayaphong 2020

Celem analizy **Krittayaphong 2020** była ocena opłacalności stosowania dapagliflozyny jako terapii dodanej do terapii standardowej u chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową w Tajlandii. W tym celu wykorzystano model Markova (model wykorzystany w niniejszej analizie kosztów-użyteczności).

W analizie uwzględniono długoterminowe koszty i wyniki zdrowotne. Analizowana kohorta chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową była w fazie stabilnej, hospitalizacji, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub innych. Wszyscy chorzy hospitalizowani wracali do fazy stabilnej lub umierali. Chorzy w fazie stabilnej mogli być w tej samej klasie NYHA lub zmieniać klasę, przy czym później ich objawy mogły ulec poprawie lub pogorszeniu. Cykl trwał 3 miesiące. przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Charakterystyki wyjściowe chorych przyjęto na podstawie badania DAPA-HF, z wyjątkiem wieku - przyjęto 65 lat zgodnie z wiekiem, w którym klasyfikuje się pacjentów jako osoby starsze w tajskich bazach danych HF. W modelu przyjęto możliwość zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w szpitalu i poza szpitalem, a prawdopodobieństwo zgonu zostało oszacowane na podstawie danych lokalnych danych epidemiologicznych oraz wyników badania DAPA-HF. Współczynniki śmiertelności w zależności od wieku w populacji chorych w Tajlandii, z wyłączeniem zgonów z powodu chorób układu krążenia, uzyskano z kilku rządowych źródeł informacji. Dane dotyczące ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności

serca przyjęto na podstawie badania DAPA-HF, a ryzyko ponownej hospitalizacji oszacowano na podstawie danych krajowych. W celu oszacowania prawdopodobieństwa przejść pomiędzy klasami NYHA skorzystano z opublikowanego badania King 2016. Analizę przeprowadzono z perspektywy systemu opieki zdrowotnej, w związku z czym uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne, w tym m. in. koszty dapagliflozyny, koszty hospitalizacji i koszty zdarzeń niepożądanych. W analizie uwzględniono stosowanie dapagliflozyny jako terapii oddanej do leczenia sandrowego, a jako komparator przyjęto terapię standardową. W związku z powyższym w ramach kosztów nie uwzględniono kosztów terapii standardowej. Ze względu na brak danych dotyczących użyteczności dla chorych w analizowanej populacji w Tajlandii przyjęto dane przedstawiono w opublikowanych badaniach.

Stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do terapii standardowej związane było z dodatkowymi kosztami (1 745 USD[†] vs 559 USD, różnica: 1 185 USD) oraz pozwala na uzyskanie dodatkowo 0,88 lat życia i 0,60 lat życia w pełnym zdrowiu. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oraz dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano odpowiednio na 1 353 USD/LYG i 1 991 USD/QALY.

Wyniki analizy wskazują, że do danie dapagliflozyny do leczenia standardowego poprawia wyniki kliniczne u chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Analiza wykazała opłacalność stosowania dapagliflozyny w porównaniu z terapią standardową pomimo wzrostu kosztów.

McEwan 2020

Celem analizy **McEwan 2020** była ocena opłacalności stosowania dapagliflozyny jako terapii dodanej do terapii standardowej u chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową z perspektywy płatnika w Wielkiej Brytanii, Niemczech i Hiszpanii. W tym celu wykorzystano model Markova (model wykorzystany w niniejszej analizie kosztów-użyteczności).

Wykorzystany model uwzględniał przewlekłą i postępującą postać niewydolności serca, z miesięczną długością cyklu w dożywotnym horyzoncie czasowym, zgodnie z poprzednimi modelami ekonomicznymi dla leku skaubitryl/walsartan oraz iwabradyny. Analiza podstawowa odzwierciedla populację całkowitą badania DAPA-HF z dodatkowymi analizami przeprowadzonymi dla różnych klinicznie istotnych subpopulacji chorych. Postęp choroby był modelowany poprzez przejścia między dyskretnymi stanami zdrowia charakteryzującymi się jakością życia według KCCQ TSS (analogicznie jak w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie kosztów-użyteczności). W modelu uwzględniono występowanie pierwszej i nawracającej hospitalizacji i pilnej wizyty z powodu HF jako zdarzenia kliniczne oraz występowanie zdarzeń niepożądanych (zmniejszenie objętości płynów, pogorszenie czynności nerek, hipoglikemii, złamania, cukrzycowa kwasica ketonowa, amputacja, infekcja dróg moczowych, infekcja narządów płciowych), zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz bez względu na przyczynę. Analizę przeprowadzono na podstawie danych z badania DAPA-HF dla populacji ITT. Wartości użyteczności uzyskano na podstawie analizy danych dotyczących jakości życia badanej wg kwestionariusza EQ-5D-5L z badania DAPA-HF lub w przypadku braku odpowiednich danych dla niektórych stanów zdrowia skorzystano z innych danych opublikowanych. Dla każdego stanu zdrowia w modelu przypisano

[†] USD - dolar amerykański

odpowiednie koszty. Przy szacowaniu kosztów uwzględniono m. in. kontakt z lekarzem pierwszego kontaktu, wizyty u kardiologa i skierowanie do szpitala (oddział ratunkowy), koszty leczenia dapagliflozyną, koszty stosowania terapii standardowej (w przypadku przerwania leczenia dapagliflozyną) i koszty związane z monitorowaniem leczenia. W analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 3,5% rocznie w Wielkiej Brytanii i 3,0% rocznie w Niemczech i Hiszpanii.

Wyniki analizy wskazują na opłacalność stosowania dapagliflozyny (+terapia standardowa) w leczeniu chorych z HFrEF we wszystkich trzech krajach (przy ustalonych progach opłacalności). Stosowanie dapagliflozyny pozwala na uzyskanie dodatkowo 0,48; 0,50 i 0,50 lat życia w pełnym zdrowiu odpowiednio w Wielkiej Brytanii, Niemczech i Hiszpanii. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano odpowiednio na £5 822, €5 379 i €9 406/QALY. Różnice w przewidywanych QALY dla trzech analizowanych krajów wynikają z zastosowania różnych tablic trwania życia i wartości stopy dyskontowanej, natomiast różnice w ICUR wynikają z różnych kosztów zakupu leków.

Savira 2020

Celem analizy **Savira 2020** była ocena opłacalności stosowania dapagliflozyny dodanej do terapii standardowej u chorych z przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową z perspektywy systemu opieki zdrowotnej w Australii. W tym celu wykorzystano model Markova (model wykorzystany w niniejszej analizie kosztów-użyteczności).

W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia: brak zdarzeń (bez rehospitalizacji), hospitalizacja z powodu HF, zgon. Populację w modelu stanowili chorzy w wieku 66 lat (średnia) z HFrEF, a wyjściową charakterystykę przyjęto w oparciu o dane z badania DAPA-HF. W przypadku pierwszego cyklu ryzyko zdarzeń (prawdopodobieństwo przejścia) zostało oparte na prawdopodobieństwach zdarzeń oszacowanych na podstawie badania DAPA-HF. We wszystkich kolejnych cyklach prawdopodobieństwa przejścia zostały zaktualizowane zgodnie z trendami oszacowanymi na podstawie danych australijskich. Od 2 cyklu, chorzy mogli przejść do stanu zdrowia określonego jako „hospitalizacja z powodu HF” z ryzykiem ponownej hospitalizacji z powodu HF lub zgonu. Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami przyjęto na podstawie danych literaturowych. Początkową wartość użyteczności (stan zdrowia „bez zdarzeń”) przyjęto na podstawie australijskiego badania WHICH II, co odpowiada wartości użyteczności chorych z HF objętych standardową opieką w Australii. Zmiany użyteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych. Przyjęto stopę dyskontową dla wyników zdrowotnych na poziomie 5%. W modelu uwzględniono koszty leczenia dapagliflozyną (przy założeniu dawkowania na podstawie badania DAPA-HF), koszty terapii standardowej (na podstawie badania WHICH II), koszty hospitalizacji oraz koszty związane ze zgonem.

Dodanie dapagliflozyny do terapii standardowej u chorych z HFrEF związane było z uzyskaniem dodatkowych 416 lat życia (2 lata w przeliczeniu na osobę) oraz 288 QALY (3,5 QALY na osobę), przy dodatkowym koszcie na poziomie \$3 692 440 (na osobę). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oraz dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano odpowiednio na \$8 875 i \$12 842. **Autorzy badania Savira 2020 wskazują, że na opłacalność stosowania dapagliflozyny u chorych z HfrEF.**

Yao 2020

Celem analizy Yao 2020 była ocena opłacalności stosowania dapagliflozyny dodanej do terapii standardowej u chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową z perspektywy płatników opieki zdrowotnej w Chinach. W tym celu wykorzystano model Markova (model wykorzystany w niniejszej analizie kosztów-żyteczności).

Charakterystykę populacji w modelu przyjęto na podstawie badania DAPA-HF, a dodatkowe dane wejściowe w modelu na podstawie innych opublikowanych raportów. W modelu uwzględniono łącznie 5 stanów: 4 stany w zależności od klasy NYHA (I-IV) oraz zgon. Początkowy rozkład chorych w zależności od klasy NYHA przyjęto na podstawie charakterystyki początkowej chorych w badaniu DAPA-HF. Przyjęto 60 cykli o długości cyklu równej 3 miesiące (łącznie 15 lat). Przejścia pomiędzy klasami NYHA dopuszczalne były na koniec każdego cyklu (prawdopodobieństwo przejścia przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla leku nebiwolol w populacji chorych z HF). Zdarzenia obejmowały hospitalizację i rehospitalizację z powodu HF, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgon bez względu na przyczynę. W analizie uwzględniano jedynie koszty bezpośrednie, tj. koszty leków i koszty hospitalizacji. Zarówno dla kosztów, jak i dla wyników zdrowotnych przyjęto stopę dyskontową na poziomie 4,2% (średnia wzrostu wskaźnika cen w opiece zdrowotnej w Chinach w latach 2015-2018). Dane dotyczące występowania zgonów z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca w celu oszacowania ryzyka wystąpienia danych zdarzeń przyjęto na podstawie badania DAPA-HF. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w zależności od klasy NYHA oraz zmiany użyteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych.

Całkowity koszt stosowania dapagliflozyny oraz terapii standardowej w -letnim horyzoncie czasowym analizy oszacowano odpowiednio na \$5 829,4 i \$4 377,1. Stosowanie dapagliflozyny pozwala na uzyskanie dodatkowo 6,60 lat życia oraz 4,82 lat życia w pełnym zdrowiu. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na \$3 827,6/QALY.

Wyniki analizy wskazują, że dodanie dapagliflozyny do standardowego leczenia u chorych z HFrEF nie powoduje oszczędności, ale pozwala na redukcję całkowitej liczby hospitalizacji z powodu HF i zgonów z przyczyny sercowo-naczyniowej. Wartość ICER mniejsza niż wartość PKB na mieszkańca Chin w 2017 r. wskazuje na wysoką kosztową-efektywność stosowania dapagliflozyny.

Podsumowanie

Podsumowując, we wszystkich czterech analizach ekonomicznych opisanych powyżej, spełniających kryteria włączenia do przeglądu, zastosowano model Markova w celu oceny opłacalności stosowania dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową serca, analogicznie jak w niniejszej analizie. Należy również zwrócić uwagę, że wyniki przeprowadzonych analiz wskazywały na opłacalność stosowania dapagliflozyny jako terapii dodanej do leczenia standardowego, pomimo wzrostu kosztów (przy przyjętych w analizach progach opłacalności odpowiednich dla danych krajów).

