

DIAFLIX® (DAPAGLIOFLOZYNA)
W ZAKRESIE WSKAZAŃ ZGODNYCH
Z ZAREJESTROWANYMI
OBJAWOWA PRZEWLEKŁA NIEWYDOLNOŚĆ
SERCA

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.1

Poznań, styczeń 2026

WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.

ul. Matejki 6/4

60-770 Poznań

NIP / VAT 783-178-09-84

tel. + 48 799 048 842

biuro@formedis.pl

AUTORZY

+		
+		
+		
+		
+		
+		

ZAMAWIAJĄCY

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

KONFLIKT INTERESÓW

Opracowanie przygotowane na zlecenie i sfinansowane przez Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:

- + Dołożył należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Współpracował z osobami, które dołożyły należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Przedmiot Umowy został wykonany zgodnie z ustaleniami, przepisami prawa oraz jest kompletny z punktu widzenia celu, któremu ma służyć.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW I PRZYWOŁANYCH AKTÓW PRAWNYCH	4
STRESZCZENIE	7
1. KONTEKST WNIOSKU O OBJĘCIE REFUNDACJĄ	11
2. CEL ANALIZY	12
3. TECHNIKA ANALITYCZNA	13
3.1 PERSPEKTYWA	14
3.2 HORYZONT CZASOWY	14
3.3 DYSKONTOWANIE	14
3.4 WARIANTY ANALIZY	14
4. MODEL EKONOMICZNY	16
4.1 OPIS MODELU	16
4.2 STRUKTURA MODELU	16
4.3 CHARAKTERYSTYKA WEJŚCIOWA POPULACJI	18
4.4 STANY ZDROWIA	19
4.4.1 Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami	19
4.4.2 Modelowanie zdarzeń przejściowych (HHF)	21
4.4.3 Modelowanie przeżycia	23
<i>W modelu zastosowano ogólną postać funkcji przeżycia Weibulla:</i>	23
4.4.4 Zdarzenia niepożądane	30
4.4.5 Dyskontynuacja leczenia	31
4.5 UŻYTECZNOŚCI	33
4.5.1 Użyteczności stanów zdrowia	33
4.5.2 Użyteczności zdarzeń przejściowych	34
4.5.3 Użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych	35
4.6 KOSZTY I ZUŻYCIE ZASOBÓW	35
4.6.1 Koszt leków	36
4.6.2 Koszty leczenia w stanach KCCQ-TSS	38
4.6.3 Koszty hospitalizacji (zdarzenia przemijające oraz koszty zgonu sercowo-naczyniowego)	42
4.6.4 Koszty zdarzeń niepożądanych (AEs)	43
4.6.5 Podsumowanie kosztów uwzględnionych w modelowaniu	43
4.7 ZESTAWIENIE TABELARYCZNE PARAMETRÓW MODELU	45
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	46
5.1 JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	46
5.2 SCENARIUSZOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	47
5.3 PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	47
6. WYNIKI	48
6.1 WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	48
6.1.1 Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności	48
6.1.2 Wyniki analizy podstawowej w rozbiciu na kategorie	49
6.2 WYNIKI JEDNOKIERUNKOWEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	50
6.2.1 Wyniki DAPA+SoC vs SoC	50
6.3 WYNIKI SCENARIUSZOWEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	51
6.3.1 Wyniki DAPA+SoC vs SoC	51
6.4 WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	53
6.4.1 Wykresy rozrzutu par kosztów i efektów zdrowotnych	53
6.4.2 Wykresy CEAC	54
7. WALIDACJA MODELU	56
7.1 WALIDACJA WEWNĘTRZNA	56
7.1.1 Sprawdzenie spójności strukturalnej i logicznej	56
7.1.2 Walidacja równań śmiertelności	57
7.1.3 Walidacja modelowania zdarzeń przejściowych	58
7.1.4 Logika dyskontynuacji leczenia	58
7.1.5 Kontrola wielkości populacji i sumowania wyników	59
7.2 WALIDACJA KONWERGENCJI	59

7.3 WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	60
7.3.1 Badania długoterminowe.....	60
7.3.2 Modelowanie prawdopodobieństw zgonu	60
8. OGRANICZENIA.....	62
9. DYSKUSJA.....	63
10. WNIOSKI.....	65
11. ZGODNOŚĆ ANALIZY EKONOMICZNEJ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI OPISANYMI W ROZPORZĄDZENIU MZ.....	66
12. ZAŁĄCZNIKI.....	68
12.1 PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	68
12.1.1 Cel	68
12.1.2 Metodologia	68
12.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	68
12.1.4 Wyszukiwanie literatury	69
12.1.5 Selekcja badań	69
12.1.6 Włączony materiał dowodowy	72
12.2 PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ UŻYTECZNOŚCI	87
12.2.1 Cel	87
12.2.2 Metodologia	87
12.2.3 Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	87
12.2.4 Proces wyszukiwania i selekcji badań	88
12.2.5 Wyszukiwanie uzupełniające	90
12.2.6 Ekstrakcja danych	91
12.2.7 Włączony materiał dowodowy – tabele ekstrakcji.....	92
12.3 WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	99
13. SPIS TABEL	114
14. SPIS RYSUNKÓW.....	116
15. BIBLIOGRAFIA.....	117

Wykaz skrótów i przywołanych aktów prawnych

Wykaz skrótów metodycznych

AEs	Zdarzenia niepożądane	<i>adverse events</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
CEA	Analiza efektywności-kosztów	<i>cost-effectiveness analysis</i>
CEAC	Krzywa akceptowalności kosztowej	<i>cost effectiveness acceptability curve</i>
CHB	Cena hurtowa brutto	
CI	Przedział ufności	<i>confidence interval</i>
CUA	Analiza użyteczności-kosztów	<i>cost-utility analysis</i>
CZN	Cena zbytu netto	
DCE	Eksperyment wyboru dyskretnego	<i>discrete choice experiment</i>
DGL-NFZ	Departament Gospodarki Lekami Centrali NFZ	
DSOZ-NFZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej Centrali NFZ	
EGP	Funt egipski	
EQ-5D	Kwestionariusz pomiaru jakości życia	<i>EuroQol five dimensions questionnaire</i>
EUR	Euro	
GBP	Funt brytyjski	
GUS	Główny Urząd Statystyczny	
HR	Współczynnik ryzyka	<i>hazard ratio</i>
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia	<i>Health Related Quality of Life</i>
HTA	Ocena technologii medycznych	<i>health technology assessment</i>
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności	<i>Incremental cost-utility ratio</i>
JGP	Jednorodne grupy pacjentów	
IPD	Indywidualne dane pacjenckie	<i>Individual patient data</i>
kg	Kilogram	
LY	Lata życia	<i>Life years</i>
LYG	Uzyskane lata życia	<i>Life years gained</i>
mg	Miligram	
MZ	Ministerstwo Zdrowia	
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia	
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Opieki w Wielkiej Brytanii	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PHP	Peso filipińskie	
PKB	Produkt krajowy brutto	
PL	Program lekowy	
PLN	Polski złoty (ISO 4217:985)	
QALY	Rok życia skorygowany o jakość	<i>quality-adjusted life year</i>
QAR	Rial katarski	
RCT	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	<i>randomized controlled trial</i>
RR	Ryzyko względne, iloraz ryzyk	<i>risk ratio</i>
RWE	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej	<i>real-world evidence</i>
SD	Odchylenie standardowe	<i>standard deviation</i>
THB	Bat tajski	
TK	Tomografia komputerowa	
UCZ	Urzędowa cena zbytu	
USD	Dolar amerykański	

Wykaz skrótów dziedzinowych

ACE	Acarbose Cardiovascular Evaluation (badanie)	<i>Acarbose Cardiovascular Evaluation</i>
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease (badanie)	<i>Action in Diabetes and Vascular Disease</i>
AFFIRM-AHF	Ferric Carboxymaltose in Acute Heart Failure (badanie)	<i>Ferric Carboxymaltose in Acute Heart Failure</i>
AF	migotanie przedsionków	<i>atrial fibrillation</i>
AHF	ostra niewydolność serca	<i>acute heart failure</i>
BMI	wskaźnik masy ciała	<i>body mass index</i>
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe	<i>coronary artery bypass grafting</i>
CEA	analiza koszt-efektywności	<i>cost-effectiveness analysis</i>
CHD	choroba wieńcowa	<i>coronary heart disease</i>
CKD	przewlekła choroba nerek	<i>chronic kidney disease</i>
CHF	niewydolność serca	<i>congestive/heart failure</i>
DAFNE	program dostosowania dawek do normalnego jedzenia	<i>Dose Adjustment for Normal Eating</i>
DAPA-HF	badanie dapagliflozyny w HFrEF	<i>Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in HFrEF</i>
DELIVER	badanie dapagliflozyny w HFpEF	<i>Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with HFpEF</i>
DMT2	cukrzyca typu 2	<i>type 2 diabetes mellitus</i>
EMR	elektroniczna dokumentacja medyczna	<i>electronic medical records</i>
EMPEROR-Preserved	program empagliflozyny w HFpEF (badanie)	<i>EMPEROR-Preserved</i>
EMPEROR-Reduced	program empagliflozyny w HFrEF (badanie)	<i>EMPEROR-Reduced</i>
EQ-5D	narzędzie pomiaru użyteczności zdrowia	<i>EuroQol 5-Dimension</i>
EQ-5D-3L	EQ-5D, wersja 3-poziomowa	<i>EuroQol 5-Dimension 3-Level</i>
EQ-5D-5L	EQ-5D, wersja 5-poziomowa	<i>EuroQol 5-Dimension 5-Level</i>
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek	<i>end-stage renal disease</i>
FCM	karboksymaltoza żelaza	<i>ferric carboxymaltose</i>
FE	model efektów stałych	<i>fixed effects</i>
FT	termometr odczuć/wizualny termometr	<i>feeling thermometer/visual thermometer</i>
HAP	szpitalne zapalenie płuc	<i>hospital-acquired pneumonia</i>
HF	niewydolność serca	<i>heart failure</i>
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
HFrEF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
HUI	wskaźnik użyteczności zdrowia	<i>Health Utilities Index</i>
HUI-2	HUI, wersja 2	<i>Health Utilities Index Mark 2</i>
HUI-3	HUI, wersja 3	<i>Health Utilities Index Mark 3</i>
HHF	hospitalizacja z powodu niewydolności serca	<i>hospitalization for heart failure</i>
IGT	upośledzona tolerancja glukozy	<i>impaired glucose tolerance</i>
IHD	choroba niedokrwienności serca	<i>ischemic heart disease</i>
JADE	rejestr Joint Asia Diabetes Evaluation	<i>Joint Asia Diabetes Evaluation</i>
KCCQ	Kwestionariusz KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
KCCQ-TSS	łączny wynik objawów KCCQ	<i>KCCQ Total Symptom Score</i>
LAE	powiększenie lewego przedsionka	<i>left atrial enlargement</i>
LVEDD	końcoworozkurczowy wymiar lewej komory	<i>left ventricular end-diastolic diameter</i>
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory	<i>left ventricular ejection fraction</i>
MEPS	Panel Wydatków Medycznych (USA)	<i>Medical Expenditure Panel Survey</i>
MI	zawał mięśnia sercowego	<i>myocardial infarction</i>
NHIS	tajwańskie badanie zdrowia populacji	<i>National Health Interview Survey</i>

NHIRD	tajwańska baza ubezpieczenia zdrowotnego	<i>National Health Insurance Research Database</i>
NYHA	Skala do oceny objawów Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego	<i>New York Heart Association</i>
NR	brak danych	<i>not reported</i>
OLS	zwykłe najmniejsze kwadraty	<i>ordinary least squares</i>
PARADIGM-HF	badanie porównawcze ARNI vs ACE-I w HFrEF	<i>Prospective Comparison of ARNI with ACE-I in HFrEF</i>
PCI	przełskórna interwencja wieńcowa	<i>percutaneous coronary intervention</i>
POZ	podstawowa opieka zdrowotna	<i>primary care</i>
Q1–Q4	kwartyle (np. wyników)	<i>quartiles</i>
REVEAL	badanie z anacetrapibem (prewencja wtórna)	<i>Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification</i>
SC	standardowa opieka/leczenie	<i>standard care</i>
SD	odchylenie standardowe	<i>standard deviation</i>
SE	błąd standardowy	<i>standard error</i>
SF-6D	narzędzie pomiaru użyteczności zdrowia	<i>Short-Form 6-Dimension</i>
SG	metoda „standard gamble”	<i>standard gamble</i>
SGH	Singapore General Hospital	<i>Singapore General Hospital</i>
TEN-HMS	Telemonitoring w niewydolności serca (badanie)	<i>Trans-European Network–Home-Care Management System</i>
T1DM	cukrzyca typu 1	<i>type 1 diabetes mellitus</i>
TTO	metoda „time trade-off”	<i>time trade-off</i>
UA	niestabilna dławica piersiowa	<i>unstable angina</i>
UACR	stosunek albuminy do kreatyniny w moczu	<i>urine albumin-to-creatinine ratio</i>
UKPDS	brytyjskie badanie prospektywne cukrzycy	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
VAS	wizualno-analogowa skala oceny	<i>visual analogue scale</i>
VICTORIA	badanie wericiguatu w HFrEF	<i>Vericiguat Global Study in HFrEF</i>
ZUM	zakażenie układu moczowego	<i>urinary tract infection</i>

Wykaz przywołanych aktów prawnych

Obwieszczenie refundacyjne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2025 r. poz. 67)
Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. (Dz.U. z 2024 r. poz. 2561 z późn. zm.)
Wytyczne HTA	Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne. Część I. Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym u terapeutycznym, wersja 1.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2021

Streszczenie

CEL I POPULACJA

Celem niniejszej Analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Diaflicx® (*dapagliflozyna*, DAPA) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca.

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Diaflicx® [1] zarejestrowane wskazania dla leku to:

- + Cukrzyca typu 2: do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne: monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.
- + Niewydolność serca: do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.
- + Przewlekła choroba nerek: do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Opisywana w niniejszej analizie część wnioskowanego wskazania dla leku Diaflicx® jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla *dapagliflozyny* (produkt leczniczy *Forxiga*®), tj. „*Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF >40%)*”.

Rozszerzenie wskazań dla *dapagliflozyny* polega na objęciu refundacją populacji obecnie nierefundowanej, zdefiniowanej jako dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca, przy czym wnioskuje się wprowadzenie możliwości leczenia *dapagliflozyną* w terapii skojarzonej z terapią standardową od początku leczenia, równolegle z pozostałymi lekami, jako element kompleksowej terapii niewydolności serca, której celem jest poprawa rokowania i zmniejszenie ryzyka hospitalizacji.

Z uwagi na obowiązujące wskazanie refundacyjne *dapagliflozyny*, wskazane powyżej populacje pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, stanowiące populację docelową niniejszej analizy, odpowiadają na istniejącą lukę refundacyjną, umożliwiając finansowanie terapii w pełnym zakresie wskazania rejestracyjnego.

Objęcie *dapagliflozyny* refundacją w rozszerzonym wskazaniu stwarza możliwość dostępu do skutecznej terapii na wcześniejszym etapie choroby, bez konieczności oczekiwania na progresję objawów oraz wzrost stopnia zaawansowania niewydolności serca. W konsekwencji może to prowadzić do ograniczenia liczby hospitalizacji i powikłań związanych z chorobą, a także do racjonalizacji wykorzystania zasobów systemu ochrony zdrowia, przy jednoczesnym zapewnieniu pacjentom kompleksowej i optymalnej opieki terapeutycznej.

METODYKA I ZAŁOŻENIA ANALIZY

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (perspektywa Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (perspektywa NFZ i pacjenta), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

W związku z zakładaną refundacją leku Diafrix® w ramach kategorii dostępności refundacyjnej w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań, z odpłatnością dla świadczeniobiorcy w wysokości 30% limitu finansowania do wysokości limitu finansowania i za dopłatą w wysokości różnicy między ceną detaliczną a wysokością limitu finansowania.

Analiza opłacalności została przeprowadzona w horyzoncie czasowym obejmującym całe życie pacjenta (horyzont dożywotni). Przyjęcie takiego horyzontu uznano za zasadne, gdyż przewiduje się, że stosowanie dapagliflozyny może generować różnice w ponoszonych kosztach w całym okresie dalszego przebiegu choroby, aż do końca życia pacjenta. Z uwagi na zastosowanie dożywotniego horyzontu czasowego, w analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Przyjęto roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją przedstawiono bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Wyniki prezentowane są równoległe z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Każdy z wariantów analizy obejmuje:

- + oszacowanie efektów zdrowotnych stosowania porównywanych technologii oraz różnicy pomiędzy efektami zdrowotnymi stosowania technologii wnioskowanej w efektami zdrowotnymi technologii alternatywnej,
- + oszacowanie kosztów stosowania porównywanych technologii oraz różnicy między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii alternatywnej,
- + oszacowanie inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), obliczanego jako różnica kosztów stosowania technologii wnioskowanej a kosztu stosowania technologii alternatywnej, podzielona przez różnicę w uzyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY),
- + oszacowanie inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER), obliczanego jako różnica kosztów stosowania technologii wnioskowanej a kosztu stosowania technologii alternatywnej, podzielonej przez różnicę w uzyskanych latach życia (LYG),
- + wyznaczenie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej gwarantującej uzyskanie określonego progu efektywności kosztowej,
- + powyższe oszacowania, przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (jednokierunkowa analiza wrażliwości) lub alternatywnych scenariuszy (scenariuszowa analiza wrażliwości).

W ramach raportu przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, obejmującą jednoczesną zmienność wielu parametrów modelu. Parametrom wejściowym istotnym z punktu widzenia wyników analizy przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, odzwierciedlające ich oczekiwany przebieg zmienności.

UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE PARAMETRY KLINICZNE I KOSZTOWE

Uwzględnione parametry kliniczne:

- + przejścia pomiędzy stanami modelu, określone z wykorzystaniem kwestionariusza KCCQ-TSS (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Total Symptom Score*),
- + prawdopodobieństwa hospitalizacji z powodu niewydolności serca, HHF (ang. *hospitalisation for heart failure*),
- + prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i przyczyn poza sercowo-naczyniowych,
- + częstości występowania zdarzeń niepożądanych,
- + dyskontynuacji leczenia.

Uwzględnione typy kosztów:

- + koszty leków,
- + koszty leczenia w stanach KCCQ-TSS (w tym koszty diagnostyki i monitorowania),
- + koszty leczenia powikłań, koszty zdarzeń niepożądanych.

WYNIKI

W analizie wykazano, że zastosowanie dapagliflozyny (DAPA) w skojarzeniu z terapią standardową (SoC) w porównaniu z kontynuacją terapii standardowej (SoC), będzie wiązało się z poniesieniem większych kosztów, przy jednoczesnym polepszeniu jakości życia w analizowanym horyzoncie czasowym. Oszacowany dla porównania ICUR w perspektywie płatnika publicznego wyniósł [REDACTED], znajdując się poniżej aktualnego progu opłacalności (na poziomie 217 641 PLN/QALY), wskazując na efektywność kosztową wnioskowanej technologii. Pełne wyniki z obu perspektyw zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wyniki analizy podstawowej dla porównania DAPA+SoC vs. SoC

Kategoria	DAPA+SoC	SoC
Perspektywa płatnika publicznego		
Łączne koszty [PLN]	[REDACTED]	29 579,84
Łączne QALY	[REDACTED]	7,914
Łączne LY	[REDACTED]	14,075
Inkrementalne koszty [PLN]	[REDACTED]	
Inkrementalne QALY	[REDACTED]	
Inkrementalne LY	[REDACTED]	
ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]	
ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]	
CZN progowa [PLN]	[REDACTED]	
Perspektywa wspólna		
Łączne koszty [PLN]	[REDACTED]	36 216,91
Łączne QALY	[REDACTED]	7,914
Łączne LY	[REDACTED]	14,075
Inkrementalne koszty [PLN]	[REDACTED]	
Inkrementalne QALY	[REDACTED]	
Inkrementalne LY	[REDACTED]	
ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]	
ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]	
CZN progowa [PLN]	[REDACTED]	

W ramach modelowania przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszową. Największy wpływ na wyniki uwzględnionych parametrów i scenariuszy miały:

- + współczynnik korekty śmiertelności związany z leczeniem dapagliflozyną,
- + parametry związane z użytecznościami w stanach modelu KCCQ-TSS Q1-Q4,
- + prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zakażenie układu moczowego, amputacja, złamanie) w obu analizowanych ramionach,
- + odsetek dyskontynuacji,
- + współczynnik (wyraz wolny) w modelu wykorzystanym do szacowania częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca;
- + współczynnik korekty śmiertelności ogólnej.

W ramach analizy scenariuszy największy wpływ na wyniki ma scenariusz związany z modyfikacją leczenia w ramieniu komparatora, tj. uwzględnieniem terapii dapagliflozyną (Forxiga®) po 12 miesiącach leczenia terapią standardową (opóźnionej inicjacji leczenia wedle aktualnej praktyki), prowadząc do zmiany wnioskovania z analizy – Diaflix® stanowi w tym scenariuszu terapię dominującą.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że dapagliflozyna stosowana w skojarzeniu z terapią standardową osiąga prawdopodobieństwo opłacalności na poziomie 100% przy obowiązującym progu opłacalności.

WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że dapagliflozyna stosowana w skojarzeniu z terapią standardową stanowi technologię efektywną kosztowo w porównaniu z kontynuacją wyłącznie terapii standardowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Przeprowadzona analiza wrażliwości nie wykazała takich zmian wartości parametrów ani alternatywnych scenariuszy, które prowadziłyby do zmiany wnioskovania z analizy podstawowej.

Rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla dapagliflozyny umożliwia zastosowanie produktu Diaflix® w skojarzeniu z terapią standardową bez konieczności oczekiwania na jej nieskuteczność, co może przekładać się na poprawę oczekiwanych efektów zdrowotnych oraz potencjalne oszczędności z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniony dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości, zakładający dołączenie aktywnej terapii w ramach komparatora w przypadku utrzymywania się objawów niewydolności serca, potwierdza znaczenie wcześniejszego włączenia dapagliflozyny do terapii standardowej w kontekście osiągania korzystniejszych efektów zdrowotnych.

Wyniki analizy opłacalności wskazują ponadto, że terapia produktem Diaflix® stosowanym w skojarzeniu z terapią standardową, w porównaniu z sekwencją terapeutyczną polegającą na włączeniu dapagliflozyny dopiero po stwierdzeniu nieskuteczności terapii standardowej, może stanowić technologię dominującą.

Probabilistyczna analiza wrażliwości potwierdza, że analizowana technologia osiąga 100-procentowe prawdopodobieństwo opłacalności w odniesieniu do obowiązującego progu opłacalności.

1. Kontekst wniosku o objęcie refundacją

Zgodnie ze złożonym przez Zleceniodawcę wnioskiem, przedmiotem wniosku refundacyjnego jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych leku Diaflic® (*dapagliflozyna*) 10 mg, tabletki powlekane, 30 tabl. W blistrze, nr GTIN: 05903060625624, w zakresie wskazań dotąd nier refundowanych, zgodnie ze wskazaniami zarejestrowanymi. Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Diaflic [1] zarejestrowane wskazania dla leku to:

- + Cukrzyca typu 2: do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne: w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.
- + Niewydolność serca: do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.
- + Przewlekła choroba nerek: do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Równolegle do niniejszego postępowania toczy się odrębna procedura dotycząca objęcia refundacją leku Diaflic® w wskazaniach tożsamyh z aktualnie refundowanymi dla produktu referencyjnego Forxiga (*dapagliflozyna*), jako leku generycznego.

W konsekwencji, analizy HTA przedstawione w przedmiotowym wniosku (analiza problemu decyzyjnego, analiza kliniczna, analiza ekonomiczna oraz ocena wpływu na budżet płatnika) koncentrują się na wskazaniach obecnie nieobjętych finansowaniem publicznym, które dopełniają obowiązujący zakres refundacji dla *dapagliflozyny* i odpowiadają zakresowi wskazań rejestracyjnych dla wnioskowanego leku. Analizę problemu decyzyjnego, analizę kliniczną oraz analizę ekonomiczną opracowano oddzielnie dla każdego obszaru terapeutycznego (cukrzyca typu 2, przewlekła niewydolność serca, przewlekła choroba nerek), natomiast analizę wpływu na budżet płatnika publicznego sporządzono jako jeden dokument wykazujący całkowity wpływ wprowadzenia leku Diaflic® do refundacji w zakresie wskazań rejestracyjnych, z uwzględnieniem założeń z toczącego się postępowania dla leku Diaflic® jako leku generycznego dla produktu referencyjnego Forxiga® w części wskazań aktualnie refundowanych.

Niniejszy raport dotyczy analizy problemu decyzyjnego dla Diaflic® (*dapagliflozyna*) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca i stanowi element materiału dowodowego na potrzeby postępowania prowadzonego zgodnie z ustawą o refundacji [2].

2. Cel analizy

Celem niniejszej Analizy Ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Diaflix® (dapagliflozyna, DAPA) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca. Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 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 [3], analiza opłacalności kosztowej dapagliflozyny dodanej do standardowej terapii zostanie przedstawiona względem komparatora – skojarzonej terapii standardowej (SoC).

Opisywane w niniejszej analizie wnioskowane wskazanie dla leku Diaflix® jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny (produkt leczniczy Forxiga®), tj. „*Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF $\leq 40\%$) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF $> 40\%$)*”.

Rozszerzenie wskazań dla dapagliflozyny polega na objęciu refundacją populacji obecnie nierefundowanej, zdefiniowanej jako dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca, przy czym wnioskuje się wprowadzenie możliwości leczenia dapagliflozyną w terapii skojarzonej z terapią standardową od początku leczenia, równolegle z pozostałymi lekami, jako element kompleksowej terapii niewydolności serca, której celem jest poprawa rokowania i zmniejszenie ryzyka hospitalizacji.

3. Technika analityczna

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną, w ramach której przedstawiono porównanie wedle odnalezionych badań oceniających skuteczność stosowania komparatorów. **W oparciu o materiał dowodowy zgromadzony na etapie analizy klinicznej na potrzeby oceny ekonomicznej przyjęto dla ocenianej technologii założenie o terapeutycznej wyższości efektów zdrowotnych w porównaniu z komparatorami.** W związku z powyższym jako najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ramach oceny opłacalności zastosowania produktu leczniczego Diaflic® dodanego do leczenia standardowego w porównaniu z kontynuacją leczenia standardowego kontynuacja leczenia standardowego obejmującego ACEi/ARNi/ARB, β -adrenolityk, MRA/diuretyki, przyjęto analizę kosztów efektywności (CUA, ang. *cost-utility analysis*).

Powyższe podejście jest zgodnie z zapisami Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych [3] i treścią Wytycznych AOTMiT [4]. Rekomendowana w Wytycznych AOTMiT CUA umożliwia ocenę relacji koszt-efekt z perspektywy płatnika publicznego, wyrażając uzyskiwane korzyści zdrowotne w latach życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*). Efektywność kosztowa oceniana jest za pomocą inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), obliczanego jako różnica kosztów pomiędzy interwencją a komparatorem, podzielona przez różnicę w uzyskanych QALY.

Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji DAPA+SoC oraz technologii opcjonalnej SoC, z wyszczególnieniem:

- + kosztów stosowania każdej z technologii,
- + wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- + kosztu uzyskania dodatkowego QALY, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej technologią wnioskowaną.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o symulację przebiegu choroby i efektów leczenia w założonym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi określonymi w obowiązujących przepisach, przeprowadzono także analizę progową, w ramach której wyznaczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Diaflic®, odpowiadające wartościom granicznym kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), równym ustawowemu progowi opłacalności technologii medycznych w Polsce. W świetle przyjętego w Polsce progu efektywności kosztowej, strategia terapeutyczna jest uznawana za kosztowo-efektywną w sytuacji, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności produktu krajowego brutto (PKB) per capita (art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 Ustawy o refundacji [2]). Aktualnie obowiązujący próg kosztowej efektywności w Polsce wynosi 217 641 PLN za dodatkowy QALY¹.

W oparciu o stworzony *de novo* model wykonano analizę podstawową, a następnie przeprowadzono analizę wrażliwości.

Ze względu na odnalezienie w ramach *Analizy klinicznej* [5] randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z komparatorem wskazanym w analizie, nie są spełnione przesłanki, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [6]. W konsekwencji, w niniejszej

¹ <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>

analizie nie uwzględniono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia ws. wymagań minimalnych.

3.1 Perspektywa

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych [3] i treścią Wytycznych AOTMiT [4] analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (perspektywa Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (perspektywa NFZ i pacjenta), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

3.2 Horyzont czasowy

Ze względu fakt, iż objawowa przewlekła niewydolność serca jest chorobą utrzymującą się w czasie, uznano, że odpowiednim horyzontem czasowym analizy ekonomicznej przyjęto horyzont obejmujący całe życie pacjenta. Dożywotni horyzont czasowy, zalecany w wytycznych AOTMiT, pozwala w pełni uchwycić wszystkie istotne różnice w zakresie efektów zdrowotnych i kosztów ujawniających się w ciągu całego życia chorego, występujących między porównywanymi technologiami.

3.3 Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [4] zastosowano roczną stopę dyskontową 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Alternatywne stopy dyskontowe, równe 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych uwzględniono w analizie wrażliwości.

3.4 Warianty analizy

W związku z faktem, że wnioskowane warunki objęcia refundacją nie obejmują instrumentów dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 Ustawy o refundacji [2], poszczególne elementy analizy przedstawiono bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki prezentowane są równolegle wyniki z perspektyw wskazanych w rozdziale 3.1., tj. perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Każdy z wariantów analizy obejmuje:

- + oszacowanie efektów zdrowotnych stosowania porównywanych technologii oraz różnicy pomiędzy efektami zdrowotnymi stosowania technologii wnioskowanej z efektami zdrowotnymi technologii alternatywnej,
- + oszacowanie kosztów stosowania porównywanych technologii oraz różnicy między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii alternatywnej,
- + oszacowanie inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), obliczanego jako różnica kosztów stosowania technologii wnioskowanej a kosztu stosowania technologii alternatywnej, podzielona przez różnicę w uzyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY),
- + oszacowanie inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER), obliczanego jako różnica kosztów stosowania technologii wnioskowanej a kosztu stosowania technologii alternatywnej, podzielonej przez różnicę w uzyskanych latach życia (LYG),

- + wyznaczenie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej gwarantującej uzyskanie określonego progu efektywności kosztowej,
- + powyższe oszacowania, przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (jednokierunkowa analiza wrażliwości) lub alternatywnych scenariuszy (scenariuszowa analiza wrażliwości).

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono także probabilistyczną (wielokierunkową) analizę wrażliwości, w ramach której parametrom wejściowym przypisano, w zależności od oczekiwanego przebiegu zmienności, odpowiednie rozkłady probabilistyczne – normalny, beta lub gamma.

4. Model ekonomiczny

W niniejszym rozdziale przedstawiono szczegółowy opis modelu ekonomicznego stworzonego *de novo* do oceny opłacalności stosowania dapagliflozyny w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (HF, ang. *heart failure*), w ramach wnioskowanego wskazania refundacyjnego.

4.1 Opis modelu

Model ekonomiczny opracowany na potrzeby niniejszej analizy ma charakter kohortowego modelu Markowa z uwzględnieniem modelowania zdarzeń przejściowych, związanych z hospitalizacją w leczeniu niewydolności serca.

Został on zaprojektowany w celu oceny długoterminowej opłacalności stosowania dapagliflozyny u dorosłych pacjentów w przewlekłą niewydolnością serca w pełnym zakresie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*) jako terapii dodanej do standardowego leczenia, w porównaniu ze standardową terapią obejmującą:

- + u chorych z frakcją wyrzutową $LVEF \leq 40\%$ - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEi) (lub inhibitor receptora angiotensyny i neprylizyny (ARNi)/bloker receptora angiotensyny II (ARB), β -adrenolityk (β -bloker) oraz antagonistę receptora mineralokortykoidowego (MRA),
- + u chorych z frakcją wyrzutą $LVEF > 40\%$ - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEi) (lub inhibitor receptora angiotensyny i neprylizyny (ARNi)/bloker receptora angiotensyny II (ARB), β -adrenolityk (β -bloker), antagonistę receptora mineralokortykoidowego (MRA) oraz jeśli wskazane diuretyki.

Większość danych wejściowych do modelu została oparta na połączonych danych z badań dla dapagliflozyny - DAPA-HF oraz DELIVER, przedstawionych w metaanalizie Jhund 2022 [7] oraz Davis 2024 [8].

Dane dotyczące użyteczności w stanach w modelu oraz obniżenia użyteczności dla zdarzeń przejściowych i części działań niepożądanych zostały również zaczerpnięte z badań dla dapagliflozyny - DAPA-HF oraz DELIVER, przedstawionych w publikacji Davis 2024 [8]. Pozostałe dane dla zdarzeń niepożądanych zostały zaczerpnięte z literatury.

Wyróżnione w analizie koszty różniące dla leczenia ocenianymi technologiami – DAPA w skojarzeniu z terapią standardową (SoC) w porównaniu z terapią standardową, określono biorąc pod uwagę zasoby oraz koszty jednostkowe określone odpowiednich zarządzeń, danych NFZ oraz danych literaturowych – Czech 2013 [9].

Model opracowano *de novo* w środowisku R (wersja 4.4.1), co zapewnia pełną przejrzystość, weryfikowalność oraz możliwość odtworzenia wszystkich obliczeń.

4.2 Struktura modelu

Niniejszy model Markowa opiera się na założeniu, że zróżnicowanie między pacjentami można opisać przy użyciu zestawu jednorodnych stanów zdrowia. W tego typu modelu pacjenci znajdują się w jednym z szeregu wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia, z których jeden ma charakter pochłaniający (zgon). Model kohortowy wykorzystując strukturę Markowa do modelowania przejść pomiędzy stanami zdrowia, które zachodzą zgodnie z prawdopodobieństwami określonymi w macierzy przejść.

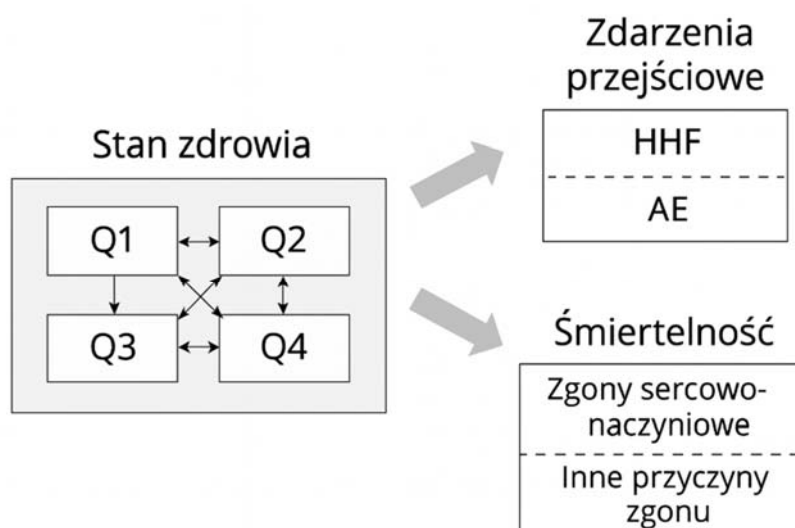
W sytuacjach, gdy populacja pacjentów jest względnie jednorodna lub dostępne są jedynie dane zagregowane (na poziomie kohorty), modele Markowa stanowią odpowiednie narzędzie analityczne, umożliwiające efektywne modelowanie przebiegu choroby oparte na danych zbiorczych, przy jednoczesnym zachowaniu relatywnie prostej i przejrzystej struktury.