7.5.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W ramach przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Entresto.²¹

Dodatkowo przeprowadzono przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w zależności od jakości życia ocenianej według kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ).

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM²⁷/PRISMA²⁸, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 13.2.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z niewydolnością serca;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczność podstawowa u chorych z niewydolnością serca w szczególności w zależności od jakości życia ocenianej wg kwestionariusza KCCQ (konkretne wyniki oceny jakości życia), spadek użyteczności związany ze współwystępowaniem cukrzycy typu 2, spadek użyteczności w przypadku hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca, spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, lub zbliżone;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
 - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do dnia 02.11.2020 r. zidentyfikowano 78 publikacji (w tym 77 publikacji w ramach aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Entresto oraz 1 publikację w ramach dodatkowego przeglądu skierowanego na kwestionariusz KCCQ), których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego (aktualizacja wyszukiwania i dodatkowy przegląd) odnaleziono 43 opublikowane badania opisujące użyteczności stanów

zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji chorych z niewydolnością serca - patrz rozdz. 13.2.

Wyniki wyszukiwania pierwotnego zostały przedstawione szczegółowo w Analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Entresto w rozdz. 3.6.1.²¹

7.5.2.1 Użyteczności stanów zdrowia w niewydolności serca

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z niewydolnością serca odnalezione w ramach aktualizacji przeglądu. Zakres raportowych wartości dla niewydolności serca mieści się w zakresie 0,40 do 0,91. W pierwotnym przeglądzie systematycznym przedstawionym w Analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Entresto zakres wartości użyteczności wynosił 0,284-0,934. Obserwowane różnice wynikają z różnego zdefiniowania poszczególnych stanów zdrowia, różnic w charakterystyce chorych włączonych do badań oraz spodziewanych zmian użyteczności w czasie.

W analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności oszacowane w DAPA-HF. Uwzględniają one szereg czynników, w tym zmianę użyteczności w czasie czy zdarzenia niepożądane. Stąd dopasowanie innych zestawów użyteczności do ustalonego modelu ekonomicznego jest ograniczone, a ewentualne modyfikacja wartości należy uwzględnić mając uwadze specyfikę modelu.

Tab. 26. Użyteczności stanów zdrowia w niewydolności serca w zależności od jakości życia (ocenianej wg kwestionariusza KCCQ) w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Fracja wyrzutowa	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Comin-Colet 2016	Hiszpania	1 037	I-IV	Średnia 33,7%	EQ-5D VAS	Lepsza jakość życia*	0,8
						Gorsza jakość życia*	0,4
						Lepsza jakość życia*	68,7
						Gorsza jakość życia*	43,5
McEwan 2020	Wiele ośrodków	4 744	II-IV	<40%	EQ-5D	KCCQ-TSS: 1-<58	0,6
						KCCQ-TSS: 58-<77	0,705
						KCCQ-TSS: 77-<92	0,773
						KCCQ-TSS: 92-100	0,833
Nassif 2017	USA i Kanada	1 888	Bd	Bd	EQ-5D VAS	Poprawa jakości życia	44-75

KCCQ- *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; *Lepsza jakość życia zdefiniowana jako poprawa jakości życia wg kwestionariusza KCCQ o co najmniej 50 punktów.

Tab. 27. Użyteczności stanów zdrowia w niewydolności serca oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Fracja wyrzutowa	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Adena 2018	Wiele ośrodków	Bd	Bd	≤35%	EQ-5D	Stabilna przewlekła HF	0,75
						Hospitalizacja z powodu przewlekłej HF	0,65
						Spadek użyteczności z powodu hospitalizacji	0,016
Albuquerque de Almeida 2020	bd	426	bd	<40%	EQ-5D-3L	HF	0,687
		270			EQ-5D VAS	HF	0,538
					EQ-5D-3L	Hospitalizacja	0,669
					EQ-5D VAS	Hospitalizacja	0,537

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Frakcja wyrzutowa	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Andreae 2017	Szwecja	316	II-IV	74% <40%	EQ-5D-3L	HF	0,62-0,79
Ambrosy 2016	Wiele ośrodków	6 943	I-IV	19,2% <40%	EQ-5D	HF w momencie hospitalizacji HF 24h po przyjęciu do szpitala HF w momencie wypisu ze szpitala HF 30 dni przyjęciu do szpitala	0,65 0,67 0,79 0,78
Ambrosy 2017	Bd	2 331	II-IV	≤35%	EQ-5D	Stabilna HF	0,81-0,82
Cascino 2020	Bd	373	II-IV	bd	EQ-5D EQ-5D VAS	HF HF	0,82 65
Comin-Colet 2013	Bd	459	II-III	≤40% (NYHA II) lub ≤45% (NYHA III)	EQ-5D VAS	HF NYHA III NYHA II	54 52,5 62,4
Comin-Colet 2016	Hiszpania	1 037	I-IV	Średnia 33,7%	EQ-5D VAS	Stabilna przewlekła HF NYHA I-II NYHA III-IV Hospitalizacja Stabilna przewlekła HF NYHA I-II NYHA III-IV Hospitalizacja	0,6 0,8 0,5 0,6 60,8 68,9 50,7 57,1
Gallagher 2018	Wielka Brytania	152	I-IV	Średnia 39,3%	EQ-5D EQ-5D VAS	HF HF	0,64 0,60
Garay 2020	Hiszpania	1 028	I-IV	≤40%	EQ-5D EQ-5D VAS	Przewlekła HF Przewlekła HF	0,65 60,8
Gaziano 2016	Wiele ośrodków	8 442	II-IV	≤40%	EQ-5D	Przewlekła HF	0,829-0,838
Gingele 2019	Holandia	382	II-IV	≤40%	EQ-5D	HF	0,61-0,65

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Frakcja wyrzutowa	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Griffiths 2017	Wiele ośrodków	5 313	II-IV	≤35%	EQ-5D	Przewlekła HF NYHA I	0,823
						Przewlekła HF NYHA II	0,738
						Przewlekła HF NYHA III	0,643
						Przewlekła HF NYHA IV	0,457
						Utrata użyteczności zw. z hospitalizacją:	
						Przewlekła HF NYHA I	-0,07
						Przewlekła HF NYHA II	-0,03
						Przewlekła HF NYHA III	-0,08
Przewlekła HF NYHA IV	-0,21						
Gustafsson 2018	Wiele ośrodków	463	Bd	Średnia 18,3%	EQ-5D VAS	HF po wszczepieniu urządzenia	0,35
Holmlund 2019	Szwecja	59	II-III	Bd	EQ-5D	HF	0,76
					EQ-5D VAS	HF	65,38
Hong 2018	Korea	100	Bd	Bd	EQ-5D	Stabilna HF	0,871
					TTO	Stabilna HF	0,815
Hwang 2018	Australia	53	I-III	Średnia 35%	EQ-5D	Stabilna przewlekła HF	0,69-0,73
Jackson 2018	Chiny	933	I-IV	51% <50%	EQ-5D-3L	Przewlekła HF	0,8
Jonsson 2020	Szwecja	3 831	bd	<40%	EQ-5D	HF	0,77
						HF po roku	0,76
Ketilsdottir 2018	Islandia	124	Bd	Bd	EQ-5D VAS	HF	65,5
Krittayaphong 2020	Tajlandia	bd	II-IV	bd	bd	Hospitalizacja	0,650
						HF NYHA II	0,720
						HF NYHA III	0,590
						HF NYHA IV	0,508
Kraai 2017	Holandia	86	I-IV	Średnia 33%	EQ-5D	HF	0,66

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Frakcja wyrzutowa	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
					EQ-5D VAS	HF	68
Kularatna 2017	Wiele ośrodków	280	II-IV	Bd	EQ-5D-3L	Przewlekła HF NYHA II Przewlekła HF NYHA III Przewlekła HF NYHA IV	0,751 0,709 0,668
Kularatna 2020	Australia	141	bd	bd	EQ-5D-5 L	HF	0,6619
McEwan 2020	Wiele ośrodków	4 744	II-IV	<40%	EQ-5D	Spadek użyteczności związany z*: -współistniejącą cukrzycą typu 2; -hospitalizacją z powodu HF, -pilną wizytą z powodu HF Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi: -zmniejszenie objętości, -niewydolność nerek, -załamanie	-0,017 -0,321 -0,036 -0,051 -0,076 -0,149
	bd	bd	bd	bd	EQ-5D	Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi**: -hipoglikemia, -cukrzycowa kwasica ketonowa, -amputacja -infekcja narządów płciowych, -infekcja dróg moczowych	-0,014 -0,009 -0,280 -0,003 -0,003
Moradi 2020	Metaanaliza 5 badań	Bd	Bd	Bd	EQ-5D VAS	Przewlekła HF	54,6
Nagy 2018	Węgry	130	II-IV	<35%	EQ-5D VAS	Przewlekła HF	50,0
Nassif 2017	USA i Kanada	1 888	Bd	Bd	EQ-5D VAS	HF po wszczęciu urządzenia	45-73
Park 2019	Korea	100	Bd	Bd	Bd	Stabilna przewlekła HF	0,871

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Frakcja wyrzutowa	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
						Hospitalizacja z powodu pogorszenia HF	0,215
Persson 2020	Szwecja	56-58	III-IV	bd	EQ-5D EQ-5D VAS	Przewlekła HF Przewlekła HF	0,54 50,9
Rasmussen 2020	Dania	1 506	bd	bd	EQ-5D	HF	0,73
Savira 2020	Australia	bd	bd	bd	bd	Przewlekła HF Ostra hospitalizacja z powodu HF	0,690 -0,059
Sepehrvand 2020	Kanada	169	bd	<45%	EQ-5D	HFrEF	70
Stehlik 2017	Bd	200	III-IV	Bd	EQ-5D VAS	HF po wszczepieniu urządzenia	52
Stehlik 2020	USA	400	I-IV	Mediana 20%	EQ-5D-3L VAS	Przewlekła HF	65
Teng 2018	Tajwan	90	I-III	78% ≤40%	EQ-5D EQ-5D VAS	HF HF	0,79-0,81 57,60-58,05
Van Spall 2019	Kanada	2 494	Bd	Bd	EQ-5D-5L	HF - w momencie przyjęcia do szpitala HF - po 6 tyg. od przyjęcia HF - po 6 mies. od przyjęcia	0,56-0,70 0,69-0,71 0,66-0,69
Vestergaard 2020	Dania	274	II-IV	Bd	EQ-5D	HF	0,7073- 0,7078
Vicent 2017	Hiszpania	258	Bd	39,5% <45%	EQ-5D	FH z chorobami dróg oddechowych	0,63
Ware 2020	Kanada	211	I-IV	31,8%	EQ-5D	HF przed zastosowaniem telemonitoringu HF po 6 mies. stosowania telemonitoringu	0,79 0,81
Watanabe-Fujinuma 2020	Japonia	141	I-IV	bd	EQ-5D-3L EQ-5D VAS	Przewlekła HF Przewlekła HF	0,8 64,2
Yao 2020	Chiny	bd	I-IV	bd	bd****	HF NYHA I	0,20375

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Fracja wyrzutowa	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
						HF NYHA II	0,18
						HF NYHA III	0,1475
						HF NYHA IV	0,127
						Hospitalizacja/rehospitalizacja	-0,1

*na podstawie badania DAPA-HF; na podstawie danych literaturowych; ***3-miesięczne wartości użyteczności na podstawie badania.

Tab. 28. Odnalezione przeglądy użyteczności stanów zdrowia w niewydolności serca włączone do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Włączone badanie	Liczebność	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Blieden 2017	Feeny 2012	36	EQ-5D	HF na początku badania HF po 6 miesiącach	0,77 0,76
		36	SF-6D	HF na początku badania HF po 6 miesiącach	0,63 0,66
		36	HUI-2	HF na początku badania HF po 6 miesiącach	0,76 0,76
		36	HUI-3	HF na początku badania HF po 6 miesiącach	0,62 0,65
	Stevanovic 2014	Bd	EQ-5D	HF (US) HF (UK)	0,6385 0,7593
		Bd	SF-6D	HF	0,6382
		Bd	TTO	HF	0,7287
	Herbert 2008	146	EQ-5D	HF po 1 roku w badanym programie opieki HF po 1 roku standardowej opieki	0,708
		140			0,6651
		146	HUI-3	HF po 1 roku w badanym programie opieki HF po 1 roku standardowej opieki	0,6619
		140			0,6122

Opracowanie wtórne	Włączane badanie	Liczebność	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
	Kaplan 2011	160	EQ-5D	HF do 1 mies. HF od 1 do 6 mies.	+0,005 -0,000
		160	SF-6D	HF do 1 mies. HF od 1 do 6 mies.	+0,022 +0,014
		160	HUI-2	HF do 1 mies. HF od 1 do 6 mies.	+0,009 +0,003
		160	HUI-3	HF do 1 mies. HF od 1 do 6 mies.	+0,012 +0,020
	Kraai 2013	100	EQ-5D	HF	0,68
		100	TTO	HF	0,77
	Sanchez 2010	17 Bd	EQ-5D	HF poddani dializie otrzewnowej HF leczeni konserwatywnie	0,6727 0,4395
		17 Bd	TTO	HF poddani dializie otrzewnowej HF leczeni konserwatywnie	0,675 0,456
	Yi 2004	81	TTO	HF	0,8
		81	SG	HF	0,91
	Lewis 2001	99	TTO	HF po 3 mies.	0,65
		99	SG	HF po 3 mies.	0,64

7.6 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.^{2,3}

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.6.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.6.2).

7.6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: rozkład śmiertelności, koszty hospitalizacji i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, udział poszczególnych opakowań dapagliflozyny w rynku, użyteczności stanów zdrowia i horyzont czasowy analizy.

Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 29. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	7.1.2, 7.1.7
1B				[REDACTED]		
1C				[REDACTED]		
2A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	7.2.2
2B				[REDACTED]		
3A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	7.2.3
3B				[REDACTED]		
4A	Udział poszczególnych opakowań dapagliflozyny	[REDACTED]	Dane Wnioskodawcy	[REDACTED]	Minimalny udział opak. 30 tabl.	7.2.1.1
4B				[REDACTED]	Maksymalny udział opak. 30 tabl.	
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	7.1.11

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	7.3

7.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatter plot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dapagliflozyna jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

7.7 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań³, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto analizowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **155 514 PLN/QALY**⁴². Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Przeprowadzono uproszczoną analizę progową (zakładając proporcjonalność wyników i cen oraz utrzymanie odpłatności 30%), podobnie jak w zleceniach dla cukrzycy opartych na modelu Cardiff lub CORE.^{44,33} Na potrzeby przeprowadzenia analizy progowej przyjęto, że opakowanie dapagliflozyny 30 tabl. będzie stanowiło podstawę limitu w grupie.

8 Wyniki analizy

Prezentowane wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.6) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.7).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu dapagliflozyny w porównaniu do stosowania placebo.

8.1 Perspektywa NFZ

8.1.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca zastosowanie dapagliflozyny pozwala na wydłużenie życia o 0,551 lat (wartość zdyskontowana) oraz 0,452 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii). Jednocześnie stosowanie dapagliflozyny generuje w horyzoncie dożywotnym większe wydatki w porównaniu do placebo (wyższe o 6 528 PLN). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu placebo przez dapagliflozynę wynosi 11 850 PLN. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu placebo przez dapagliflozynę wynosi 14 427 PLN.

Wariant	ICUR (PLN/QALY)	ICER (PLN/LYG)	Wartość zdyskontowana
Placebo			
Dapagliflozyna			
Różnica			

Wariant	ICUR (PLN/QALY)	ICER (PLN/LYG)	Wartość zdyskontowana
Placebo			
Dapagliflozyna			
Dapagliflozyna + beta-blokery			
Dapagliflozyna + ACE- inhibitory			
Dapagliflozyna + diuretyki			
Dapagliflozyna + statyny			
Dapagliflozyna + beta-blokery + ACE- inhibitory			
Dapagliflozyna + beta-blokery + diuretyki			
Dapagliflozyna + beta-blokery + statyny			
Dapagliflozyna + beta-blokery + ACE- inhibitory + diuretyki			
Dapagliflozyna + beta-blokery + statyny + diuretyki			
Różnica			

Tab. 32. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
DAPA vs PLA	14 427	11 850

[REDACTED]

[REDACTED]

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

8.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.6.1.

Wyniki analizy wykazały [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że [redacted]

[redacted]

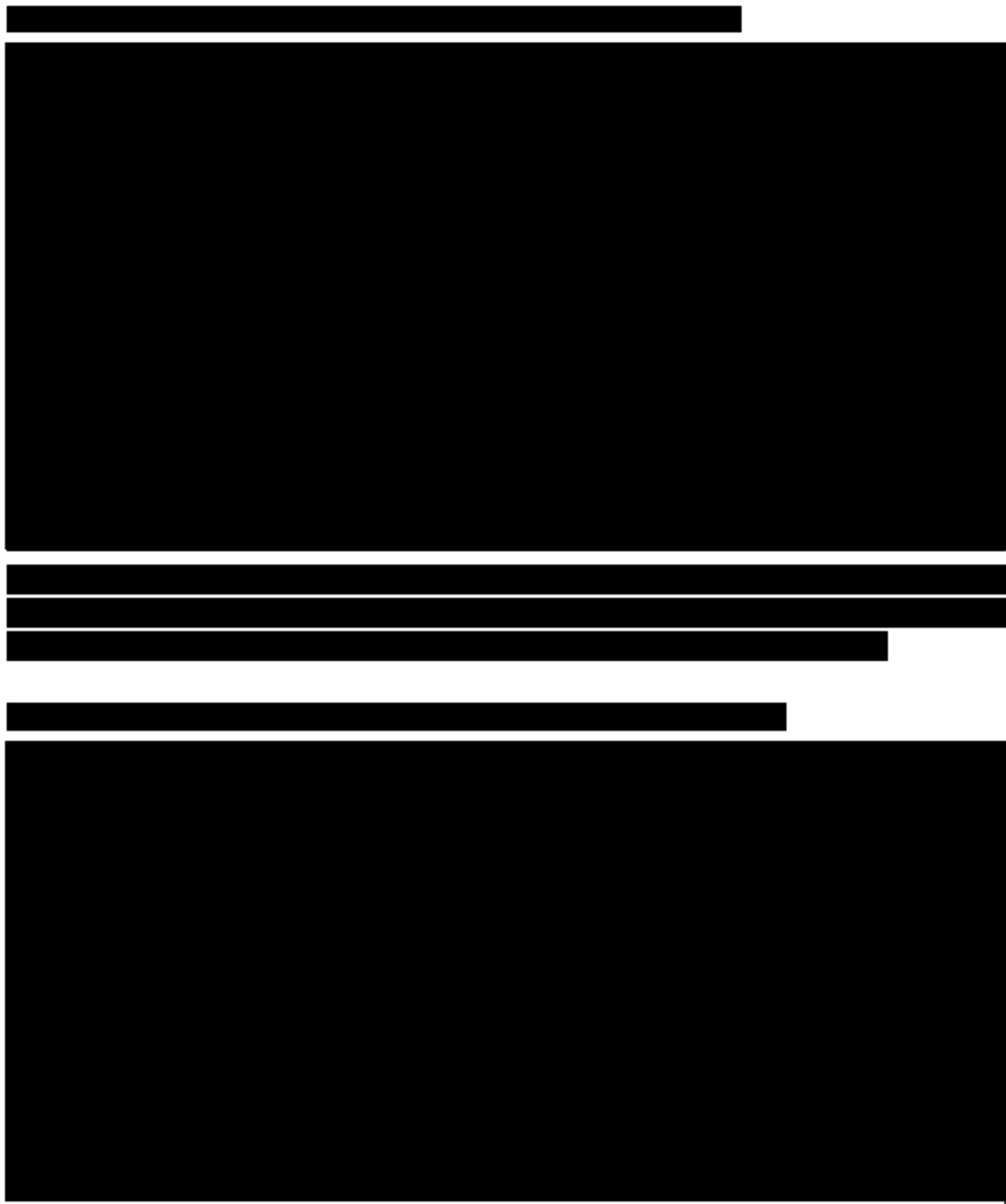
[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [redacted]

[redacted]



8.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 155 514 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Szukano takiej zmiany ceny dapagliflozyny, dla której wartość ICUR wyniesie 155 514 PLN/QALY.

Dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie $3 \times \text{PKB}$, tj. 155 514 PLN/QALY.

W wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny podnieść o 1056% względem ceny wyjściowej [redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8.2 Perspektywa wspólna

8.2.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca zastosowanie dapagliflozyny pozwala na wydłużenie życia o 0,551 lat (wartość zdyskontowana) oraz 0,452 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii). Jednocześnie [REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

8.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.6.1.

Wyniki analizy wykazały [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

8.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

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

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]



8.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 155 514 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Szukano takiej zmiany ceny dapagliflozyny, dla której wartość ICUR wyniesie 155 514 PLN/QALY.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

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

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

9 Ograniczenia

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

Wskazanie to obejmuje populację zgodną z charakterystyką chorych włączonych do badania klinicznego DAPA-HF dotyczącego zastosowania dapagliflozyny u pacjentów z HF, którego przełomowe wyniki zostały opublikowane we wrześniu 2019 roku.

Komparatorem dla dapagliflozyny jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii, w tym stosowanie leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów (istniejąca praktyka w Polsce).

Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny jest randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby - badanie DAPA-HF. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure and a reduced ejection fraction*, HFrEF), niezależnie od obecności cukrzycy typu 2, i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową. Do badania włączono 4 744 pacjentów, w tym 2 373 pacjentów w grupie DAPA oraz 2 371 pacjentów w ramieniu kontrolnych (PLA). Mediana okresu obserwacji w badaniu była równa 18,2 mies. (zakres: 0-27,8 mies.).

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, co spowodowało konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badania klinicznego DAPA-HF. W analizie niezbędne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

Do oceny kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności wykorzystano model Markowa, który zakłada, że heterogeniczność między pacjentami może być uchwycona przez uwzględnienie jednorodnych stanów zdrowia. Tam, gdzie populacja pacjentów jest względnie jednorodna i może być odpowiednio opisana przez niewielką liczbę stanów zdrowia lub w przypadkach, gdy dostępne są tylko dane z poziomu kohorty, modele Markowa mają tę zaletę, że są prostsze, a zatem mają krótsze czasy działania w porównaniu z modelowaniem danych indywidualnych pacjentów. Modele o podobnej strukturze były opracowane i oceniane przez AOTMiT dla leku sakubitryl/walsartan⁹ oraz dla leku iwabradyna.¹⁰

Śmiertelność pacjentów jest modelowana poprzez zastosowanie parametrycznych równań przeżycia opisujących zgon niezależnie od przyczyny, z niezależnymi równaniami śmiertelności specyficznymi dla zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Funkcje przeżycia oceniano pod względem dopasowania w trakcie badania za pomocą kryterium informacyjnego Akaike. Ekstrapolację wyników badań oceniano poprzez porównanie z opublikowaną literaturą i opiniami ekspertów, w celu oszacowania wiarygodności klinicznej wyników długoterminowych. Wybór modeli parametrycznych stanowi istotny obszar decyzyjny i ma kluczowe znaczenia do oceny długofalowych skutków leczenia. Spośród

testowanych modeli parametrycznych najbardziej wiarygodne szacunki przeżycia długoterminowego w porównaniu z wcześniej opublikowanymi szacunkami dla leku sakubitril/walsartan¹⁴ zapewniał rozkład Weibulla, który został przyjęty w analizie podstawowej. Uznano, że predykcje dokonane przy użyciu rozkładu Gompertza niedoszacowują przeżycia pacjenta, natomiast rozkłady log-logistyczny i log-normalny je przeszacowują. Te rozkłady uwzględniono jednak w ramach analizy wrażliwości.