W niniejszym modelu uwzględniono stany zdrowia zdefiniowane kwartylów kwestionariusza KCCQ-TSS (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Total Symptom Score*), który stanowi dobrze ugruntowane i wielokrotnie walidowane narzędzie samooceny, służące do ilościowego określania nasilenia oraz częstości objawów, a także jakości życia związanej ze stanem zdrowia HRQoL (ang. *Health-related Quality of Life*) u pacjentów z niewydolnością serca.

Oprócz stanów zdrowia, model uwzględnia również występowanie zdarzeń przemijających, tj. hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF, ang. *hospitalisation for heart failure*) oraz występowanie zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*). Zdarzenia te nie stanowią odrębnych stanów zdrowia, lecz mają charakter przejściowy — generują dodatkowe koszty oraz utratę użyteczności wyłącznie w cyklu, w którym wystąpiły.

Zgony uwzględniono w modelu przy wykorzystaniu parametrycznych równań przeżycia opisujących zarówno zgony sercowo-naczyniowe, jak i inne przyczyny zgonu, agregowane w postaci śmiertelności całkowitej (ACD, ang. *all-cause death*).

W poniższym rysunku przedstawiono uwzględniono strukturę modelu.



Rysunek 1. Struktura modelu rozpatrywanego w niniejszej analizie

Q1–Q4 – kwartyle KCCQ-TSS (ang. Kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Total Symptom Severity Score); HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *hospitalisation due to heart failure*); AE – działania niepożądane (adverse event).

Linie ciągłe odnoszą się do stanów zdrowia, natomiast linie przerywane – do zdarzeń przejściowych, które nie stanowią odrębnych stanów zdrowia.

Model o podobnej strukturze został wcześniej wykorzystany i oceniony przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w ocenie dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory [10] oraz z frakcją zachowaną [11]. Zbliżone podejście modelowe zastosowano również w analizach dotyczących empagliflozyny [12, 13].

4.3 Charakterystyka wejściowa populacji

Charakterystyka początkowa pacjentów została zaczerpnięta z badań klinicznych DELIVER i DAPA-HF, zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Davis 2024 [8], jako reprezentatywna dla populacji docelowej otrzymującej dapagliflozynę w ramach wnioskowanego wskazania refundacyjnego (Tabela 2). Dane wyjściowe determinują początkowy rozkład kohorty pomiędzy kwartylami KCCQ-TSS oraz stanowią podstawę do estymacji skorygowanych równań ryzyka i równań przeżycia.

Przy uwzględnianiu dodatkowej śmiertelności w populacji ogólnej ryzyko zgonów niezwiązanych z przyczynami sercowo-naczyniowymi określono w oparciu o zaktualizowany wiek oraz wyjściowy rozkład płci w analizowanej populacji.

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa populacji z badania DAPA-HF i DELIVER [8]

Parametr	Średnia	SE
Dane demograficzne		
Wiek (lata)	69,37	0,10
Odsetek mężczyzn	0,650	0,005
Wskaźnik masy ciała (BMI, kg/m ²)	29,12	0,06
Odsetek osób rasy białej	0,706	0,004
Odsetek osób rasy czarnej	0,035	0,002
Odsetek osób innej rasy	0,042	0,002
Charakterystyka kliniczna		
Odsetek pacjentów w kwartylu KCCQ-TSS Q1	0,249	0,004
Odsetek pacjentów w kwartylu KCCQ-TSS Q2	0,243	0,004
Odsetek pacjentów w kwartylu KCCQ-TSS Q3	0,263	0,004
Odsetek pacjentów w kwartylu KCCQ-TSS Q4	0,244	0,004
Odsetek pacjentów w klasie czynnościowej NYHA III/IV	0,281	0,004
Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, %)	44,20	0,13
Stężenie NT-proBNP (pg/ml)	1 900,87	23,82
Stężenie kreatyniny (μmol/L)	103,32	0,29
Skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, mmHg)	125,46	0,15
Częstość rytmu serca (uderzenia/min)	71,49	0,11
Historia leczenia		
Odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM)	0,435	0,005
Odsetek pacjentów z migotaniem przedsionków (AFF)	0,343	0,005
Odsetek pacjentów z ostatnią hospitalizacją z powodu niewydolności serca (HHF) >6 miesięcy	0,245	0,004
Odsetek pacjentów z ostatnią hospitalizacją z powodu niewydolności serca (HHF) ≤6 miesięcy	0,190	0,004
Odsetek pacjentów z czasem trwania niewydolności serca >2 lata	0,566	0,005
Odsetek pacjentów z przebyłym zawałem mięśnia sercowego (MI)	0,339	0,005

AFF – atrial fibrillation/flutter (migotanie/trzepotanie przedsionków); BMI – body mass index (wskaźnik masy ciała); HF – heart failure (niewydolność serca); HHF – hospitalisation for heart failure (hospitalizacja z powodu niewydolności serca); KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Kwestionariusz Kardiomiopatii Kansas City); LVEF – left ventricular ejection fraction (frakcja wyrzutowa lewej komory); MI – myocardial infarction (zawał mięśnia sercowego); NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B); SBP – systolic blood pressure (skurczowe ciśnienie tętnicze); SE – standard error (błąd standardowy); T2DM – type 2 diabetes mellitus (cukrzyca typu 2); TSS – total symptom score (całkowity wynik nasilenia objawów).

4.4 Stany zdrowia

Mając na uwadze fakt, iż kwestionariusz KCCQ-TSS na bazie którego zostały zdefiniowane stany zdrowia, opracowano specjalnie w celu pomiaru stanu zdrowia w przebiegu niewydolności serca, odzwierciedlającego jakość życia pacjentów, uznano, iż stany zdrowia określone wyników KCCQ-TSS są odpowiednie do definiowania stanów zdrowia w przygotowanym modelu ekonomicznym.

Zastosowanie kwartyłowego podziału KCCQ-TSS umożliwia odwzorowanie postępującego charakteru niewydolności serca poprzez uwzględnienie występowania zdarzeń klinicznych, takich jak hospitalizacja w powodu niewydolności serca HHF (ang. *hospitalisation for heart failure*), a także różnicowanie wskaźników śmiertelności. Progi stratyfikacji pacjentów według wyjściowego wyniku KCCQ-TSS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Progi kwartyłowe kwestionariusza KCCQ-TSS wykorzystane do zdefiniowania stanów zdrowia

Kwartył	KCCQ-TSS
Q1 (najgorszy stan zdrowia)	0; <57
Q2	57; <75
Q3	75; <90
Q4 (najlepszy stan zdrowia)	90; 100

KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Kwestionariusz Kardiomiopatii Kansas City); TSS – Total Symptom

4.4.1 Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami

Przypisanie pacjenta do określonego stanu zdrowia oraz całkowity czas przebywania w nim są determinowane przez prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia, zgodnie z kwartyłami kwestionariusza KCCQ-TSS. Początkowy rozkład obsady stanów zdrowia przedstawiono w rozdziale związanym z charakterystyką wejściową populacji (rozdział 4.3).

Prawdopodobieństwa przejść specyficzne dla leczenia w ramionach dapagliflozyny (dodanej do SoC) i komparatora – terapii standardowej przyjęto połączonych danych z badań DAPA-HF oraz DELIVER, przedstawionych w publikacji Davis 2024 [8].

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia zostały oszacowane danych miesięcznych. Przyjęto, że pacjent pozostaje w danym kwartylu KCCQ-TSS do momentu obserwacji wskazującej na przejście do innego stanu zdrowia. Liczba przejść została opisana rozkładem wielomianowym, z zastosowaniem płaskiego rozkładu a priori Dirichleta oraz próbkowania metodą Gibbsa w celu uzyskania rozkładu a posteriori dla macierzy przejść KCCQ-TSS [8].

Z uwagi na wykorzystanie kwartyłowego podziału KCCQ-TSS do odwzorowania postępu choroby, uzyskane wyniki wskazują na różnice w dynamice progresji choroby pomiędzy terapią z dodaną do SoC dapagliflozyną a kontynuacją terapii standardowej, co uzasadnia zastosowanie odrębnych macierzy przejść dla zróżnicowanych danych z badań.

Zebrane w publikacji Davis 2024 [8] prawdopodobieństwa sugerują odmienny profil przebiegu choroby w początkowym okresie leczenia w porównaniu z okresem późniejszym. Obserwacje zachowania innych inhibitorów SGLT2 (w tym dapagliflozyny w badaniu DAPA-HF) potwierdzają rozróżnienie dwóch etapów progresji choroby: fazę trwającą pierwsze cztery miesiące leczenia oraz kolejną fazę obejmującą pozostały okres obserwacji (większej stabilizacji zdrowia).

Macierze przejść dla całkowitej populacji, zastosowane dla okresu od pierwszego do czwartego miesiąca oraz od piątego miesiąca zaczerpnięte z publikacji Davis 2024 [8], przedstawiono w podziale na ramiona leczenia w Tabela 4.

Prawdopodobieństwa przejść oszacowane całkowitej populacji badań DELIVER i DAPA-HF (zebrane w publikacji Davis 2024 [8]) zapewniają najwyższą moc statystyczną, umożliwiającą najdokładniejsze odwzorowanie przebiegu choroby u pacjentów z niewydolnością serca w pełnym zakresie frakcji wyrzutowej.

Tabela 4. Macierze przejść pomiędzy stanami zdrowia dla populacji ITT z badań DELIVER i DAPA-HF publikacji Davis 2024 [8]

Przejścia pomiędzy kwartylami KCCQ-TSS [z, do]	DAPA+SoC		SoC	
	Średnia	SE	Średnia	SE
Miesiące 0 - 4				
KCCQ [1,1]	0,77312	0,00715	0,79398	0,00705
KCCQ [1,2]	0,12133	0,00560	0,11826	0,00566
KCCQ [1,3]	0,07379	0,00446	0,05912	0,00413
KCCQ [1,4]	0,03176	0,00299	0,02864	0,00294
KCCQ [2,1]	0,05948	0,00398	0,06842	0,00419
KCCQ [2,2]	0,74262	0,00736	0,73187	0,00732
KCCQ [2,3]	0,13612	0,00576	0,14311	0,00578
KCCQ [2,4]	0,06177	0,00406	0,05659	0,00382
KCCQ [3,1]	0,02192	0,00225	0,02753	0,00246
KCCQ [3,2]	0,06501	0,00378	0,07364	0,00395
KCCQ [3,3]	0,76680	0,00649	0,77469	0,00630
KCCQ [3,4]	0,14626	0,00542	0,12414	0,00500
KCCQ [4,1]	0,00789	0,00135	0,01087	0,00161
KCCQ [4,2]	0,02295	0,00228	0,02343	0,00236
KCCQ [4,3]	0,08096	0,00413	0,08860	0,00443
KCCQ [4,4]	0,88821	0,00479	0,87711	0,00515
Miesiące 5+				
KCCQ [1,1]	0,95295	0,00172	0,95671	0,00153
KCCQ [1,2]	0,02742	0,00133	0,02413	0,00116
KCCQ [1,3]	0,01296	0,00091	0,01317	0,00085
KCCQ [1,4]	0,00667	0,00066	0,00599	0,00058
KCCQ [2,1]	0,01899	0,00095	0,02152	0,00100
KCCQ [2,2]	0,94089	0,00164	0,93718	0,00170
KCCQ [2,3]	0,02868	0,00116	0,02866	0,00116
KCCQ [2,4]	0,01143	0,00074	0,01264	0,00077
KCCQ [3,1]	0,00726	0,00050	0,00780	0,00052
KCCQ [3,2]	0,01866	0,00081	0,01945	0,00082
KCCQ [3,3]	0,94272	0,00139	0,94279	0,00138
KCCQ [3,4]	0,03136	0,00103	0,02996	0,00101
KCCQ [4,1]	0,00245	0,00027	0,00361	0,00034
KCCQ [4,2]	0,00622	0,00042	0,00779	0,00050
KCCQ [4,3]	0,02258	0,00080	0,02553	0,00090
KCCQ [4,4]	0,96875	0,00094	0,96307	0,00107

4.4.2 Modelowanie zdarzeń przejściowych (HHF)

Częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF) została odwzorowana w modelu jako zdarzenia przejściowe występujące w ramach każdego miesięcznego cyklu modelu Markowa, a nie jako odrębne stany zdrowia. Takie podejście jest zgodne z powszechnie przyjętą praktyką modelowania ekonomicznego (m.in. zgodnie z wytycznymi NICE), umożliwiającą odwzorowanie krótkotrwałych zdarzeń klinicznych w postaci dodatkowych kosztów i spadków użyteczności przypisywanych do aktualnego stanu zdrowia.

Częstości występowania zdarzeń zostały określone danych z badań klinicznych DELIVER i DAPA-HF, przedstawionych w publikacji Davis 2024 [8], a następnie opisane za pomocą modeli regresji Poissona, prognozujących oczekiwaną liczbę zdarzeń na pacjenta w ciągu roku, w zależności od zastosowanego leczenia i charakterystyki pacjenta. Zastosowanie modelu Poissona umożliwia odwzorowanie zarówno pierwszych, jak i nawrotowych hospitalizacji w horyzoncie czasowym analizy, co odzwierciedla nawracająco-remisyjny charakter przewlekłej niewydolności serca.

4.4.2.1. Specyfikacja modelu Poissona

Dla każdego stanu zdrowia zdefiniowanego kwartyli KCCQ-TSS oczekiwana roczna częstość hospitalizacji (λ) została oszacowana przy użyciu modelu log-liniowego o następującej postaci:

$$\log(\lambda_i) = \beta_0 + \beta_{treatment} + \sum_j \beta_j X_{ij}$$

gdzie:

λ_i - oczekiwana częstość zdarzeń (zdarzenia na rok),

β_0 - wyraz wolny (intercept),

$\beta_{treatment}$ - efekt leczenia dla dapagliflozyny,

X_{ij} - kowariaty (zmienne objaśniające opisujące indywidualne cechy pacjentów), obejmujące m.in. stan zaawansowania objawów (KCCQ), biomarkery oraz choroby współistniejące.

Wartość eksponenty liniowego predyktora odpowiada przewidywanej rocznej częstości hospitalizacji (λ_{year}), która następnie została przekształcona na prawdopodobieństwo zdarzenia w danym cyklu modelu według wzoru:

$$p_{event} = 1 - e^{-\lambda_{year} \times CycleLength_{years}}$$

gdzie długość cyklu odpowiada 1 miesiącowi (tj. 1/12 roku).

4.4.2.2. Hospitalizacje związane z niewydolnością serca

Współczynniki regresji dla zdarzeń HHF zostały zaczerpnięte bezpośrednio z suplementu publikacji Davis 2024 [8], w której opisywane jest szacowanie częstotliwości występowania hospitalizacji z badań DAPA-HF i DELIVER. Wykorzystany model obejmuje efekt leczenia, kwartył KCCQ-TSS oraz główne kowariaty kliniczne powiązane z występowaniem zdarzeń przemijających. Rozpatrywane parametry modelu zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 5. Parametry modelu Poissona dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca

Parametr	Współczynnik (β)	SE	Wartość p
Wyraz wolny	-8,273894	0,298450	<0,001
Dapagliflozyna	-0,298570	0,066449	<0,001
Wiek (lata)	0,008144	0,003591	0,023
Odsetek mężczyzn	0,220470	0,081163	0,007
Wskaźnik masy ciała (BMI, kg/m ²)	0,028831	0,005926	<0,001
Rasa biała	-0,186113	0,179427	0,300
Rasa czarna	-0,394596	0,091134	<0,001
Rasa inne	-1,320364	0,318167	<0,001
KCCQ-TSS Q2	-0,485359	0,083715	<0,001
KCCQ-TSS Q3	-0,688434	0,080966	<0,001
KCCQ-TSS Q4	-1,173571	0,088903	<0,001
Frakcja wyrzutowa lewej komory LVEF (%)	-0,005008	0,002830	0,077
Log (NT-proBNP) (pg/mL)	0,527620	0,037761	<0,001
Stężenie kreatyniny (μ mol/L)	0,005444	0,001043	<0,001
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi SBP (mmHg)	-0,005762	0,002469	0,020
Częstość rytmu serca (bpm, uderzenia/min)	0,009506	0,002855	<0,001
Historia T2DM	0,203542	0,066446	0,002
Historia AFF	-0,240302	0,077238	0,002
Historia epizodów HHF > 6 miesięcy	0,317327	0,081535	<0,001
Historia epizodów HHF $\leq$ 6 miesięcy	0,774562	0,081838	<0,001
Czas trwania niewydolności serca > 2 lat	0,244039	0,062481	<0,001

AFF – atrial fibrillation/flutter (migotanie/trzepotanie przedsionków); BMI – body mass index (wskaźnik masy ciała); HF – heart failure (niewydolność serca); HHF – hospitalisation for heart failure (hospitalizacja z powodu niewydolności serca); KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Kwestionariusz Kardiomiopatii Kansas City); LVEF – left ventricular ejection fraction (frakcja wyrzutowa lewej komory); NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B); SBP – systolic blood pressure (skurczowe ciśnienie tętnicze); T2DM – type 2 diabetes mellitus (cukrzyca typu 2).

4.4.3 Modelowanie przeżycia

Podejście do modelowania danych dotyczących przeżywalności jest zgodne z metodami zalecanymi przez brytyjską agencję NICE do analizy wyników przeżywalności przy użyciu danych z badań klinicznych. Głównym powodem zastosowania parametrycznego modelu przeżywalności zamiast bezpośredniej ekstrapolacji danych Kaplana-Meiera jest umożliwienie oszacowania długoterminowej śmiertelności poza obserwowanym okresem obserwacji.

4.4.3.1. Specyfikacja modelu Weibulla wykorzystanego w analizie

W niniejszym modelowaniu parametry do rozkładu Weibulla zostały bezpośrednio zaczerpnięte z publikacji Davis 2024 [8], w ramach której autorzy oszacowali i zweryfikowali wieloczynnikowe parametryczne modele przeżywalności zarówno dla śmiertelności sercowo-naczyniowej (CV, ang. *cardiovascular*), jak i śmiertelności ze wszystkich przyczyn (ogólnej), wykorzystując zbiorcze dane pacjentów z badań DAPA-HF i DELIVER.

Zarówno zgony sercowo-naczyniowe (CV), jak i zgony z przyczyn poza sercowo-naczyniowych (non-CV) zostały odwzorowane w modelu przy użyciu parametrycznych równań przeżycia Weibulla w ujęciu *accelerated failure time* (AFT), z odrębną parametryzacją dla ramion dapagliflozyny i placebo.

Śmiertelność niezwiązaną z przyczynami sercowo-naczyniowymi obliczono jako różnicę między śmiertelnością ze wszystkich przyczyn (śmiertelnością całkowitą) a śmiertelnością związaną z układem sercowo-naczyniowym, zapewniając addytywny rozdział całkowitej liczby zgonów.

W modelu zastosowano ogólną postać funkcji przeżycia Weibulla:

$$S(t) = \exp\left[-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^k\right]$$

gdzie:

$S(t)$ = prawdopodobieństwo przeżycia do czasu t ,

k = parametr kształtu (określający zależność ryzyka od czasu),

λ = parametr skali (odzwierciedlający wartość bazowego hazardu).

Wpływ zmiennych objaśniających (kowariantów) został włączony do modelu w sposób log-liniowy, zgodnie z równaniem:

$$\log(t) = \log(\lambda) + \beta X / \gamma$$

gdzie:

X obejmuje zmienne takie jak leczenie (dapagliflozyna vs placebo) oraz kluczowe kowariaty kliniczne.

Odrębne modele Weibulla dopasowano dla śmiertelności sercowo-naczyniowej (CVM, p_{cv}) oraz śmiertelności całkowitej (ACM, $p_{all-cause}$). Śmiertelność niezwiązaną z przyczynami sercowo-naczyniowymi (non-CV death, p_{NonCV}) w każdym cyklu obliczano jako różnicę pomiędzy ACM i CVM, co zapobiegało podwójnemu zliczaniu zgonów:

$$p_{NonCV} = p_{All-cause} - p_{CV}$$

W ramach modelu AFT, współczynnik leczenia posiada bezpośrednią interpretację w kategoriach czasu przeżycia, tj.:

- + wyższa (bardziej dodatnia) wartość współczynnika Weibulla dla dapagliflozyny zwiększa czynnik skalujący czas funkcji przeżycia, wyrażony jako $\exp(lp)$ co skutkuje „rozciągnięciem” krzywej przeżycia. Odpowiada to niższemu ryzyku zgonu z dowolnej przyczyny w każdym punkcie czasowym, prowadząc do wydłużenia przeżycia, wzrostu liczby lat życia oraz większej skumulowanej liczby QALY w ramieniu dapagliflozyny.
- + niższa (mniej dodatnia lub ujemna) wartość współczynnika dapagliflozyny ogranicza efekt skalowania czasu, powodując „skurczenie” krzywych przeżycia względem scenariusza podstawowego. Skutkuje to wyższymi prawdopodobieństwami zgonu w cyklu, a tym samym zwiększoną śmiertelnością całkowitą, mniejszą liczbą uzyskanych lat życia oraz ograniczeniem przyrostu QALY.

W konsekwencji zmienność wartości współczynnika Weibulla dla dapagliflozyny bezpośrednio determinuje skalę efektu terapeutycznego. W analizie wrażliwości testowano wartości minimalne oraz maksymalne parametrów modelu w celu oszacowania ich faktycznego wpływu na wyniki.

4.4.3.2. Zgony sercowo-naczyniowe

Końcowy wieloczynnikowy model Weibulla dla śmiertelności sercowo-naczyniowej obejmował parametr kształtu równy 1,2087 oraz parametr skali równy 291 043,14. Dapagliflozyna wykazała istotny statystycznie efekt leczenia, z współczynnikiem wynoszącym 0,1208 ($p=0,023$), co odpowiadało redukcji bazowego hazardu w porównaniu, zgodnie z danymi z publikacji Davis 2024 [8].

Wszystkie współczynniki zostały uwzględnione w logarytmicznej funkcji hazardu w implementacji modelu w środowisku R, a prawdopodobieństwa przeżycia obliczano dla każdego cyklu w modelu (z przekształceniem na prawdopodobieństwa miesięczne) przy użyciu standardowej zależności wykładniczej:

$$P_{cv} = 1 - \exp\left[-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^k\right]$$

gdzie:

p – prawdopodobieństwo przejścia w danym cyklu,

k- parametr kształtu (określający zależność ryzyka od czasu),

λ - parametr skali (odzwierciedlający wartość bazowego hazardu).

t – długość cyklu (w latach).

W modelu AFT śmiertelności sercowo-naczyniowej współczynnik dla dapagliflozyny uwzględniono w predyktorze liniowym z dodatnim znakiem. Dodatnia wartość współczynnika zwiększa czynnik skalujący czas funkcji przeżycia, co odpowiada wydłużeniu czasu przeżycia oraz niższemu prawdopodobieństwu zgonu sercowo-naczyniowego w dowolnym punkcie czasowym. W konsekwencji wyższe wartości współczynnika dapagliflozyny prowadzą do redukcji ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej, natomiast niższe wartości osłabiają efekt terapeutyczny leczenia i skutkują wzrostem prawdopodobieństwa zgonu sercowo-naczyniowego w poszczególnych cyklach modelu.

Tabela 6. Kluczowe predyktory śmiertelności sercowo-naczyniowej (badania DELIVER i DAPA-HF, publikacji Davis 2024 [8])

Parametr	Współczynnik (β)	SE	Wartość p
Parametr kształtu	1,208739	0,042492	<0,001
Parametr skali	291 043,139479	99 367,432983	0,003
Dapagliflozyna	0,120779	0,053120	0,023
Odsetek mężczyzn	-0,288074	0,065064	<0,001
Wskaźnik masy ciała (BMI, kg/m ²)	0,013048	0,005276	0,013
Rasa biała	-0,103827	0,078101	0,184
Rasa czarna	-0,038299	0,152786	0,802
Rasa inne	-0,403708	0,143765	0,005
KCCQ-TSS Q1: czas przebywania ≤ 1 roku	-0,303906	0,126829	0,017
KCCQ-TSS Q1: czas przebywania >1 roku	-0,068285	0,136458	0,617
KCCQ-TSS Q2	0,161775	0,123410	0,190
KCCQ-TSS Q3: czas przebywania ≤ 1.5 roku	0,425849	0,130640	0,001
KCCQ-TSS Q3: czas przebywania >1.5 roku	0,368096	0,158556	0,020
KCCQ-TSS Q4: czas przebywania ≤ 1 roku	0,597366	0,144171	<0,001
KCCQ-TSS Q4: czas przebywania >1 roku	0,378229	0,134174	0,005
Klasa objawów NYHA III/IV	-0,201084	0,058089	<0,001
Frakcja wyrzutowa lewej komory LVEF (%)	0,010527	0,002344	<0,001
Log (NT-proBNP) (pg/mL)	-0,500792	0,036135	<0,001
Stężenie kreatyniny ($\mu\text{mol/L}$)	-0,001966	0,000850	0,021
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi SBP (mmHg)	0,006244	0,001802	<0,001
Historia T2DM	-0,125017	0,054833	0,023
Historia AFF	0,208408	0,060254	<0,001
Historia epizodów HHF > 6 miesięcy	-0,092089	0,065595	0,160
Historia epizodów HHF ≤ 6 miesięcy	-0,289904	0,066538	<0,001
Czas trwania niewydolności serca > 2 lat	-0,262698	0,057447	<0,001
Wcześniejsze zawały	-0,169302	0,056661	0,003

BMI – body mass index (wskaźnik masy ciała); CV – cardiovascular (sercowo-naczyniowy); HF – heart failure (niewydolność serca); KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Kwestionariusz Kardiomiopatii Kansas City); LVEF – left ventricular ejection fraction (frakcja wyrzutowa lewej komory); NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B); Q – quartile (kwartyli); T2DM – type 2 diabetes mellitus (cukrzyca typu 2).

4.4.3.3. Walidacja śmiertelności sercowo-naczyniowej (CVM)

Śmiertelność sercowo-naczyniowa została opisana powyżej i zamodelowana przy użyciu parametrycznych funkcji przeżycia typu Weibulla AFT, opublikowanych przez Davis 2024 [8], opracowanych połączonych danych indywidualnych z badań DELIVER i DAPA-HF. Modele te uwzględniają zmienne istotnie związane z ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego, takie jak: wiek, stężenie NT-proBNP, wynik KCCQ-TSS, funkcja nerek oraz wcześniejsze hospitalizacje z powodu HF oraz współczynnik leczenia dla dapagliflozyny.

Potwierdzenie prawidłowości wykorzystania modelu CVM według Davis 2024 [8] zostało uzasadnione następująco:

1. **Wystarczająca liczba zdarzeń** – zbiorczy zestaw danych z badań zawiera odpowiednią liczbę zgonów sercowo-naczyniowych, umożliwiając stabilne oszacowanie funkcji hazardu.
2. **Znaczenie kliniczne** – śmiertelność sercowo-naczyniowa stanowiąca kluczowy punkt końcowy specyficzny dla choroby, odzwierciedlający mechanizmy bezpośrednio związane z progresją niewydolności serca oraz potencjalnym wpływem inhibitorów SGLT2.
3. **Wiarygodność predykcyjna** – prognozowana krótkoterminowa śmiertelność sercowo-naczyniowa zgodna z obserwowanymi wskaźnikami zdarzeń w badaniach DELIVER i DAPA-HF w okresie obserwacji.
4. **Zgodność metodologiczna** – zastosowanie parametrycznych funkcji przeżycia dla śmiertelności CV jest zgodne z wytycznymi NICE DSU dla sytuacji, w których leczenie wpływa na określone mechanizmy prowadzące do zgonu.

W związku z powyższym, potwierdzono poprawność wykorzystania współczynnika leczenia dla dapagliflozyny w modelu śmiertelności sercowo-naczyniowej.

4.4.3.4. Śmiertelność całkowita i zgony z przyczyn poza sercowo-naczyniowych

W publikacji Davis 2024 [8] w przypadku śmiertelności całkowitej (ACM) rozpatrywano model Weibulla, z parametrem kształtu równym 1,2808 oraz parametrem skali równym 77 702,02. Współczynnik dla dapagliflozyny wyniósł +0,0748 ($p=0,055$), co wskazuje na tendencję w kierunku redukcji śmiertelności całkowitej, zgodną z ogólnym efektem przeżycia obserwowanym w badaniach DELIVER i DAPA-HF [8]. Istotnymi kowariantami modelu dla ACM były: wiek, płeć, stężenie NT-proBNP, skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) oraz częstość rytmu serca.

Tabela 7. Kluczowe predyktory śmiertelności (badania DELIVER i DAPA-HF) - Davis 2024 [7]

Parametr	Współczynnik (β)	SE	Wartość p
Parametr kształtu	1,280835	0,035650	<0,001
Parametr skali	77 702,018872	17593,208998	<0,001
Dapagliflozyna	0,074822	0,038949	0,055
Wiek (lata)	-0,013145	0,002167	<0,001
Odsetek mężczyzn	-0,289367	0,046259	<0,001
Wskaźnik masy ciała (BMI, kg/m ²)	0,007411	0,003906	0,058
Rasa biała	-0,207230	0,059979	<0,001
Rasa czarna	-0,151421	0,119830	0,206
Rasa inne	-0,552224	0,099343	<0,001
KCCQ-TSS Q1: czas przebywania ≤1 roku	-0,173355	0,092006	0,060
KCCQ-TSS Q1: czas przebywania >1 roku	0,038161	0,094409	0,686
KCCQ-TSS Q2	0,258294	0,086664	0,003
KCCQ-TSS Q3: czas przebywania ≤1.5 roku	0,474124	0,093711	<0,001
KCCQ-TSS Q3: czas przebywania >1.5 roku	0,347897	0,104995	<0,001
KCCQ-TSS Q4: czas przebywania ≤1 roku	0,644700	0,106491	<0,001
KCCQ-TSS Q4: czas przebywania >1 roku	0,434540	0,092798	<0,001
Klasa objawów NYHA III/IV	-0,140191	0,043181	0,001
Frakcja wyrzutowa lewej komory LVEF (%)	-0,404294	0,025490	<0,001
Log (NT-proBNP) (pg/mL)	-0,002509	0,000634	<0,001
Stężenie kreatyniny (μmol/L)	0,004549	0,001283	<0,001
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi SBP (mmHg)	-0,004083	0,001686	0,015
Historia T2DM	-0,123988	0,040545	0,002
Historia AFF	0,245024	0,044765	<0,001
Historia epizodów HHF > 6 miesięcy	-0,078200	0,048498	0,107
Historia epizodów HHF ≤ 6 miesięcy	-0,204608	0,049428	<0,001
Czas trwania niewydolności serca > 2 lat	-0,177455	0,041158	<0,001
Wcześniejsze zawały	-0,101084	0,042173	0,017

ACM – all-cause mortality (śmiertelność całkowita); AFF – atrial fibrillation/flutter (migotanie/trzepotanie przedsionków); bpm – beats per minute (uderzenia na minutę); HF – heart failure (niewydolność serca); HR – heart rate (częstość rytmu serca); MI – myocardial infarction (zawał mięśnia sercowego); NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B); SBP – systolic blood pressure (skurczowe ciśnienie tętnicze).

Wstępnie, przeprowadzono modelowanie z wykorzystaniem przedstawionych powyżej danych, przeprowadzono również ich walidację w odniesieniu do poziomu śmiertelności populacji polskiej. Walidacja wykazała, że prognozowana w modelu śmiertelność była wyższa niż wartości obserwowane w statystykach umieralności dla starszych grup wiekowych w Polsce (dane GUS [14]).

Zjawisko to wynikało głównie z wartości parametru kształtu Weibulla >1, co skutkowało przyspieszeniem wielkości hazardu wraz z wiekiem. W konsekwencji, krzywa ACM uzyskana z modelu opartego na danych z badań klinicznych, przestała być zgodna z demograficznymi wzorcami umieralności, obserwowanymi w Polsce w starszych grupach wiekowych.

W niniejszej analizie w celu zapewnienia jak największej wiarygodności modelowania w odniesieniu do analizowanej populacji polskiej, zdecydowano się więc na uwzględnienie śmiertelności ogólnej wedle tablic życia z danych GUS [14]). Jednocześnie dokonano dwóch korekt tej śmiertelności, które w trakcie walidacji modelowania ze źródłami zewnętrznymi uznano za zasadne, tj.:

- + uwzględnienie wpływu dapagliflozyny na ACM oraz
- + dostosowanie ogólnych danych polskich z populacji generalnej o korektę wynikającą z innego obciążenia historią niewydolności serca w odniesieniu do populacji z badań DAPA-HF i DELIVER [8].

Współczynnik leczenia dla dapagliflozyny w modelu AFT, dotyczącym śmiertelności ogólnej według publikacji Davis 2024 [8] nie osiągnął istotności statystycznej ($p = 0,055$), co mogłoby sugerować brak przesłanek do uwzględnienia w modelowaniu efektu dapagliflozyny. Jednak po ponownej walidacji z danymi klinicznymi zebranymi w ramach Analizy klinicznej [15] dla punktu końcowego jakim jest śmiertelność z dowolnej przyczyny (ACM), określono, że wedle wszystkich zebranych źródeł dla pełnej frakcji wyrzutowej, wykazano ten sam kierunek efektu oraz istotność statystyczną HR dla ACM, potwierdzając wpływ dapagliflozyny na zmniejszenie śmiertelności ogólnej. Ponadto, w publikacji Davis 2024 [8] bazowano na tych samych danych połączonych z badań DAPA-HF oraz DELIVER co metaanaliza Jhund 2022 [16], w której dla ACM wskazano istotny statystycznie HR = 0,90 (95% CI: 0,82; 0,99; $p = 0,03$). Uwzględniając dostępne dane wskazujące jednoznacznie na wpływ dapagliflozyny na ACM, postanowiono ostatecznie uwzględnić modelowanie efektu w odniesieniu do śmiertelności ogólnej (jako korektę śmiertelności w polskiej populacji generalnej), przyjmując jako źródło danych efektu publikację Davis 2024 [8]. Takie podejście pozwala zachować spójność wykorzystywanych źródeł oraz przyjętych założeń metodologicznych dotyczących modelowania śmiertelności w niniejszej analizie.

Należy również podkreślić, że wielkość p dla efektu dapagliflozyny w modelu regresyjnym w publikacji Davis 2024 [8], ma charakter graniczny, a kierunek oraz przybliżona wielkość efektu pozostają spójne z niezależnymi publikacjami raportującymi efekt w ujęciu HR. W konsekwencji wzmacnia to zarówno kliniczną, jak i statystyczną wiarygodność obserwacji. Różnice w poziomie istotności mogą wynikać z zastosowania odmiennej parametryzacji (AFT vs. modele hazardowe), doboru kowariantów oraz założeń dotyczących kształtu hazardu w czasie. W związku z tym traktowanie tego parametru w sposób wybiórczy jako nieistotnego statystycznie mogłoby prowadzić do nieuwzględnienia rzeczywistego wpływu dapagliflozyny na śmiertelność. Dodatkowo, uwzględnienie współczynnika opartego na publikacji Davis 2024 [8], prowadzi do bardziej konserwatywnej oceny skuteczności leczenia niż w przypadku wykorzystania danych z publikacji Jhund 2022 [16]. Po przeliczeniu HR z modelu parametryzacji AFT Weibulla, uwzględniony w analizie parametr Mort_ACM_DAPA=0,922 wskazuje na słabszy efekt DAPA niż efekt implikowany przez HR raportowany w publikacji Jhund 2022 [16].

Tablice trwania życia (dla Polski) dostarczają rocznych prawdopodobieństw zgonu (q_x) z rozróżnieniem na płeć i wiek. Przykładowo, dla mężczyzn w wieku 71 lat wartość q_{71} wynosi 0,03343. Wartości te są istotnie niższe niż prognozowana śmiertelność ogólna z nieprzeskalowanego modelu Weibulla Davis 2024 [8], co potwierdza, że podejście oparte na tablicach życia lepiej odzwierciedla ryzyko zgonu w populacji modelowanej (średni wiek ~69-71 lat w badaniu DAPA-HF/ DELIVER).

Po przeprowadzeniu dodatkowej walidacji, przyjęto korektę śmiertelności ogólnej dla populacji polskiej (dla modelowania obu ramion) poprzez uwzględnienie dodatkowych współczynników (predyktorów śmiertelności) z modelu ACM, odzwierciedlających wpływ historii niewydolności serca na ryzyko zgonu. Ze względu na niepewność co do stopnia obciążenia ogólnej populacji polskiej w odniesieniu do populacji analizowanej w badaniach, efekt korekty obciążenia przyjęto jako średnią z dwóch skrajnych założeń: (1) braku dodatkowego obciążenia (współczynnik 0) oraz (2) maksymalnego

obciążenia wynikającego z parametrów związanych z historią niewydolności serca² (predyktor: historia epizodów HHF ≤ 6 miesięcy o wartości -0,2046080). Na tej podstawie, dla tak określonego średniego współczynnika, obliczono korektę ryzyka zgonu (HR) - Mort ACM_HF, równą 1,097.

Aby dostosować śmiertelność z tablic życia do struktury płciowej kohorty opartych na danych dla pacjentów z badań DAPA-HF/DELIVER, wartość ACM w każdej iteracji modelu obliczana była jako średnia ważona prawdopodobieństw zgonu dla mężczyzn i kobiet, zgodnie z poniższym wzorem:

$$ACM_{x,t} = q_{x,t}^{male} \cdot p_{male} + q_{x,t}^{female} \cdot (1 - p_{male}).$$

gdzie:

p_{male} – odsetek mężczyzn

$q_{x,t}^{male}$ – prawdopodobieństwo zgonu dla mężczyzn w danym cyklu

$q_{x,t}^{female}$ - prawdopodobieństwo zgonu dla kobiet w danym cyklu

Dodatkowo, uwzględniono opisywane korekty obciążenia populacji ogólnej (HRACM/HF ze względu na historię niewydolności serca, dla obu ramion) oraz efekt dapagliflozyny (HRDAPA dla ramienia DAPA+SoC), wedle poniższego wzoru:

$$ACM_{Poland,corr} = ACM_{Poland,x,t} * HR_{ACM/HF} * HR_{DAPA}$$

Taka korekta demograficzna zapewnia, że krzywa śmiertelności dla populacji ogólnej w tle, odzwierciedla charakterystykę modelowanej populacji.

Ostatecznie, prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn poza sercowo-naczyniowych (non-CV) w każdym cyklu modelu obliczano jako różnicę pomiędzy prawdopodobieństwem zgonu całkowitego a prawdopodobieństwem zgonu sercowo-naczyniowego, co zapewniało addytywny podział całkowitego ryzyka śmiertelności:

$$p_{non-CV} = p_{ACMPoland,corr} - p_{CV}$$

Zastosowane podejście zapewnia, że:

- + całkowita śmiertelność w każdej iteracji modelu odpowiada wiekowo- i płciowo-specyficznemu prawdopodobieństwu zgonu wynikającemu z polskich danych demograficznych z korektą obciążenia populacji – mnożnika HR, uwzględniającego nadmiarowe ryzyko związane z historią niewydolności serca;
- + śmiertelność sercowo-naczyniowa (CV) pozostaje zakotwiczona w danych pochodzących z badań klinicznych;
- + śmiertelność poza sercowo-naczyniowa (non-CV) obejmuje zgony z powodu nowotworów, chorób układu oddechowego, infekcji oraz innych przyczyn, które łącznie stanowią istotny komponent umieralności w populacji osób starszych.

Tak skonstruowany rozkład pomiędzy śmiertelnością CV i non-CV jest epidemiologicznie wiarygodny i zgodny ze wzorcami obserwowanymi w europejskich rejestrach niewydolności serca.

²biorąc po uwagę predyktory śmiertelności z modelu ACM związane z historią niewydolności serca spośród: historia epizodów HHF > 6 miesięcy, historia epizodów HHF ≤ 6 miesięcy, czas trwania niewydolności serca > 2 lat, wcześniejsze zawały

Dodatkowe podsumowanie walidacji modelowania śmiertelności opisano w rozdziale 0. dotyczącym walidacji zewnętrznej.

4.4.4 Zdarzenia niepożądane

W modelowaniu uwzględniono prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich i specyficznych zdarzeń niepożądanych publikacji Davis 2024 [8], w ramach której określono występowanie zdarzeń niepożądanych danych z badań DELIVER i DAPA-HF. Dane w badaniach oszacowano liczbą zarejestrowanych zdarzeń oraz czasu ekspozycji na leczenie. W niniejszej analizie uwzględnione częstości występowania zdarzeń z rozróżnieniem pacjentów leczonych DAPA+SoC oraz otrzymujących terapię standardową (SoC).

Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu obejmują zarówno działania niepożądane, jak i następstwa procesu chorobowego obserwowane w trakcie terapii, które mogą mieć znaczenie kliniczne lub ekonomiczne z perspektywy oceny technologii medycznej.

Przyjęto, że pacjenci, którzy przerwali leczenie dapagliflozyną, podlegają ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych równemu ryzyku obserwowanemu w grupie kontynuującej terapię standardową. Model koncentrował się na kluczowych zdarzeniach, obejmujących: hipowolemię (odwodnienie), zaburzenia czynności nerek (ostrą niewydolność nerek), zakażenia układu moczowego, złamania oraz amputacje.

Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w obu rozpatrywanych ramionach

Zdarzenia niepożądane	DAPA + SoC		SoC	
	Średnia	SE	Średnia	SE
Ostra niewydolność nerek	0,00857	0,00091	0,01229	0,00109
Amputacja	0,00529	0,00072	0,00618	0,00078
Złamanie	0,00869	0,00092	0,00864	0,00092
Zakażenie układu moczowego	0,00761	0,00086	0,00640	0,00079
Hipowolemia (odwodnienie)	0,00753	0,00086	0,00805	0,00089

Roczne prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych zaczerpnięte z publikacji Davis 2024 [8], zostały przeliczone na cykle miesięczne.

4.4.5 Dyskontynuacja leczenia

W modelu założono możliwość przerywania leczenia dapagliflozyną. Po jego zakończeniu przyjęto, że pacjenci przechodzą do leczenia standardowego, w związku z czym podlegają takim samym częstościom progresji choroby, występowania zdarzeń przejściowych, śmiertelności, zdarzeń niepożądanych oraz ponoszą odpowiadające im koszty terapii. Założenie to odzwierciedla podejście konserwatywne, zgodnie z którym efekt terapeutyczny dapagliflozyny ustaje natychmiast po zaprzestaniu leczenia.

4.4.5.1. Źródła danych i kryteria włączenia

Prawdopodobieństwo dyskontynuacji zostało określone na podstawie badań RCT fazy III oraz danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE, ang. *real-world evidence*). Badania zostały uwzględnione biorąc pod uwagę poniższe kryteria włączenia:

- + Populacja: dorośli chorzy z niewydolnością serca z lub bez cukrzycy typu 2.
- + Interwencja: dapagliflozyna podawana w dawce 10 mg/dzień w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią standardową.
- + Komparator: terapia standardowa, placebo lub terapia niezawierająca inhibitorów SGLT2
- + Wyniki końcowe: odsetki pacjentów, którzy przegrali leczenie dapagliflozyną w określonym czasie obserwacji (≥ 6 miesięcy) lub dane dotyczące wytrwałości (ang. *persistence*) w stosowaniu terapii.
- + Rodzaj badania: randomizowane badania kontrolne lub badania rzeczywistej praktyki klinicznej z dostępnym czasem *follow-up* i liczbą zdarzeń pozwalających na określenie stopnia dyskontynuacji.

Uwzględnienie danych pochodzących zarówno z randomizowanych badań kontrolowanych, jak i badań z rzeczywistej praktyki klinicznej pozwala na modelowanie bardziej zrównoważonego i uogólnionego odsetka chorych pozostających przy terapii, ograniczając jednocześnie ryzyko błędu wynikającego z wykorzystania wyłącznie danych RCT lub RWE.

4.4.5.2. Oszacowanie prawdopodobieństwa dyskontynuacji

Dane dotyczące dyskontynuacji leczenia pozyskano z opublikowanych badań RCT i RWE, które raportowały odsetki pacjentów przerywających stosowanie dapagliflozyny w określonym czasie obserwacji. Dla każdego badania skumulowany odsetek dyskontynuacji (p) przeliczano na dobowy hazard dyskontynuacji zgodnie ze wzorem:

$$h_{\text{day}} = -\frac{\ln(1-p)}{T},$$

gdzie:

p – to proporcja chorych dyskontynuujących w określonym okresie follow-up

T – to liczba dni follow-up.

Założono ryzyko stałe w czasie, co umożliwia wyrażenie dyskontynuacji w postaci dobowego wskaźnika odpowiedniego do modelowania czasu do zdarzenia. Jeśli w publikacji dostępne były dane dotyczące

liczebności próby, badania łączono przy użyciu średniej ważonej liczebnością próby. W przeciwnym wypadku stosowano średnią arytmetyczną. Tylko w ramieniu dapagliflozyny przypisano możliwość dyskontynuacji. W ramieniu komparatora (SoC) założono brak dyskontynuacji (pacjenci nie otrzymywali aktywnej terapii).

4.4.5.3. Konwersja dyskontynuacji na prawdopodobieństwa miesięczne

W modelowaniu uwzględniono cykle miesięczne, w związku z czym dokonano również przeliczenia dyskontynuacji na prawdopodobieństwo miesięczne, z wykorzystaniem poniższego wzoru:

$$p_{\text{disc,cycle}} = 1 - \exp(-h_{\text{day}} \times 365 \times \text{Cycle_len})$$

gdzie:

h_{day} – dobowy hazard dyskontynuacji

Cycle_len - długość cyklu w odniesieniu do roku (1/12)

W każdym cyklu modelowania, dyskontynuacja uwzględniona jest po określeniu śmiertelności (prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i przyczyn poza sercowo-naczyniowych), przed uwzględnieniem przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi (określonymi przez KCCQ-TSS).

Pacjenci przechodzą ze stanu leczenia (DAPA + SoC) do stanu poza leczeniem (ang. *off-treatment*) zgodnie z poniższym wzorem:

$$\text{Moved to OFF-Treatment} = \text{Survivors_ON} \times p_{\text{disc,cycle}}$$

Pacjenci po zaprzestaniu aktywnego leczenia (DAPA), od następnego cyklu przestają uzyskiwać korzyści terapeutyczne wynikające ze stosowania dapagliflozyny i ponosić związane z tym koszty. W modelowaniu nie uwzględniono możliwości powrotu do aktywnej terapii DAPA.

Tabela 9. Dyskontynuacja leczenia dapagliflozyną

Badanie	Lokalizacja	Odsetek dyskontynuacji	Czas obserwacji (dni)	Dyskontynuacja dzienna	Źródło
1	Badanie wieloośrodkowe	14,2%	840	0,00015809	Solomon 2022 [17]
2	Region CEEBA (Bułgaria, Chorwacja, Estonia, Węgry, Estonia, Łotwa, Litwa, Polska, Rumunia, Słowenia)	5,22%	180	0,00028272	Rosano 2023 [18]
		9,64%	365	0,00025211	
3	Europa	13,00%	547	0,00022346	Kondo 2023 [19]
	Ameryka Północna	20,40%	547	0,00033945	
	Ameryka Południowa	6,20%	547	0,00010998	
	Azja	12,20%	547	0,00021047	
4	Badanie wieloośrodkowe	6,70%	365	0,00017769	Davies 2024 [8]
5	Badanie wieloośrodkowe	4,90%	540	0,00008859	Bak 2024 [20]
Średnie dzienne prawdopodobieństwo dyskontynuacji					0,00020473

4.5 Użyteczności

4.5.1 Użyteczności stanów zdrowia

Wytyczne AOTMiT zalecają w pierwszej kolejności wyznaczanie wartości użyteczności stanów zdrowia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D [4]. W przypadku braku odnalezienia takich użyteczności lub nieadekwatności kwestionariusza EQ-5D do analizowanego problemu zdrowotnego, wytyczne AOTMiT dopuszczają wykorzystanie użyteczności uzyskanych innymi metodami pośrednimi bądź określenie użyteczności w oparciu o mapowanie kwestionariusza oceny jakości życia specyficznego chorobowo.

Na potrzeby analizy przeprowadzono ukierunkowany przegląd literatury w celu identyfikacji źródeł danych dotyczących użyteczności, które mogłyby posłużyć jako źródło użyteczności w modelu. Opis przeglądu przedstawiono w załączniku 12.2.

W niniejszym modelowaniu, w analizie podstawowej uwzględniono użyteczności danych pacjenckich zebranych kwestionariuszem EQ-5D-5L w ramach badań DAPA-HF i DELIVER, opisywanych w publikacji Davis 2024 [8]. Zgodnie z Davis 2024 [8] wskaźniki użyteczności obliczono z wykorzystaniem brytyjskiego zestawu wartości oraz podejścia rekomendowanego w wytycznych przez Hernandez-Alavę. W celu estymacji odpowiednich użyteczności dla stanów zdrowia i zdarzeń przejściowych wykorzystano określone badań wartości analizując je z wykorzystaniem regresji, tj. liniowego modelu efektów mieszanych. Wartości przypisane stanom zdrowia zdefiniowanym według kwartyli KCCQ-TSS wykorzystano do uchwycenia wpływu choroby na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL). Odpowiednie wartości użyteczności stosowano do odsetka pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia w każdym cyklu. W przypadku wystąpienia zdarzenia przejściowego lub działania niepożądanego (AE) zastosowano jednorazową redukcję użyteczności.

W analizie wrażliwości testowano również scenariusz uwzględniający użyteczności wykorzystane we wcześniejszej submisji dla Jardiance 2021 w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową LVEF >50% [21]. Do analizy wrażliwości wybrano analizę, która nie obejmuje populacji z pełną frakcją wyrzutową, jednak zważywszy na fakt, że użyteczność jest przyporządkowana wedle kwartyli stanów KCCQ-TSS, to nie powinno stanowić dużego ograniczenia. Wartości uwzględnione w submisji dla Jardiance 2023 [21] wykorzystywały jednak indywidualne dane pacjenckie z badania EMPEROR-Preserved (zebrane w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L) i przekonwertowane do EQ-5D-3L z uwzględnieniem polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia wyznaczonego metodami TTO (ang. *time trade-off*) oraz DCE (ang. *discrete choice experiment*) publikacji Golicki 2021 [22]. Mogą więc przybliżać jakość życia dla pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca w populacji polskiej. W ramach scenariusza testowano kompletny zestaw użyteczności oparty na submisji dla Jardiance 2023 [21] – odnoszący się do stanów zdrowia, zdarzeń przejściowych i obniżenia użyteczności.

Szczegóły dotyczące przyjętych wartości użyteczności przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Wartości użyteczności stanów zdrowia

Kwartył	Średnia wartość użyteczności	SE	Źródło danych
Analiza podstawowa			
KCCQ-TSS Q1	0,583	0,002	DAPA-HF/DELIVER, przedstawione w publikacji Davis 2024 [8]
KCCQ-TSS Q2	0,698	0,002	
KCCQ-TSS Q3	0,776	0,002	
KCCQ-TSS Q4	0,856	0,002	
Analiza wrażliwości (scenariusz)			
KCCQ-TSS Q1	0,745	n/a	badania EMPEROR-Preserved oraz z uwzględnieniem polskiej taryfy badania Golicki 2021 [22], zaczerpnięte z submisji dla produktu Jardiance 2023 [21]
KCCQ-TSS Q2	0,810	n/a	
KCCQ-TSS Q3	0,846	n/a	
KCCQ-TSS Q4	0,860	n/a	

4.5.2 Użyteczności zdarzeń przejściowych

Wpływ zdarzeń przejściowych na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) został uchwycony poprzez uwzględnienie obniżenia użyteczności związanych z występowaniem konkretnych zdarzeń. Ponieważ zdarzenia przejściowe występują w ramach jednego cyklu modelowania, w trakcie tego cyklu zastosowano jednorazową redukcję użyteczności reprezentującą tymczasową utratę HRQoL związaną ze zdarzeniem.

W celu określenia użyteczności zdarzeń przejściowych uwzględniono dane oszacowane z w ramach liniowego modelu efektów mieszanych danych pacjenckich zebranych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D w ramach badań DELIVER i DAPA-HF, przedstawione w publikacji Davis 2024 [8]. W poniższej tabeli zebrano użyteczności wykorzystane w niniejszym modelowaniu.

Tabela 11. Wartości obniżek użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń przemijających

Kwartył	Średnia obniżenia użyteczności	SE	Źródło danych
HHF	-0,020	0,011	DAPA-HF/DELIVER, przedstawione w publikacji Davis 2024 [8]

4.5.3 Użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

W niniejszym modelu ekonomicznym zdarzeniom niepożądanym (AE) przypisano jednorazowe obniżenie wartości użyteczności, odzwierciedlające tymczasowe pogorszenie jakości życia pacjentów. W przypadkach, gdy bezpośrednio dane dotyczące użyteczności dla określonych AE nie były dostępne, zastosowano wartości obniżek pochodzące z publikowanej literatury oraz odpowiednich badań klinicznych (DAPA-HF oraz DELIVER, publikacji Davis 2024 [8]). Uwzględnione parametry zastosowane w modelu, wraz ze źródłem danych zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 12. Obniżki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Kwartył	Średnia wartość użyteczności	SE	Źródło danych
Ostra niewydolność nerek	-0,073	0,034	DAPA-HF/DELIVER, przedstawione w publikacji Davis 2024 [8]
Amputacja	-0,280	0,056	Beaudet [23]
Złamanie	-0,278	0,039	DAPA-HF/DELIVER, przedstawione w publikacji Davis 2024 [8]
Zakażenie układu moczowego	-0,003	0,001	Barry [24]
Hipowolemia (odwodnienie)	-0,115	0,028	DAPA-HF/DELIVER, przedstawione w publikacji Davis 2024 [8]

4.6 Koszty i zużycie zasobów

Aktualna praktyka kliniczna i założony typ analizy ekonomicznej, implikują zakres uwzględnienia kosztów w ramach opisywanego modelowania.

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane, które można uznać za koszty różniące, tj. dla których wysokość ponoszonych kosztów była zależna od stosowanej technologii (rozpatrywanego ramienia) i których uwzględnienie wpływa na wyniki analizy. Rozpatrywano wszystkie istotne rodzaje kosztów związane z chorobą (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Analizę kosztów wykonano równolegle z perspektywy płatnika publicznego, odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej – obejmującej zarówno NFZ, jak i świadczeniobiorców (NFZ + pacjent). W ramach niniejszego opracowania, rozpatrywano następujące kategorie kosztowe ponoszone z obu uwzględnionych perspektyw:

- + koszty leków,
- + koszty leczenia w stanach KCCQ-TSS (w tym koszty diagnostyki i monitorowania),
- + koszty leczenia zdarzeń,
- + koszty działań niepożądanych.

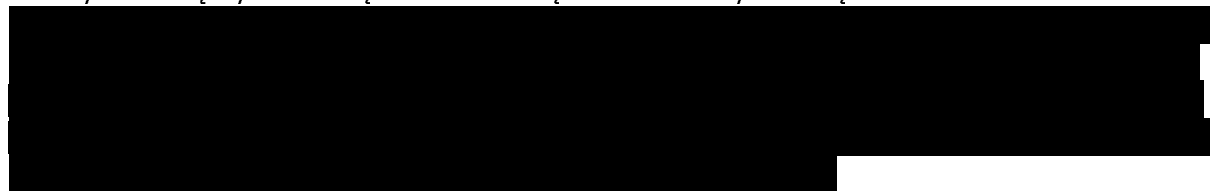
Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń naliczanych w ramach analizy zaciągnięto z odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ dotyczących ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [25] oraz leczenia szpitalnego i wysokospecjalistycznego [26]. Średnie ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej oszacowano z wykorzystaniem danych dostępnych na stronie Informator o zawartych umowach z NFZ [27]. W celu określenia kosztów leków wykorzystano dane z Obwieszczenia MZ [28] oraz danych refundacyjnych NFZ [29]. Rozkład terapii w leczeniu komparatorów określono zebranych danych z badań dla dapagliflozyny DAPA-HP / DELIVER [7]. W ramach szacowania kosztów stanów w modelu wykorzystano dane z publikacji Czech 2013 [9], w której opisywane jest zużycie zasobów i kosztów leczenia chorych z niewydolnością serca, zebrane w ramach badania POLKARD [9].

Zasoby i koszty przedstawione w literaturze i uwzględnione w niniejszej analizie przedstawiane zostały jako koszty roczne i tak też zostały one opisane w poniższych rozdziałach. Zestawienie kosztów z uwzględnieniem określonego w modelowaniu cyklu miesięcznego, przedstawiono w rozdziale z podsumowaniem kosztów (4.6.5).

4.6.1 Koszt leków

4.6.1.1. Koszt technologii wnioskowanej

Produkt leczniczy Diaflic[®] obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych. Zgodnie z przyjętymi przez Zleceniodawcę założeniami *dapagliflozyna*, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie refundowana w ramach kategorii dostępności refundacyjnej w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań, z odpłatnością dla świadczeniobiorcy w wysokości 30% limitu finansowania do wysokości limitu finansowania i za dopłatą w wysokości różnicy między ceną detaliczną a wysokością limitu finansowania.



Na podstawie określonej przez Zleceniodawcę ceny zbytu netto leku Diaflic[®] [redacted] oraz uwzględnieniu zapisów Ustawy o refundacji [2] wyznaczono urzędową cenę zbytu (UCZ), cenę hurtową brutto (CHB), cenę detaliczną (CD) oraz wysokość limitu finansowania i odpłatność pacjenta.

W Tabeli 13 podsumowano koszty jednostkowe opakowania leku Diaflic[®].

Tabela 13. Koszty jednostkowe leku Diaflic[®]

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Odpłatność pacjenta [PLN]	Lista
Diaflic [®] , tabl. powł. 10 mg, 30 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Schemat dawkowania DAPA przyjęto zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Diaflic [1]. Według ChPL dawkowanie produktu opiera się na rzeczywistej masie ciała pacjenta, a zalecana dawka to 10 mg na dobę.

ChPL określa również zalecane dostosowanie dawki u chorych z ciężką niewydolnością wątroby rozpoczynając od początkowej dawki 5 mg na dobę, z możliwością późniejszego zwiększenia dawki do 10 mg raz na dobę. W niniejszej analizie nie rozważano możliwości zmiany dawkowania, ze względu na brak dokładnych danych dotyczących titracji dawkowania u takich chorych, konserwatywnie przyjmując jedynie stosowanie dawkowania 10 mg na dobę.

Odsetek pacjentów w grupie 65+ został wyliczony średniego wieku i odchyłeń standardowych, przy założeniu istnienia rozkładu normalnego dla wieku w subpopulacjach pacjentów (rozdzielonych na frakcje LVEF) badań DAPA-HF oraz DELIVER. Dane dotyczące charakterystyk w subpopulacjach uwzględniono publikacji Jhund 2022 [16]. Wyliczenie przeprowadzono dla każdej wyróżnionej frakcji, a następnie dane uśredniono z uwzględnieniem wag dotyczących wielkości rozważanych subpopulacji. Normalność rozkładu, z braku danych pierwotnych z badania klinicznego, nie była testowana. Wykorzystane dane Jhund 2022 [16] zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 14. Charakterystyka subpopulacji chorych z badań DAPA-HF oraz DELIVER stratyfikowanych ze względu na frakcję LVEF, przedstawiona w publikacji Jhund 2022 [25] i wykorzystana w niniejszej analizie

Parametr	<30%	>30; ≤37%	>37; ≤44%	>44; ≤51%	>51; ≤60%	>60%
Liczebność subpopulacji	N = 2,161	N = 2,161	N = 1,863	N = 1,862	N = 2,142	N = 1,395
Wiek chorych (średnia, SD)	65 ± 11	67 ± 11	69 ± 10	70 ± 10	73 ± 9	74 ± 9

*Przy założeniu, że miesiąc ma 30,42 dni.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty za DDD i koszty miesięcznej terapii lekiem Diaflox® oszacowane powyższych danych i uwzględnione w niniejszym modelowaniu.

Tabela 15. Koszty za DDD i miesięcznej terapii lekiem Diaflox®

Produkt leczniczy	DDD [mg]	Koszt NFZ za DDD [PLN]	Koszt p. wspólna za DDD [PLN]	Koszt NFZ miesięcznej terapii [PLN]*	Koszt p. wspólna miesięcznej terapii [PLN]*
Diaflox®, tabl. powł. 10 mg, 30 tabl.	10	■	■	■	■

*Przy założeniu, że miesiąc ma 30,42 dni.

4.6.1.2. Koszty terapii standardowej

Terapia standardowa (SoC) obejmuje diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ARB), inhibitory receptora angiotensyny i neprylizyny (ARNi), beta-blokery oraz antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA). Przyjęto, że udział ilościowy poszczególnych grup leków w terapii SoC jest zgodny z uwzględnionymi danymi dla badań DAPA-HF oraz DELIVER przedstawionymi w publikacji Jhund 2022 [25]. Średni koszt terapii SoC określono z uwzględnieniem wag dotyczących wielkości subpopulacji z całego zakresu frakcji LVEF.

Tabela 16. Liczebności chorych stosujących leki z danych grup w ramach terapii standardowej DAPA-HF oraz DELIVER stratyfikowanych ze względu na frakcję LVEF, przedstawione w publikacji Jhund 2022 [25] i wykorzystane w niniejszej analizie

Parametr	Frakcja LVEF					
	<30%	>30 - ≤37%	>37 - ≤44%	>44 - ≤51%	>51 - ≤60%	>60%
Liczebność subpopulacji	N = 2,161	N = 2,161	N = 1,863	N = 1,862	N = 2,142	N = 1,395
Pacjenci stosujący diuretyki	1 876 (86,8%)	1 312 (82,8%)	1 565 (84,0%)	1 645 (88,3%)	1 952 (91,1%)	1 238 (88,7%)
Pacjenci stosujący ACEi, ARB (n, %)	1 714 (79,3%)	1 339 (84,5%)	1 516 (81,4%)	1 381 (74,2%)	1 549 (72,3%)	996 (71,4%)
Pacjenci stosujący ARNI (n, %)	306 (14,2%)	153 (9,7%)	162 (8,7%)	107 (5,7%)	60 (2,8%)	21 (1,5%)
Pacjenci stosujący β-Bloker (n, %)	2 079 (96,2%)	1 529 (96,5%)	1,689 (90,7%)	1,617 (86,8%)	1,741 (81,3%)	1,080 (77,4%)
MRI (n, %)	1 610 (74,5%)	1 124 (71,0%)	1 149 (61,7%)	853 (45,8%)	821 (38,3%)	480 (34,4%)

W celu oszacowania kosztów terapii standardowej, wykorzystano ceny detaliczne pochodzące z aktualnego Obwieszczenia MZ. Dokładny spis rozpatrywanych substancji z Obwieszczenia MZ przedstawiono w załączniku 9.1. w Analizie problemu decyzyjnego.

Średnia cena za zdefiniowaną dawkę dobową (DDD) wedle WHO [30] została wyliczona z użyciem wag ilości zrefundowanych dawek dobowych dla poszczególnych grup leków danych zawierających informację o liczbie zrefundowanych opakowań, publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia za

okres od stycznia do lipca 2025 roku. W przypadku nierefundowanych ARNi w opracowaniu uwzględniono cenę opublikowaną w portalu Medycyna Praktyczna [31].

W poniższej tabeli zestawiono oszacowane koszty terapii standardowej uwzględnione w niniejszym modelowaniu.

Tabela 17. Koszty za DDD i miesięcznej terapii standardowej

Produkt leczniczy	DDD [mg]	Koszt NFZ za DDD [PLN]	Koszt p. wspólna za DDD [PLN]	Koszt NFZ miesięcznej terapii [PLN]	Koszt p. wspólna miesięcznej terapii [PLN]
SoC	-	1,41	3,37	42,98	102,47

4.6.1.3. Podsumowanie kosztów leków

W poniższej tabeli zestawiono pełne koszty leczenia w analizowanych ramionach.

Dodatkowo, uwzględniono również koszt dla scenariusza analizy wrażliwości, w którym rozpatrywano nieskuteczność terapii SoC i rozpoczęcie terapii aktywnej z wykorzystaniem dapagliflozyny dodanej do terapii standardowej (zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ, wedle kosztów dla leku Forxiga®).

Tabela 18. Podsumowanie kosztów terapii uwzględnionych w analizie, na cykl modelowania (miesiąc)

Koszt	Koszty w perspektywie NFZ [PLN]	Koszty w perspektywie wspólnej [PLN]
Koszt w ramieniu interwencji (DAPA+SoC)	■	■
Koszt w ramieniu komparatora (SoC)	42,98	102,47
Koszty DAPA+SoC w wariancie analizy wrażliwości	■	■

4.6.2 Koszty leczenia w stanach KCCQ-TSS

W celu oszacowania kosztów leczenia w stanach modelu KCCQ-TSS przeanalizowano publikację Czech 2013 [9] opisującą zużycie zasobów przez chorych z niewydolnością serca określoną w ramach badania POLKARD w 2011 r. W publikacji Czech 2013 [9] zużycie zasobów określono wedle symptomów zaawansowania objawów niewydolności serca wedle oceny NYHA (ang. *New York Heart Association*). Założono, podobnie jak w innych analizach problemu, w tym wcześniejszych analizach dla dapagliflozyny [10, 11], że stanom rozdzielonym wedle kwartyli KCCQ-TSS można przyporządkować stany NYHA i związane z nimi koszty. Przyporządkowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Przyporządkowanie klas NYHA do odpowiednich stanów w modelu

Kwartyl	KCCQ-TSS	Odpowiadająca klasa NYHA
Q1 (najgorszy stan zdrowia)	0; <57	NYHA IV
Q2	57; <75	NYHA III
Q3	75; <90	NYHA II
Q4 (najlepszy stan zdrowia)	90; 100	NYHA I

Zebrane w publikacji Czech 2023 dane, odnosiły się do hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, wizyt domowych, kosztów diagnostyki, innych procedur oraz leków. Zużycie zasobów dla części z parametrów zostało przedstawione w odniesieniu do zaawansowania objawów niewydolności serca wedle stanów NYHA [9]. W analizie podstawowej nie uwzględniano w ramach kosztów ponoszonych w stanów NYHA dodatkowych kosztów leków (gdyż uwzględnione są one w ramach interwencji

i komparatora) ani kosztów hospitalizacji (koszty te uwzględnione są w modelowaniu dla zdarzeń przemijających). Testowano jednak wykorzystanie tych kosztów w analizie wrażliwości.

W poniższej tabeli zestawiono zużycie zasobów podzielone wedle klas NYHA z badania POLKARD [9], które są rozpatrywane w niniejszej analizie.

Tabela 20. Częstotliwość zużycia zasobów dla stanów NYHA (na rok)

Zasoby	Częstotliwość			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Hospitalizacja z innych przyczyn	0,36	0,3	0,35	0,27
Wizyty ambulatoryjne (planowe i nagłe)	9,15	8,95	11,03	13,761
Wizyty domowe (planowe i nagłe)	0,63	0,61	1,58	2,95

W celu oszacowania kosztów zużycia tych zasobów, przyporządkowano im odpowiednie świadczenia hospitalizacyjne (wybraną grupę JGP) lub świadczenia ambulatoryjne, biorąc pod uwagę odpowiednie zarządzenia, w tym Zarządzenie dotyczące leczenia szpitalnego oraz leczenia szpitalnego – świadczeń wysokospecjalistycznych [26] oraz Zarządzenie dotyczące ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [25]. Koszty za punkt dla wybranych zakresów świadczeń określono Informatora u umowach NFZ [27].

Uwzględnione wyceny kosztów zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Wycena świadczeń uwzględnionych w oszacowaniu dla klas NYHA

Zasoby	Przypisane świadczenie	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
Hospitalizacja z innych przyczyn	Leczenie szpitalne, E53G Niewydolność krążenia	4 184	7 238,32
Wizyty ambulatoryjne (planowe i nagłe)	Leczenie ambulatoryjne, W11 Świadczenie specjalistycznego 1-ego typu	44	72,60
Wizyty domowe (planowe i nagłe)	Leczenie ambulatoryjne, W31 Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy	82	135,30

*Wycenę punktu określono dla Świadczenia w zakresie kardiologii, Kardiologia – Hospitalizacja, Leczenie szpitalne na poziomie 1,73 PLN oraz Świadczenia w zakresie kardiologii, Leczenie ambulatoryjne na poziomie 1,65 Informatora u umowach NFZ [27]

W publikacji Czech 2013 [9] przedstawiono również roczne zużycie badań diagnostycznych przypadających na pacjenta, bez podziału na klasy NYHA. Przyjęto więc, że uśredniony koszt takiego zestawu diagnostycznego będzie przyporządkowany do wszystkich klas NYHA (stanów KCCQ-TSS) równomiernie. Wymienione badania uszeregowano oraz przypisano je do odpowiednich list zgodnie z regułami rozliczania świadczeń określonych w Zarządzeniu dotyczącym ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [25]. Świadczeniom przyporządkowano odpowiednią wycenę zgodnie ze wspomnianym Zarządzeniem dotyczącym ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [25], pomnożono przez średnią częstotliwość wykonywanych świadczeń (oszacowaną dla przypisanego świadczenia) i uwzględniono wycenę punktową zakresu świadczeń wedle Informatora u umowach NFZ [27]. Tak oszacowane badania diagnostyczne zsumowano i przypisano do kosztów stanów NYHA/KCCQ-TSS.