Model wykorzystuje KCCQ TSS jako kluczowy czynnik rokowniczy w ocenie wyników leczenia i pomiarze ciężkości choroby, podczas gdy poprzednie modele w niewydolności serca jako czynnik rokowniczy wykorzystywały klasy funkcjonalne NYHA (*New York Heart Association*). Zastosowanie skali KCCQ TSS wynika z faktu, iż efekt leczenia dapagliflozyną jest niespójny u chorych w klasie NYHA III na początku badania w porównaniu z NYHA II i związany jest z nieistotnym statystycznie wzrostem ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny i zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w porównaniu z terapią standardową. Nieścisłość ta może wynikać z niespójności w sposobie klasyfikacji NYHA chorych włączonych do populacji całkowitej badania DAPA-HF. KCCQ TSS jest miarą jakości życia chorych z niewydolnością serca, która pozwala na ilościową ocenę objawów, podobnie zdefiniowaną wśród wszystkich chorych. Zastosowanie KCCQ TSS jako czynnik rokowniczy w opisywanym modelu związane jest z większą spójnością i możliwością uogólnienia klasyfikacji ryzyka u chorych z niewydolnością serca.

Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami zdrowia zdefiniowanymi przez kwartyle KCCQ TSS, odsetek chorych przerywających leczenie oraz częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z danymi z badania DAPA-HF. Niezależne macierze przejścia uzyskano na podstawie pierwszych czterech miesięcy badania DAPA-HF, po których zaobserwowano punkt przegięcia. Drugą macierz przejścia zastosowano od 5 miesiąca obserwacji.

Chorzy, u których zostanie przerwane leczenie dapagliflozyną, są modelowani tak jak w grupie otrzymujących placebo; tj. pacjenci nieleczeni podlegają tym samym ryzykom, kosztom i zmniejszeniu użyteczności, jak pacjenci w grupie kontrolnej.

Każdemu z modelowanych stanów zdrowia (w tym stanom przejściowym opisującym występowanie hospitalizacji) przypisano użyteczności. Z uwagi na duże rozbieżności pomiędzy użytecznościami stanów zdrowia odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego, wynikającymi z różnego zdefiniowania poszczególnych stanów zdrowia, różnic w charakterystyce chorych włączonych do badań oraz spodziewanych zmian użyteczności w czasie, w analizie podstawowej wykorzystano dane z badania klinicznego DAPA-HF na podstawie wyników kwestionariuszy EQ-5D-5L, jako najbardziej wiarygodne źródło danych. Z uwagi na zastosowanie taryf brytyjskich, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności dla analizowanych stanów, zgodnie z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Entresto. Dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie danych literaturowych.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego DAPA-HF (53% stanowili chorzy w wieku >65 lat; mediana wieku wyniosła 66,5 lat w grupie otrzymujących placebo oraz 66,2 lat w grupie otrzymujących dapagliflozynę). Zgodnie z danymi prezentowanymi w raporcie „Ocena

kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa” w populacji wykazywanej przez podmioty lecznicze z rozpoznaniem niewydolności serca średni wiek kobiet wyniósł 77,8 lat, a średni wiek mężczyzn wyniósł 71,7 lat.⁸ Tym samym koszty pośrednie stanowią element uzupełniający (poprawiający wyniki), ale nie wpływający na bezpośrednią ocenę kosztowej efektywności terapii.

Koszty uwzględnione w modelu obejmowały: koszt dapagliflozyny, roczne koszty niewydolności serca i leczenia cukrzycy, koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca, pilnej wizyty z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz koszty zdarzeń niepożądanych. Mając na uwadze stosowanie dapagliflozyny jako leku dodawanego do leczenia standardowego oraz przy konserwatywnym założeniu utrzymania dotychczasowego dawkowania leków z terapii standardowej przyjęto, że koszty terapii standardowej nie różnicują ramion. Koszty terapii standardowej zostały uwzględnione w analizie w ramach kosztu niewydolności serca.

Podczas szacowania kosztów korzystano z danych literaturowych (koszty niewydolności serca - wyniki badania POLKARD, koszty leczenia cukrzycy - raport NFZ z 2019 roku, koszty hipoglikemii, amputacji i kwasicy ketonowej - analizy złożone do AOTMiT dla leków stosowanych w cukrzycy oraz w zaburzeniach sercowo-naczyniowych) oraz Zarządzenia Nr 23/2020/DSOZ Prezesa NFZ (koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca oraz koszty zdarzeń niepożądanych) i [REDAKTOWANE] (koszt dapagliflozyny). W przypadku kosztów niewydolności serca przyjęto upraszczające założenie, że koszty z perspektywy wspólnej będą równe kosztom z perspektywy NFZ. Niniejsza analiza odpowiada stanowi na listopad-grudzień 2020 r. Ze względu na publikację możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia wyceny procedur mogą ulegać niewielkim zmianom.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględniono: rozkład śmiertelności, koszty hospitalizacji i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, udział poszczególnych opakowań dapagliflozyny w rynku, użyteczności stanów zdrowia, horyzont czasowy analizy oraz wartości stopy dyskontowej.

10 Dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ($LVEF \leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny jest randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby - badanie DAPA-HF. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure and a reduced ejection fraction*, HFrEF), niezależnie od obecności cukrzycy typu 2, i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową.

Zaletą niniejszej analizy ekonomicznej jest przyjęcie parametrów modelu w oparciu o dane kliniczne dla docelowej populacji chorych oraz oszacowanie kosztów w warunkach polskich aktualnych na listopad-grudzień 2020 r. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

W populacji dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca zastosowanie dapagliflozyny pozwala na wydłużenie życia o 0,551 lat (wartość zdyskontowana) oraz 0,452 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii). Jednocześnie stosowanie dapagliflozyny generuje w horyzoncie dożywotnim większe wydatki w porównaniu do placebo (wyższe o 6 528 PLN z perspektywy NFZ [redacted]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu placebo przez dapagliflozynę oszacowano na poziomie **14 427 PLN/QALY z perspektywy NFZ [redacted]** **a więc znacznie niższym niż oficjalnie przyjęty przez AOTMiT ujednolicony próg opłacalności dla leków w Polsce (155 514 PLN/QALY).**

[redacted] Obserwowane niższe koszty wynikają z wysokiej skuteczności leku, która przekłada się m.in. na wydłużenie życia o 0,551 lat i zmniejszenie częstości hospitalizacji i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do kluczowych czynników, wykazała względną stabilność oszacowań wariantów analizy. W przypadku analizy z perspektywy NFZ największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności ma [redacted]

Należy podkreślić, że pomimo niepewności zastosowanych parametrów analizy i testowania kilku scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, wszystkie spośród uzyskanych wyników były

Wyniki odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (patrz rozdz. 7.5.1) konsekwentnie wskazywały na opłacalność stosowania dapagliflozyny jako terapii dodanej do leczenia standardowego, pomimo wzrostu kosztów (przy przyjętych w analizach progach opłacalności odpowiednich dla danych krajów).

Niewydolność serca jest obecnie jedną z największych niezaspokojonych potrzeb medycznych w Polsce. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2018 r. jako priorytet zapisano „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu: chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawałów serca, **niewydolności serca** i udarów mózgu”. Konieczne jest jak najszybsze podjęcie działań zmierzających do poprawy sytuacji chorych na niewydolność serca, a celem tych zmian jest zmniejszenie skutków zdrowotnych i ekonomicznych choroby.⁴⁶

Brak refundacji nowoczesnych leków w leczeniu niewydolności serca podyktowany ograniczeniami budżetowymi, powoduje, że istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna. Mając na względzie starzejące się społeczeństwo potrzeby te będą się wyłączenie powiększać.

W kontekście dostępnych dowodów naukowych dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno wymiarze klinicznym (m.in. redukcja ryzyka zgonu), ale również ekonomicznym (redukcja częstości hospitalizacji).

11 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki otrzymane w analizowanych wariantach analizy.

Analiza z perspektywy NFZ

- Dodatkowe koszty na poziomie 6 528 PLN dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,452 QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie **14 427 PLN/QALY**. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 155 514 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć ponad 10-krotnie.

[Redacted text block]

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

12 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ($LVEF \leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

Wskazanie refundacyjne obejmuje populację zgodną z charakterystyką chorych włączonych do badania klinicznego DAPA-HF.

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Pierwotnie model został wykonany przez Health Economics and Outcomes Research (HEOR) Ltd. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły koszt dapagliflozyny, roczne koszty niewydolności serca i leczenia cukrzycy, koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca, pilnej wizyty z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz koszty zdarzeń niepożądanych.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania DAPA-HF. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure and a reduced ejection fraction*, HFrEF), niezależnie od obecności cukrzycy typu 2, i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową.

Analizę przeprowadzono wykorzystując model Markowa. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych włączonych do badania klinicznego DAPA-HF (53% stanowili chorzy w wieku >65 lat; mediana wieku wyniosła 66,5 lat w grupie otrzymujących placebo oraz 66,2 lat w grupie otrzymujących dapagliflozynę).

Dapagliflozyna stosowana u chorych z niewydolnością serca przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia o ponad 0,5 roku. Wyniki analiz wskazują na kosztową-efektywność dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z niewydolnością serca, przy **znacznie niższym wskaźniku ICUR niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce (14 427 PLN/QALY z perspektywy NFZ** [REDACTED]

[REDACTED] Obserwowane niższe koszty wynikają z wysokiej skuteczności leku, która przekłada się m.in. na wydłużenie życia o 0,551 lat i zmniejszenie częstości hospitalizacji i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca.

Niewydolność serca jest obecnie jedną z największych niezaspokojonych potrzeb medycznych w Polsce. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2018 r. jako priorytet zapisano „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu: chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawałów serca, **niewydolności serca** i udarów mózgu”. Konieczne jest jak najszybsze podjęcie działań zmierzających do poprawy sytuacji chorych na niewydolność serca, a celem tych zmian jest zmniejszenie skutków zdrowotnych i ekonomicznych choroby.⁴⁶ Ma to szczególne znaczenie w kontekście najwyższej w Europie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i dwukrotnie częstszych hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż średnia europejska - 511 hospitalizacji w Polsce w porównaniu ze średnią europejską na poziomie 233 na 100 tys.¹

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (Dane MZ) obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a co roku umiera 142,4 tys. chorych. Na podstawie tych danych liczba hospitalizacji w Polsce w 2018 r. wyniosła 278 897 (726 hospitalizacji na 100 tys. ludności, tj. ponad 200 hospitalizacji na 100 tys. ludności więcej niż szacowane przez OECD).

Wskazuje to ogromną skalę problemu niewydolności serca w Polsce, a mając na względzie starzejące się społeczeństwo potrzeby te będą się wyłączenie powiększać. Brak refundacji nowoczesnych leków w leczeniu niewydolności serca podyktowany ograniczeniami budżetowymi, powoduje, że istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna, która ma szansę zostać zaspokojona.

W kontekście dostępnych dowodów naukowych **dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno wymiarze klinicznym (m.in. redukcja ryzyka zgonu), ale również ekonomicznym (redukcja częstości hospitalizacji).**

Tab. 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 02.11.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	85 072
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	154 021
#3	'Cost of illness'/exp	19 258
#4	'Cost control'/exp	69 023
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 535
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	299 860
#7	'dapagliflozin'/exp	3 852
#8	'dapagliflozin'	4 044
#9	'2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol'	6
#10	forxiga OR farxiga	193
#11	xigduo	36
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	4 050
#13	'Heart failure'/exp	531 834
#14	'Heart failure'	423 399
#15	'cardiac failure'	27 184
#16	#13 OR #14 OR #15	593 833
#12	#6 AND #12 AND #16	28

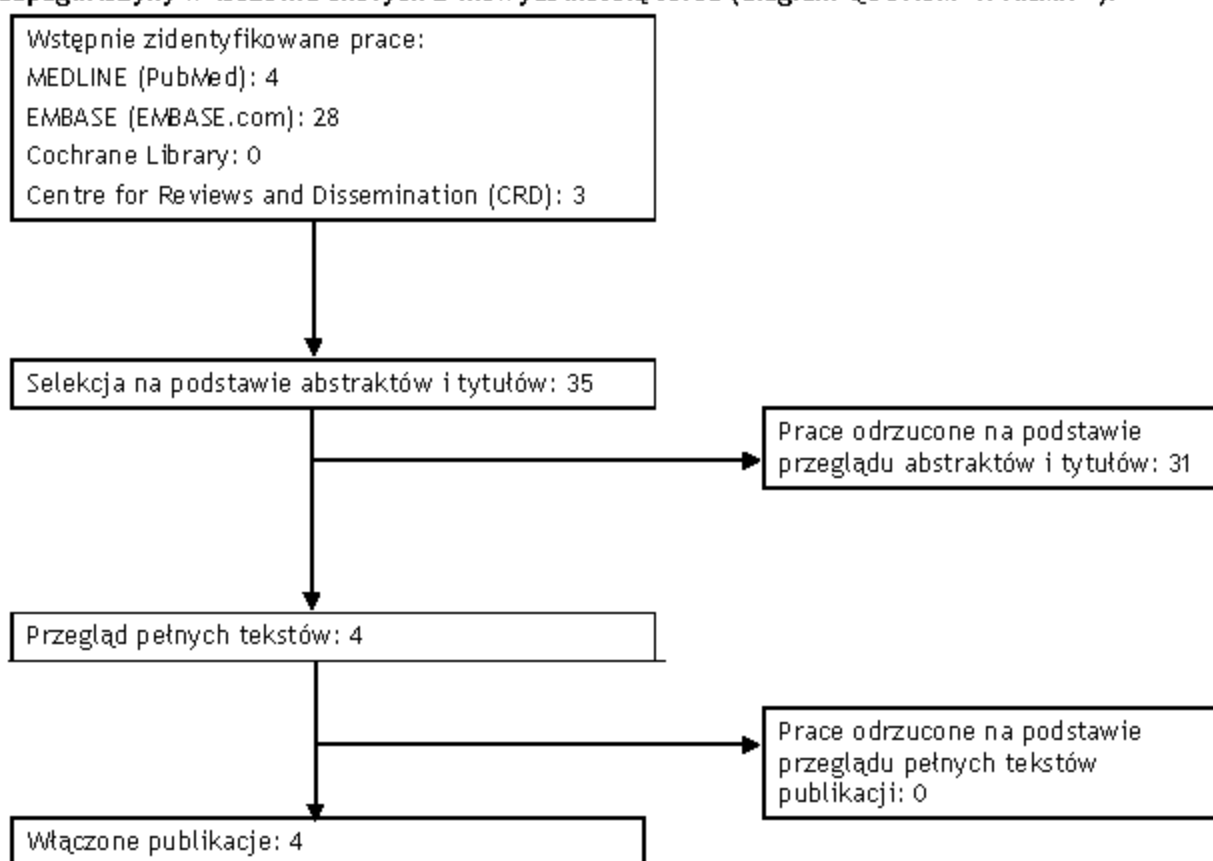
Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca w systemie bazy the Cochrane Library; dane na dzień 02.11.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	10 515
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	6 979
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	584
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	430
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	814
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	36
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	10 515
#8	dapagliflozin	1 058
#9	forxiga OR farxiga	74
#10	xigduo	4
#11	#8 OR #9 OR #10	1 060
#12	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	9 418
#13	'Heart failure'	38 479

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#14	'Cardiac failure'	17 579
#15	#12 OR #13 OR #14	40 971
#16	#7 AND #11 AND #15	0

Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 02.11.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'dapagliflozin'	17
#2	forxiga or farxiga	2
#3	xigduo	0
#4	#1 OR #2 OR #3	17
#5	cost*	24 376
#6	#4 AND #5	3

Ryc. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca (diagram QUOROM³⁷/PRISMA³⁸).

Tab. 48. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Krittayaphong 2020	Krittayaphong R., Permsuwan U., Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin treatment in heart failure with reduced ejection fraction, <i>International Journal of Cardiology</i> , 2020. [Article in Press]
2	McEwan 2020	McEwan P., Darlington O., McMurray J. J. V., Jhund P. S., Docherty K. F., Bohm M., Petrie M. C., 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, <i>European Journal of Heart Failure</i> , 2020, doi: 10.1002/ejhf.1978. Online ahead of print.
3	Savira 2020	Savira F., Wang B. H., Kompa A. R., Ademi Z., Owen A. J., Zoungas S., Tonkin A., Liew D., Zomer E., Cost-effectiveness of dapagliflozin in chronic heart failure: an analysis from the Australian healthcare perspective, <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> , 2020, doi: 10.1177/2047487320938272. Online ahead of print.
4	Yao 2020	Yao Y., Zhang R., An T., Zhao X., Zhang J., Cost-effectiveness of adding dapagliflozin to standard treatment for heart failure with reduced ejection fraction patients in China, <i>ESC Heart Failure</i> , 2020.

13.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u chorych z niewydolnością serca.

W ramach przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Entresto²¹ z datą odcięcia 02.11.2020 r.

Dodatkowo przeprowadzono przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w zależności od jakości życia ocenianej według kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) z datą odcięcia 02.11.2020 r.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*) - Tab. 49, Tab. 50. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategiach wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 02.11.2020 r.

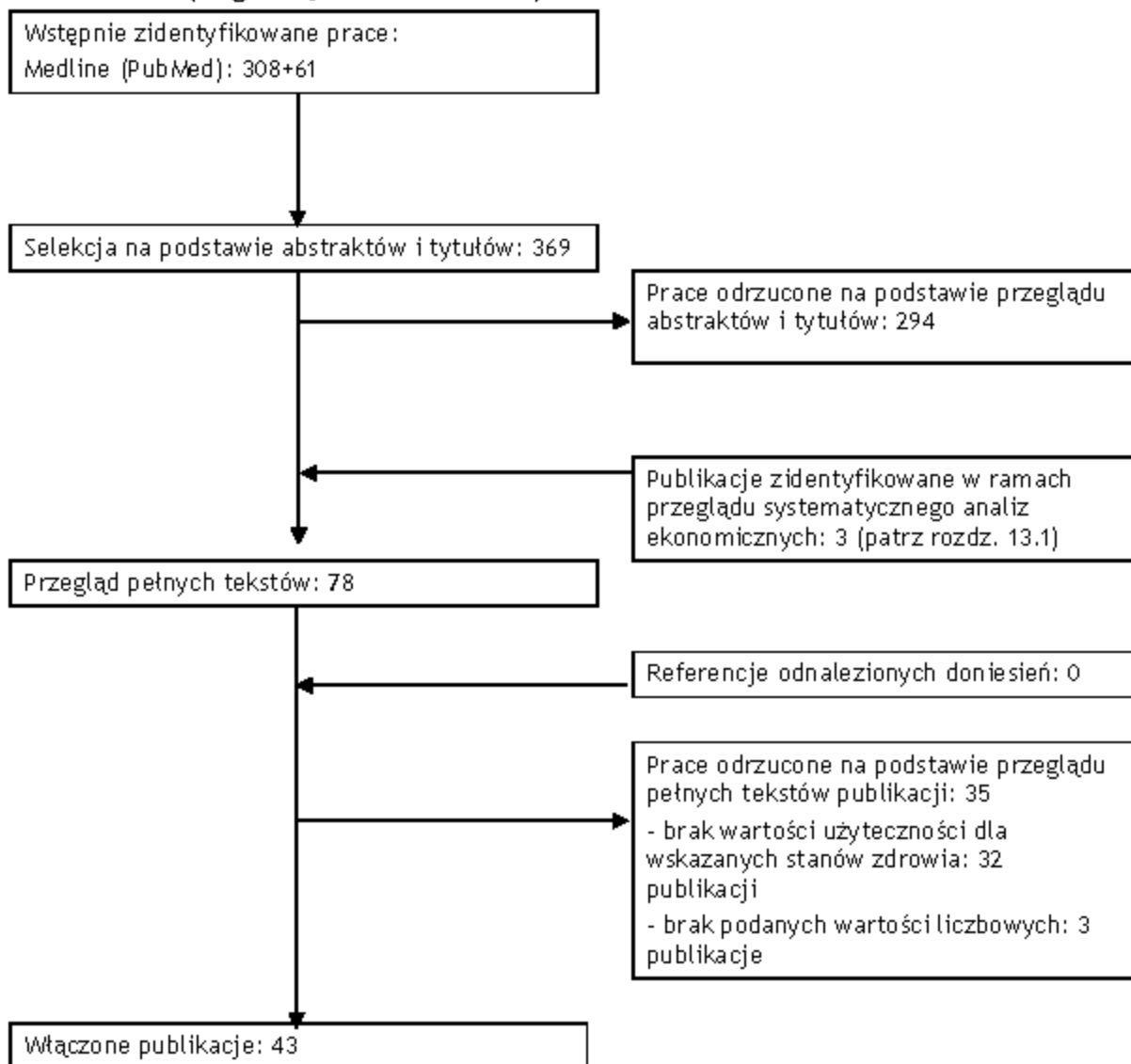
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	heart OR cardi* OR myocardi*	3 586 600
#2	failure OR insufficien*	1 218 458
#3	#1 AND #2	418 956
#4	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	27 793
#5	#3 AND #4	859
#6	#5 Filters: Publication date from 2016/02/05	308

Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w zależności od jakości życia na podstawie KCCQ TSS w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 02.11.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	heart OR cardi* OR myocardi*	3 586 600
#2	failure OR insufficien*	1 218 458
#3	#1 AND #2	418 956

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	27 793
#5	#3 AND #4	859
#6	KCCQ OR "Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire"	473
#7	#5 AND #6	61

Ryc. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów z drowia (diagram QUOROM³⁷/PRISMA³⁸).