Kalkulację dotyczącą uwzględnionych badań diagnostycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Diaflox® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

Tabela 22. Wycena badań diagnostycznych przeprowadzanych u chorych z niewydolnością serca, uwzględnionych w niniejszej analizie

Badanie	Częstotliwość łączna Czech 2013 [9]	Lista	Przypisane świadczenie	Oszacowana średnia częstotliwość świadczeń	Wycena punktowa	Koszt (PLN)*
Peptyd natriuretyczny typu B (BNP)	0,07	w1	W12	0,25	75	30,53
Proteinogram lub poziom albumin w surowicy	0,27	w1				
CPK i/lub CPK-MB (fosfokinaza kreatynowa)	0,40	w1				
TSH i/lub fT4	0,47	w1	W12	0,51	75	63,53
Znormalizowany czas protrombinowy (INR)	0,49	w1				
Kwas moczowy w surowicy	0,58	w1				
Bilirubina w surowicy	0,69	w1	W12	0,96	75	118,39
Mocznik w surowicy	1,08	w1				
AspAT (aminotransferaza asparaginianowa)	1,10	w1				
Profil lipidowy	1,44	w1	W12	1,54	75	190,99
Kreatynina w surowicy	1,56	w1				
Morfologia krwi	1,63	w1				
Ogólne badanie moczu	1,67	w1	W12	3,14	75	388,82
Sód w surowicy	1,72	w1				
Potas w surowicy	1,84	w1				
EKG	4,12	w1				
Glukoza w surowicy	6,36	w1				
USG brzucha	0,02	w2	w12	0,02	75	2,48
Troponina	0,40	w2	w12	0,40	75	49,50
RTG klatki piersiowej	0,89	w2	w12	0,89	75	110,14
Badanie Holter	0,36	w3	w13	0,36	133	79,00
Spirometria oddechowa	0,19	w8	w15	0,19	56	17,56
Próba wysiłkowa	0,24	w10	w17	0,24	104	41,18
Badanie echokardiograficzne	0,89	w10	w17	0,89	104	152,72
Suma (PLN)						1 244,83

*Wycenę punktu określono dla Świadczenia w zakresie kardiologii, Leczenie ambulatoryjne na poziomie 1,65 Informatora u umowach NFZ [27]

W poniższej tabeli zebrano oszacowano koszty leczenia w stanach KCCQ-TSS przedstawionego powyżej zużycia zasobów i wyceny świadczeń, wraz z uwzględnieniem badań diagnostycznych.

Tabela 23. Wycena leczenia w stanach KCCQ-TSS

Kategoria kosztowa	Koszt (PLN)			
	KCCQ-TSS Q4	KCCQ-TSS Q3	KCCQ-TSS Q2	KCCQ-TSS Q1
Hospitalizacja z innych przyczyn	2 605,80	2 171,50	2 533,41	1 954,35
Wizyty ambulatoryjne (planowe i nagłe, diagnostyka)	1 909,12	1 894,60	2 045,60	2 243,87
Wizyty domowe (planowe i nagłe)	85,24	82,53	213,77	399,14

W analizie rozpatrywano również alternatywny wariant szacowania kosztów dla stanów KCCQ-TSS, tj. częściowe koszty z badania POLKARD (nieuwzględniające jedynie kosztów hospitalizacji) [9], przy uwzględnieniu jedynie odpowiedniego współczynnika inflacji danych GUS, dla kategorii zdrowie [13].

Tabela 24. Koszty leczenia w stanach NYHA uwzględnione w analizie wrażliwości

Kategoria kosztowa	Koszt (PLN)			
	KCCQ-TSS Q4	KCCQ-TSS Q3	KCCQ-TSS Q2	KCCQ-TSS Q1
Koszty z badania POLKARD	553,02	551,01	695,96	905,75
Koszty zaktualizowane*	904,31	901,03	1 138,05	1 481,11

*Z uwzględnieniem inflacji (dane GUS [32]) biorąc pod przedstawiono w publikacji Czech 2013 źródło kosztów z 2011 r. [8]

Ostatecznie, w analizie podstawowej w modelowaniu uwzględniono jedynie koszty porad ambulatoryjnych, wizyt domowych i diagnostyki. W analizie wrażliwości testowano natomiast wariant, w którym uwzględniono doliczenia dodatkowych kosztów hospitalizacji z innych przyczyn, jak i oddzielny scenariusz bazujący na danych kosztowych z badania POLKARD [9].

W poniższej tabeli zebrano wszystkie uwzględnione w analizie koszty.

Tabela 25. Koszty dla stanów NYHA rozpatrywane w analizie (na rok)

Kategoria kosztowa	Koszt (PLN)			
	KCCQ-TSS Q4	KCCQ-TSS Q3	KCCQ-TSS Q2	KCCQ-TSS Q1
Analiza podstawowa				
Koszty bez uwzględnienia hospitalizacji z innych przyczyn (tylko koszty porad ambulatoryjnych, wizyt domowych oraz diagnostyki)	1 994,36	1 977,13	2 259,38	2 643,01
Analiza wrażliwości				
Koszty hospitalizacji z innych przyczyn, koszty porad ambulatoryjnych, wizyt domowych oraz diagnostyki	4 600,15	4 148,63	4 792,79	4 597,36
Koszty uwzględniające zwaloryzowane koszty z badania POLKARD [8]	904,31	901,03	1 138,05	1 481,11

4.6.3 Koszty hospitalizacji (zdarzenia przemijające oraz koszty zgonu sercowo-naczyniowego)

W niniejszej analizie modelowano zdarzenia:

- + hospitalizacji z powodu niewydolności serca,
- + zgonu sercowo-naczyniowego.

W celu wyceny hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonu sercowo-naczyniowego związanych przyporządkowano im odpowiednie grupy JGP, wraz z wyceną punktową określoną Zarządzenia dotyczącego leczenia szpitalnego oraz leczenia szpitalnego – świadczeń wysokospecjalistycznych [10].

W przypadku zdarzeń, dla których dopasowano kilka grup JGP, oszacowano ważne koszty hospitalizacji, przyjmując za wagi, liczebności hospitalizacji wedle Statystyk NFZ [11]. W przypadku wyceny zgonu sercowo-naczyniowego jako wagi hospitalizacji wzięto pod uwagę liczebności hospitalizacji dla tryb wypisu pacjenta – „zgon pacjenta” [11]. Wycenę ostatecznego kosztu hospitalizacji określono z uwzględnieniem odpowiedniego kosztu za punkt dla wybranych zakresów świadczeń Informatora u umowach NFZ [7]. Opisywane koszty przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Wycena zdarzeń uwzględnionych w modelowaniu

Zdarzenie	Przypisane świadczenie	Wycena punktowa	Wagi liczba hospitalizacji	Koszt (PLN)*
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Średnia ważona: Leczenie szpitalne, E50	17 000	13 205	8 836,11
	Ostra lub zdekompensowana niewydolność krążenia - leczenie w OINK, E52	5 593	32 191	
	Zaawansowana niewydolność krążenia, E53G Niewydolność krążenia	4 184	186 953	
		5 593	32 191	
Zgon sercowo-naczyniowy	Średnia ważona: Leczenie szpitalne, E50	17 000	1 775	9 302,58
	Ostra lub zdekompensowana niewydolność krążenia - leczenie w OINK, E52	5 593	10 452	
	Zaawansowana niewydolność krążenia, E53G Niewydolność krążenia	4 184	19 180	

*Wycenę punktu określono dla Świadczenia w zakresie kardiologii, Kardiologia – Hospitalizacja, Leczenie szpitalne na poziomie 1,73 PLN Informatora u umowach NFZ [27]

4.6.4 Koszty zdarzeń niepożądanych (AEs)

W ramach modelowania uwzględniono koszty leczenia działań niepożądanych. Ze względu na założenie dotyczące uwzględnienia ciężkich działań niepożądanych w ramach ich wyceny przyjęto koszty odpowiednio dobranej hospitalizacji Zarządzenia Prezesa NFZ dot. leczenia szpitalnego oraz leczenia szpitalnego – świadczenia wysokospecjalistyczne [21]. W przypadku działań niepożądanych, dla których dopasowano kilka grup JGP, oszacowano ważne koszty hospitalizacji, przyjmując za wagi, liczebności hospitalizacji wedle Statystyk NFZ [11]. Wycenę punktów określono Informatora o umowach NFZ [7].

Tabela 27. Wycena działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Przypisane świadczenie	Wycena punktowa	Wagi - liczba hospitalizacji	Koszt (PLN)
Ostra niewydolność nerek	Leczenie szpitalne, L82 - Ostra niewydolność nerek	4 664	n/d	8 115,36
Amputacja	Leczenie szpitalne, średnia z H72 - Amputacje rozległe i duże *, H74E - Mniejsze amputacje > 65 r.ż. *, H74F - Mniejsze amputacje < 66 r.ż. *	7 027	9 150	10 026,23
		2 185	1 187	
		1 476	1 203	
Złamanie kości	Leczenie szpitalne, średnia z H60 - Rekonstrukcja złamań w obrębie miednicy z pw *, H61 - Rekonstrukcja złamań w obrębie miednicy bez pw *, H62E - Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej > 65 r.ż. *, H62F - Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż. *, H63 - Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej *, H64 - Mniejsze złamania lub zwichnięcia *, H67 - Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa,	20 109	243	5 081,30
		14 641	403	
		8 563	26 388	
		5 485	24 582	
		3 957	38 045	
		1 743	7 560	
Zakażenie dróg moczowych	Leczenie szpitalne, L07 - Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 417	n/d	2 465,58
Zmniejszenie objętości wewnątrzmaczyniowej / płynów	Leczenie szpitalne, K25 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	2 957	n/d	5 145,18

*Wycenę punktu określono dla świadczenia Choroby wewnętrzne - Hospitalizacja, Leczenie szpitalne na poziomie 1,74 PLN, Chirurgia naczyniowa - Hospitalizacja, Leczenie szpitalne na poziomie 1,69 oraz Ortopedia i traumatologia narządu ruchu – Hospitalizacja, Leczenie szpitalne na poziomie 1,74 PLN Informatora o umowach NFZ [27]

4.6.5 Podsumowanie kosztów uwzględnionych w modelowaniu

Tabela 28. Podsumowanie kosztów uwzględnionych w modelu

Koszt	Koszty w perspektywie NFZ [PLN]	Koszty w perspektywie wspólnej [PLN]
Koszty leków		
Koszt w ramieniu interwencji (DAPA+SoC)	██████	██████
Koszt w ramieniu komparatora (SoC)	42,98	102,47
Koszty leków (AW)		
Koszty DAPA+SoC	██████	██████
Koszty w stanach		
Analiza podstawowa		
KCCQ-TSS Q4	1 994,36	1 994,36
KCCQ-TSS Q3	1 977,13	1 977,13

Koszt	Koszty w perspektywie NFZ [PLN]	Koszty w perspektywie wspólnej [PLN]
KCCQ-TSS Q2	2 259,38	2 259,38
KCCQ-TSS Q1	2 643,01	2 643,01
Analiza wrażliwości (wariant 1)		
KCCQ-TSS Q4	4 600,15	4 600,15
KCCQ-TSS Q3	4 148,63	4 148,63
KCCQ-TSS Q2	4 792,79	4 792,79
KCCQ-TSS Q1	4 597,36	4 597,36
Analiza wrażliwości (wariant 2)		
KCCQ-TSS Q4	904,31	904,31
KCCQ-TSS Q3	901,03	901,03
KCCQ-TSS Q2	1 138,05	1 138,05
KCCQ-TSS Q1	1 481,11	1 481,11
Koszty zdarzeń		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	8 836,11	8 836,11
Zgon sercowo-naczyniowy	9 302,58	9 302,58
Koszty zdarzeń niepożądanych		
Ostra niewydolność nerek	8 115,36	8 115,36
Amputacja	10 026,23	10 026,23
Złamanie kości	5 081,30	5 081,30
Zakażenie dróg moczowych	2 465,58	2 465,58
Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej / płynów	5 145,18	5 145,18

4.7 Zestawienie tabelaryczne parametrów modelu

Tabela 29. Zestawienie założeń i danych wejściowych przyjętych w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Struktura modelu		
Typ analizy ekonomicznej	CUA	wyniki Analizy klinicznej [15]
Horyzont czasowy analizy	horyzont dożywności	Wystarczająco długi, aby uchwycić wszystkie istotne różnice w kosztach i efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją a komparatorami, biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [4]
Stopy dyskonta	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych	Wytyczne AOTMiT [4]
Charakterystyka wejściowa populacji	Rozdział 4.3	Davis 2024 [8]
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami KCCQ-TSS	Rozdział 4.4.1	Davis 2024 [8]
Prawdopodobieństwa występowania zdarzeń przemijających	Rozdział 4.4.2	Davis 2024 [8]
Prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i poza sercowo-naczyniowych	Rozdział 0	Davis 2024 [8], Dane GUS [14]
Prawdopodobieństwa występowania zdarzeń niepożądanych	Rozdział 4.4.4	Davis 2024 [8]
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji	Rozdział 0	Rosano 2023 [18], Solomon 2022 [17], Kondo 2023 [19], Davies 2024 [8], Bak 2024 [20]
Użyteczności dla stanów KCCQ-TSS	Rozdział 4.5.1	Davis 2024 [8]
Obniżenie użyteczności dla zdarzeń przejściowych (HHF)	Rozdział 4.5.2	Davis 2024 [8]
Obniżenie użyteczności dla AE	Rozdział 0	Davis 2024 [8], Beaudet 2014 [23], Barry 1997 [24]
Cena zbytu netto Diafrix® [PLN]		Dane od Zleceniodawcy
Koszty leków, leczenia w stanach, koszty leczenia powikłań oraz zdarzeń niepożądanych	Tabela 28	Czech 2013 [9], Davis 2014 [9], Zarządzenie Prezesa NFZ dotyczące ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [25] oraz leczenia szpitalnego i wyskospecjalistycznego [26], Informator o umowach NFZ [27],

5. Analiza wrażliwości

5.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Tabela 30 obejmuje, na potrzeby jednokierunkowej analizy wrażliwości, określenie zakresów zmienności wartości o których mowa w §5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych wraz z uzasadnieniem zakresów zmienności o którym mowa w §5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia.

Tabela 30. Warianty przyjęte i testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Parametr	Wartość	Uzasadnienie
Parametry modelu zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	Min / Max $\pm 10\%$	Określenie wpływu zmiany parametrów modelu szacowania prawdopodobieństwa zgonu na wyniki analizy
Parametry modelu Poissona dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca	Min / Max $\pm 10\%$	Określenie wpływu zmiany parametrów modelu Poissona na modelowanie hospitalizacji HHF
Dyskontynuacja leczenia DAPA	Min / Max $\pm 10\%$	Określenie wpływu zmiany parametrów dyskontynuacji z aktywnego leczenia na wyniki modelowania
Jakość życia w stanach KCCQ-TSS	Min / Max $\pm 10\%$	Określenie wpływu zmiany użyteczności dla stanów w modelu na wyniki analizy
Obniżenie użyteczności dla zdarzeń przemijających (HHF)	Min / Max $\pm 10\%$	Określenie wpływu zmiany obniżek użyteczności zdarzenia HHF na wyniki analizy
Obniżenie użyteczności dla AE	Min / Max $\pm 10\%$	Określenie wpływu zmiany obniżek użyteczności AE na wyniki analizy
Koszty w stanach zdrowia KCCQ-TSS (NYHA)	Min / Max $\pm 10\%$	Określenie wpływu zmiany kosztów leczenia w stanach na wyniki analizy
Koszty zdarzeń przemijających (HHF, zgon)	Min / Max $\pm 10\%$	Określenie wpływu zmiany kosztów zdarzeń przemijających na wyniki analizy
Koszty AE	Min / Max $\pm 10\%$	Określenie wpływu zmiany kosztów AE na wyniki analizy

5.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W Tabeli 31 przedstawiono alternatywne scenariusze testowane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem.

Tabela 31. Scenariusze przyjęte i testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości

Nr scenariusza	Nazwa scenariusza	Uzasadnienie	Źródło
1	Wycena kosztów stanów zdrowia uwzględniająca dodatkowe zasoby dotyczące hospitalizacji publikacji Czech 2013	Wpływ uwzględnienia dodatkowych zasobów dotyczących hospitalizacji w stanach zdrowia KCCQ-TSS na wyniki analizy	Czech 2013 [9]
2	Wycena kosztów w stanach zdrowia zwaloryzowanych wartości z publikacji Czech 2013	Alternatywne źródła kosztów leczenia w stanach zdrowia modelu (KCCQ-TSS)	Czech 2013 [9], GUS [32]
3	Alternatywne źródło użyteczności	Uwzględnienie alternatywnego źródła użyteczności obejmującego dane skorygowane z polskim zestawem konwersji użyteczności, wykorzystane w submisji Jardiance, danych z badania EMPEROR-Preserved	Jardiance 2023 [13]
4	Modelowanie w ramieniu komparatora uwzględniające nieskuteczność terapii SoC i dołączenia DAPA (Forxiga)	Uwzględnienie wpływu możliwości dalszego modelowania w ramieniu komparatora SoC, w przypadku nieskuteczności terapii, zgodnie z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi z Obwieszczenia MZ	Założenie, Obwieszczenie MZ
5	Horyzont czasowy, 10 lat	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT	Wytyczne AOTMiT [4]
6	Stopy dyskonta kosztów i efektów zdrowotnych	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT	Wytyczne AOTMiT [4]

5.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Uzupełnieniem jednokierunkowej i scenariuszowej analizy wrażliwości jest probabilistyczna (wielokierunkowa) analiza wrażliwości, która polega na jednoczesnym modyfikowaniu wartości kilku parametrów modelu, aby sprawdzić, jak zmiana zestawu założeń wpływa na wynik analizy ekonomicznej. Podczas gdy jednokierunkowa analiza wrażliwości bada wpływ zmiany tylko jednego parametru przy pozostałych wartościach stałych, analiza wielokierunkowa pozwala na testowanie alternatywnych kombinacji założeń. Celem opisywanej analizy jest ocena stabilności i wiarygodności wyników w alternatywnych warunkach, odzwierciedlających różne możliwe sytuacje kliniczne, ekonomiczne czy organizacyjne.

W celu przeprowadzenia wielokierunkowej analizy wrażliwości parametrom wejściowym przypisano, w zależności od oczekiwanego przebiegu zmienności, odpowiednie rozkłady probabilistyczne – beta, gamma oraz rozkładu normalnego. Wykorzystany rozkład Beta (opisywany przy pomocy średniej i błędu standardowego) pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w określonym, ograniczonym przedziale (np. prawdopodobieństwo od 0 do 1). Rozkład ten został więc wykorzystany do parametrów takich jak odsetek mężczyzn, odsetki dyskontynuacji czy użyteczności. Rozkład gamma (w którym do określenia parametrów rozkładu wykorzystano średnią i błąd standardowy) został wykorzystany do modelowania kosztów.

W analizie probabilistycznej testowano parametry, które uwzględniono w analizie wrażliwości, z rozrzutem 10%. Dla każdej analizy przeprowadzono 1 000 symulacji.

6. Wyniki

6.1 Wyniki analizy podstawowej

6.1.1 Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności

Tabela 32. Wyniki analizy kosztów-użyteczności – DAPA+SoC vs. SoC

Kategoria	DAPA+SoC	SoC
Perspektywa płatnika publicznego		
Łączne koszty [PLN]	██████████	29 579,84
Łączne QALY	████	7,914
Łączne LY	████	14,075
Inkrementalne koszty [PLN]	██████████	
Inkrementalne QALY	████	
Inkrementalne LY	████	
ICUR [PLN/QALY]	██████████	
ICER [PLN/LYG]	██████████	
CZN progowa [PLN]	████	
Perspektywa wspólna		
Łączne koszty [PLN]	██████████	36 216,91
Łączne QALY	████	7,914
Łączne LY	████	14,075
Inkrementalne koszty [PLN]	██████████	
Inkrementalne QALY	████	
Inkrementalne LY	████	
ICUR [PLN/QALY]	██████████	
ICER [PLN/LYG]	██████████	
CZN progowa [PLN]	████	

6.1.2 Wyniki analizy podstawowej w rozbiściu na kategorie

Tabela 33. Wyniki modelowania kosztów oraz QALY w rozbiściu na kategorie

Ramię	DAPA	SoC ^a	KCCQ-Q1	KCCQ-Q2	KCCQ-Q3	KCCQ-Q4	Zgony	HHF	AE 1 ^b	AE 2 ^b	AE 3 ^b	AE 4 ^b	AE 5 ^b	łącznie
Koszty w perspektywie płatnika publicznego														
DAPA+SoC														
SoC	0	4 795,12	2 708,92	3 637,36	5 898,81	9 219,74	626,449	928,218	575,03	407,893	146,456	384,712	251,141	29 579,84
Koszty w perspektywie wspólnej														
DAPA+SoC														
SoC	0	11 432,20	2 708,92	3 637,36	5 898,81	9 219,74	626,449	928,218	575,03	407,893	146,456	384,712	251,141	36 216,91
Użyteczności														
DAPA+SoC														
SoC	n/d	n/d	0,889	1,443	2,279	3,366	n/d	-0,009	-0,018	-0,025	-0,01	-0,001	-0,001	7,914

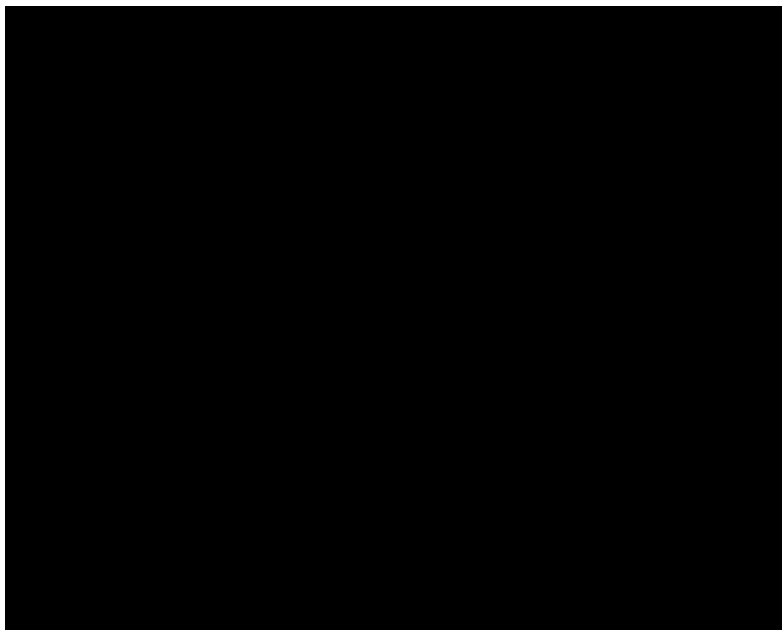
^aW odniesieniu do braku aktywnej terapii

^bAE 1 – Ostre uszkodzenie nerek; AE 2 – Amputacja; AE 3 – Złamanie kości; AE 4 – Zakażenie dróg moczowych; AE 5 – Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej / płynów

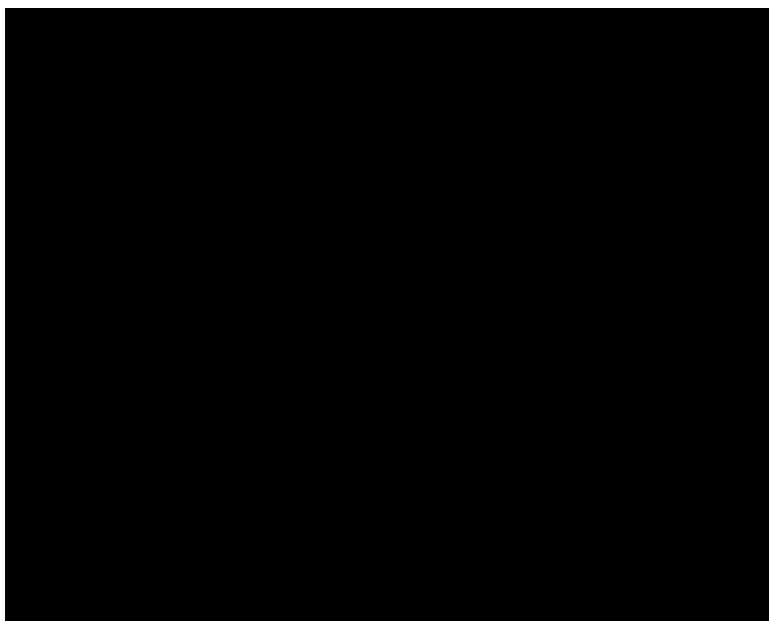
6.2 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

6.2.1 Wyniki DAPA+SoC vs SoC

Poniżej przedstawiono graficzne wyniki analizy wrażliwości (wykres Tornado) dla parametrów o największym wpływie na wyniki. W załączniku przedstawiono pełną tabelę z wynikami dla testowania kluczowych parametrów analizy. Uzasadnienie i źródło uwzględnionych parametrów przedstawiono w rozdziale 5.1.



Rysunek 2. Wykres Tornado uwzględniający parametry o największym wpływie na wyniki analizy w perspektywie wspólnej



Rysunek 3. Wykres Tornado uwzględniający parametry o największym wpływie na wyniki analizy w perspektywie płatnika publicznego

6.3 Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla porównań z uwzględnionymi komparatorami.

6.3.1 Wyniki DAPA+SoC vs SoC

Tabela 34. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości DAPA+SoC vs. SoC w perspektywie płatnika publicznego

Nazwa scenariusza	QALY DAPA+SoC	QALY SoC	LY DAPA+SoC	LY SoC	Koszt DAPA+SoC [PLN]	Koszt SoC [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LYG]	Cena progowa [PLN]
Analiza podstawowa	■	7,914	■	14,075	■	29 579,84	■	■	■
Scenariusz 1 – Koszty oparte na dodatkowych zasobach Czech 2013	■	7,914	■	14,075	■	50 545,90	■	■	■
Scenariusz 2 – Zwaloryzowane koszty Czech 2013	■	7,914	■	14,075	■	18 991,61	■	■	■
Scenariusz 3 – alternatywny zestaw użyteczności	■	8,614	■	14,075	■	29 579,84	■	■	■
Scenariusz 4 – zmodyfikowane ramię komparatora	■	8,044	■	14,350	■	39 290,11	■	■	■
Scenariusz 5 – horyzont czasowy, 15 lat	■	6,840	■	11,449	■	26 229,79	■	■	■
Scenariusz 6 - dyskonto kosztów i efektów zdrowotnych – 0%	■	10,714	■	14,075	■	45 065,71	■	■	■

Tabela 35. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości DAPA+SoC vs. SoC w perspektywie wspólnej

Nazwa scenariusza	QALY DAPA+SoC	QALY SoC	LY DAPA+SoC	LY SoC	Koszt DAPA+SoC [PLN]	Koszt SoC [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LYG]	Cena progowa [PLN]
Analiza podstawowa	■	7,914	■	14,075	■	36 216,91	■	■	■
Scenariusz 1 – Koszty oparte na dodatkowych zasobach Czech 2013	■	7,914	■	14,075	■	57 182,98	■	■	■
Scenariusz 2 – Zwaloryzowane koszty Czech 2013	■	7,914	■	14,075	■	25 628,69	■	■	■
Scenariusz 3 – alternatywny zestaw użyteczności	■	8,614	■	14,075	■	36 216,91	■	■	■
Scenariusz 4 – zmodyfikowane ramię komparatora	■	8,044	■	14,350	■	46 950,15	■	■	■
Scenariusz 5 – horyzont czasowy, 15 lat	■	6,840	■	11,449	■	32 116,63	■	■	■
Scenariusz 6 - dyskonto kosztów i efektów zdrowotnych – 0%	■	10,714	■	14,075	■	55 171,64	■	■	■

6.4 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w porównaniu z wynikami analizy podstawowej dla rozpatrywanych komparatorów. Zestawienie uwzględniono w poniższej tabeli, dla obu perspektyw.

Tabela 36. Wyniki analizy probabilistycznej w zestawieniu z wynikami analizy podstawowej

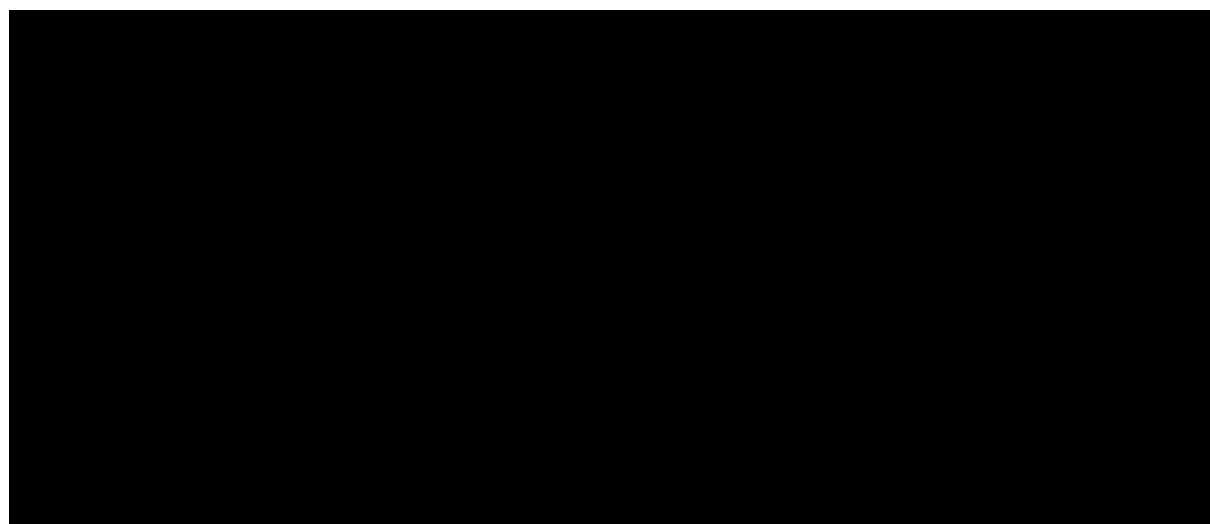
Nazwa scenariusza	QALY inkrementalne	Koszt inkrementalny	ICUR [PLN/QALY]	Prawdopodobieństwo efektywności- kosztowej
Analiza podstawowa, perspektywa płatnika publicznego	■	■	■	■
Wynik analizy probabilistycznej, perspektywa płatnika publicznego	■	■	■	■
Analiza podstawowa, perspektywa wspólna	■	■	■	■
Wynik analizy probabilistycznej, perspektywa wspólna	■	■	■	■

Wyniki analizy probabilistycznej wskazały zbliżone wyniki do analizy podstawowej potwierdzając poprawność modelowania.

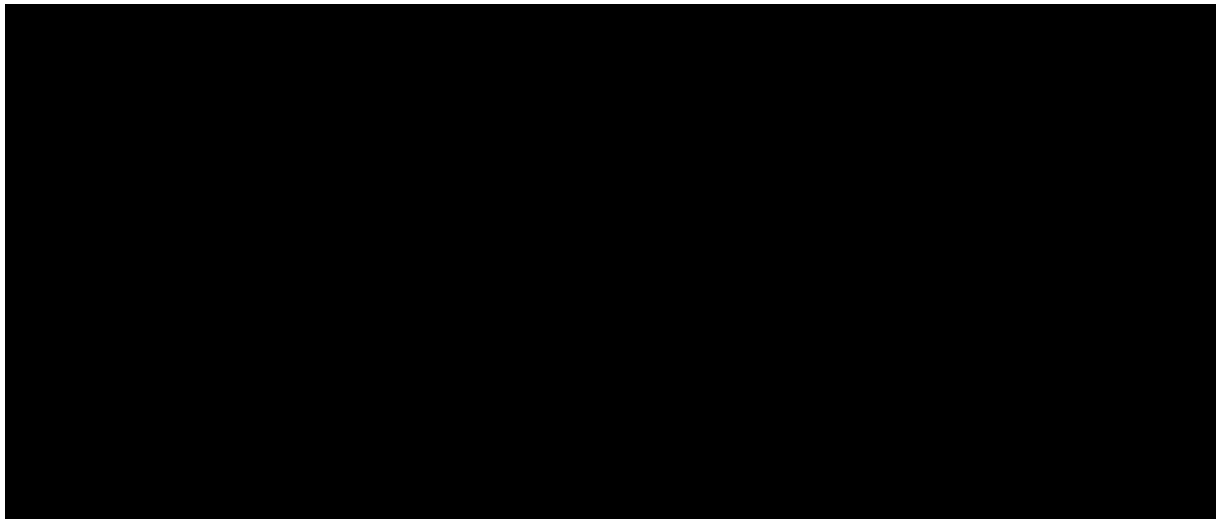
Wyniki zestawiono także w postaci graficznej, tj. z uwzględnieniem par kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla rozpatrywanych komparatorów oraz krzywej akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*) z uwzględnieniem aktualnego progu opłacalności.

6.4.1 Wykresy rozrzutu par kosztów i efektów zdrowotnych

Wykresy uwzględnionych par kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych (QALY) wskazują zakres otrzymanych wyników w analizie probabilistycznej potwierdzając poprawność modelowania i jednolite wnioskowanie z analizy.



Rysunek 4. Wykres rozrzutu par kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) w perspektywie płatnika publicznego

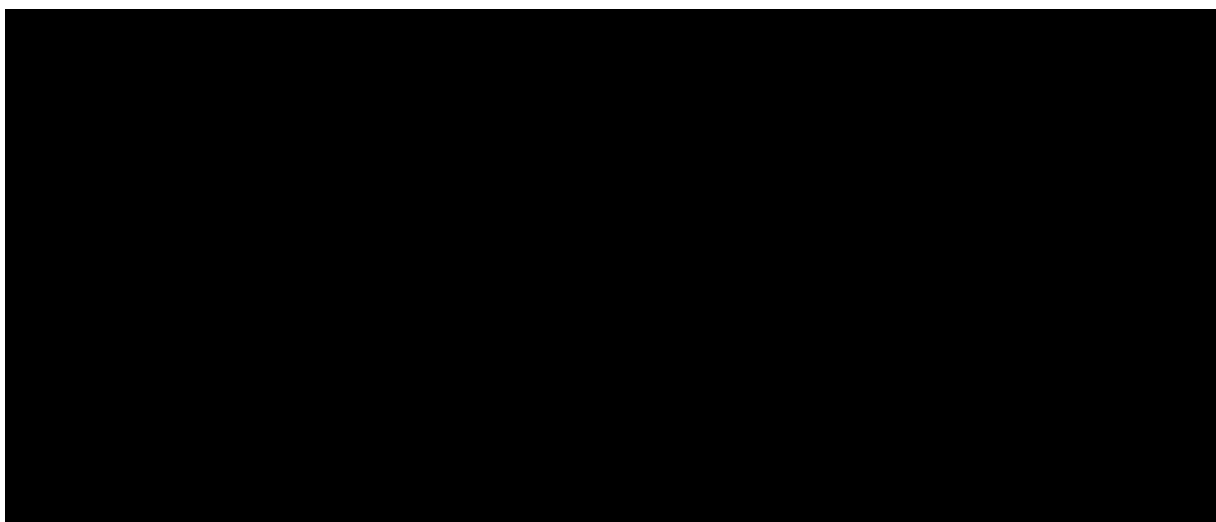


Rysunek 5. Wykres rozrzutu par kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) w perspektywie wspólnej

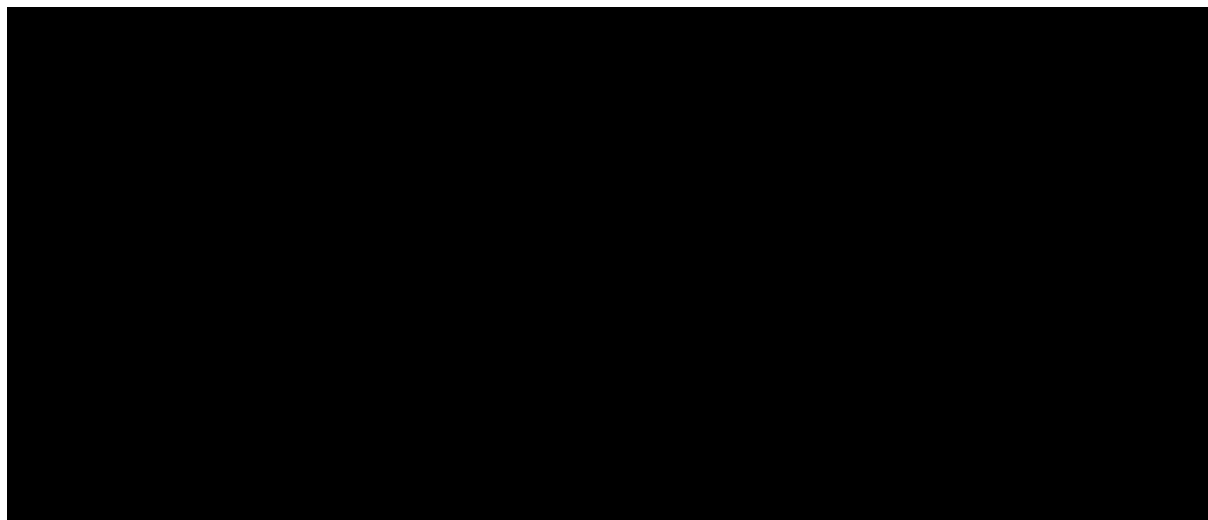
6.4.2 Wykresy CEAC

Wyniki zestawiono także w postaci graficznej, tj. z uwzględnieniem par kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla rozpatrywanych komparatorów oraz krzywej akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*) z uwzględnieniem aktualnego progu opłacalności.

W ramach analizy probabilistycznej oszacowano 100% prawdopodobieństwo efektywności-kosztowej wnioskowanej technologii w obu rozpatrywanych perspektywach.



Rysunek 6. Wykres CEAC, perspektywa płatnika publicznego



Rysunek 7. Wykres CEAC, perspektywa wspólna

7. Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację modelu w celu wykrycia potencjalnych błędów. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [4], w niniejszej analizie przeprowadzono walidację modelu, obejmującą trzy etapy: walidację wewnętrzną, walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną. Analiza wrażliwości przedstawiona w niniejszej analizie również stanowi element walidacji wewnętrznej.

7.1 Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu obejmowała weryfikację wartości parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzano także, czy wprowadzenie wartości zerowych lub skrajnych dla wybranych parametrów (włącznie ze modyfikowanymi w ramach analizy wrażliwości) przyniosło oczekiwane efekty i kierunek w końcowych wynikach modelu.

Dodatkowo parametry uwzględnione w ramach analizy wrażliwości (z wartościami skrajnymi) pozwoliły na walidację przeprowadzonego modelowania.

W poniższych podrozdziałach opisano ze szczegółami poszczególne kroki walidacyjne.

7.1.1 Sprawdzenie spójności strukturalnej i logicznej

7.1.1.1. Walidacja macierzy przejść

Dla każdego ramienia leczenia oraz każdego okresu czasowego (miesiące 0–4 oraz miesiąc ≥ 5) zwalidowano macierze przejść pomiędzy stanami KCCQ-TSS, weryfikując, że:

- + każda linia macierzy przejść sumuje się dokładnie do 1 (w granicach tolerancji numerycznej), co potwierdza poprawność rozkładów prawdopodobieństw,
- + nie występują ujemne prawdopodobieństwa przejść,
- + przejścia są ograniczone wyłącznie do klinicznie wiarygodnych zmian pomiędzy kwartylami KCCQ-TSS.

W środowisku R zaimplementowano automatyczne procedury kontrolne weryfikujące integralność macierzy przy każdym uruchomieniu symulacji. Każde odchylenie sum wierszy od jedności skutkowało wygenerowaniem błędu i przerwaniem działania modelu. Zapewniło to stabilność numeryczną oraz zapobiegło niezauważonej propagacji nieprawidłowych stanów.

7.1.1.2. Spójność stanu pochłaniającego – zgon

Zgon (sercowo-naczyniowy oraz poza sercowo-naczyniowy) został zaimplementowany jako stan w pełni pochłaniający. Wewnętrzne kontrolki potwierdziły, że:

- + pacjenci, u których wystąpił zgon, byli trwale usuwani z populacji narażonej na dalsze ryzyko,
- + po zgonie nie następowała dalsza akumulacja kosztów, użyteczności ani zdarzeń,
- + suma zgonów sercowo-naczyniowych (CV) i poza sercowo-naczyniowych (non-CV) była równa śmiertelności całkowitej w każdym cyklu (ACM), co zapobiegało podwójnemu liczeniu lub nieuwzględnianiu zdarzeń.

7.1.2 Walidacja równań śmiertelności

7.1.2.1. Weryfikacja równań Weibulla w modelu AFT

Równania rozkładu Weibulla w modelu AFT dla śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz całkowitej zostały niezależnie odtworzone i porównane z opublikowanymi wartościami parametrów. Proces walidacji obejmował:

- + ręczną rekonstrukcję funkcji przeżycia oraz skumulowanego hazardu,
- + weryfikację, że wzrost czasu prowadzi do monotonicznego spadku prawdopodobieństwa przeżycia,
- + potwierdzenie, że parametry kształtu (>1) generują narastający hazard w czasie, co jest zgodne z postępującym charakterem niewydolności serca.

Miesięczne prawdopodobieństwa zgonu zostały wyprowadzone z funkcji przeżycia w czasie ciągłym przy użyciu standardowych transformacji do czasu dyskretnego oraz zweryfikowane numerycznie.

W trakcie walidacji wewnętrznej pojawiły się wątpliwości dotyczące potencjalnie zawyżonych oszacowań śmiertelności całkowitej dla modelowanej populacji oraz ich adekwatności do warunków polskich. W związku z tym podjęto decyzję o oparciu estymacji śmiertelności całkowitej na polskich tablicach trwania życia, skorygowanych o odpowiednie współczynniki (HR) dla historii niewydolności serca oraz efektu wpływu dapagliflozyny na śmiertelność całkowitą wyprowadzone z równań AFT. Takie podejście umożliwiło bardziej adekwatne odniesienie do danych przedstawionych w ramach Analizy klinicznej [15] oraz ułatwiło walidację zewnętrzną.

7.1.2.2. Kierunek działania efektu leczenia

Współczynnik dapagliflozyny w modelu Weibulla AFT działa jako parametr skalujący czas. Testy wewnętrzne potwierdziły, że:

- + dodatnia wartość współczynnika dapagliflozyny prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia oraz obniżenia prawdopodobieństwa zgonu w poszczególnych cyklach,
- + ustawienie współczynnika na zero powoduje pełne nałożenie krzywej przeżycia dapagliflozyny na krzywą terapii SoC,
- + wzrost wartości współczynnika dapagliflozyna prowadzi do monotonicznego zwiększenia liczby lat życia oraz QALY, bez generowania niewiarygodnych „plateau” przeżycia w późnym okresie życia.

Testy te potwierdziły prawidłową implementację efektu leczenia oraz brak błędów znaku lub skali.

7.1.2.3. Testy zerowego efektu i scenariuszy kontrfaktycznych

W celu weryfikacji poprawności implementacji efektów leczenia przeprowadzono serię testów parametrów skrajnych (efektu zera), w tym:

- + wszystkie współczynniki dapagliflozyny (śmiertelność, hospitalizacje, przejścia KCCQ) oraz
- + koszty terapii ustawiono na zero.

Wyniki dla ramienia dapagliflozyny dokładnie zbiegały się z wynikami ramienia standardowej opieki, obejmując lata życia, QALY, częstości zdarzeń oraz całkowite koszty.

Potwierdziło to, że inkrementalne wyniki wynikają wyłącznie z zamodelowanych efektów leczenia, a nie z artefaktów strukturalnych lub błędów programistycznych.

7.1.3 Walidacja modelowania zdarzeń przejściowych

7.1.3.1. Implementacja zdarzeń w ramach modelowania Poissona

Hospitalizacje z powodu niewydolności serca (HHF) oraz pilne wizyty z powodu niewydolności serca (UHFV) modelowano przy użyciu regresji Poissona. Walidacja wewnętrzna potwierdziła, że:

- + oczekiwane roczne częstości zdarzeń były dodatnie,
- + konwersja rocznych częstości na miesięczne prawdopodobieństwa zachowywała oczekiwaną liczbę zdarzeń,
- + umożliwiono występowanie wielokrotnych zdarzeń u tego samego pacjenta w całym horyzoncie modelu.

Prognozowane roczne liczby zdarzeń porównano z wartościami wyprowadzonymi analitycznie, uzyskując zgodność w granicach tolerancji numerycznej.

Analiza wyników modelowania HHF i UHFV wykazała jednak niespójności w zestawieniu z literaturą (w tym z analizą NICE dla *dapagliflozyny* [33]) dotyczące wpływu *dapagliflozyny* na występowanie UHFV, tj. braku jednoznacznych dowodów klinicznych (braku istotności statystycznej) potwierdzających wpływ *dapagliflozyny* na zmniejszenie częstości występowania tych zdarzeń. W związku z tym, zdarzenia UHFV zostały wyłączone z modelowania.

7.1.3.2. Interakcja ze stanami zdrowia

Zweryfikowano zależności pomiędzy stanami zdrowia KCCQ-TSS a ryzykiem zdarzeń, potwierdzając, że:

- + wyższe kwartyle KCCQ wiązały się z niższymi częstościami zdarzeń,
- + pogorszenie stanu zdrowia skutkowało wzrostem oczekiwanej liczby hospitalizacji,
- + wystąpienie zdarzenia nie modyfikowało przejść pomiędzy stanami zdrowia poza wpływem na koszty i użyteczności, zgodnie z założeniami konstrukcyjnymi modelu.

7.1.4 Logika dyskontynuacji leczenia

Logikę dyskontynuacji leczenia zwalidowano poprzez sekwencyjne testy logiczne:

- + odstawienie leczenia mogło wystąpić wyłącznie w ramieniu *dapagliflozyny*,
- + pacjenci, którzy przerwali leczenie, trwale przechodzili na terapię standardową, a od kolejnego cyklu naliczano im ryzyko śmiertelności, występowania zdarzeń, koszty i użyteczności odpowiadające standardowej opiece,
- + ponowne włączenie *dapagliflozyny* nie było dozwolone.

Testy przypadków brzegowych potwierdziły, że odstawienie leczenia w tym samym cyklu, w którym nastąpił zgon, nie prowadziło do podwójnego liczenia ani nieprawidłowej alokacji kosztów.

7.1.5 Kontrola wielkości populacji i sumowania wyników

Przeprowadzono kompleksowe kontrole liczenia w celu zapewnienia zachowania wielkości populacji i odpowiedniego sumowania wyników:

- + całkowita liczebność kohorty we wszystkich stanach żywych oraz w stanie zgonu była równa liczebności początkowej w każdym cyklu,
- + skumulowane QALY były równe sumie użyteczności stanów zdrowia oraz dekrementów użyteczności związanych ze zdarzeniami, ważonych czasem,
- + całkowite koszty były równe sumie kosztów leków, stanów zdrowia, zdarzeń, działań niepożądanych oraz kosztów związanych ze zgonem.

Każde odchylenie przekraczające tolerancję zaokrągleń skutkowało przerwaniem symulacji i wygenerowaniem odpowiedniego komunikatu błędu.

7.2 Walidacja konwergencji

Celem walidacji konwergencji jest porównanie modelu opisanego w analizie z innymi modelami dotyczącymi porównania wnioskowanej technologii z potencjalnymi komparatorami. Strategię wyszukiwania dla przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych opisano w rozdziale 12.1. Przegląd przeprowadzono zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT [4], Rozporządzenia MZ [3] oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [34]. W rozdziale 12.1. przedstawiono również opis uwzględnionych w przeglądzie publikacji. Natomiast w rozdziale 9., uwzględniono dodatkowo dyskusję nad najbardziej istotnymi badaniami z punktu widzenia niniejszego modelowania.

7.3 Walidacja zewnętrzna

Celem walidacji zewnętrznej jest ocena wiarygodności przyjętych wartości (np. parametrów klinicznych) i zgodności sposobu ich modelowania z danymi empirycznymi oraz wynikami długoterminowymi badań.

7.3.1 Badania długoterminowe

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano odnaniezoną i opisaną analizę zbiorczą badań DAPA-HF i DELIVER Jhund 2022 [16], przedstawiającą wyniki skuteczności stosowania dapagliflozyny w populacji z przewlekłą niewydolnością serca. W ramach Analizy klinicznej przedstawiono również inne badania RCT – DEFINE, PRESERVED-HF, DETERMINE-Reduced oraz DETERMINE-Preserved, jednak nie przedstawiano w ich ramach oceny skuteczności w punktach końcowych takich jak zgon związany ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, czy hospitalizacja związana z niewydolnością serca. Skupiały się one na wpływie stosowania dapagliflozyny na jakość życia pacjentów, liczoną za pomocą kwestionariusza KCCQ oraz zmianie pokonywanego dystansu w ramach testu 6-minutowego marszu. Do oceny zmiany użyteczności w zależności od stanu zdrowia pacjenta wykorzystano publikację Davis 2024 [8], w ramach której mapowano zmianę wyniku EQ-5D-5L na przedziały wyników KCCQ danych pacjenckich pochodzących z badań DAPA-HF i DELIVER. Nie odnaleziono analogicznej analizy dla wyników badań DEFINE, PRESERVED-HF, DETERMINE-Reduced i DETERMINE-Preserved. Analiza uzyskanych w ramach tych badań efektów, przedstawiona w ramach Analizy klinicznej [15], wykazała, że wyniki te są zbliżone lub lepsze od efektów uzyskanych w badaniach DAPA-HF i DELIVER. Zgodnie z powyższym uznano, iż wykorzystanie danych pochodzących z publikacji Davis 2024 [8] jest podejściem konserwatywnym, potencjalnie niedoszacowującym rzeczywistego efektu stosowania dapagliflozyny względem stosowania terapii standardowej.

7.3.2 Modelowanie prawdopodobieństw zgonu

Przeprowadzono kompleksową procedurę walidacyjną w celu oceny spójności wewnętrznej oraz wiarygodności zewnętrznej struktury śmiertelności zaimplementowanej w modelu. Zgodnie z najlepszymi praktykami w zakresie ekstrapolacji przeżycia w modelowaniu ekonomicznym w ochronie zdrowia, walidację przeprowadzono względem:

- + danych z badań klinicznych,
- + wniosków z oceny technologii medycznej przeprowadzonej przez NICE dla dapagliflozyny w HFpEF/HFmrEF [33],
- + rzeczywistych wzorców epidemiologicznych śmiertelności w populacjach z niewydolnością serca,
- + krajowych danych demograficznych dotyczących umieralności w Polsce.

Wspomniane wstępne etapy walidacji wykazały przede wszystkim nierealistyczne prognozy śmiertelności uzyskiwane przy zastosowaniu pełnego modelu AFT z publikacji Davis 2024 [8] w kontekście populacji polskiej.

W ramach walidacji wewnętrznej, oceny konwergencji oraz walidacji zewnętrznej w modelu podstawowym zastosowano korektę sposobu modelowania śmiertelności, przyjmując następującą strukturę:

1. Śmiertelność sercowo-naczyniowa modelowana jest przy użyciu parametrycznych równań przeżycia według publikacji Davis 2024 [8], z uwzględnieniem efektu leczenia dapagliflozyną.
2. Śmiertelność ogólna pochodzi z polskich tablic trwania życia (z rozróżnieniem na wiek i płeć), przy czym:
 - + uwzględniono efekt leczenia dapagliflozyną ze względu na istotny klinicznie i potwierdzony obserwacyjnie, wpływ na zmniejszenie śmiertelności z przyczyn ogólnych (Analiza kliniczna [15], Jhund 2022 [16])
 - + zastosowano korektę obciążenia populacji generalnej na podstawie danych polskich, uwzględniając predyktory śmiertelności z modelu AFT dla ACM związane z historią niewydolności serca.
3. Śmiertelność poza sercowo-naczyniowa określana jest jako różnica: $ACM_{Poland,corr} - CVM$.

Przyjęta powyżej struktura zapewnia, że prognozy przeżycia:

- + pozostają zgodne z krajowymi danymi demograficznymi dotyczącymi śmiertelności ogólnej, z uwzględnieniem korekty obciążenia populacji historią niewydolności serca na podstawie danych z badań klinicznych;
- + zachowują ryzyko sercowo-naczyniowe specyficzne dla choroby, oparte na danych z badań klinicznych;
- + są zgodne z metodologicznymi zaleceniami NICE dotyczącymi syntezy danych z badań klinicznych i danych populacyjnych.

Zastosowane podejście hybrydowe stanowi metodologicznie uzasadniony i zewnętrznie wiarygodny sposób reprezentacji długoterminowej śmiertelności w populacji polskich pacjentów.

8. Ograniczenia

- + W niniejszej analizie przeprowadzono modelowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa oparte na wynikach badań DAPA-HF i DELIVER, opisywanych w publikacji Jhund 2022 [16] oraz Davis 2024 [8]. Uwzględnienie w modelowaniu danych publikacji wtórnych (Davis 2024 [8]) stanowi pewne ograniczenie, jednak biorąc pod uwagę brak dostępu do danych jednostkowych oraz szczegółowy opis analizy danych z badań DAPA-HF oraz DELIVER przedstawiony w publikacji, nie powinno to stanowić istotnego ograniczenia. Dodatkowo, przeprowadzono walidację z uwzględnieniem innych analiz ekonomicznych, a także przeprowadzono analizę wrażliwości, która wskazała na stabilność wyników modelowania.
- + Wykorzystanie parametrycznego modelu przeżywalności przygotowanego na danych jednostkowych zamiast bezpośredniej ekstrapolacji opublikowanych danych Kaplana-Meiera z badań DAPA-HF oraz DELIVER stanowi pewne ograniczenie, pozwala jednak na oszacowanie długoterminowej śmiertelności poza obserwowanym okresem oraz uwzględnienie przeżywalności w zależności od stanu zdrowotnego pacjenta (uwzględnienie kluczowych klinicznych predyktorów śmiertelności).
- + Uwzględnienie dyskontynuacji źródeł z badań klinicznych i rzeczywistej praktyki klinicznej, może stanowić pewne ograniczenie, jednak pozwala na oddanie realnej, zrównoważonej dyskontynuacji ograniczając jednocześnie ryzyko błędu wynikającego z wykorzystania danych wyłącznie z jednego źródła.
- + W analizie podstawowej, w ramach komparatora rozważano jedynie terapię standardową z brakiem możliwości dyskontynuacji do innego leczenia. Część z chorych będzie jednak doświadczała nieskuteczności terapii, w ramach scenariusza alternatywnego założono w ramieniu komparatora uwzględnienie dodania aktywnej terapii dapagliflozyną (Forxiga) po 12 miesiącach leczenia, przybliżając możliwość dalszego leczenia w aktualnej sytuacji refundacyjnej w przypadku nieskuteczności terapii standardowej.
- + Przyjęcie użyteczności bez uwzględnienia korekty do wartości użyteczności dla polskiej populacji źródła wtórnego Davis 2024 [8] stanowi pewne ograniczenie. W publikacji Davis 2024 [8] wykorzystano dane jednostkowe kwestionariusza EQ-5D-5L z badań DAPA-HF i DELIVER, które bazując na danych pacjenckich gwarantują dokładność i wiarygodność oszacowań zmian jakości życia w analizowanej populacji. W analizie scenariuszy testowano jednak alternatywny zbiór użyteczności – z submisji dla Jardiance 2023 [13], który uwzględniał dostosowanie danych pacjenckich do wartości polskiego zbioru użyteczności publikacji Golicki 2021 [18]. Dane te, zaczerpnięte były z badania EMPEROR-Preserved dla empagliflozyny, i nie obejmowały populacji z pełnego zakresu frakcji.
- + Uwzględnienie części użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi publikacji literaturowych, wykorzystując inne źródła niż w ramach pozostałych użyteczności (spoza badań DAPA-HF i DELIVER) stanowi pewne ograniczenia. Przyjęte podejście podyktowane było brakiem odpowiednich danych, a uwzględnione publikacje były również wykorzystywane w innych analizach ekonomicznych oraz submisjach.
- + W analizie kosztowej wycenę leczenia w stanach w modelu oparto na zużyciu zasobów z publikacji Czech 2013 [9], w której zestawiono koszty i zużycie zasobów z 2011 r. w badaniu POLKARD, w odniesieniu do zaawansowania niewydolności serca określonej wedle oceny NYHA. Jednym z ograniczeń jest uwzględnienie kosztów wedle oceny NYHA z przyporządkowaniem do stanów rozdzielonych wedle ocen KCCQ-TSS, natomiast drugim jest fakt, że kształt opieki medycznej od czasu wykonania badania mógł się nieznacznie zmienić. Oba te ograniczenia nie powinny jednak znacząco wpływać na wyniki analizy, gdyż publikacja Czech 2013 [9], była już wcześniej wykorzystywana do oceny kosztów leczenia w stanach

KCCQ-TSS we wcześniejszych analizach dla dapagliflozyny [10]. W analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty szacowania kosztów dla leczenia w stanach.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Diafrix® (*dapagliflozyna*) w leczeniu populacji dorosłej z objawową niewydolnością serca.

Powyższej oceny dokonano przeprowadzając analizę kosztów-użyteczności, z wykorzystaniem wykonanego *de novo* modelu.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej, w której uwzględniono również dopłaty świadczeniobiorców.

Głównymi wynikami analizy były inkrementalne koszty oraz efekty zdrowotne, wyrażone w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), które wyznaczono przy pomocy modelowania przeżycia pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym. Określono również liczbę lat życia modelowanych dla obu ramion oraz współczynnik kosztów-efektywności.

Wyniki analizy poddano walidacji wewnętrznej i zewnętrznej. Kluczowym elementem walidacji wewnętrznej była analiza wrażliwości: jednokierunkowa, wielokierunkowa (scenariuszowa) oraz probabilistyczna. Jednokierunkowa i wielokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że wyniki analizy podstawowej są względnie stabilne.

W ramach walidacji konwergencji, zgodnie z wytycznymi AOTMiT przeprowadzono przegląd innych opracowań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji w rozważanym wskazaniu. W ramach przeglądu innych analiz ekonomicznych wyróżniono 29 publikacji, z których szczególnie trzy – Davis 2024 [8], Escobar 2025 [35] oraz Miller 2023 [36] warte są szczególnego wyróżnienia. Dwie pierwsze analizy - Davis 2024 [8] oraz Escobar 2025 [35] wykorzystują dane z połączonych badań DAPA-HF oraz DELIVER, obejmując zbliżoną strukturę modelowania, ze zróżnicowaniem uwzględnionych wartości i dopasowań krzywych przeżycia oraz zróżnicowaniem kosztów leczenia (odpowiednich dla kraju i perspektywy). W niniejszym modelowaniu, większość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono publikacji Davis 2024 [8]. Różnice w modelowaniu skuteczności pomiędzy publikacją Davis 2024 [8] a niniejszą analizą obejmują aspekt dodatkowego uwzględnienia śmiertelności w populacji polskiej w opisywanym modelowaniu, jak również nieuwzględnienia jednego typu zdarzeń przemijających, tj. pilnych wizyt z powodu niewydolności serca. Nie zdecydowano się na uwzględnienie tych zdarzeń w porównaniu z publikacją Davis 2024 [8] i Escobar 2025 [35], ze względu na brak istotnie statystycznych różnic w częstotliwościach zdarzeń modelowanych dla obu uwzględnionych ramion (DAPA+SoC vs. SoC). Dodatkowym argumentem potwierdzającym prawidłowość przyjętego podejścia była ocena modelowania dla dapagliflozyny (badania DELIVER) przez brytyjską agencję NICE [33], w której podniesiono brak wystarczających dowodów na potwierdzenie wpływu dapagliflozyny na zmniejszenie częstotliwości występowania pilnych wizyt związanych z niewydolnością serca.

Ponadto, w niniejszym modelowaniu odstąpiono od modelowania opartego całkowicie na modelu parametrycznym Weibulla dotyczącym śmiertelności z przyczyn ogólnych, uwzględniając jedynie część predyktorów śmierci ACM jako korekty do przeżywalności ogólnej dla populacji polskiej.

Różnice w modelowaniu śmiertelności pomiędzy publikacją Davis 2024 [8] a niniejszym modelowaniem mogą być dodatkowo związane z korektą śmiertelności o dane dla populacji brytyjskiej uwzględnione w opisanej w literaturze analizie kosztów-efektywności.

W publikacji Miller 2023 [36] przedstawiono natomiast porównanie terapii standardowej z różnymi możliwymi schematami czasu włączenia dapagliflozyny do terapii standardowej, jak również porównania strategii z natychmiastową inicjacją dapagliflozyny vs. opóźnioną o 12 miesięcy, co odpowiada uwzględnieniu w niniejszej analizie scenariusza z opóźnionym włączeniem terapii DAPA (z wykorzystaniem aktualnie refundowanej dapagliflozyny). Zarówno w publikacji Miller 2023 [36], jak i rozpatrywanym scenariuszu potwierdzony jest uzysk QALY związany z wcześniejszą inicjacją terapii. Autorzy publikacji Miller 2023 [36] wskazują, że natychmiastowa inicjacja dapagliflozyny w ramach terapii SoC powinna być standardem postępowania, a taki schemat stanowi technologię kosztowo-efektywną w odniesieniu do wskazywanego w publikacji progu opłacalności dla Wielkiej Brytanii. W scenariuszu niniejszej analizy technologia wnioskowana (Diaflix®) wskazuje jeszcze lepsze wyniki opłacalności, stanowiąc technologię dominującą nad aktualnie rozpatrywanym schematem opóźnionej inicjacji terapii z wykorzystaniem refundowanej dapagliflozyny. Należy podkreślić, że czas opóźnienia terapii (12 miesięcy) oraz założenie o objęciu późniejszą inicjacją wszystkich pacjentów stanowią uproszczenie, pozwalają jednak na uwidocznienie kierunku zmian opłacalności jakie niesie za sobą wcześniejsza inicjacja terapii technologią wnioskowaną w odniesieniu do aktualnej sytuacji refundacyjnej.

10. Wnioski

W niniejszej analizie dokonano oceny opłacalności terapii lekiem Diaflic® (*dapagliflozyna*) stosowanym w skojarzeniu z terapią standardową porównaniu z kontynuacją terapii standardowej u dorosłych chorych z objawową niewydolnością serca. Populacja z niniejszego raportu odnosi się do rozszerzenia wskazań dla *dapagliflozyny* polegającej na objęciu refundacją populacji obecnie nier refundowanej, zdefiniowanej jako dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca, przy czym wnioskując o możliwości leczenia *dapagliflozyną* w terapii skojarzonej z terapią standardową od początku leczenia, równoległe z pozostałymi lekami, jako element kompleksowej terapii niewydolności serca, której celem jest poprawa rokowania i zmniejszenie ryzyka hospitalizacji.

W celu określenia opłacalności stosowania wnioskowanej technologii wykorzystano technologię analityczną użyteczności-kosztów (CUA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Dowody skuteczności wsparte zostały dowodami z Analizy klinicznej. W celu wyznaczenia kosztów oraz użyteczności stworzono *de novo* model Markowa, w którym uwzględniono występowania zdarzeń przejściowych. Dane wykorzystane do modelowania oparto zarówno na danych przedstawionych w Analizie klinicznej, jak i dodatkowych danych z głównych badań dla DAPA-HF i DELIVER zaczerpniętych z literatury [8].

Niniejsza analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, w horyzoncie dożywotnym. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii otrzymano od Zleceniodawcy. Natomiast koszty oparte zostały o dane literaturowe oraz aktualne zarządzenia, dane refundacyjne i dane z Obwieszczenia NFZ.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że lek Diaflic® (*dapagliflozyna*) stosowany w skojarzeniu z terapią standardową stanowi technologię kosztowo-efektywną w porównaniu z kontynuacją terapii standardowej w analizowanej populacji, biorąc pod uwagę aktualny próg opłacalności.

Refundacja w analizowanym obszarze rozszerzenia wskazań pozwoli chorym na szybszy dostęp do skutecznej terapii, wpływając na polepszenie ich jakości życia i zmniejszając potencjalnie koszty leczenia bardziej zaawansowanych stadiów niewydolności serca w perspektywie płatnika publicznego.

11. Zgodność analizy ekonomicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

Element / definicja	Podstawa	Komentarz (rozdział analizy)
Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	§ 5. ust. 1 pkt 1	6.1
Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	§ 5. ust. 1 pkt 2	6.2,6.3,6.4
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	§ 5. ust. 1 pkt 3	12.1
w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	§ 5. ust. 1 pkt 3	12.1
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: + oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii + oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	§ 5. ust. 2 pkt 1 lit. a; § 5. ust. 2 pkt 1 lit. b	6.1
Oszacowanie kosztu uzyskania		
dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	§ 5. ust. 2 pkt 2	6.1
dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	§ 5. ust. 2 pkt 3	n/d
Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	§ 5. ust. 2 pkt 4	6.1
Zestawienia tabelaryczne wartości, których dokonano następujących oszacowań: + Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, + Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią oraz przeprowadzonych kalkulacji	§ 5. ust. 2 pkt 5	6.1
Wyszczególnienie założeń, których dokonano oszacowań wymienionych powyżej oraz przeprowadzonych kalkulacji	§ 5. ust. 2 pkt 6	4.7
Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	§ 5. ust. 3	n/d – typ analizy CUA
Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	§ 5. ust. 4	n/d – typ analizy CUA
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i	§ 5. ust. 5	n/d

kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach: 1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna zawiera:		
oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii	§ 5. ust. 6 pkt 1	n/d
oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskiwanych 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, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych	§ 5. ust. 6 pkt 2	n/d
kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2	§ 5. ust. 6 pkt 3	n/d
Dokument elektroniczny umożliwiający:		
powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa powyżej	§ 5. ust. 2 pkt 7	zawiera
przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	§ 5. ust. 2 pkt 7	zawiera
Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	§ 5. ust. 8	12.2
Analiza wrażliwości zawiera:		
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań: + Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, + Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	§ 5. ust. 9 pkt 1	5.1,5.2,5.3
uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	§ 5. ust. 9 pkt 2	5.1,5.2,5.3
Oszacowania: + Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, + Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią + uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	§ 5. ust. 9 pkt 3	6.2,6.3,6.4
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	§ 5. ust. 10	6
z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	§ 5. ust. 10	6
Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	§ 5. ust. 11	3.2
Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	§ 5. ust. 7	3.3

12. Załączniki

12.1 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

12.1.1 Cel

Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury w zakresie analiz ekonomicznych było zidentyfikowanie technik analitycznych stosowanych w ocenie rozpatrywanego problemu decyzyjnego oraz porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami uzyskanymi w badaniach opublikowanych przez innych autorów. Przegląd umożliwił ocenę spójności zastosowanego podejścia z aktualnymi standardami metodologicznymi oraz uzyskanych rezultatów na tle dostępnych danych literaturowych.

12.1.2 Metodologia

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia [3], przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych.

Został on przeprowadzony, spełniając wymogi formalne, wymogi opisane w Wytycznych AOTMiT [4] oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [34]. Dokumentacja przeglądu została wykonana zgodnie z wytycznymi PRISMA [37].

12.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Kryteria włączenia i wykluczenia zostały określone PICOCS.

Tabela 37. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego

Kategoria	Kryteria	
	Włączenia	Wykluczenia
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z objawową niewydolnością serca	Inna niż określona w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	Dapagliflozyna (DAPA) w skojarzeniu z terapią standardową (SoC)*	Inna niż określona w kryteriach włączenia.
Komparator (C)	SoC (terapia standardowa)*	Nie dotyczy.
Wyniki – punkty końcowe (O)	Bez ograniczeń.	Wyniki, które nie dotyczą analiz ekonomicznych
Rodzaj włączonych badań (S)	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (kosztów efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów).	Inny niż określony w kryteriach włączenia.
Zakres czasowy publikacji	Bez ograniczeń.	Nie dotyczy.
Język publikacji	Język angielski lub polski.	Inny niż określony w kryteriach włączenia.
Dostępność tekstu publikacji	Pełen tekst dostępny online.	Streszczenia/Abstrakty/Publikacje niepełno tekstowe.

*Terapia standardowa oparta na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów dla chorych z frakcją wyrzutową z LVEF≤40%) oraz terapia oparta na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF>40%)

12.1.4 Wyszukiwanie literatury

Wyszukiwanie systematyczne zostało przeprowadzone w bazie informacji medycznych PubMed oraz Cochrane Library, dnia 16.10.2025 r.

Strategia wyszukiwania została opracowana przy wykorzystaniu odpowiednich słów kluczowych związanych z analizami ekonomicznymi oraz określających jednostkę chorobową i interwencję, dostosowanych do specyfiki poszczególnych baz medycznych.

Wstępna strategia wyszukiwania została przetestowana i zoptymalizowana pod kątem maksymalnej czułości i specyficzności, a ostateczne kwerendy zostały zatwierdzone przez zespół badawczy.

Uwzględniono publikacje pełnotekstowe, dostępne online, napisane w języku angielskim lub polskim.

12.1.5 Selekcja badań

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania w bazach medycznych uzyskano łącznie 326 wyników. Etap selekcji badań przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania RAYYAN [38].

Zidentyfikowano 71 zduplikowanych rekordów (identyfikacja DOI oraz znormalizowanego tytułu publikacji). Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch analityków (MK, MK). Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 68 publikacji. Współczynnik zgodności między analitykami wynosił 100% na etapie włączenia badań tytułów i streszczeń.

Wyniki zostały zapisane w bazie programu EndNote (Claritive).