Tab. 51. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania odnalezione w wyniku przeglądu		
1	Adena 2018	Adena MA, Hamann G, Sindone AP. Cost-Effectiveness of Ivabradine in the Treatment of Chronic Heart Failure. <i>Heart Lung Circ.</i> 2019 Mar;28(3):414-422.
2	Albuquerque de Almeida 2020	Albuquerque de Almeida, F., M. J. Al, et al. Impact of hospitalisation on health-related quality of life in patients with chronic heart failure. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2020, 18(1): 262.
3	Ambrosy 2016	Ambrosy AP, Hernandez AF, Armstrong PW, Butler J, Dunning A, Ezekowitz JA, Felker GM, Greene SJ, Kaul P, McMurray JJ, Metra M, O'Connor CM, Reed SD, Schulte PJ, Starling RC, Tang WH, Voors AA, Mentz RJ. The clinical course of health status and association with outcomes in patients hospitalized for heart failure: insights from ASCEND-HF. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2016 Mar;18(3):306-13.
4	Ambrosy 2017	Ambrosy AP, Cerbin LP, DeVore AD, Greene SJ, Kraus WE, O'Connor CM, Piña IL, Whellan DJ, Wojdyla D, Wu A, Mentz RJ. Aerobic exercise training and general health status in ambulatory heart failure patients with a reduced ejection fraction-Findings from the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) trial. <i>Am Heart J.</i> 2017 Apr;186:130-138.
5	Andreae 2017	Andreae C, Strömberg A, Chung ML, Hjelm C, Årestedt K. Depressive Symptoms Moderate the Association Between Appetite and Health Status in Patients With Heart Failure. <i>J Cardiovasc Nurs.</i> 2018 Mar/Apr;33(2):E15-E20.
6	Blieden 2017	Blieden Betts M, Gandra SR, Cheng LI, Szatkowski A, Toth PP. Differences in utility elicitation methods in cardiovascular disease: a systematic review. <i>J Med Econ.</i> 2018 Jan;21(1):74-84.
7	Cascino 2020	Cascino TM, Kittleson MM, Lala A, Comorbid Conditions and Health-Related Quality of Life in Ambulatory Heart Failure Patients: REVIVAL (Registry Evaluation of Vital Information for VADs in Ambulatory Life REVIVAL)., <i>Circ Heart Fail.</i> 2020 May;13(5):e006858.
8	Comin-Colet 2013	Comín-Colet J, Lainscak M, Dickstein K., Filippatos G. S., Johnson P., Luscher T. F., Mori C., Willenheimer R., Ponikowski P., Anker S. D., 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, <i>European Heart Journal</i> , 2013, 34, 30-38.
9	Comin-Colet 2016	Comín-Colet J, Anguita M, Formiga F, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Manzano L, Muñoz J, Chaves J, de Frutos T, Enjuanes C; VIDA-IC (Quality of Life and Heart Failure in Spain: Current Situation) multicenter study researchers. Health-related Quality of Life of Patients With Chronic Systolic Heart Failure in Spain: Results of the VIDA-IC Study. <i>Rev Esp Cardiol (Engl Ed).</i> 2016 Mar;69(3):256-71.
10	Gallagher 2018	Gallagher AM, Lucas R, Cowie MR. Assessing health-related quality of life in heart failure patients attending an outpatient clinic: a pragmatic approach. <i>ESC Heart Fail.</i> 2019 Feb;6(1):3-9.
11	Garay 2020	Garay A, Tapia J, Anguita M, Formiga F, Almenar L, Crespo-Leiro MG, et al., Gender Differences in Health-Related Quality of Life in Patients with Systolic Heart Failure: Results of the VIDA Multicenter Study., <i>J Clin Med.</i> 2020 Aug 31;9(9):2825.
12	Gaziano 2016	Gaziano TA, Fonarow GC, Claggett B, Chan WW, Deschaseaux-Voinet C, Turner SJ, Rouleau JL, Zile MR, McMurray JJ, Solomon SD. Cost-effectiveness Analysis of Sacubitril/Valsartan vs Enalapril in Patients With

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <i>JAMA Cardiol.</i> 2016 Sep 1;1(6):666-72.
13	Gingele 2019	Gingele AJ, Ramaekers B, Brunner-La Rocca HP, De Weerd G, Kragten J, van Empel V, van der Weg K, Vrijhoef HJM, Gorgels A, Cleuren G, Boyne JJJ, Knackstedt C. Effects of tailored telemonitoring on functional status and health-related quality of life in patients with heart failure. <i>Neth Heart J.</i> 2019 Nov;27(11):565-574.
14	Griffiths 2017	Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. Analyzing Health-Related Quality of Life Data to Estimate Parameters for Cost-Effectiveness Models: An Example Using Longitudinal EQ-5D Data from the SHIFT Randomized Controlled Trial. <i>Adv Ther.</i> 2017 Mar;34(3):753-764.
15	Gustafsson 2018	Gustafsson F, Shaw S, Lavee J, Saeed D, Pya Y, Krabatsch T, Schmitto J, Morshuis M, Chuang J, Damme L, Zimpfer D, Garbade J. Six-month outcomes after treatment of advanced heart failure with a full magnetically levitated continuous flow left ventricular assist device: report from the ELEVATE registry. <i>Eur Heart J.</i> 2018 Oct 1;39(37):3454-3460.
16	Holmlund 2019	Holmlund L, Brännström M, Lindmark K, Sandberg C, Hellström Ångerud K. Health-related quality of life in patients with heart failure eligible for treatment with sacubitril-valsartan. <i>Nurs Open.</i> 2019 Nov 19;7(2):556-562.
17	Hong 2018	Hong SH, Lee JY, Park SK, Nam JH, Song HJ, Park SY, Lee EK. The Utility of 5 Hypothetical Health States in Heart Failure Using Time Trade-Off (TTO) and EQ-5D-5L in Korea. <i>Clin Drug Investig.</i> 2018 Aug;38(8):727-736.
18	Hwang 2018	Hwang R, Morris NR, Mandrusiak A, Bruning J, Peters R, Korczyk D, Russell T. Cost-Utility Analysis of Home-Based Telerehabilitation Compared With Centre-Based Rehabilitation in Patients With Heart Failure. <i>Heart Lung Circ.</i> 2019 Dec;28(12):1795-1803.
19	Jackson 2018	Jackson JD, Cotton SE, Bruce Wirta S, Proenca CC, Zhang M, Lahoz R, Calado FJ. Burden of heart failure on patients from China: results from a cross-sectional survey. <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2018 Jun 8;12:1659-1668.
20	Jonsson 2020	Jonsson, Å., L. Orwelius, et al., Evaluation of the usefulness of EQ-5D as a patient-reported outcome measure using the Paretian classification of health change among patients with chronic heart failure. <i>J Patient Rep Outcomes</i> , 2020, 4(1): 50.
21	Ketilsdottir 2018	Ketilsdottir A, Ingadottir B, Jaarsma T. Self-reported health and quality of life outcomes of heart failure patients in the aftermath of a national economic crisis: a cross-sectional study. <i>ESC Heart Fail.</i> 2019 Feb;6(1):111-121.
22	Krittayaphong 2020	Krittayaphong R., Permsuwan U., Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin treatment in heart failure with reduced ejection fraction, <i>International Journal of Cardiology</i> , 2020. [Article in Press]
23	Kraai 2017	Kraai IH, Vermeulen KM, Hillege HL, Jaarsma T, Hoekstra T. Optimism and quality of life in patients with heart failure. <i>Palliat Support Care.</i> 2018 Dec;16(6):725-731.
24	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. <i>Int J Cardiol.</i> 2017 Jan 15;227:172-176.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
25	Kularatna 2017	Kularatna, S., S. Senanayake, et al., Mapping the Minnesota living with heart failure questionnaire (MLHFQ) to EQ-5D-5L in patients with heart failure. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2020, 18(1): 115.
26	McEwan 2020	McEwan P, Darlington O., McMurray J. J. V., Jhund P. S., Docherty K. F., Bohm M., Petrie M. C., 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, <i>European Journal of Heart Failure</i> , 2020, doi: 10.1002/ejhf.1978. Online ahead of print.
27	Moradi 2020	Moradi M, Daneshi F, Behzadmehr R, Rafiemanesh H, Bouya S, Raeisi M. Quality of life of chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Heart Fail Rev.</i> 2020, 25(6): 993-1006.
28	Nagy 2018	Nagy, K. V., G. Szeplaki, et al., Quality of life measured with EuroQol-five dimensions questionnaire predicts long-term mortality, response, and reverse remodelling in cardiac resynchronization therapy patients., <i>Europace</i> , 2020, 20(9): 1506-1512.
29	Nassif 2017	Nassif ME, Spertus JA, Jones PG, Fendler TJ, Allen LA, Grady KL, Arnold SV. Changes in disease-specific versus generic health status measures after left ventricular assist device implantation: Insights from INTERMACS. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2017 Nov;36(11):1243-1249.
30	Park 2019	Park SK, Hong SH, Kim H, Kim S, Lee EK. Cost-Utility Analysis of Sacubitril/Valsartan Use Compared With Standard Care in Chronic Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction in South Korea. <i>Clin Ther.</i> 2019 Jun;41(6):1066-1079.
31	Petersson 2020	Persson, H. L., J. Lyth, et al. , The Health Diary Telemonitoring and Hospital-Based Home Care Improve Quality of Life Among Elderly Multimorbid COPD and Chronic Heart failure Subjects. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> , 2020, 15: 527-541.
32	Rasmussen 2020	Rasmussen, A. A., S. P. Johnsen, et al., Predictors of patient-reported outcomes at discharge in patients with heart failure." <i>Eur J Cardiovasc Nurs</i> , 2020, 1474515120902390.
33	Savira 2020	Savira F., Wang B. H., Kompa A. R., Ademi Z., Owen A. J., Zoungas S., Tonkin A., Liew D., Zomer E., Cost-effectiveness of dapagliflozin in chronic heart failure: an analysis from the Australian healthcare perspective, <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> , 2020, doi: 10.1177/2047487320938272. Online ahead of print.
34	Sepehrvand 2020	Sepehrvand N, Savu A, Spertus JA, Dyck JRB, Anderson T, Howlett J, Paterson I, Oudit GY, Kaul P, McAlister FA, Ezekowitz JA; Alberta HEART Investigators, Change of Health-Related Quality of Life Over Time and Its Association With Patient Outcomes in Patients With Heart Failure., <i>J Am Heart Assoc.</i> 2020 Sep;9(17):e017278.
35	Stehlik 2017	Stehlik J, Estep JD, Selzman CH, Rogers JG, Spertus JA, Shah KB, Chuang J, Farrar DJ, Starling RC; ROADMAP Study Investigators. Patient-Reported Health-Related Quality of Life Is a Predictor of Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients Treated With Left Ventricular Assist Device Compared With Medical Management: Results From the ROADMAP Study (Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management). <i>Circ Heart Fail.</i> 2017 Jun;10(6). pii: e003910. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003910.
36	Stehlik 2020	Stehlik J, Mountis M, Haas D, Palardy M, Ambardekar AV, Estep JD, Ewald G, Russell SD, Robinson S, Jorde U, Taddei-Peters WC, Jeffries N, Richards B,

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Khalatbari S, Spino C, Baldwin JT, Mann D, Stewart GC, Aaronson KD; REVIVAL Investigators. Quality of life and treatment preference for ventricular assist device therapy in ambulatory advanced heart failure: A report from the REVIVAL study. <i>J Heart Lung Transplant</i> . 2020 Jan;39(1):27-36.
37	Teng 2018	Teng HC, Yeh ML, Wang MH. Walking with controlled breathing improves exercise tolerance, anxiety, and quality of life in heart failure patients: A randomized controlled trial. <i>Eur J Cardiovasc Nurs</i> . 2018 Dec;17(8):717-727.
38	Van Spall 2019	Van Spall HGC, Lee SF3, Xie F, Oz UE, Perez R, Mitoff PR, Maingi M, Tjandrawidjaja MC, Heffernan M, Zia MI, Porepa L, Panju M, Thabane L, Graham ID, Haynes RB, Haughton D, Simek KD, Ko DT, Connolly SJ. Effect of Patient-Centered Transitional Care Services on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for Heart Failure: The PACT-HF Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . 2019 Feb 26;321(8):753-761.
39	Vestergaard 2020	Vestergaard AS, Hansen L, Sørensen SS, Jensen MB, Ehlers LH. Is telehealthcare for heart failure patients cost-effective? An economic evaluation alongside the Danish TeleCare North heart failure trial. <i>BMJ Open</i> . 2020 Jan 27;10(1):e031670.
40	Vincent 2017	Vicent L, Nuñez Olarte JM, Puente-Maestu L, Oliva A, López JC, Postigo A, Martín I, Luna R, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Degree of dyspnoea at admission and discharge in patients with heart failure and respiratory diseases. <i>BMC Palliat Care</i> . 2017 May 22;16(1):35.
41	Ware 2020	Ware P, Ross HJ, Cafazzo JA, Boodoo C, Munnery M, Seto E. Outcomes of a Heart Failure Telemonitoring Program Implemented as the Standard of Care in an Outpatient Heart Function Clinic: Pre-test-Posttest Pragmatic Study. <i>J Med Internet Res</i> . 2020 Feb 8;22(2):e16538.
42	Watanabe-Fujinuma 2020	Watanabe-Fujinuma E), Origasa H, Bamber L, Roessig L, Toyoda T, Haga Y, Gwaltney C, Pieske B., Psychometric properties of the Japanese version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Japanese patients with chronic heart failure., <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2020 Jul 17;18(1):236.
43	Yao 2020	Yao Y., Zhang R., An T., Zhao X., Zhang J., Cost-effectiveness of adding dapagliflozin to standard treatment for heart failure with reduced ejection fraction patients in China, <i>ESC Heart Failure</i> , 2020,