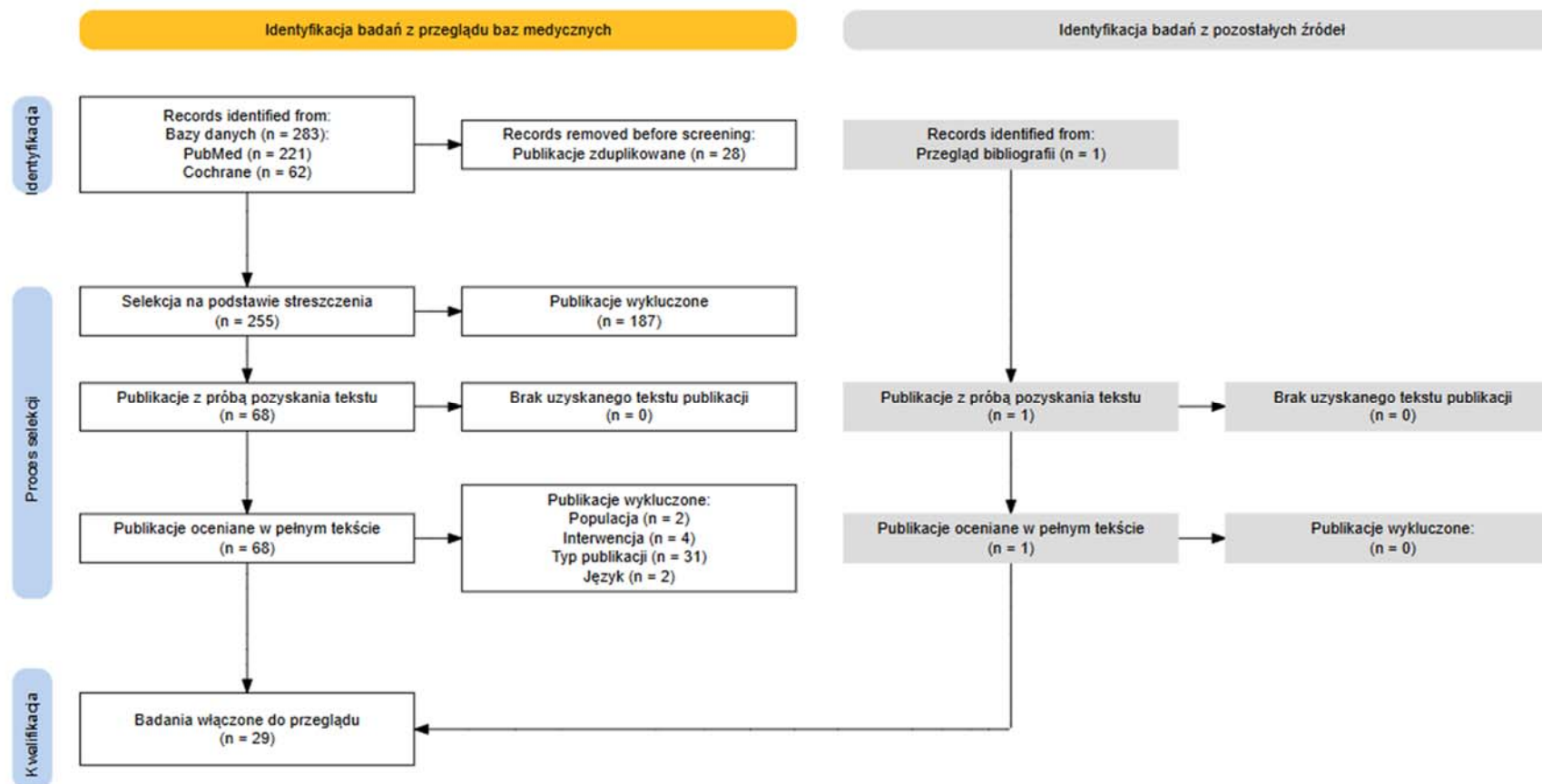
Poniżej załączono diagram PRISMA, na którym przedstawiono proces identyfikacji i selekcji badań będących analizami ekonomicznymi. Na etapie przeglądu tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów wskazano liczbę wykluczonych publikacji wraz z uzasadnieniem decyzji o ich odrzuceniu w przypadku analizowania publikacji w pełnym tekście. Etapy selekcji zostały przeprowadzone zgodnie z ustalonymi kryteriami włączenia i wyłączenia, by umożliwić przejrzystą ocenę wiarygodności procesu przeszukiwania literatury.

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed analiz ekonomicznych dla objawowej przewlekłej niewydolności serca

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	"heart failure"[mh] OR "heart failure" OR "cardiac failure"	311 170
#2	Diaflox [tw] OR Forxiga [tw] OR Farxiga [tw] OR Dapagliflozin [tw] OR Dapagliflozina [tw] OR "dapagliflozin propanediol" [tw]	3 985
#3	"Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors" [mh]	8 644
#4	#2 OR #3	10 862
#5	"Costs and Cost Analyses" [mh] OR "Costs and Cost Analyses" [mh] OR "Cost-Effectiveness Analysis" [mh] OR "economic review" [tiab] OR "economic evaluation" [tiab] OR econom* [tiab] OR pharmacoeconom* [tiab] OR cost* [tiab] OR "cost effectiveness"[tiab] OR "cost-effectiveness"[tiab] OR CEA [tiab] OR "cost utility" [tiab] OR "cost-utility" [tiab] OR CUA [tiab] OR CEA [tiab] OR "cost minimization" [tiab] OR "cost-minimization" [tiab] OR CMA [tiab] OR "budget impact" [tiab] OR BIA [tiab] OR BIM [tiab] OR Markov [tiab] OR "Decision tree"[tiab]	1 571 421
#6	#1 and #2 and #3	221

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library analiz ekonomicznych objawowej przewlekłej niewydolności serca

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Heart failure] explode all trees OR ("hear failure"):ti,ab,kw OR ("cardiac failure"):ti,ab,kw	40 604
#2	(Diaflox):ti,ab,kw OR (Forxiga):ti,ab,kw OR (Farxiga):ti,ab,kw OR (Dapagliflozin):ti,ab,kw OR (Dapagliflozina):ti,ab,kw OR ("dapagliflozin propanediol"):ti,ab,kw	2 591
#3	MeSH descriptor: [Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors] explode all trees	1 228
#4	#2 OR #3	3 447
#5	MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] [mh] explode all trees OR ("economic review"):ti,ab,kw OR ("economic evaluation"):ti,ab,kw OR (econom*):ti,ab,kw OR (pharmacoeconom*):ti,ab,kw OR (cost*):ti,ab,kw OR ("cost effectiveness"):ti,ab,kw OR ("cost-effectiveness"):ti,ab,kw OR (CEA):ti,ab,kw OR ("cost utility"):ti,ab,kw OR ("cost-utility"):ti,ab,kw OR (CUA):ti,ab,kw OR (CEA):ti,ab,kw OR ("cost minimization"):ti,ab,kw OR ("cost-minimization"):ti,ab,kw OR (CMA):ti,ab,kw OR "budget impact":ti,ab,kw OR (BIA):ti,ab,kw OR (BIM):ti,ab,kw OR (Markov):ti,ab,kw OR ("Decision tree"):ti,ab,kw	128 818
#6	#1 AND #4 and #5	62



Rysunek 8. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla Diafrix® (*dapagliflozyna*) w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca

12.1.6 Włączony materiał dowodowy

W ramach przeglądu systematycznego włączono 29 publikacji spełniających kryteria włączenia. Szczegółowy opis włączonych publikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Włączony materiał dowodowy

Nr	Publikacja	Metodyka	QALY	Koszty	ΔQALY	ΔKoszty	ICUR	Wnioski
1	Abdelhamid 2022 [39]	Kraj: Katar Perspektywa: płatnik publiczny Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: - Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF Próg opłacalności: 50 000 USD/QALY (191 940 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 4,57 SoC: 4,20	DAPA+SoC: 47 901 EGP (3 663 PLN) SoC: 34 377 EGP (2 629 PLN)	0,371	13 524 EGP (1 034 PLN)	36 449 EGP/QALY (2 788 PLN/QALY)	Dapagliflozyna okazała się wysoce opłacalnym i oszczędnym kosztowo lekiem w porównaniu odpowiednio ze standardową terapią (SoC) oraz sakubitrilem/walsartanem w leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) z perspektywy egipskiego systemu ochrony zdrowia. Wartość ICER była poniżej progu opłacalności
2	Abushanab 2024 [40]	Kraj: Katar Perspektywa: płatnik publiczny Populacja: chorzy z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) bez współwystępującej cukrzycy typu 2 Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CUA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 3% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF Próg opłacalności: 150 000 USD/QALY (545 820 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 8,496 SoC: 7,865	DAPA+SoC: 43 184 QAR (43 016 PLN) SoC: 42 413 QAR (42 248 PLN)	0,6	771 QAR (768 PLN)	5 212 QAR/QALY (5 192 PLN/QALY)	Dapagliflozyna jako terapia dodana do leczenia SoC jest opcją kosztowo-efektywną
3	Bhatt 2024 [41]	Kraj: USA Perspektywa: płatnik publiczny Populacja: HF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA	DAPA+SoC: 6,57 SoC: 6,04	DAPA+SoC: 154 512 USD (562 238 PLN) SoC: 109 003 USD (396 640 PLN)	0,53	45 509 USD (165 598 PLN)	ICUR 85 554 USD/QALY 311 314 PLN/QALY ICUR 101 424	Dodanie dapagliflozyny do standardowej terapii u pacjentów z niewydolnością serca, niezależnie od frakcji wyrzutowej, było co najmniej umiarkowanie opłacalne przy

		Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 3% Źródło dotyczących skuteczności: DELIVER i DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DELIVER i DAPA-HF Próg opłacalności: 50 000 USD/QALY (181 940 PLN/QALY) i 150 000 USD/QALY (545 820 PLN/QALY)					USD/QALY (369 060 PLN/QALY)	pełnej cenie według listy Medicare i potencjalnie bardziej opłacalne przy uwzględnieniu rabatów, obniżek cen lub negocjacji cenowych.
4	Booth 2023 [42]	Kraj: Wielka Brytania, Niemcy, Hiszpania Perspektywa: płatnik Populacja: HFpEF, HFmrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 3,5% Źródło dotyczących skuteczności: DELIVER Źródło dotyczących użyteczności: IPD EQ-5D-5L z badania DELIVER Próg opłacalności: 20 000 GBP/QALY (97 694 PLN/QALY) dla Wielkiej Brytanii. Niemcy i Hiszpania nie mają oficjalnego progu opłacalności. Przeliczenie proporcjonalnie do PKB Wielkiej Brytanii dałoby 25 000 GBP/QALY dla Niemiec i 15 000 dla Hiszpani GBP/QALY (odpowiednio 122 118 PLN i 73 271 PLN)	Wielka Brytania DAPA+SoC: 4,865 SoC: 4,863 Niemcy DAPA+SoC: 5,823 SoC: 5,554 Hiszpania DAPA+SoC: 5,448 SoC: 5,188	Wielka Brytania DAPA+SoC: 12 062 GBP (58 919 PLN) SoC: 10 267 GBP (50 151 PLN) Niemcy DAPA+SoC: 14 496 EUR (61 702 PLN) SoC: 11 938 EUR (50 814 PLN) Hiszpania DAPA+SoC: 12 116 EUR (51 572 PLN) SoC: 10 725 EUR (45 651 PLN)	Wielka Brytania 0,23 Niemcy 0,27 Hiszpania 0,26	Wielka Brytania 1 795 GBP (8 768 PLN) Niemcy 2 558 EUR (10 888 PLN) Hiszpania 1 391 EUR (10 888 PLN)	Wielka Brytania ICUR 7 761 GBP/QALY (37 911 PLN/QALY) Niemcy ICUR 9 540 EUR/QALY (40 607 PLN/QALY) Hiszpania ICUR 5 343 (EUR/QALY) 22 742 PLN/QALY	Dapagliflozyna, dodana do standardowej terapii, z dużym prawdopodobieństwem jest terapią kosztowo-efektywną w leczeniu niewydolności serca z nieznaną lub obniżoną lub zachowaną frakcją wyrzutową w kilku krajach europejskich.
5	CADTH 2021 [43]	Kraj: Kanada Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare system) Populacja: HFpEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CUA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 1,5% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF Próg opłacalności: 50 000 USD/QALY (181 940 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 5,151 SoC: 4,559	DAPA+SoC: 44 594 USD (162 269 PLN) SoC: 38 031 USD (138 387 PLN)	0,592	6 562 USD (23 878 PLN)	ICUR 11 092 USD/QALY 40 362 PLN/QALY Scenariusz 1. NYHA class II, ICUR 8 760 (31 876 PLN) Scenariusz 2. NYHA class III lub IV, DAPA+ST zdominowana	U pacjentów w klasie II wg NYHA współczynnik kosztów-efektywności (ICER) dla dapagliflozyny dodanej do leczenia standardowego (DAPA+SoC) w porównaniu z samym leczeniem standardowym (SoC) wynosi 8 760 USD za QALY. U pacjentów w klasie III lub IV DAPA+ST jest strategią zdominowaną przez SoC – wiąże się z wyższymi kosztami i mniejszą liczbą QALY.

6	CADTH 2022 [44]	Kraj: Kanada Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare system) Populacja: HFrE, HFpEF Porównanie: HFrEF: DAPA+SOC vs SOC EMPA+SOC vs SOC: HFpEF: EMPA+SOC vs SOC: Typ analizy: CUA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: Źródło dotyczących skuteczności: dla EMPA+SOC (HFrEF) EMPEROR-Reduced and EMPEROR-Preserved (HFpEF) a dla DAPA+SOC w populacji HFrEF pochodzący z pośredniego porównania (ITC) dostarczonego przez wnioskodawcę Źródło: EMPEROR-Reduced and EMPEROR-Preserved Próg opłacalności: 50 000 USD/QALY (181 940 PLN/QALY)	b/d	HFrE DAPA+SoC: 2 778 USD (10 109 PLN) rocznie EMPA+SoC: 2 791 USD (10 156 PLN) rocznie SoC: 1 781 USD (6 481 PLN) HFpEF: EMPA+SoC: 1 270 USD (4 621 PLN) SoC: 259 USD (942 PLN)	HFrE - NYHA II EMPA+SOC vs DAPA+SOC: -15 EMPA+SoC vs SOC: 0,11 HFrE - NYHA III/ IV: EMPA+SOC vs DAPA+SOC: -0,15 EMPA+SoC vs SOC: 0,40 HFpEF NYHA II EMPA+SoC vs SOC: 0,22 HFpEF NYHA III/IV EMPA+SoC vs SOC: -0,23	HFrE - NYHA II EMPA+SOC vs DAPA+SOC: -1661 USD (-6044 PLN) rocznie EMPA+SoC vs SOC: 539 USD (1 961 PLN) rocznie HFrE - NYHA III/ IV: EMPA+SOC vs DAPA+SOC: -2018 USD (7 343 PLN) rocznie EMPA+SoC vs SOC: 3568 USD (12 983 PLN) rocznie HFpEF NYHA II EMPA+SoC vs SOC: 3 094 USD (11 258 PLN) rocznie HFpEF NYHA III/IV EMPA+SoC vs SOC: 540 USD (1 965 PLN) rocznie	HFrEF – NYHA II EMPA+SOC vs DAPA+SOC: Próg WTP, powyżej którego EMPA+SOC nieoptymalna- 11 081 USD/QALY (40 322 PLN/QALY) EMPA+SOC vs SOC: ICUR = 5 009 USD/QALY (18 227 PLN) HFrEF – NYHA III/IV EMPA+SOC vs DAPA+SOC: Próg WTP, powyżej którego EMPA+SOC nieoptymalna- 13 206 USD/QALY (48 054 PLN/QALY) EMPA+SOC vs SOC: ICUR = 8 883 USD/QALY HFpEF NYHA II EMPA+SOC vs SOC: ICUR = 13 857 USD/QALY (50 423 PLN) NYHA III i IV EMPA+SOC vs SOC: ICUR zdominowana (wyższy koszt, niższy QALY)	U pacjentów z HFrEF empagliflozyna dodana do leczenia standardowego jest kosztowo-efektywna względem samego leczenia standardowego zarówno w klasie II, jak i w klasach III–IV NYHA, ale nie stanowi strategii preferowanej wobec dapagliflozyny przy typowych progach opłacalności. U pacjentów z HFpEF w klasie II NYHA empagliflozyna jest opłacalna względem leczenia standardowego, natomiast w klasach III–IV NYHA jest strategią zdominowaną, czyli droższą i mniej skuteczną od samego leczenia standardowego.
---	-----------------	--	-----	---	--	--	---	---

7	Davis 2024 [8]	Kraj: Wielka Brytania Perspektywa: płatnik publiczny (payer) Populacja: HF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 3,5% Źródło dotyczących skuteczności: DELIVER i DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DELIVER i DAPA-HF Próg opłacalności: 20 000 GBP/QALY (97 694 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 5,184 SoC: 4,882	DAPA+SoC: 14 753 GBP (72 064 PLN) SoC: 12 805 GBP (62 549 PLN)	0,301	1 948 GBP (9 515 PLN)	ICUR 6 470 GBP/QALY (31 604 PLN/QALY)	Dapagliflozyna stosowana w skojarzeniu ze standardową terapią, w porównaniu ze standardową terapią, dała wyniki znacznie poniżej progu opłacalności (WTP) w Wielkiej Brytanii w zróżnicowanej populacji pacjentów z niewydolnością serca, obejmującej pełne spektrum frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i stanowi interwencję kosztowo-efektywną.
8	Escobar 2025 [35]	Kraj: Hiszpania Perspektywa: płatnik publiczny Populacja: HF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CUA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 3% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF i DELIVER Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF i DELIVER Próg opłacalności: 25 000 EUR/QALY (90 970 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 5,26 SoC: 4,95	DAPA+SoC: 21 019 USD (76 484 PLN) SoC: 19 578 USD (71 240 PLN)	0,31	1 441 USD (5 244 PLN)	ICUR 4 611 USD/QALY 16 779 PLN/QALY	Analiza wykazała, że dapagliflozyna jako terapia uzupełniająca standard opieki (SoC) jest kosztowo-efektywną opcją w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca w Hiszpanii, przy progu opłacalności 25 000 EURO/QALY
9	Gil-Rojas 2022 [45]	Kraj: Kolumbia Perspektywa: płatnik publiczny Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: 5% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF Próg opłacalności: 3x PKB (brak wartości)	DAPA+SoC: 2,689 SoC: 2,544	DAPA+SoC: 4 611 USD (16 779 PLN) SoC: 3 808 USD (13 858 PLN)	0,135	803 USD (2922 PLN)	ICUR 5 946 USD/QALY 21 636 PLN/QALY	Z perspektywy przeprowadzonej analizy dodanie dapagliflozyny do standardowego leczenia stanowi kosztowo-efektywnie rozwiązanie u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową w Kolumbii.
10	Isaza 2021 [46]	Kraj: Stany Zjednoczone Perspektywa: płatnik publiczny	DAPA+SoC: 5,36	DAPA+SoC: 193 400 USD	0,63	42 800 USD (155 740 PLN)	ICUR 68 300 USD/QALY	Wnioski i znaczenie: W niniejszym badaniu wykazano,

		Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywni Dyskontowanie: 3% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF Próg opłacalności: 100 000 USD/QALY (363 880 PLN/QALY)	SoC: 4,73	(703 744 PLN) SoC: 150 600 USD (548 003 PLN)			248 530 PLN/QALY	że dodanie dapagliflozyny do terapii standardowej poprawia długoterminowe wyniki kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową oraz jest kosztowo-efektywne przy obecnych cenach obowiązujących w USA. Wdrożenie szerzej dostępnych strategii zwiększających zastosowanie dapagliflozyny może dodatkowo przyczynić się do poprawy długoterminowych wyników leczenia w tej grupie pacjentów.
11	Jiang 2021 [47]	Kraj: Chiny Perspektywa: płatnik publiczny Populacja: HFrEF Porównanie: EMPA+SoC vs. SoC / DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: 10 lat Dyskontowanie: 5% Źródło dotyczących skuteczności: EMPEROR-Reduced oraz DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: EMPEROR-Reduced oraz DAPA-HF Próg opłacalności: 11 008 USD/QALY (40 056 PLN/QALY)	EMPA+SoC: 3,66 SoC: 3,53	EMPA+SoC: 5 022 USD (18 274 PLN) SoC: 4 119 USD (14 988 PLN)	0,13	903 USD (3 286 PLN)	ICUR 6 947 USD/QALY 25 278 PLN/QALY	W porównaniu ze standardowym leczeniem — z empagliflozyną lub bez — dodanie dapagliflozyny do standardowej terapii HFrEF w Chinach było wysoce opłacalne (poniżej obowiązującego progu opłacalności)
			DAPA+SoC: 3,87 SoC: 3,64	DAPA+SoC: 4 871 USD (17 723 PLN) SoC: 3 596 USD (13 086 PLN)	0,23	1 274 USD (4 637 PLN)	ICUR 5 541 USD/QALY 20 163 PLN/QALY	
12	Kim 2024 [48]	Kraj: Korea Południowa Perspektywa: płatnik publiczny Populacja: HFpEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CUA Model: Markowa Horyzont: Dożywni Dyskontowanie: 4,5% Źródło dotyczących skuteczności: DELIVER i DAPA-HF	LVE≤ 40% DAPA+SoC: 6,63 SoC: 6,06 LVEF > 40% DAPA+SoC: 8,34 SoC: 8,03	LVE≤ 40% DAPA+SoC: 20 142 USD (73 293 PLN) SoC: 18 276 USD (66 503 PLN) LVEF > 40% DAPA+SoC: 21 134 USD (76 902 PLN)	LVE≤ 40% 0,57 LVEF > 40% 0,32 HF(Overall) 0,47	LVEF≤ 40% 1 866 USD (6 790 PLN) LVEF > 40% 2 653 USD (9 654 PLN)	LVEF ≤ 40% ICUR 3 279 USD/QALY 11 932 PLN/QALY LVEF > 40% ICUR 8 383 USD/QALY 30 504 PLN/QALY	Zaobserwowano rozbieżności w zakresie kwalifikowalności pacjentów do leczenia dapagliflozyną pomiędzy danymi rzeczywistymi a wynikami badań klinicznych. Dodanie dapagliflozyny do terapii niewydolności serca okazało się wysoce opłacalne kosztowo-efektywnie w całym spektrum frakcji wyrzutowej (LVEF)

		Źródło dotyczących skuteczności: DELIVER i DAPA-HF Próg opłacalności: 18 182 USD/QALY (66 161 PLN/QALY)	HF DAPA+SoC: 7,27 SoC: 6,80	SoC: 18 481 USD (67 249 PLN) HF DAPA+SoC: 20 514 USD (74 646 PLN) SoC: 18 353 USD (66 783 PLN)				
13	Kongmalai 2025 [49]	Kraj: Tajlandia Perspektywa: społeczna Populacja: T2D-HF Porównanie: DAPA+SOC CANa+SOC EMPA+SOC SGLT-2+SOC Typ analizy: CUA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 3% Źródło dotyczących skuteczności: przegląd systematyczny i metaanaliza Źródło dotyczących użyteczności: tajski zestaw wartości dla kwestionariusza EQ-5D-5L Próg opłacalności: 4 564 USD/QALY (16 607 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 4,27 SoC: 3,73	DAPA+SoC: 9 628 USD (35 034 PLN) SoC: 6 082 USD (22 131 PLN)	0,54	3 547 USD (12 903 PLN)	ICUR 6 430 USD/QALY (23 397 PLN/QALY)	Dodanie SGLT2i do standardowego leczenia zmniejszyło częstość hospitalizacji z powodu HF i śmiertelność oraz poprawiło QALY u pacjentów z T2D-HF. Niemniej, przy obowiązującym w Tajlandii progu opłacalności, terapia ta nie jest kosztowo-efektywna.
			EMPA+SoC: 3,79 SoC: 3,73	EMPA+SoC: 8 776 USD (31 934 PLN) SoC: 6 082 USD (22 131 PLN)	0,06	2 694 USD (9 803 PLN)	ICUR 48 952 USD/QALY (178 127 PLN/QALY)	
			CANa+SoC: 4,95 SoC: 3,74	EMPA+SoC: 11 682 USD (42 508 PLN) SoC: 6 082 USD (22 131 PLN)	1,22	5 600 USD (20 377 PLN)	ICUR 4 632 USD/QALY (16 855 PLN/QALY)	
			SGLT+SoC: 4,14 SoC: 3,75	EMPA+SoC: 9 559 USD (34 783 PLN) SoC: 6 082 USD (22 131 PLN)	0,41	3 477 USD (12 652 PLN)	ICUR 8 480 USD/QALY (30 857 PLN/QALY)	
13	Krittayaphong i Permsuwan 2021 [50]	Kraj: Tajlandia Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare system) Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CUA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 3%	DAPA+SoC: 6,92 SoC: 6,33	DAPA+SoC: 54 405 THB (6 066 PLN) SoC: 17 422 THB (1 945 PLN)	0,6	36 963 THB (4 121 PLN)	ICUR 62 090 THB/QALY 6 923 PLN/QALY	Dapagliflozyna stanowi opłacalne kosztowo-efektywnie leczenie uzupełniające dla pacjentów z HFrEF przy progu opłacalności wynoszącym 160 000 THB/QALY

		Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: ze względu na brak dotyczących użyteczności u tajskich pacjentów z niewydolnością serca, w niniejszej analizie zastosowano wartości użyteczności z opublikowanych badań dotyczących HF, m.in. Adena 2019, King 2016 Próg opłacalności: 160 000 THB/QALY (17 840 PLN/QALY)						
14	Liao 2021 [51]	Kraj: Korea Południowa Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare systems) Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 5% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: Sullivan 2016 Próg opłacalności: 25 000USD/QALY i 75 000 USD/QALY (odpowiednio 90 970 PLN/QALY i 272 910 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 9,56 SoC: 8,74	DAPA+SoC: 17 577 USD (63 959 PLN) SoC: 13 277 USD (48 312 PLN)	0,81	4 300 USD (15 647 PLN)	ICUR 5 277 USD/QALY 19 202 PLN/QALY	Dodanie dapagliflozyny do standardowego leczenia jest kosztowo-efektywna w terapii HFrEF w systemach ochrony zdrowia regionu Azji i Pacyfiku, co wspiera stosowanie dapagliflozyny w leczeniu HFrEF w tym regionie.
		Kraj: Australia Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare systems) Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 5% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: Sullivan 2016 Próg opłacalności: 25 000 USD/QALY i 75 000 USD/QALY (odpowiednio 90 970 PLN/QALY i 272 910 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 9,85 SoC: 9,01	DAPA+SoC: 59 126 USD (215 148 PLN) SoC: 50 745 USD (184 651 PLN)	0,84	8 381 USD (30 479 PLN)	ICUR 9 980 USD/QALY 36 315 PLN/QALY	
		Kraj: Chiny (Tajwan) Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare systems)	DAPA+SoC: 11,03	DAPA+SoC: 87 805 USD (319 505 PLN)	0,94	11 304 USD (41 133 PLN)	ICUR 12 305 USD/QALY 44 775 PLN/QALY	

	Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 5% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: Sullivan 2016 Próg opłacalności: 25 000 USD/QALY i 75 000 USD/QALY (odpowiednio 90 970 PLN / QALY i 272 910 PLN/QALY)	SoC: 10,09	SoC: 76 501 USD (278 372 PLN)				
	Kraj: Japonia Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare systems) Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 5% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: Sullivan 2016 [52], Próg opłacalności: 25 000USD/QALY i 75 000 USD/QALY (odpowiednio 90 970 PLN/QALY i 272 910 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 9,56 SoC: 8,74	DAPA+SoC: 49 064 USD (178 534 PLN) SoC: 35 453 USD (129 006 PLN)	0,81	13 611 USD (49 528 PLN)	ICUR 16 705 USD/QALY 60 786 PLN/QALY	
	Kraj: Singapur Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare systems) Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 5% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: Sullivan 2016 Próg opłacalności: 25 000USD/QALY i 75 000 USD/QALY (odpowiednio 90 970 PLN/QALY i 272 910 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 10,29 SoC: 9,42	DAPA+SoC: 160 525 USD (584 118 PLN) SoC: 140 153 USD (509 989 PLN)	0,88	20 372 USD (74 130 PLN)	ICUR 23 227 USD/QALY 84 518 PLN/QALY	

15	Lin 2025 [53]	Kraj: region Azji i Pacyfiku Perspektywa: płatnik publiczny Populacja: HFREF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: lifetime Dyskontowanie: 3% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: Sullivan 2016 Próg opłacalności: 25 000 USD/ QALY (90 970 PLN/QALY lub 75 000 USD/QALY (272 910 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 11,03 SoC: 10,09	DAPA+SoC: 87 805 USD (319 505 PLN) SoC: 76 501 USD (278 372 PLN)	0,94	11 304USD (41 133 PLN)	ICUR 12 305 USD/QALY 44 775 PLN/QALY	Dodanie dapagliflozyny do standardowej terapii jest kosztowo-efektywne w leczeniu pacjentów z HFREF w systemach opieki zdrowotnej regionu Azji i Pacyfiku, co uzasadnia racjonalne stosowanie dapagliflozyny w tym wskazaniu.
16	Lu 2023b	Kraj: Chiny Perspektywa: płatnik publiczny (national insurance) Populacja: HFpEF HFmrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: lifetime Dyskontowanie: 5% Źródło dotyczących skuteczności: DELIVER Źródło dotyczących użyteczności: Xuan 2017 Próg opłacalności: 38 256 GBP/QALY (186 869 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 6,46 SoC: 6,32	DAPA+SoC: 9 806 USD (47 907 PLN) SoC: 8 257 USD (40 331 PLN)	0,15	1 551 USD (7 576 PLN)	ICUR 10 616 USD/QALY 51 855 PLN/QALY	Terapia skojarzona z dapagliflozyną jest kosztowo-efektywna w leczeniu pacjentów z HFpEF lub HFmrEF z perspektywy chińskiego systemu ubezpieczeń zdrowotnych.
17	Lu 2023a [54]	Kraj: Chiny Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare system) Populacja: HFpEF HFmrEF Porównanie: DAPA+SOC EMPA+SOC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: 20 lat Dyskontowanie: 5% Źródło dotyczących skuteczności: EMPEROR-Preserved i DELIVER	DAPA+SoC: 7,43 SoC: 7,09	DAPA+SoC: 8 153 USD (39 825 PLN) SoC: 6 151 USD (30 046 PLN)	0,34	2002 USD (9 779 PLN)	ICUR 5 908 USD/QALY 28 858 PLN/QALY	W chińskim systemie ochrony zdrowia interwencje z użyciem empagliflozyny lub dapagliflozyny w HFpEF były bardziej opłacalne kosztowo-efektywnie niż terapie standardowe.

		Źródło dotyczących użyteczności: Hong 2018 (badanie EQ-5D-5L w HF w Korei). Próg opłacalności: 12 032 USD/QALY (58 773 PLN/QALY)						
18	McEwan 2020 [55]	Kraj: Wielka Brytania Perspektywa: płatnik publiczny Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SOC vs SOC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 3,5% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF Próg opłacalności: 20 000 GBP/QALY (97 694 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 4,61 SoC: 4,13	DAPA+SoC: 16 408 GBP (80 148 PLN) SoC: 13 628 GBP (66 659 PLN)	0,48	2 780 GBP (13 579 PLN)	ICUR 5822 GBP/QALY 28 439 PLN/QALY	Dapagliflozyna stanowi kosztowo-efektywne leczenie HFrEF w systemach ochrony zdrowia Wielkiej Brytanii, Niemiec i Hiszpanii.
		Kraj: Niemcy Perspektywa: płatnik publiczny Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SOC vs SOC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 3% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF Próg opłacalności: 20 000 EUR/ QALY (85 130 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 4,72 SoC: 4,22	DAPA+SoC: 25 328 EUR (107 809 PLN) SoC: 22 647 EUR (96 367 PLN)	0,5	2 681 EUR (11 412 PLN)	ICUR 5379 EUR/QALY 22 896 PLN/QALY	
		Kraj: Hiszpania Perspektywa: płatnik publiczny Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SOC vs SOC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 3% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF Próg opłacalności: 20 000 EUR/QALY (85 130 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 4,72 SoC: 4,22	DAPA+SoC: 24 330 EUR (103 561 PLN) SoC: 19 642 EUR (83 606 PLN)	0,5	4 688 EUR (19 954 PLN)	ICUR 9 406 EUR/QALY 40 037 PLN/QALY	

19	Mendoza 2021 [56]	Kraj: Filipiny Perspektywa: płatnik publiczny (public healthcare provider) Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CUA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 3% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF Próg opłacalności: 10 865 PHP/QALY (39 535 PLN/QALY)	-	-	-	-	ICUR 177 868 PHP/QALY 38 958 PLN/QALY	Dodanie dapagliflozyny do standardowej terapii u pacjentów z HFrEF jest kosztowo-efektywne z perspektywy publicznego płatnika ochrony zdrowia na Filipinach.
20	Miller 2023 [36]	Kraj: Wielka Brytania Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare) Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 3,5% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF Próg opłacalności: 20 000 GBP/QALY (97 694 PLN/QALY)	(po 12 miesiącach) DAPA+SoC: 4,614 SoC: 4,023 (od początku) DAPA+SoC: 4,662 SoC: 4,023	(po 12 miesiącach) DAPA+SoC: 16 660 GBP (81 379 PLN) SoC: 13 224 GBP (64 595 PLN) (od początku) DAPA+SoC: 16 912 GBP (82 610 PLN) SoC: 13 224 GBP (64 595 PLN)	(po 12 miesiącach) 0,591 (od początku) 0,639	(po 12 miesiącach) 3 436 GBP (16 784 PLN) (od początku) 3 688 GBP (18 015 PLN)	(po 12 miesiącach) ICUR 5 821 GBP/QALY (28 431 PLN/QALY) (od początku) ICUR 5 779 GBP/QALY (28 227 PLN/QALY)	Zarówno natychmiastowe, jak i 12-miesięczne opóźnione rozpoczęcie terapii dapagliflozyną jest opłacalne kosztowo-efektywnie. Jednak natychmiastowe wdrożenie przynosi większe korzyści kliniczne — blisko 10% dodatkowego przyrostu QALY w porównaniu z opóźnionym leczeniem — i powinno być uznane za standard postępowania.
		Kraj: Kanada Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare) Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 1,5% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF Próg opłacalności: b/d	(po 12 miesiącach) DAPA+SoC: 5,079 SoC: 4,373 (od początku) DAPA+SoC: 5,138 SoC: 4,373	(po 12 miesiącach) DAPA+SoC: 53 839 USD (195 909 PLN) SoC: 47 096 USD (171 373 PLN) (od początku) DAPA+SoC: 53 940 USD (196 277 PLN)	(po 12 miesiącach) 0,591 (od początku) 0,765	(po 12 miesiącach) 6 743 USD (24 536 PLN) (od początku) 6 844 USD (24 904 PLN)	(po 12 miesiącach) ICUR 9 553 USD/QALY (34 761 PLN/QALY) (od początku) ICUR 8 945 USD/QALY (32 549 PLN/QALY)	

				SoC: 47 096 USD (171 373 PLN)				
		Kraj: Niemcy Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare) Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 3,0% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF Próg opłacalności: b/d	(po 12 miesiącach) DAPA+SoC: 4,721 SoC: 4,105 (od początku) DAPA+SoC: 4,722 SoC: 4,105	(po 12 miesiącach) DAPA+SoC: 26 222 EUR (111 614 PLN) SoC: 23 022 EUR (97 993 PLN) (od początku) DAPA+SoC: 26 257 EUR (111 763 PLN) SoC: 23 020 EUR (97 985 PLN)	(po 12 miesiącach) 0,616 (od początku) 0,667	(po 12 miesiącach) 3 202 EUR (13 629 PLN) (od początku) 3 237 EUR (13 778 PLN)	(po 12 miesiącach) ICUR 5 193 EUR/QALY (22 104 PLN/QALY) (od początku) ICUR 4853 EUR/QALY (20 657 PLN/QALY)	
		Kraj: Hiszpania Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare) Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 3,0% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF Próg opłacalności: b/d	(po 12 miesiącach) DAPA+SoC: 4,721 SoC: 4,105 (od początku) DAPA+SoC: 4,722 SoC: 4,105	(po 12 miesiącach) DAPA+SoC: 25 469 EUR (108 409 PLN) SoC: 19 832 EUR (84 415 PLN) (od początku) DAPA+SoC: 25 809 EUR (109 856 PLN) SoC: 19 832 EUR (84 415 PLN)	(po 12 miesiącach) 0,616 (od początku) 0,667	(po 12 miesiącach) 5 637 EUR (23 994 PLN) (od początku) 5 977 EUR (25 441 PLN)	(po 12 miesiącach) ICUR 9 144 EUR/QALY (38 921 PLN/QALY) (od początku) ICUR 8 963 EUR/QALY (38 151 PLN/QALY)	
21	Naves 2025 [57]	Kraj: Brazylia Perspektywa: płatnik publiczny Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 5% Źródło dotyczących skuteczności: (DAPA-HF) Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF Próg opłacalności: 8 000 USD (29 110 PLN)	DAPA+SoC: 3,82 SoC: 3,45	DAPA+SoC: 3 699,29 USD (13 461 PLN) SoC: 2 181,41 USD (7 938 PLN)	0,37	1 518 USD (5 523 PLN)	ICUR 4 136 USD/QALY 15 050 PLN/QALY	Dapagliflozyna dodana do standardowej terapii HFrEF w Brazylii stanowi opcję kosztowo-efektywną.

22	Nechi 2023 [58]	Kraj: Stany Zjednoczone Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare system) Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. EMPA+SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 3% Źródło dotyczących skuteczności: Heidenreich 2022 oraz Zou 2022 (meta-analiza SGLT2). Źródło dotyczących użyteczności: Sullivan 2016, McEwan 2020 Próg opłacalności: 50 000 USD (181 940 PLN)	DAPA+SoC: 4,776 EMPA+SoC: 3,935	DAPA+SoC: 221 785 USD (807 031 PLN) EMPA+SoC: 184 101 USD (669 907 PLN)	0,841	37 684 USD (137 125 PLN)	ICUR 44 763 USD/QALY 162 884 PLN/QALY	Wyniki badania wskazują, że dapagliflozyna może oferować większą wartość ekonomiczną w całym okresie życia pacjentów w porównaniu z empagliflozyną. Ponieważ obecne wytyczne kliniczne nie faworyzują żadnego z inhibitorów SGLT2, kluczowe jest wdrażanie skalowalnych strategii zapewniających przystępny kosztowo dostęp do obu leków.
23	Nguyen 2023 [59]	Kraj: Stany Zjednoczone Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare system) Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SOC EMPA+SoC vs. SOC DAPA+SoC vs. EMPA+SOC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 3% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF i EMPEROR-Reduced Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF i EMPEROR-Reduced Próg opłacalności: 100 000 USD (363 880 PLN)	DAPA+SoC: 4,88 EMPA+SoC: 4,50	DAPA+SoC: 108 378 USD (394 366 PLN) SoC: 87 095 USD (316 921 PLN)	0,37	21 284 USD (77 448 PLN)	ICUR 56 782 USD/QALY 206 618 PLN/QALY	Dapagliflozyna-SoC była kosztowo-efektywna w porównaniu z empagliflozyną-SoC oraz z samym SoC w leczeniu HFrEF.
			EMPA+SoC: 4,68 SoC: 4,50	DAPA+SoC: 108 378 USD (394 366 PLN) SoC: 87 095 USD (316 921 PLN)	0,18	15 760 684 USD (57 347 PLN)	ICUR 89 258 USD/QALY 324 792 PLN/QALY	
			DAPA+SoC: 4,88 EMPA+SoC: 4,68	DAPA+SoC: 108 378 USD (394 366 PLN) SoC: 102 854 USD (374 265 PLN)	0,2	5 524 USD (20 101 PLN)	ICUR 27 861 USD/QALY 101 381 PLN/QALY	
24	Parizo 2021 [60]	Kraj: Stany Zjednoczone Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare system) Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA	DAPA+SoC: 5,7 SoC: 5,2	DAPA+SoC: 183 583 USD (668 022 PLN) SoC: 145 371 USD (528 976 PLN)	0,2	38 212 USD (139 046 PLN)	ICUR 83 650 USD/QALY 304 386 PLN/QALY	Wyniki te sugerują, że dapagliflozyna — w porównaniu ze standardową terapią (SOC) — zapewnia średnią wartość kliniczno-ekonomiczną. Dodatkowe dane

		Model: Markowa Horyzont: Dożywni Dyskontowanie: 3% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: DAPA-HF Próg opłacalności: 50 000 USD/QALY (181 940 PLN/QALY)						dotyczące skali redukcji śmiertelności mogłyby poprawić precyzję szacunków opłacalności kosztowo-efektywnej.
25	Rane 2023 [61]	Kraj: Stany Zjednoczone Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare system) Populacja: HFpEF Porównanie: DAPA+SoC vs. EMPA+SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywni Dyskontowanie: 3% Źródło dotyczących skuteczności: metaanaliza sieciowa (NMA) oraz dane z badania DELIVER Źródło dotyczących użyteczności: RedBook (Truven Health Analytics) Próg opłacalności: 50 000 USD/QALY (181 940 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 4,953 EMPA+SoC: 4,143	DAPA+SoC: 191 202 USD (695 746 PLN) EMPA+SoC: 161 306 USD (586 960 PLN)	0,81	29 896 USD (108 786 PLN)	ICUR 36 902 USD/QALY 134 279 PLN/QALY	Analiza koszt-efektywność wykazała, że z perspektywy amerykańskiego systemu ochrony zdrowia dapagliflozyna była bardziej opłacalna kosztowo-efektywnie niż empagliflozyna, a jej szersze stosowanie może poprawić długoterminowe wyniki leczenia pacjentów z HFpEF.
26	Savira 2021 [62]	Kraj: Australia Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare system) Populacja: HFpEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: Dożywni Dyskontowanie: 5% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: Scuffham 2017 Próg opłacalności: 50 000 USD (181 940 PLN)	DAPA+SoC: 2,789 SoC: 2,502	DAPA+SoC: 28 446 USD (103 509 PLN) SoC: 24 753 USD (90 073 PLN)	0,288	3692 USD (13 436 PLN)	ICUR 12 842 USD/QALY 46 729 PLN/QALY	Dapagliflozyna stanowi kosztowo-efektywnie terapię wspomagającą w porównaniu ze standardowym leczeniem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową.
27	Tang i Sang, 2023 [63]	Kraj: China Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare system) Populacja: HFpEF HFmrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC	DAPA+SoC: 6,00 SoC: 5,84	DAPA+SoC: 7 246 USD (26 366 PLN) SoC: 5 408 USD (16 677 PLN)	0,15	1 838,22 USD (6 689 PLN)	ICUR 11 865 USD/QALY 43 176 729 PLN/QALY	Z perspektywy publicznego systemu ochrony zdrowia dodanie dapagliflozyny do standardowego leczenia pacjentów z HFpEF lub HFmrEF było kosztowo-efektywne w Chinach przy progu WTP

		Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: 15 lat Dyskontowanie: 5% Źródło dotyczących skuteczności: badanie DELIVER; I-PRESERVE Źródło dotyczących użyteczności: RWE dla chińskiej populacji Próg opłacalności: 12 653 USD/QALY (46 040 PLN/QALY)						wynoszącym 12 652,5 USD/QALY, co wspiera racjonalne stosowanie dapagliflozyny w terapii niewydolności serca.
28	Yao 2020 [64]	Kraj: China Perspektywa: płatnik publiczny (healthcare system) Populacja: HFrEF Porównanie: DAPA+SoC vs. SoC Typ analizy: CEA Model: Markowa Horyzont: 15 lat Dyskontowanie: 4,2% Źródło dotyczących skuteczności: DAPA-HF Źródło dotyczących użyteczności: Cardiac Resynchronization—Heart Failure trial Próg opłacalności: 8 573 USD/QALY (31 197 PLN/QALY)	DAPA+SoC: 4,82 SoC: 4,44	DAPA+SoC: 5 858,4 USD (21 318 PLN) SoC: 4 437 USD (16 144 PLN)	0,38	1 422 USD (5 174 PLN)	ICUR 3 732,3 USD/QALY 13 581 176 729 PLN/QALY	Zgodnie z wynikami modelu, dapagliflozyna stanowiła wysoce opłacalną, kosztowo-efektywną opcję terapeutyczną dla pacjentów z HFrEF w Chinach.

12.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz użyteczności

12.2.1 Cel

Celem przeglądu systematycznego literatury w zakresie użyteczności stanów zdrowia, odpowiadających populacji chorych z objawową niewydolnością serca, było uzyskanie danych wejściowych w modelu do wyznaczenia lat życia skorygowanych o jakość (QALY), stanowiących preferowaną miarę wyników zdrowotnych w analizie użyteczności kosztów.

Analiza obejmowała zarówno wyniki z przeglądów systematycznych, jak i badania pierwotne raportujące użyteczności lub wyniki kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Szczegółowym celem przeglądu było uzyskanie wartości użyteczności dla poszczególnych kategorii:

- + KCCQ - kwartyli 1-4
- + Ostre uszkodzenie nerek
- + Amputacja
- + Złamanie
- + Zakażenie układu moczowego (ZUM)
- + Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF)
- + Zakażenie narządów płciowych
- + Ostra niewydolność nerek
- + Uszkodzenie wątroby
- + Redukcja objętości wewnątrznaczyniowej
- + Niedociśnienie
- + Zdarzenie hipoglikemiczne

12.2.2 Metodologia

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia [3], przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu.

Został on przeprowadzony, spełniając wymogi formalne, wymogi opisane w Wytycznych AOTMiT [4] oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [34]. Dokumentacja przeglądu została wykonana zgodnie z wytycznymi PRISMA [37].

12.2.3 Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Kryteria włączenia i wykluczenia zostały określone PICOCS.

Tabela 41. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz użyteczności zdrowia do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego

Kategoria	Kryteria	
	Włączenia	Wykluczenia
Populacja (P)	Populacja – dorośli (≥ 18 lat) z niewydolnością serca (HFrEF, HFpEF, ostra lub przewlekła), w tym hospitalizowani	Inna niż określona w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	Bez ograniczeń.	Nie dotyczy.

Komparator (C)	Bez ograniczeń.	Nie dotyczy.
Wyniki – punkty końcowe (O)	Badania raportujące wyniki użyteczności lub obniżek użyteczności z użyciem EQ 5D 3L/5L, SF 6D, HUI 2/3 lub kwestionariusza KCCQ dla stanów zdrowia i zdarzeń opisywanych w modelu	Badania, w których nie raportowano wskazanych w kryteriach włączenia użytecznościach; narzędzia poza wskazaniami AOTMiT
Rodzaj włączonych badań (S)	W wyszukiwaniu podstawowym - przeglądy systematyczne, lub dla parametru KCCQ – dowolny typ publikacji. W wyszukiwaniu uzupełniającym – dowolny typ publikacji	Badania, nie stanowiące analiz użyteczności związanych z objawową niewydolnością serca
Zakres czasowy publikacji	Dla wyszukiwania podstawowego (przeglądy systematyczne i KCCQ): bez ograniczenia; dla wyszukiwania uzupełniającego: artykuły opublikowane po czerwcu 2019 r.	Publikacje poza wskazanym zakresem dat
Język publikacji	Język angielski lub polski.	Inny niż określony w kryteriach włączenia.
Dostępność tekstu publikacji	Pełen tekst dostępny online.	Streszczenia/Abstrakty/Publikacje niepełno tekstowe.

12.2.4 Proces wyszukiwania i selekcji badań

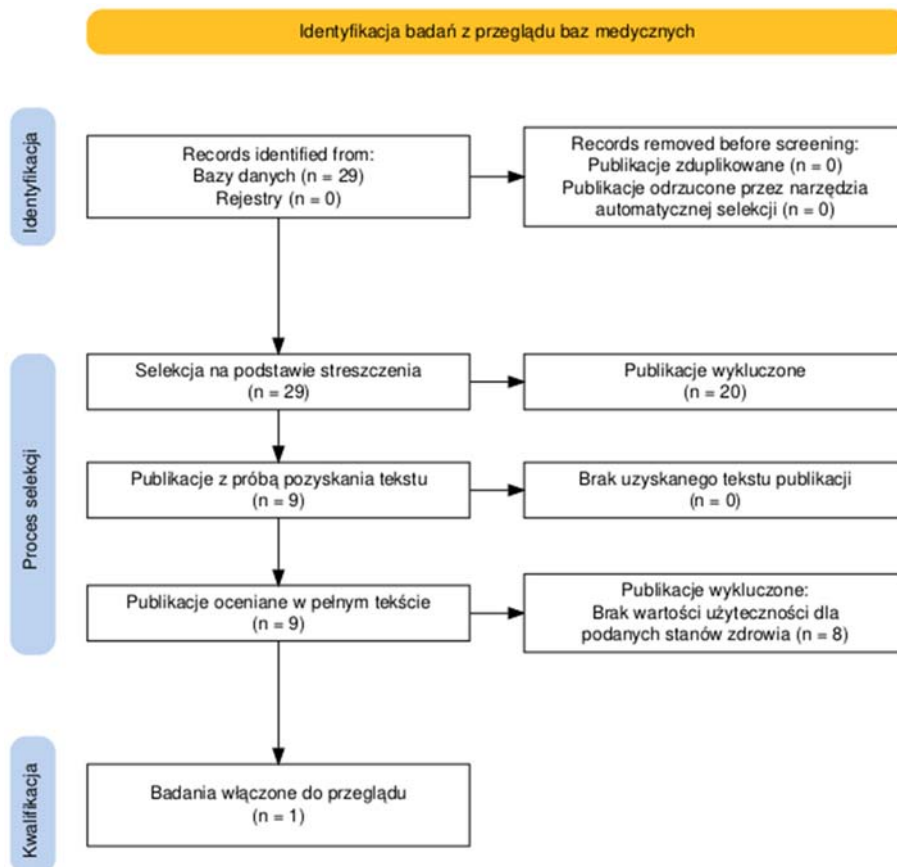
12.2.4.1. Wyszukiwanie podstawowe – przeglądy systematyczne

Wyszukiwanie przeprowadzono **10 października 2025 r.** w medycznej bazie danych PubMed/MEDLINE bez ograniczeń czasowych. Do wyszukiwania wykorzystano kombinacje terminów związanych z „heart failure”, „utility”, „EQ-5D”, „SF-6D”, „HUI”, „TTO”, „SG”, „Systematic review” oraz synonimów. Ostatecznie uzyskano 29 przeglądów systematycznych poddanych weryfikacji.

Tabela 42. Strategia wyszukiwania podstawowego przeglądów systematycznych zawierających wartości użyteczności dla niewydolności serca.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Heart Failure"[mh] OR "heart failure" OR "cardiac failure"	310 511
#2	"utility values"[tiab] OR "utility scores"[tiab] OR euroqol[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "sf-6d"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR "time trade off"[tiab] OR tto[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR sg[tiab]	43 280
#3	#1 AND #2	668
#4	systematic[sb] OR "Systematic Review"[pt] OR meta-analysis[pt] OR "Umbrella Review"[pt] OR ("systematic"[tiab] AND (review[tiab] OR meta-analysis[tiab])) OR ("umbrella"[tiab] AND review[tiab]) OR "overview of reviews"[tiab] OR "review of reviews"[tiab]	561 972
#5	#3 AND #4	29

Etap selekcji prac obejmował: (1) usunięcie duplikatów, (2) ocenę tytułów i streszczeń przez dwóch niezależnych recenzentów, (3) pełnotekstową ocenę potencjalnie spełniających kryteria prac. Zastosowano zasady PRISMA; w przeglądzie systematycznym zidentyfikowano 29 rekordów z bazy PubMed, z których 1 praca została włączona do badania – przegląd systematyczny Di Tanna 2021 [65].



Rysunek 9. Proces selekcji badań wtórnych dla niewydolności serca

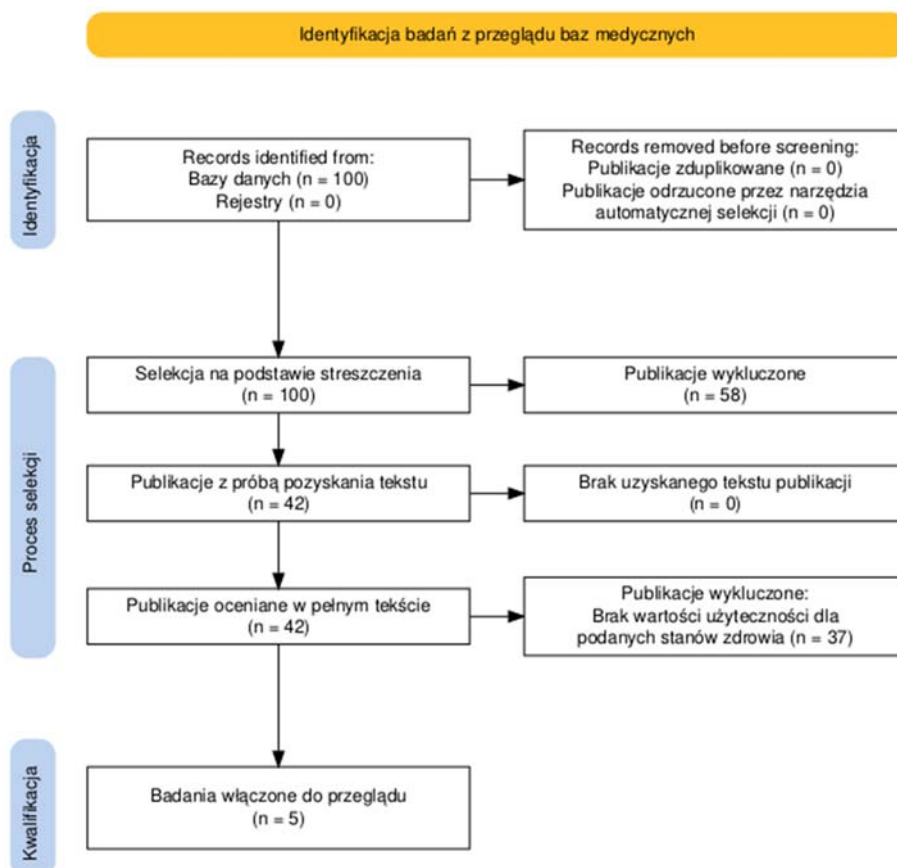
12.2.4.2. Wyszukiwanie podstawowe – KCCQ

Wyszukiwanie przeprowadzono **10 października 2025 r.** w medycznej bazie danych PubMed/MEDLINE bez ograniczeń czasowych. Do wyszukiwania wykorzystano kombinacje terminów związanych z „heart failure”, „utility”, „EQ-5D”, „SF-6D”, „HUI”, „TTO”, „SG”, „KCCQ” oraz synonimów. Ostatecznie uzyskano 100 rekordów poddanych weryfikacji.

Tabela 43. Strategia wyszukiwania podstawowego badań pierwotnych oraz wtórnych zawierających wartości użyteczności dla niewydolności serca z uwzględnieniem oceny KCCQ.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	“Heart Failure”[mh] OR “heart failure” OR “cardiac failure”	386 545
#2	“utility values”[tiab] OR “utility scores”[tiab] OR euroqol[tiab] OR eq5d[tiab] OR “eq-5d”[tiab] OR “sf-6d”[tiab] OR “health utilities index”[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR “time trade off”[tiab] OR tto[tiab] OR “standard gamble”[tiab] OR sg[tiab]	43 254
#3	KCCQ OR “Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire”	1 508
#4	1#1 AND #2 AND #3	100

Etap selekcji obejmował: (1) usunięcie duplikatów, (2) ocenę tytułów i streszczeń przez dwóch niezależnych recenzentów, (3) pełnotekstową ocenę potencjalnie spełniających kryteria prac. Zastosowano zasady PRISMA. Łącznie zidentyfikowano 100 rekordów, z których do analizy włączono 5 prac – McEwan 2020 [55]; Miller 2023 [34], Abdelhamid 2022 [37]; McEwan 2021 [66]; Fauchier 2024 [86].



Rysunek 10. Proces selekcji badań dla niewydolności serca z uwzględnieniem oceny KCCQ

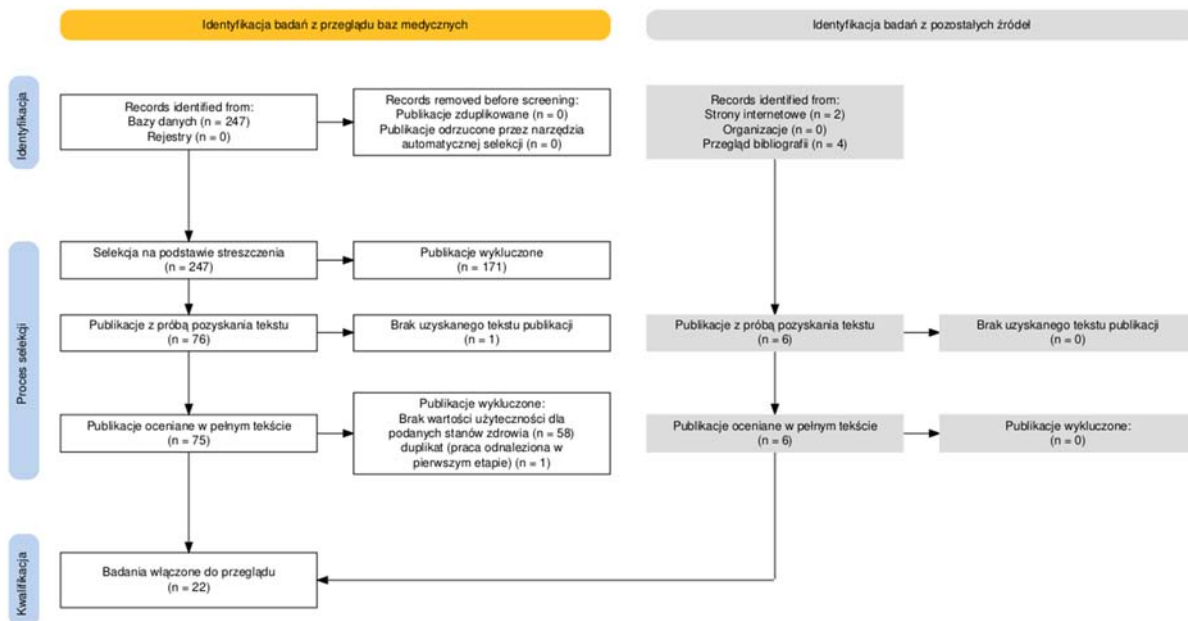
12.2.5 Wyszukiwanie uzupełniające

Uzupełniające przeszukiwanie literatury przeprowadzono **10 października 2025 r.** w bazie PubMed/MEDLINE i miało na celu identyfikację nowych publikacji raportujących użyteczności dla niewydolności serca, które nie były objęte przeglądem Di Tanna [65]. Stąd wyszukiwanie to zawiera zakres czasowy od czerwca 2019 r. W tym etapie zastosowano szersze kryteria kwalifikacji. Do wyszukiwania wykorzystano kombinacje terminów związanych z „heart failure”, „utility”, „EQ-5D” oraz synonimów. Poszukiwano przede wszystkim badań prezentujących wartości użyteczności dla stanów zdrowia, w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, w populacji dorosłych chorych na niewydolność serca. Jednocześnie, ze względu na fakt, iż wyszukiwanie podstawowe obejmowało już analizę prac raportujących wyniki kwestionariusza „KCCQ”, w wyszukiwaniu uzupełniającym te prace wykluczono. W ramach uzupełnienia przeprowadzono również ręczne przeszukiwanie bibliografii oraz bazy na stronie internetowej AOTMiT.

Tabela 44. Strategia wyszukiwania uzupełniającego badań pierwotnych oraz wtórnych zawierających wartości użyteczności dla niewydolności serca.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Heart Failure"[mh] OR "heart failure" OR "cardiac failure"	310 511
#2	"utility values"[tiab] OR "utility scores"[tiab] OR euroqol[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab]	23 348
#3	#1 AND #2	528
#4	KCCQ OR "Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire"	1 508
#5	#3 and ("2019/06/01"[PDat] : "3000"[PDat])	319
#6	#5 NOT #4	247

Etap selekcji obejmował: (1) usunięcie duplikatów, (2) ocenę tytułów i streszczeń przez dwóch niezależnych recenzentów, (3) pełnotekstową ocenę potencjalnie spełniających kryteria prac. Zastosowano zasady PRISMA; w przeglądzie systematycznym zidentyfikowano 247 rekordów z bazy PubMed/MEDLINE i 6 dodatkowych z przeglądu bibliografii i stron internetowych, z których 22 publikacje zostały włączone do syntezy - Neuwahl 2021 [67], Lin 2022 [68], Lui 2023 [69], Leal 2022 [70], Kuo 2021 [71], Lui 2024 [72], Foster-Witassek 2023 [73], Zou 2025 [74], Keng 2022 [75], Alsumali 2021 [76], Mokri 2025 [77], Kuan 2025 [78], Albuquerque de Almeida 2020 [79], Tan 2023 [80], Gu 2020 [81], Hallinen 2023 [82], Park 2019 [83], Aestimo 2024 [21], HealthQuest 2024 [84], Sullivan 2016 [52], Peasgood 2016 [85], Beaudet [23], Davis 2024 [8].



Rysunek 11. Proces selekcji uzupełniającej dla niewydolności serca

12.2.6 Ekstrakcja danych

Dla wszystkich prac spełniających kryteria włączenia przeprowadzono ekstrakcję danych według ujednoliconego formularza obejmującego m.in. opis populacji, liczbę uczestników, zastosowane narzędzie pomiaru, średnie wartości użyteczności i ich błędy standardowe oraz obniżek użyteczności (ang. disutilities) związane ze zdarzeniami niepożądanymi. Ekstrahowano wartości użyteczności dla kwartyli KCCQ (Q1–Q4) oraz disutility dla hospitalizacji i zdarzeń niepożądanych (ostre uszkodzenie nerek, amputacja, złamanie, zakażenie układu moczowego, zakażenia narządów płciowych, ostra niewydolność nerek, uszkodzenie wątroby, redukcja objętości wewnątrznaczyniowej, niedociśnienie i hipoglikemia).

Łącznie w przeglądzie podstawowym zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny, 5 publikacji spełniających kryteria KCCQ oraz 22 badania uzupełniające. Szczegółowe informacje na temat odnalezionych badań przedstawiono w tabelach ekstrakcji.

12.2.7 Włączony materiał dowodowy – tabele ekstrakcji

Tabela 45. Wyniki wyszukiwania podstawowej wartości użyteczności pochodzących z przeglądów systematycznych oraz pierwotnych i wtórnych badań zawierających wyniki KCCQ dla niewydolności serca.

Publikacja Populacja Liczba uczestników Narzędzie	KCCQ-Q1	KCCQ-Q2	KCCQ-Q3	KCCQ-Q4	Ostre uszkodzenie nerek	Amputacja	Złamanie	ZUM	HHF	Zakażenie narządów płciowych	Ostra niewydolność nerek	Uszkodzenie wątroby	Redukcja objętości wew naczyniowej	Niedociśnienie	Zdarzenie hipoglikemiczne
Di Tanna, 2021 [65] Dorośli z niewydolnością serca (przewlekła i ostra; także hospitalizowani) 142 badań (161 publikacji); zakres N: 6–28 500 EQ-5D-3L/5L, SF-6D, HUI-2/3									1 hospitalizacja: –0,076 (SE 0,007) 2h: –0,074 (SE 0,013) ≥3h: –0,133 (SE 0,016) Kansal 2016						
McEwan 2020 [55] Dorośli z HFrEF, NYHA II–IV, LVEF ≤ 40%, na optymalnym leczeniu N=4 744 (DAPA-HF) EQ-5D-5L/3L	KCCQ-TSS: 0,600 (SE 0,016)	KCCQ-TSS: 0,705 (SE 0,016)	KCCQ-TSS: 0,773 (SE 0,016)	KCCQ-TSS: 0,833 (SE 0,016)	–0,076 (SE 0,014)	–0,280 (SE 0,053) Beaudet, 2014, Clarke 2002	–0,149 (SE 0,033)	–0,003 (SE 0,001) Barry, 1997	–0,321 (SE 0,020)	–0,003 (SE 0,001) Barry 1997	–0,076 (SE 0,014)		–0,051 (SE 0,012)		–0,014 (SE 0,001) Currie 2006, Beaudet 2014
Miller 2023 [36] Dorośli z HFrEF po przebytym HHF (NYHA II–IV, LVEF ≤ 40%) na standardowej terapii N=4 744 (DAPA-HF) EQ-5D-3L/5L	0,600 (SE 0,016) McMurray 2019	0,705 (SE 0,016) McMurray 2019	0,773 (SE 0,016) McMurray 2019	0,833 (SE 0,016) McMurray 2019	–0,076 (SE 0,014) McMurray 2019	–0,280 (SE 0,053) Beaudet 2014, Clarke 2002	–0,149 (SE 0,033) McMurray 2019	–0,003 (SE 0,001) Barry 1997	–0,321 (SE 0,020) McMurray 2019	–0,003 (SE 0,001) Barry 1997	–0,076 (SE 0,014) McMurray 2019		–0,051 (SE 0,012) McMurray 2019		–0,014 (SE 0,001) Currie 2006, Beaudet 2014
Abdelhamid 2022 [39] Dorośli z HFrEF, LVEF ≤ 40%, NYHA II–IV (wg DAPA-HF) NR EQ-5D-5L	0,600 (SE 0,061)	0,705 (SE 0,071)	0,773 (SE 0,078)	0,833 (SE 0,085)					–0,321 (SE 0,0328)						
McEwan 2021 [66] Dorośli po AHF, LVEF < 50%, niedobór żelaza (ferrytyna < 100 ng/ml lub 100–299 z TSAT < 20%), ustabilizowani przed wypisem	0,54 (SE 0,02)	0,65 (SE 0,01)	0,70 (SE 0,01)	0,83 (SE 0,01)	–0,04 (SE 0,09)				–0,07 (SE 0,02)						

N=1 108 (AFFIRM-AHF; FCM 558, placebo 550) EQ-5D-5L															
Fauchier 2024 [86] Dorośli z HFpEF, LVEF >40%, NYHA II–IV NR (EMPEROR-Preserved) EQ-5D-5L	0,7660 (SE 0,0314)	0,8516 (SE 0,026)	0,8979 (SE 0,026)	0,9168 (SE 0,031)	–0,016 (SE 0,008)		–0,130 (SE 0,020)	–0,037 (SE 0,01)	–0,2652 (SE 0,073)	–0,037 (SE 0,01) (założenie)		–0,024 (SE 0,013)	–0,023 (SE 0,013)	–0,025 (SE 0,000) Sullivan 2006	–0,050 (SE 0,041)

Tabela 46. Wyniki wyszukiwania uzupełniającego wartości użyteczności dla niewydolności serca

Publikacja Populacja Liczba uczestników Narzędzie	KCCQ-Q1	KCCQ-Q2	KCCQ-Q3	KCCQ-Q4	Ostre uszkodzenie nerek	Amputacja	Złamanie	ZUM	HHF	Zakażenie narządów płciowych	Ostra niewydolność nerek	Uszkodzenie wątroby	Redukcja objętości wewnętrzna czyniowej	Niedociśnienie	Zdarzenie hipoglikemiczne
Neuwahl 2021 [67] Dorośli z DMT2 (ACCORD/ACCORDION, Look AHEAD; USA) N=15 252 EQ-5D, HUI-3						HUI: -0,092 (SE 0,027) EQ-5D: -0,122 (NR) Hayes, 2016 -0,538 (NR) Clarke, 2002 -0,172 (NR) Alva, 2014 -0,272 (NR) Bagust 2005			HUI: -20,051 (SE 0,014) HUI: -0,089 (NR) OLS model Shao, 2019 -0,067 (NR) FE model Shao, 2019 EQ-5D: -0,045 (NR) Hayes, 2016 -0,042 (NR) Zhang, 2012 -0,121 (NR) Clarke, 2002 -0,101 (NR) Alva, 2014 -0,108 (NR) Beaudet 2014						HUI: -0,001 (SE 0,006) HUI: 0,016 (NR) Shao, 2019 EQ-5D: -0,047 (NR) Beaudet 2014
Lin 2022 [68] Dorośli z HFrEF, LVEF ≤40%, NYHA II-IV n = 3 730 (EMPEROR- Reduced) EQ-5D-5L									-0,100 (SE 0,0128)						
Lui 2023 [69] Dorośli z chorobą sercowo- naczyniową w wtórnej prewencji (UK/USA) N=21 820 (REVEAL) EQ-5D-5L									UK: -0,072 (SE 0,014) US: -0,103 (SE 0,015) 1-2 lata UK -0,094 (SE 0,015) US -0,086 (SE 0,016)						

Publikacja Populacja Liczba uczestników Narzędzie	KCCQ-Q1	KCCQ-Q2	KCCQ-Q3	KCCQ-Q4	Ostre uszkodzenie nerek	Amputacja	Złamanie	ZUM	HHF	Zakażenie narządów płciowych	Ostra niewydolność nerek	Uszkodzenie wątroby	Redukcja objętości wewnątrzna czyniowej	Niedociśnienie	Zdarzenie hipoglikemiczne
									>2 lata UK -0,013 (SE 0,014) US -0,032 (SE 0,013)						
Leal 2022 [70] Dorośli z chorobą wieńcową (CHD) i upośledzoną tolerancją glukozy (IGT) (Chiny) N=6 522 (ACE) EQ-5D-3L									Krótkoterminowo -0,0395 (SE 0,017) Długoterminowo -0,0190 (SE 0,016)						
Kuo 2021 [71] Dorośli z DMT2 (Tajwan; NHIS 2009/2013 połączony z NHIRD) N=21 04 EQ-5D-3L						-0,288 (SE 0,079) OLS model									
Lui 2024 [72] Dorośli z DMT2 (Hongkong; rejestr JADE, 2007–2018) N=19 322 EQ-5D-3L/5L						-0,093 (SE 0,017)									
Foster- Witaszek, 2023 [73] Dorośli z migotaniem przedsiłkó w (AF); ≥65 lat + podgrupa 45–65 N=2412 (Swiss-AF) EQ-5D-3L									-0,10 (SE 0,013) — SE calculated from low/high- half/width/1,96						
Zou 2025 [74] Dorośli z HFrEF (Chiny),									-0,010 (SE 0,000) Voors, 2017	-0,003 (SE 0,001) Barry 1997					