Tab. 52. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Asadi P, Ahmadi S, Abdi A, Shareef OH, Mohamadyari T, Miri J. Relationship between self-care behaviors and quality of life in patients with heart failure. <i>Heliyon</i> . 2019 Sep 23;5(9):e02493.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
2	Boczor S, Daubmann A, Eisele M, Blozik E, Scherer M. Quality of life assessment in patients with heart failure: validity of the German version of the generic EQ-5D-5L™. <i>BMC Public Health</i> . 2019 Nov 6;19(1):1464.	Brak podanych wartości liczbowych użyteczności
3	Chambela MC, Mediano MFF, Ferreira RR, Japiassú AM, Waghbi MC, da Silva GMS, Saraiva RM. Correlation of 6-min walk test with left ventricular function and quality of life in heart failure due to Chagas disease. <i>Trop Med Int Health</i> . 2017 Oct;22(10):1314-1321.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
4	Chambela MDC, Mediano MFF, Carneiro FM, Ferreira RR, Waghbi MC, Mendes VG, Oliveira LS, de Holanda MT, de Sousa AS, da Costa AR, Xavier SS, da Silva GMS, Saraiva RM. Impact of pharmaceutical care on the quality of life of patients with heart failure due to chronic Chagas disease: Randomized clinical trial. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2020 Jan;86(1):143-154.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
5	Chavanon ML, Inkrot S, Zelenak C, Tahirovic E, Stanojevic D, Apostolovic S, Sljivic A, Ristic AD, Matic D, Loncar G, Veskovc J, Zdravkovic M, Lainscak M, Pieske B, Herrmann-Lingen C, Düngen HD. Regional differences in health-related quality of life in elderly heart failure patients: results from the CIBIS-ELD trial. <i>Clin Res Cardiol.</i> 2017 Aug;106(8):645-655.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
6	Chen W, Ling Z, Xu Y, Liu Z, Su L, Du H, Xiao P, Lan X, Shan Q, Yin Y. Preliminary effects of renal denervation with saline irrigated catheter on cardiac systolic function in patients with heart failure: A Prospective, Randomized, Controlled, Pilot Study. <i>Catheter Cardiovasc Interv.</i> 2017 Mar 1;89(4):E153-E161.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
7	Cichosz SL, Udsen FW, Hejlesen O. The impact of telehealth care on health-related quality of life of patients with heart failure: Results from the Danish TeleCare North heart failure trial. <i>J Telemed Telecare.</i> 2020, 26(7-8): 452-461.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
8	Dimitroglou, Y., F. Anagnostopoulos, et al., Severity of heart failure and health-related quality of life in beta-thalassemia patients: a cross-sectional study. <i>Ann Hematol.</i> 2020, 99(9): 2037-2046.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
9	Fu TC, Lin YC, Chang CM, Chou WL, Yuan PH, Liu MH, Wang CH, Chen JC, Chang HH, Pan TL. Validation of a new simple scale to measure symptoms in heart failure from traditional Chinese medicine view: a cross-sectional questionnaire study. <i>BMC Complement Altern Med.</i> 2016 Sep 2;16:342.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
10	Gajdoš, O., V. Kamenský, et al., Cost-utility analysis of cardiovascular outpatient rehabilitation care and spa treatment care for patients with heart disease. <i>Cost Eff Resour Alloc.</i> 2020, 18: 39.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
11	Gaziano, T. A., G. C. Fonarow, et al., Cost-effectiveness of Sacubitril-Valsartan in Hospitalized Patients Who Have Heart failure With Reduced Ejection Fraction." <i>JAMA Cardiol.</i> , 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2822. Online ahead of print.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
12	Ghafoor H, Ahmad RA, Nordbeck P, Ritter O, Pauli P, Schulz SM. A cross-cultural comparison of the roles of emotional intelligence, metacognition, and negative coping for health-related quality of life in German versus Pakistani patients with chronic heart failure. <i>Br J Health Psychol.</i> 2019 Nov;24(4):828-846.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
13	Hsu TW, Chang HC, Huang CH, Chou MC, Yu YT, Lin LY. Identifying cut-off scores for interpretation of the Heart Failure Impact Questionnaire. <i>Nurs Open.</i> 2018 Jul 16;5(4):575-582.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
14	Huber, A., N. Oldridge, et al., Validation of the German HeartQoL: a short health-related quality of life questionnaire for cardiac patients." <i>Qual Life Res.</i> , 2020.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
15	Husain M, Chaudhry IB, Husain MO, Abrol E, Junejo S, Saghir T, Ur Rahman R, Soomro K, Bassett P, Khan SA, Carvalho AF, Husain N. Depression and congestive heart failure: A large prospective cohort study from Pakistan. <i>J Psychosom Res.</i> 2019 May;120:46-52.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
16	Isaksen K, Munk PS, Giske R, Larsen AI. Effects of aerobic interval training on measures of anxiety, depression and quality of life in patients with ischaemic heart failure and an implantable cardioverter defibrillator: A prospective non-randomized trial. <i>J Rehabil Med.</i> 2016 Mar;48(3):300-6.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
17	Jorge AJL, Rosa MLG, Correia DMDS, Martins WA, Ceron DMW, Coelho LCF, Soussume WSN, Kang HC, Moscavitch SD, Mesquita ET. Evaluation of Quality of Life in Patients with and without Heart Failure in Primary Care. <i>Arq Bras Cardiol.</i> 2017 Sep;109(3):248-252.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
18	Jovanić M, Zdravković M, Stanisavljević D, Jović Vraneš A. Exploring the Importance of Health Literacy for the Quality of Life in Patients with Heart Failure. <i>Int J Environ Res Public Health.</i> 2018 Aug 16;15(8). pii: E1761.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
19	Karlström P, Johansson P, Dahlström U, Boman K, Alehagen U. Can BNP-guided therapy improve health-related quality of life, and do responders to BNP-guided heart failure treatment have improved health-related quality of life? Results from the UPSTEP study. Karlström et al. <i>BMC Cardiovascular Disorders</i> (2016) 16:39	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
20	Krabatsch T, Netuka I, Schmitto JD, Zimpfer D, Garbade J, Rao V, Morshuis M, Beyersdorff F, Marasco S, Damme L, Pya Y. Heartmate 3 fully magnetically levitated left ventricular assist device for the treatment of advanced heart failure - 1 year results from the Ce mark trial. <i>J Cardiothorac Surg.</i> 2017 Apr 4;12(1):23.	Brak podanych wartości liczbowych użyteczności
21	Kusuma DY, Shatri H, Alwi I, Abdullah M. Validity and Reliability Studies of the Indonesian Version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ): Quality of Life Questionnaire for Patients with Chronic Heart Failure. <i>Acta Med Indones.</i> 2019 Jan;51(1):26-33.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
22	Lans C, Cider Å, Nylander E, Brudin L. Peripheral muscle training with resistance exercise bands in patients with chronic heart failure. Long-term effects on walking distance and quality of life; a pilot study. <i>ESC Heart Fail.</i> 2018 Apr;5(2):241-248.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
23	Mediano MFF, Mendes FSNS, Pinto VLM, Silva PSD, Hasslocher-Moreno AM, Sousa AS. Reassessment of quality of life domains in patients with compensated Chagas heart failure after participating in a cardiac rehabilitation program. <i>Rev Soc Bras Med Trop.</i> 2017 May-Jun;50(3):404-407.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
24	Nilsson A, Carlsson M, Lindqvist R, Kristofferzon ML. A comparative correlational study of coping strategies and quality of life in patients with chronic heart failure and the general Swedish population. <i>Nurs Open.</i> 2017 Apr 18;4(3):157-167.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
25	Rankin J, Rowen D, Howe A, Cleland JGF, Whitty JA. Valuing health-related quality of life in heart failure: a systematic review of methods to derive quality-adjusted life years (QALYs) in trial-based cost-utility analyses. <i>Heart Fail Rev.</i> 2019 Jul;24(4):549-563.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
26	Sahlen KG, Boman K, Brännström M. A cost-effectiveness study of person-centered integrated heart failure and palliative home care: Based on a randomized controlled trial. <i>Palliat Med.</i> 2016 Mar;30(3):296-302.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
27	Schmalz G, Eisner M, Binner C, Wagner J, Rast J, Kottmann T, Haak R, Oberbach A, Borger MA, Garbade J, Ziebolz D. Oral health-related quality of life of patients after heart transplantation and those with heart failure is associated with general health-related quality of life: a cross-sectional study. <i>Qual Life Res.</i> 2020 Feb 4. doi: 10.1007/s11136-020-02439-z. [Epub ahead of print]	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
28	Schmied C, Loidl M, Rossi V, Fernandez La Puente de Battre MD, Reich B, Niebauer J, Niederseer D. Dose-response relationship of active commuting to work: Results of the GISMO Study. <i>Scand J Med Sci Sports.</i> 2020 Jan 30. doi: 10.1111/sms.13631. [Epub ahead of print]	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
29	Schmitto JD, Pya Y, Zimpfer D, Krabatsch T, Garbade J, Rao V, Morshuis M, Beyersdorf F, Marasco S, Sood P, Damme L, Netuka I. Long-term evaluation of a fully magnetically levitated circulatory support device for advanced heart failure—two-year results from the HeartMate 3CE Mark Study. <i>European Journal of Heart Failure.</i> 2019, 21(1): 90-97.	Brak podanych wartości liczbowych użyteczności
30	Seto E, Ross H, Tibbles A, Wong S, Ware P, Etchells E, Kobulnik J, Chibber T, Poon S. A Mobile Phone-Based Telemonitoring Program for Heart Failure Patients After an Incidence of Acute Decompensation (Medly-AID): Protocol for a Randomized Controlled Trial. <i>JMR Res Protoc.</i> 2020 Jan 22;9(1):e15753.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
31	Tayyari Dehbarz, N., C. Palmhoj Nielsen, et al., Cost-utility analysis of learning and coping versus standard education in cardiac rehabilitation: a randomised controlled trial with 3 years of follow-up. <i>Open Heart.</i> 2020, 7(1): e001184.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
32	Wingham J, Frost J, Britten N, Greaves C, Abraham C, Warren FC, Jolly K, Miles J, Paul K, Doherty PJ, Singh S, Davies R, Noonan M, Dalal H, Taylor RS. Caregiver outcomes of the REACH-HF multicentre randomized controlled trial of home-based rehabilitation for heart failure with reduced ejection fraction. <i>Eur J Cardiovasc Nurs.</i> 2019 Oct;18(7):611-620.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
33	Yamamoto S, Hotta K, Ota E, Matsunaga A, Mori R. Exercise-based cardiac rehabilitation for people with implantable ventricular assist devices. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2018 Sep 30;9:CD012222.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
34	Yang YJ, Huo Y, Xu YW, Wang JA, Han YL, Ge JB, Zhang RY, Yan XY, Gao RL. Percutaneous Ventricular Restoration Therapy Using the Parachute Device in Chinese Patients with Ischemic Heart Failure: Three-Month Primary End-point Results of PARACHUTE China Study. <i>Chin Med J (Engl).</i> 2016 Sep 5;129(17):2058-62.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
35	Zhu M, Zhou X, Cai H, Wang Z, Xu H, Chen S, Chen J, Xu X, Xu H, Mao W. Catheter ablation versus medical rate control for persistent atrial fibrillation in patients with heart failure: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2016 Jul;95(30):e4377.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia

13.3 Parametry funkcji przeżycia dla pozostałych rozkładów

Tab. 53. Parametry skorygowanych funkcji przeżycia dla pozostałych rozkładów.

Kategoria	Rozkład	Parametry	
		Wzrost	Waga
Kategoria 1	Rozkład 1	170	70
	Rozkład 2	175	75
	Rozkład 3	180	80
	Rozkład 4	185	85
	Rozkład 5	190	90
	Rozkład 6	195	95
	Rozkład 7	200	100
	Rozkład 8	205	105
	Rozkład 9	210	110
	Rozkład 10	215	115
	Rozkład 11	220	120
	Rozkład 12	225	125
Kategoria 2	Rozkład 1	170	70
	Rozkład 2	175	75
	Rozkład 3	180	80
	Rozkład 4	185	85
	Rozkład 5	190	90
	Rozkład 6	195	95
	Rozkład 7	200	100
	Rozkład 8	205	105
	Rozkład 9	210	110
	Rozkład 10	215	115
	Rozkład 11	220	120
	Rozkład 12	225	125
Kategoria 3	Rozkład 1	170	70
	Rozkład 2	175	75
	Rozkład 3	180	80
	Rozkład 4	185	85
	Rozkład 5	190	90
	Rozkład 6	195	95
	Rozkład 7	200	100
	Rozkład 8	205	105

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

Tab. 54. Parametry nieskorygowanych funkcji przeżycia (populacja ITT).

13.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ³

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1.1, 8.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	7.6, 8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.5.1, 13.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	8.1.4, 8.2.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.4	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3, 5, 7, 7.4	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po	-	dołączony

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?		
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5, 8	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.5.2, 13.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.6	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.6	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	13.1, 13.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	12
Tab. 2. Główne kryteria włączenia i wykluczenia z badania DAPA-HF.....	13
Tab. 3. Porównanie charakterystyk chorych (wskazanie refundacyjne vs badania DAPA-HF).....	14
.....	17
Tab. 5. Parametryczne równania przeżycia.....	25
Tab. 6. Charakterystyka początkowa chorych.....	28
.....	29
.....	30
.....	31
.....	31
Tab. 11. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie dapagliflozyny i placebo.....	33
Tab. 12. Parametry modelu zastosowane do uzyskania użyteczności.....	34
Tab. 13. Użyteczności uwzględnione w analizie - analiza podstawowa.....	35
Tab. 14. Użyteczności uwzględnione w analizie - analiza wrażliwości.....	35
.....	38
.....	38
.....	38
.....	39
.....	39
.....	39
.....	40
.....	40
.....	41
Tab. 24. Podsumowanie parametrów.....	43
Tab. 25. Podsumowanie parametrów kosztowych.....	44
Tab. 26. Użyteczności stanów zdrowia w niewydolności serca w zależności od jakości życia (ocenianej wg kwestionariusza KCCQ) w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	53
Tab. 27. Użyteczności stanów zdrowia w niewydolności serca oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	53
Tab. 28. Odnalezione przeglądy użyteczności stanów zdrowia w niewydolności serca włączone do przeglądu.....	58
Tab. 29. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	61
.....	64

.....	64
Tab. 32. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ.	65
.....	65
.....	66
.....	66
.....	68
.....	69
.....	69
.....	69
.....	70
.....	70
.....	71
.....	73
Tab. 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.11.2020 r.	82
Tab. 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 02.11.2020 r.	83
Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 02.11.2020 r.	83
Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 02.11.2020 r.	84
Tab. 48. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	85
Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 02.11.2020 r.	86
Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w zależności od jakości życia na podstawie KCCQ TSS w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 02.11.2020 r.	86
Tab. 51. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	89
Tab. 52. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	92
Tab. 53. Parametry skorygowanych funkcji przeżycia dla pozostałych rozkładów.	96
Tab. 54. Parametry nieskorygowanych funkcji przeżycia (populacja ITT)	98

Spis rycin

[REDACTED]	22
[REDACTED]	24
[REDACTED]	26
Ryc. 4. Obserwowana w badaniu i prognozowana w modelu śmiertelność niezależnie do przyczyny.	46
Ryc. 5. Obserwowana w badaniu i prognozowana w modelu częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca w populacji ITT i subpopulacjach.	46
[REDACTED]	67
[REDACTED]	67
[REDACTED]	72
[REDACTED]	72
Ryc. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca (diagram QUOROM ³⁷ /PRISMA ³⁸)	85
Ryc. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM ³⁷ /PRISMA ³⁸)	88

Piśmiennictwo

¹ OECD 2019: OECD (2019), Health at a Glance 2019: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en>.

² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

⁴ ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.

⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r> [dostęp: 30.10.2020 r.]

⁶ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)

⁷ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 15 września 2020 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2021 r. Dz.U. 2020 poz. 1596. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200001596> [dostęp: 30.10.2020 r.]

⁸ IIG 2017: Łyszczarz B i in. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Instytut Innowacyjna Gospodarka, Warszawa, lipiec 2017.

⁹ Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 175/2016. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4711-175-2016-zlc>

¹⁰ AWA do zlecenia 086/2012. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/086/AWA/086_AWA_OT-4350-15_Procoralan_NYHA_II-IV_2012.11.02.pdf

¹¹ Bagust A, Beale S. Survival analysis and extrapolation modeling of time-to-event clinical trial data for economic evaluation: an alternative approach. *Med Decis Making*. 2014;34(3):343-51

¹² Latimer NR. NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013.

¹³ Welton N, Sutton A, Cooper N, et al. Evidence Synthesis for Decision Making in Healthcare. : Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.

¹⁴ McMurray JJV, Trueman D, Hancock E, et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart*. 2018;104(12):1006-13.

¹⁵ World Health Organization. Disease burden and mortality estimates 2016. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/ [dostęp: 26.02.2020 r.].

¹⁶ GUS. Tablice trwania życia 2019. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [dostęp 04.11.2020 r.]

¹⁷ van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, et al. Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value in Health*. 2012;15(5):708-15.

¹⁸ National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/About/What-we-do/Our-Programmes/NICE-guidance/NICE-technology-appraisal-guidance>

¹⁹ Dolan P. Modeling Valuations for EuroQol Health States. *Medical Care*. 1997;35(11):1095-108.

²⁰ Ara R, Allan W. NICE DSU Technical Support Document 12: The Use of Health State Utility Values in Decision Models. 2011. Available at: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD12-Utilities-in-modelling-FINAL.pdf>

²¹ CEA Entresto. Analiza ekonomiczna sakubitryl/walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Wersja 1.0. Kraków - Czerwiec 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/175/AW/175_AW_4350_17_Entresto_sakubitryl_walsartan_AE_2016_09_29.pdf [dostęp 31.01.2020 r.]

²² Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(8):1523-34.

²³ Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making*. 2002;22(4):340-9.

²⁴ Beaudet A, Clegg J, Thuresson P-O, et al. Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes. *Value in Health*. 2014;17(4):462-70.

²⁵ Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, et al. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiologia polska* 2013;71(3):224-32.

²⁷ NFZ o zdrowiu, Cukrzyca. Warszawa, listopad 2019. https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod_resource/content/4/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca.pdf [dostęp 04.11.2020 r.]

²⁸ GUS. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> [dostęp 30.10.2020 r.]

²⁹ Zarządzenie Nr 23/2020/DSOZ Prezesa NFZ. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-232020dsoz,7134.html> [dostęp 30.10.2020 r.]

³⁰ Statystyka JGP. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp 30.10.2020 r.]

³¹ IIG 2017. Instytut Innowacyjna Gospodarka. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Warszawa, lipiec 2017. https://www.researchgate.net/profile/Blazej_Lyszczarz2/publication/318882455_Ocena_kosztow_niewydolnosci_serca_w_Polsce_z_perspektywy_gospodarki_panstwa/links/5983205ba6fdcca7b66e2e2e/Ocena-kosztow-niewydolnosci-serca-w-Polsce-z-perspektywy-gospodarki-panstwa.pdf [dostęp 06.02.2020 r.]

³² Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 64/2019, Fiasp, insulinum aspartum, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 05909991378059; Fiasp, insulinum aspartum, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 5 wkładów 3 ml, Penfill, EAN:05909991306298, we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych: cukrzyca typu I, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 07.01.2020 r.]

³³ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 56/2019, Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 3 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 5909991389956; Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we

wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 5909991389918; Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 05909991389901, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 07.01.2020 r.]

³⁴ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 35/2019, Ryzodeg, insulinum degludecum insulinum aspartum, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfill, kod EAN: 5909991371562, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 07.01.2020 r.]

³⁵ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 191/2018, Invokana, canagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991096106, w kategorii dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 07.01.2020 r.]

³⁶ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 79/2019, Xarelto, rivaroxabanum, tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl., kod EAN: 05908229302125, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: Rywaroksaban (Xarelto) skojarzony z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 07.01.2020 r.]

³⁷ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.

³⁸ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

³⁹ Krittayaphong R., Permsuwan U., Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin treatment in heart failure with reduced ejection fraction, *International Journal of Cardiology*, 2020. [Article in Press]

⁴⁰ McEwan P, Darlington O., McMurray J. J. V., Jhund P. S., Docherty K. F., Bohm M., Petrie M. C., 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, *European Journal of Heart Failure*, 2020, doi: 10.1002/ejhf.1978. Online ahead of print.

⁴¹ Savira F., Wang B. H., Kompa A. R., Ademi Z., Owen A. J., Zoungas S., Tonkin A., Liew D., Zomer E., Cost-effectiveness of dapagliflozin in chronic heart failure: an analysis from the Australian healthcare perspective, *European Journal of Preventive Cardiology*, 2020, doi: 10.1177/2047487320938272. Online ahead of print.

⁴² Yao Y., Zhang R., An T., Zhao X., Zhang J., Cost-effectiveness of adding dapagliflozin to standard treatment for heart failure with reduced ejection fraction patients in China, *ESC Heart Failure*, 2020,

⁴³ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i->

obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2016-2018-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html [dostęp 04.11.2020 r.]

⁴⁴ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 240/2014, Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].

⁴⁵ Analiza weryfikacyjna. Entresto sakubitryl/walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Data ukończenia 30 września 2016 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/175/AWA/AWA_OT_4350_17_%20Entresto_AWA_1.0_BIP.pdf [dostęp 06.02.2020 r.]

⁴⁶ Gierczyński J., Wróblewski T., Gilewski M. Priorytety zdrowotne w kontekście demograficznego i gospodarczego rozwoju Polski. Wnioski i rekomendacje na przykładzie niewydolności serca. Raport Warsaw Enterprise Institute. Warszawa, 2018.

Źródło Priorytety zdrowotne MZ z 2018 r.: Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych. Dz.U. 2018 poz. 469.

⁴⁷ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/search-filters.html> [dostęp 13.09.2019 r.]