Publikacja Populacja Liczba uczestników Narzędzie	KCCQ-Q1	KCCQ-Q2	KCCQ-Q3	KCCQ-Q4	Ostre uszkodzenie nerek	Amputacja	Złamanie	ZUM	HHF	Zakażenie narządów płciowych	Ostra niewydolność nerek	Uszkodzenie wątroby	Redukcja objętości wewnątrzna czyniowej	Niedociśnienie	Zdarzenie hipoglikemiczne
wypisani 2011–2018 & LVEF ≤40% (EMR; mikrosymulacja) N=4 227 NR									1 rehospitalizacja –0,024 (SE 0,007) 2 rehospitalizacje –0,031 (SE 0,009) >3 rehospitalizacje –0,055 (SE 0,001) Göhler 2009						
Keng 2021 [75] Dorośli z cukrzycą (gl, DMT2; UK), uczestnicy ASCEND N=1 1683 (ASCEND) EQ-5D-SL/3L						–0,206 (SE 0,027)			w roku zdarzenia –0,183 (SE 0,038) w kolejnym roku –0,046 (SE 0,024)						
Alsumali 2021 [76] Dorośli z HFrEF po niedawnym WHF (USA; model CEA na danych VICTORIA) 5 040 (VICTORIA) EQ-5D-SL									–0,077 (NR) Sandhu, 2016						
Mokri 2025 [77] Dorośli z HF po niedawnej (≤6 tyg.) hospitalizacji ; LVEF <40%, LVEDD >30 mm/m; furosemid ≥40 mg/d, utrzymujące się objawy N=426 (TEN- HMS) EQ-5D-3L									2 hospitalizacja –0,076 (SE 0,007) Kansal, 2016 3 hosp, –0,074 (SE 0,013) Di Tanna, 2021						
Kuan 2025 [78] Dorośli z HFrEF (Malezja), LVEF ≤40% NR (PARADIGM-									–0,510 (SE 0,028)						

Publikacja Populacja Liczba uczestników Narzędzie	KCCQ-Q1	KCCQ-Q2	KCCQ-Q3	KCCQ-Q4	Ostre uszkodzenie nerek	Amputacja	Złamanie	ZUM	HHF	Zakażenie narządów płciowych	Ostra niewydolność nerek	Uszkodzenie wątroby	Redukcja objętości wewnątrzna czyniowej	Niedociśnien ie	Zdarzenie hipoglikemiczne
HF) EQ-5D-5L															
Albuquerque de Almeida 2020 [79] Dorośli z HF po niedawnej hospitalizacji ; LVEF <40%, LVEDD >30 mm/m; furosemid ≥40 mg/d N=426 (TEN- HMS) EQ-5D-3L									0,014 (SE 0,069)						
Tan 2023 [80] Dorośli z DMT2 (Malezja; poradnia specjalistycz na) N=513 EQ-5D-5L						-0,158 (SE 0,087) OLS model									≤ 1 miesiąc -0,017 (SE 0,016) OLS model ≥1 tydzień -0,101 (SE 0,030) OLS model
Gu 2020 [81] Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 (T2DM) hospitalizow ani z powodu powikłania cukrzycy n = 802 EQ-5D-3L						0,395 (SE 0,027)									
Hallinen, 2023 [82] Dorośli z niewydolnoś cią serca (HFrEF i HFpEF) leczeni empagliflozy ną + SC vs SC (Finlandia; model na danych EMPEROR) NR	HFrEF 0,546 (SE 0,004) HFpEF 0,572 (SE 0,004)	HFrEF 0,652 (SE 0,003) HFpEF 0,660 (SE 0,004)	HFrEF 0,718 (SE 0,003) HFpEF 0,725 (SE 0,004)	HFrEF 0,776 (SE 0,008) HFpEF 0,776 (SE 0,008)	HFrEF -0,038 (SE 0,011) HFpEF -0,038 (SE 0,011)	HFrEF -0,165 (SE 0,037) HFpEF -0,156 (SE 0,024)		HFrEF -0,025 (SE 0,007) HFpEF -0,025 (SE 0,007) Sullivan 2016	HFrEF -0,246 (NR) HFpEF -0,335 (SE 0,074)	HFrEF -0,038 (SE 0,008) HFpEF -0,038 (SE 0,008) Sullivan 2016	HFrEF -0,038 (SE 0,011) HFpEF -0,042 (SE 0,016) Sullivan 2016	HFrEF -0,016 (SE 0,020) HFpEF -0,042 (SE 0,016)	HFrEF -0,018 (SE 0,015) HFpEF -0,026 (SE 0,013)	HFrEF -0,025 (SE 0,000) HFpEF -0,025 (SE 0,000) Sullivan 2006	HFrEF -0,014 (SE 0,010) HFpEF -0,014 (SE 0,010) Currie 2006

Publikacja Populacja Liczba uczestników Narzędzie	KCCQ-Q1	KCCQ-Q2	KCCQ-Q3	KCCQ-Q4	Ostre uszkodzenie nerek	Amputacja	Złamanie	ZUM	HHF	Zakażenie narządów płciowych	Ostra niewydolność nerek	Uszkodzenie wątroby	Redukcja objętości wewnątrzna- czyniowej	Niedociśnienie	Zdarzenie hipoglikemiczne
(EMPEROR- Reduced/EM- PEROR- Preserved) EQ-5D-3L															
Park 2019 [83] Dorośli z HFrEF, NYHA II–IV, LVEF <35% (Korea) 7 073 (PARADIGM- HF) EQ-5D-5L									0,215 (NR) SD 0,174					0,710 (NR) SD 0,076	
Jardiance AE [21] Dorośli z HFrEF, LVEF >50%, NYHA II–IV NR EQ-5D-5L	0,745 Golicki 2021	0,810 Golicki 2021	0,846 Golicki 2021	0,860 Golicki 2021			–0,121 (SE 0,017) EMPEROR- Preserved	–0,029 (SE 0,009) EMPEROR Preserved Sullivan 2016, Peasgood 2016	–0,229 (NR)	–0,038 (SE 0,008) Sullivan 2016	–0,013 (SE 0,007) EMPEROR- Preserved	–0,018 (SE 0,011) EMPEROR- Preserved	–0,019 (SE 0,009) EMPEROR- Preserved	–0,025 (SE 0,000) Sullivan 2016	–0,002 (NR) Peasgood, 2016
Forxiga AE [84], Dorośli z HFrEF, LVEF >50%, NYHA II–IV; LVH/LAE; NT- proBNP ≥300 pg/ml (≥600 przy AF) NR EQ-5D-3L/5L						–0,28 (SE 0,056) Beaudet 2014	–0,149 (SE 0,033) McEwan 2020	–0,003 (SE 0,001) Barry 1997					–0,051 (SE 0,012) McEwan, 2020		
Sullivan, 2016 [52] Dorośli z DMT2 (USA; MEPS 2000– 2011) N=20 705 EQ-5D-3L						–0,095 (SE 0,040)	–0,068 (SE 0,007)	–0,025 (SE 0,007)		–0,038 (SE 0,008)					
Peasgood 2016 [85] Dorośli z T1DM (uczestnicy programu DAFNE; UK) N=2469 EQ-5D-3L, SF-6D						–0,1172 (SE 0,055)									–0,002 (SE 0,001)

Diaflox® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

Publikacja Populacja Liczba uczestników Narzędzie	KCCQ-Q1	KCCQ-Q2	KCCQ-Q3	KCCQ-Q4	Ostre uszkodzenie nerek	Amputacja	Złamanie	ZUM	HHF	Zakażenie narządów płciowych	Ostra niewydolność nerek	Uszkodzenie wątroby	Redukcja objętości wewnętrzna czyniowej	Niedociśnienie	Zdarzenie hipoglikemiczne
Beaudet [23] Dorośli z DMT2 61 publikacji; zakres N: 17–46 41 EQ-5D-3L, SF-6D						–0,280 (SE 0,056) Clarke, 2002									Ciężka: –0,047 (NR) Łagodna: –0,014 (NR) Currie, 2006
Davis 2024 [8] Dorośli z HF (HFREF– HFrEF) N=11 007 (DAPA- HF+DELIVER) EQ-5D-5L	0,583 (SE 0,002)	0,698 (SE 0,002)	0,776 (SE 0,002)	0,856 (SE 0,002)	–0,073 (SE 0,034)	–0,280 (SE 0,056)	–0,278 (SE 0,039)	–0,003 (SE 0,001)	–0,020 (SE 0,011)		–0,073 (SE 0,034)		–0,115 (SE 0,028)		

12.3 Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 47. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości DAPA+SoC vs. SoC, w perspektywie płatnika publicznego

Parametr		Wartość parametru podstawowa	Wartość parametru w OWSA	QALY DAPA+SoC	QALY SoC	LY DAPA+SoC	LY SoC	Koszt DAPA+SoC [PLN]	Koszt SoC [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LYG]	Cena progowa [PLN]
Analiza podstawowa		n/d	n/d	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
over_65	min	distribution	0,500	████	7,914	████	14,358	████	29 086,73	████	████	████
over_65	max	distribution	0,800	████	7,914	████	14,358	████	29 840,72	████	████	████
KCCQ K1	min	0,249	0,199	████	7,924	████	14,358	████	29 600,52	████	████	████
KCCQ K1	max	0,249	0,299	████	7,904	████	14,358	████	29 559,19	████	████	████
KCCQ K2	min	0,243	0,195	████	7,917	████	14,358	████	29 591,73	████	████	████
KCCQ K2	max	0,243	0,292	████	7,911	████	14,358	████	29 567,94	████	████	████
KCCQ K3	min	0,263	0,211	████	7,910	████	14,358	████	29 573,28	████	████	████
KCCQ K3	max	0,263	0,316	████	7,918	████	14,358	████	29 586,40	████	████	████
KCCQ K4	min	0,244	0,195	████	7,905	████	14,358	████	29 553,74	████	████	████
KCCQ K4	max	0,244	0,293	████	7,923	████	14,358	████	29 605,95	████	████	████
WB_CV Shape	min	1,209	0,967	████	7,914	████	14,358	████	29 538,69	████	████	████
WB_CV Shape	max	1,209	1,450	████	7,914	████	14,358	████	29 597,29	████	████	████
WB_CV Scale	min	291 043,10	232 834,512	████	7,914	████	14,358	████	29 773,71	████	████	████
WB_CV Scale	max	291 043,10	349 251,767	████	7,914	████	14,358	████	29 455,96	████	████	████
WB_CV Dapagliflozin	min	0,121	0,097	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV Dapagliflozin	max	0,121	0,145	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV Male	min	-0,288	-0,230	████	7,914	████	14,358	████	29 552,12	████	████	████
WB_CV Male	max	-0,288	-0,346	████	7,914	████	14,358	████	29 608,84	████	████	████
WB_CV BMI (kg/m2)	min	0,013	0,010	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV BMI (kg/m2)	max	0,013	0,016	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV Race: white	min	-0,104	-0,083	████	7,914	████	14,358	████	29 568,84	████	████	████
WB_CV Race: white	max	-0,104	-0,125	████	7,914	████	14,358	████	29 591,03	████	████	████

WB_CV Race: Black/African	min	-0,038	-0,031	████	7,914	████	14,358	████	29 579,63	████	████	████
WB_CV Race: Black/African	max	-0,038	-0,046	████	7,914	████	14,358	████	29 580,04	████	████	████
WB_CV Race: other	min	-0,404	-0,323	████	7,914	████	14,358	████	29 577,27	████	████	████
WB_CV Race: other	max	-0,404	-0,484	████	7,914	████	14,358	████	29 582,41	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q1: time ≤1 year	min	-0,304	-0,243	████	7,914	████	14,358	████	29 579,08	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q1: time ≤1 year	max	-0,304	-0,365	████	7,914	████	14,358	████	29 580,61	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q1: time >1 year	min	-0,068	-0,055	████	7,914	████	14,358	████	29 578,50	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q1: time >1 year	max	-0,068	-0,082	████	7,914	████	14,358	████	29 581,17	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q2	min	0,162	0,129	████	7,914	████	14,358	████	29 584,70	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q2	max	0,162	0,194	████	7,914	████	14,358	████	29 575,01	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q3: time ≤1.5 years	min	0,426	0,341	████	7,914	████	14,358	████	29 582,65	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q3: time ≤1.5 years	max	0,426	0,511	████	7,914	████	14,358	████	29 577,10	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q3: time >1.5 years	min	0,368	0,294	████	7,914	████	14,358	████	29 593,25	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q3: time >1.5 years	max	0,368	0,442	████	7,914	████	14,358	████	29 566,75	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q4: time ≤1 year	min	0,597	0,478	████	7,914	████	14,358	████	29 582,88	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q4: time ≤1 year	max	0,597	0,717	████	7,914	████	14,358	████	29 576,94	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q4: time >1 year	min	0,378	0,303	████	7,914	████	14,358	████	29 599,79	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q4: time >1 year	max	0,378	0,454	████	7,914	████	14,358	████	29 560,56	████	████	████
WB_CV NYHA Class III/IV	min	-0,201	-0,161	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV NYHA Class III/IV	max	-0,201	-0,241	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV LVEF (%)	min	0,011	0,008	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV LVEF (%)	max	0,011	0,013	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV Log (NT-proBNP) (pg/mL)	min	-0,501	-0,401	████	7,914	████	14,358	████	29 374,62	████	████	████
WB_CV Log (NT-proBNP) (pg/mL)	max	-0,501	-0,601	████	7,914	████	14,358	████	29 884,97	████	████	████

Diaflox® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

WB_CV Creatinine (μmol/l)	min	-0,002	-0,002	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV Creatinine (μmol/l)	max	-0,002	-0,002	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV SBP (mmHg)	min	0,006	0,005	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV SBP (mmHg)	max	0,006	0,007	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV T2DM	min	-0,125	-0,100	████	7,914	████	14,358	████	29 571,66	████	████	████
WB_CV T2DM	max	-0,125	-0,150	████	7,914	████	14,358	████	29 588,12	████	████	████
WB_CV AFF	min	0,208	0,167	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV AFF	max	0,208	0,250	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV History of HHF: >6 months	min	-0,092	-0,074	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV History of HHF: >6 months	max	-0,092	-0,111	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV History of HHF: ≤6 months	min	-0,29	-0,232	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV History of HHF: ≤6 months	max	-0,29	-0,348	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV HF duration >2 years	min	-0,263	-0,210	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV HF duration >2 years	max	-0,263	-0,315	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV Prior MI	min	-0,169	-0,135	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV Prior MI	max	-0,169	-0,203	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
Mort ACM_DAPA	min	0,922	0,880	████	7,914	████	14,522	████	29 579,84	████	████	████
Mort ACM_DAPA	max	0,922	0,963	████	7,914	████	14,206	████	29 579,84	████	████	████
Mort ACM_HF	min	1,097	1,000	████	8,193	████	15,001	████	30 512,07	████	████	████
Mort ACM_HF	max	1,097	1,185	████	7,682	████	13,831	████	28 798,93	████	████	████
cost_tbl NYHA I	min	166,196	132,957	████	7,914	████	14,358	████	29 038,05	████	████	████
cost_tbl NYHA I	max	166,196	199,435	████	7,914	████	14,358	████	30 121,62	████	████	████
cost_tbl NYHA II	min	164,761	131,809	████	7,914	████	14,358	████	28 852,37	████	████	████
cost_tbl NYHA II	max	164,761	197,713	████	7,914	████	14,358	████	30 307,31	████	████	████
cost_tbl NYHA III	min	188,281	150,625	████	7,914	████	14,358	████	28 400,07	████	████	████
cost_tbl NYHA III	max	188,281	225,938	████	7,914	████	14,358	████	30 759,60	████	████	████

Diaflix® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

cost_tbl NYHA IV	min	220,251	176,201	████	7,914	████	14,358	████	27 735,89	████	████	████
cost_tbl NYHA IV	max	220,251	264,301	████	7,914	████	14,358	████	31 423,78	████	████	████
cost_tbl Hospitalization for heart failure (HHF)	min	8 836,11	7 068,888	████	7,914	████	14,358	████	29 529,61	████	████	████
cost_tbl Hospitalization for heart failure (HHF)	max	8 836,11	10 603,332	████	7,914	████	14,358	████	29 630,06	████	████	████
cost_tbl Urgent heart failure visit (UHFV)	min	7 744,42	6 195,536	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
cost_tbl Urgent heart failure visit (UHFV)	max	7 744,42	9 293,304	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
cost_tbl Cardiovascular death	min	9 302,58	7 442,064	████	7,914	████	14,358	████	29 454,55	████	████	████
cost_tbl Cardiovascular death	max	9 302,58	11 163,096	████	7,914	████	14,358	████	29 705,13	████	████	████
cost_tbl Acute kidney failure	min	8 115,36	6 492,288	████	7,914	████	14,358	████	29 394,19	████	████	████
cost_tbl Acute kidney failure	max	8 115,36	9 738,432	████	7,914	████	14,358	████	29 765,48	████	████	████
cost_tbl Amputation	min	10 026,23	8 020,982	████	7,914	████	14,358	████	29 464,83	████	████	████
cost_tbl Amputation	max	10 026,23	12 031,473	████	7,914	████	14,358	████	29 694,84	████	████	████
cost_tbl Bone fracture	min	5 081,30	4 065,042	████	7,914	████	14,358	████	29 498,26	████	████	████
cost_tbl Bone fracture	max	5 081,30	6 097,563	████	7,914	████	14,358	████	29 661,41	████	████	████
cost_tbl Urinary tract infection	min	2 465,58	1 972,464	████	7,914	████	14,358	████	29 550,54	████	████	████
cost_tbl Urinary tract infection	max	2 465,58	2 958,696	████	7,914	████	14,358	████	29 609,13	████	████	████
cost_tbl Fluid volume reduction	min	5 145,18	4 116,144	████	7,914	████	14,358	████	29 502,89	████	████	████
cost_tbl Fluid volume reduction	max	5 145,18	6 174,216	████	7,914	████	14,358	████	29 656,78	████	████	████
qaly_tbl KCCQ-TSS Q1	min	0,049	0,039	████	7,736	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl KCCQ-TSS Q1	max	0,049	0,058	████	8,092	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl KCCQ-TSS Q2	min	0,058	0,047	████	7,626	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl KCCQ-TSS Q2	max	0,058	0,070	████	8,203	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl KCCQ-TSS Q3	min	0,065	0,052	████	7,458	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl KCCQ-TSS Q3	max	0,065	0,078	████	8,370	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl KCCQ-TSS Q4	min	0,071	0,057	████	7,241	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████

Diaflox® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

qaly_tbl KCCQ-TSS Q4	max	0,071	0,086	████	8,587	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl HHF	min	-0,02	-0,016	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl HHF	max	-0,02	-0,024	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl UHFV	min	-0,06	-0,048	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl UHFV	max	-0,06	-0,072	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Acute kidney injury	min	-0,073	-0,058	████	7,916	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Acute kidney injury	max	-0,073	-0,088	████	7,912	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Amputation	min	-0,28	-0,224	████	7,918	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Amputation	max	-0,28	-0,336	████	7,910	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Fracture	min	-0,278	-0,222	████	7,919	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Fracture	max	-0,278	-0,334	████	7,909	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Urinary tract infection	min	-0,003	-0,002	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Urinary tract infection	max	-0,003	-0,004	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Volume depletion	min	-0,115	-0,092	████	7,916	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Volume depletion	max	-0,115	-0,138	████	7,912	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
DISC Discontinuation/Month	min	0,006	0,005	████	7,914	████	14,394	████	29 579,84	████	████	████
DISC Discontinuation/Month	max	0,006	0,008	████	7,914	████	14,329	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Acute kidney injury	min	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Acute kidney injury	max	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Amputation	min	0	0,000	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Amputation	max	0	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Fracture	min	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Fracture	max	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Urinary tract infection	min	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████

ae_probs_dapa_cycle Urinary tract infection	max	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Volume depletion	min	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Volume depletion	max	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Acute kidney injury	min	0,001	0,001	████	7,916	████	14,358	████	29 394,19	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Acute kidney injury	max	0,001	0,001	████	7,912	████	14,358	████	29 765,48	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Amputation	min	0,001	0,000	████	7,918	████	14,358	████	29 464,83	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Amputation	max	0,001	0,001	████	7,910	████	14,358	████	29 694,84	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Fracture	min	0,001	0,001	████	7,919	████	14,358	████	29 498,26	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Fracture	max	0,001	0,001	████	7,909	████	14,358	████	29 661,41	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Urinary tract infection	min	0,001	0,000	████	7,914	████	14,358	████	29 550,54	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Urinary tract infection	max	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 609,13	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Volume depletion	min	0,001	0,001	████	7,916	████	14,358	████	29 502,89	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Volume depletion	max	0,001	0,001	████	7,912	████	14,358	████	29 656,78	████	████	████
coefs_hhf intercept	min	-8,274	-6,619	████	7,911	████	14,358	████	30 642,64	████	████	████
coefs_hhf intercept	max	-8,274	-9,929	████	7,915	████	14,358	████	29 376,70	████	████	████
coefs_hhf dapa	min	-0,299	-0,239	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf dapa	max	-0,299	-0,358	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf age	min	0,008	0,007	████	7,914	████	14,358	████	29 553,00	████	████	████
coefs_hhf age	max	0,008	0,010	████	7,914	████	14,358	████	29 609,88	████	████	████
coefs_hhf male	min	0,22	0,176	████	7,914	████	14,358	████	29 572,74	████	████	████
coefs_hhf male	max	0,22	0,265	████	7,914	████	14,358	████	29 587,14	████	████	████
coefs_hhf bmi	min	0,029	0,023	████	7,914	████	14,358	████	29 541,02	████	████	████
coefs_hhf bmi	max	0,029	0,035	████	7,914	████	14,358	████	29 625,75	████	████	████
coefs_hhf race_white	min	-0,186	-0,149	████	7,914	████	14,358	████	29 586,52	████	████	████

Diaflox® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

coefs_hhf race_white	max	-0,186	-0,223	████	7,914	████	14,358	████	29 573,32	████	████	████
coefs_hhf race Black african	min	-0,395	-0,316	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf race Black african	max	-0,395	-0,474	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf race_other	min	-1,32	-1,056	████	7,914	████	14,358	████	29 582,64	████	████	████
coefs_hhf race_other	max	-1,32	-1,584	████	7,914	████	14,358	████	29 577,07	████	████	████
coefs_hhf kccq_q2	min	-0,485	-0,388	████	7,914	████	14,358	████	29 585,77	████	████	████
coefs_hhf kccq_q2	max	-0,485	-0,582	████	7,914	████	14,358	████	29 574,45	████	████	████
coefs_hhf kccq_q3	min	-0,688	-0,551	████	7,914	████	14,358	████	29 589,82	████	████	████
coefs_hhf kccq_q3	max	-0,688	-0,826	████	7,914	████	14,358	████	29 571,14	████	████	████
coefs_hhf kccq_q4	min	-1,174	-0,939	████	7,914	████	14,358	████	29 594,59	████	████	████
coefs_hhf kccq_q4	max	-1,174	-1,408	████	7,914	████	14,358	████	29 568,17	████	████	████
coefs_hhf lvef	min	-0,005	-0,004	████	7,914	████	14,358	████	29 579,95	████	████	████
coefs_hhf lvef	max	-0,005	-0,006	████	7,914	████	14,358	████	29 579,72	████	████	████
coefs_hhf log_ntprobnp	min	0,528	0,422	████	7,914	████	14,358	████	29 506,38	████	████	████
coefs_hhf log_ntprobnp	max	0,528	0,633	████	7,914	████	14,358	████	29 683,66	████	████	████
coefs_hhf creatinine mol l	min	0,005	0,004	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf creatinine mol l	max	0,005	0,007	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf sbp	min	-0,006	-0,005	████	7,914	████	14,358	████	29 618,90	████	████	████
coefs_hhf sbp	max	-0,006	-0,007	████	7,914	████	14,358	████	29 546,03	████	████	████
coefs_hhf hr	min	0,01	0,008	████	7,914	████	14,358	████	29 547,92	████	████	████
coefs_hhf hr	max	0,01	0,011	████	7,914	████	14,358	████	29 616,40	████	████	████
coefs_hhf t2dm	min	0,204	0,163	████	7,914	████	14,358	████	29 575,43	████	████	████
coefs_hhf t2dm	max	0,204	0,244	████	7,914	████	14,358	████	29 584,32	████	████	████
coefs_hhf aff	min	-0,24	-0,192	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf aff	max	-0,24	0,500	████	7,914	████	14,358	████	29 086,73	████	████	████
coefs_hhf hhf_hist_le6	min	0,317	-0,288	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf hhf_hist_le6	max	0,317	0,254	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf hhf_hist_le6	min	0,317	0,381	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████

Diaflox® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

coefs_hhf_hf_hist_le6	max	0,317	0,254	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	29 579,84	■■■■	■■■■	■■■■
coefs_hhf_hf_dur_gt2	min	0,244	0,381	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	29 579,84	■■■■	■■■■	■■■■
coefs_hhf_hf_dur_gt2	max	0,244	0,195	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	29 579,84	■■■■	■■■■	■■■■

Tabela 48. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości DAPA+SoC vs. SoC, w perspektywie wspólnej

Parametr		Wartość parametru podstawowa	Wartość parametru w OWSA	QALY DAPA+SoC	QALY SoC	LY DAPA+SoC	LY SoC	Koszt DAPA+SoC [PLN]	Koszt SoC [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LYG]	Cena progowa [PLN]
Analiza podstawowa		n/d	n/d	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	36 216,91	■■■■	■■■■	■■■■
over_65	min	distribution	0,500	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	29 086,73	■■■■	■■■■	■■■■
over_65	max	distribution	0,800	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	29 840,72	■■■■	■■■■	■■■■
KCCQ K1	min	0,249	0,199	■■■■	7,924	■■■■	14,358	■■■■	29 600,52	■■■■	■■■■	■■■■
KCCQ K1	max	0,249	0,299	■■■■	7,904	■■■■	14,358	■■■■	29 559,19	■■■■	■■■■	■■■■
KCCQ K2	min	0,243	0,195	■■■■	7,917	■■■■	14,358	■■■■	29 591,73	■■■■	■■■■	■■■■
KCCQ K2	max	0,243	0,292	■■■■	7,911	■■■■	14,358	■■■■	29 567,94	■■■■	■■■■	■■■■
KCCQ K3	min	0,263	0,211	■■■■	7,910	■■■■	14,358	■■■■	29 573,28	■■■■	■■■■	■■■■
KCCQ K3	max	0,263	0,316	■■■■	7,918	■■■■	14,358	■■■■	29 586,40	■■■■	■■■■	■■■■
KCCQ K4	min	0,244	0,195	■■■■	7,905	■■■■	14,358	■■■■	29 553,74	■■■■	■■■■	■■■■
KCCQ K4	max	0,244	0,293	■■■■	7,923	■■■■	14,358	■■■■	29 605,95	■■■■	■■■■	■■■■
WB_CV Shape	min	1,209	0,967	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	29 538,69	■■■■	■■■■	■■■■
WB_CV Shape	max	1,209	1,450	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	29 597,29	■■■■	■■■■	■■■■
WB_CV Scale	min	291 043,10	232 834,512	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	29 773,71	■■■■	■■■■	■■■■
WB_CV Scale	max	291 043,10	349 251,767	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	29 455,96	■■■■	■■■■	■■■■
WB_CV Dapagliflozin	min	0,121	0,097	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	29 579,84	■■■■	■■■■	■■■■
WB_CV Dapagliflozin	max	0,121	0,145	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	29 579,84	■■■■	■■■■	■■■■
WB_CV Male	min	-0,288	-0,230	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	29 552,12	■■■■	■■■■	■■■■
WB_CV Male	max	-0,288	-0,346	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	29 608,84	■■■■	■■■■	■■■■
WB_CV BMI (kg/m2)	min	0,013	0,010	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	29 579,84	■■■■	■■■■	■■■■
WB_CV BMI (kg/m2)	max	0,013	0,016	■■■■	7,914	■■■■	14,358	■■■■	29 579,84	■■■■	■■■■	■■■■

Diaflox® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

WB_CV Race: white	min	-0,104	-0,083	████	7,914	████	14,358	████	29 568,84	████	████	████
WB_CV Race: white	max	-0,104	-0,125	████	7,914	████	14,358	████	29 591,03	████	████	████
WB_CV Race: Black/African	min	-0,038	-0,031	████	7,914	████	14,358	████	29 579,63	████	████	████
WB_CV Race: Black/African	max	-0,038	-0,046	████	7,914	████	14,358	████	29 580,04	████	████	████
WB_CV Race: other	min	-0,404	-0,323	████	7,914	████	14,358	████	29 577,27	████	████	████
WB_CV Race: other	max	-0,404	-0,484	████	7,914	████	14,358	████	29 582,41	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q1: time ≤1 year	min	-0,304	-0,243	████	7,914	████	14,358	████	29 579,08	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q1: time ≤1 year	max	-0,304	-0,365	████	7,914	████	14,358	████	29 580,61	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q1: time >1 year	min	-0,068	-0,055	████	7,914	████	14,358	████	29 578,50	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q1: time >1 year	max	-0,068	-0,082	████	7,914	████	14,358	████	29 581,17	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q2	min	0,162	0,129	████	7,914	████	14,358	████	29 584,70	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q2	max	0,162	0,194	████	7,914	████	14,358	████	29 575,01	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q3: time ≤1.5 years	min	0,426	0,341	████	7,914	████	14,358	████	29 582,65	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q3: time ≤1.5 years	max	0,426	0,511	████	7,914	████	14,358	████	29 577,10	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q3: time >1.5 years	min	0,368	0,294	████	7,914	████	14,358	████	29 593,25	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q3: time >1.5 years	max	0,368	0,442	████	7,914	████	14,358	████	29 566,75	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q4: time ≤1 year	min	0,597	0,478	████	7,914	████	14,358	████	29 582,88	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q4: time ≤1 year	max	0,597	0,717	████	7,914	████	14,358	████	29 576,94	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q4: time >1 year	min	0,378	0,303	████	7,914	████	14,358	████	29 599,79	████	████	████
WB_CV KCCQ-TSS Q4: time >1 year	max	0,378	0,454	████	7,914	████	14,358	████	29 560,56	████	████	████
WB_CV NYHA Class III/IV	min	-0,201	-0,161	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV NYHA Class III/IV	max	-0,201	-0,241	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV LVEF (%)	min	0,011	0,008	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV LVEF (%)	max	0,011	0,013	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████

Diafrix® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

WB_CV Log (NT-proBNP) (pg/mL)	min	-0,501	-0,401	████	7,914	████	14,358	████	29 374,62	████	████	████
WB_CV Log (NT-proBNP) (pg/mL)	max	-0,501	-0,601	████	7,914	████	14,358	████	29 884,97	████	████	████
WB_CV Creatinine (μmol/l)	min	-0,002	-0,002	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV Creatinine (μmol/l)	max	-0,002	-0,002	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV SBP (mmHg)	min	0,006	0,005	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV SBP (mmHg)	max	0,006	0,007	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV T2DM	min	-0,125	-0,100	████	7,914	████	14,358	████	29 571,66	████	████	████
WB_CV T2DM	max	-0,125	-0,150	████	7,914	████	14,358	████	29 588,12	████	████	████
WB_CV AFF	min	0,208	0,167	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV AFF	max	0,208	0,250	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV History of HHF: >6 months	min	-0,092	-0,074	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV History of HHF: >6 months	max	-0,092	-0,111	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV History of HHF: ≤6 months	min	-0,29	-0,232	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV History of HHF: ≤6 months	max	-0,29	-0,348	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV HF duration >2 years	min	-0,263	-0,210	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV HF duration >2 years	max	-0,263	-0,315	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV Prior MI	min	-0,169	-0,135	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
WB_CV Prior MI	max	-0,169	-0,203	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
Mort ACM_DAPA	min	0,922	0,880	████	7,914	████	14,522	████	29 579,84	████	████	████
Mort ACM_DAPA	max	0,922	0,963	████	7,914	████	14,206	████	29 579,84	████	████	████
Mort ACM_HF	min	1,097	1,000	████	8,193	████	15,001	████	30 512,07	████	████	████
Mort ACM_HF	max	1,097	1,185	████	7,682	████	13,831	████	28 798,93	████	████	████
cost_tbl NYHA I	min	166,196	132,957	████	7,914	████	14,358	████	29 038,05	████	████	████
cost_tbl NYHA I	max	166,196	199,435	████	7,914	████	14,358	████	30 121,62	████	████	████
cost_tbl NYHA II	min	164,761	131,809	████	7,914	████	14,358	████	28 852,37	████	████	████
cost_tbl NYHA II	max	164,761	197,713	████	7,914	████	14,358	████	30 307,31	████	████	████

Diaflox® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

cost_tbl NYHA III	min	188,281	150,625	████	7,914	████	14,358	████	28 400,07	████	████	████
cost_tbl NYHA III	max	188,281	225,938	████	7,914	████	14,358	████	30 759,60	████	████	████
cost_tbl NYHA IV	min	220,251	176,201	████	7,914	████	14,358	████	27 735,89	████	████	████
cost_tbl NYHA IV	max	220,251	264,301	████	7,914	████	14,358	████	31 423,78	████	████	████
cost_tbl Hospitalization for heart failure (HHF)	min	8 836,11	7 068,888	████	7,914	████	14,358	████	29 529,61	████	████	████
cost_tbl Hospitalization for heart failure (HHF)	max	8 836,11	10 603,332	████	7,914	████	14,358	████	29 630,06	████	████	████
cost_tbl Urgent heart failure visit (UHFV)	min	7 744,42	6 195,536	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
cost_tbl Urgent heart failure visit (UHFV)	max	7 744,42	9 293,304	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
cost_tbl Cardiovascular death	min	9 302,58	7 442,064	████	7,914	████	14,358	████	29 454,55	████	████	████
cost_tbl Cardiovascular death	max	9 302,58	11 163,096	████	7,914	████	14,358	████	29 705,13	████	████	████
cost_tbl Acute kidney failure	min	8 115,36	6 492,288	████	7,914	████	14,358	████	29 394,19	████	████	████
cost_tbl Acute kidney failure	max	8 115,36	9 738,432	████	7,914	████	14,358	████	29 765,48	████	████	████
cost_tbl Amputation	min	10 026,23	8 020,982	████	7,914	████	14,358	████	29 464,83	████	████	████
cost_tbl Amputation	max	10 026,23	12 031,473	████	7,914	████	14,358	████	29 694,84	████	████	████
cost_tbl Bone fracture	min	5 081,30	4 065,042	████	7,914	████	14,358	████	29 498,26	████	████	████
cost_tbl Bone fracture	max	5 081,30	6 097,563	████	7,914	████	14,358	████	29 661,41	████	████	████
cost_tbl Urinary tract infection	min	2 465,58	1 972,464	████	7,914	████	14,358	████	29 550,54	████	████	████
cost_tbl Urinary tract infection	max	2 465,58	2 958,696	████	7,914	████	14,358	████	29 609,13	████	████	████
cost_tbl Fluid volume reduction	min	5 145,18	4 116,144	████	7,914	████	14,358	████	29 502,89	████	████	████
cost_tbl Fluid volume reduction	max	5 145,18	6 174,216	████	7,914	████	14,358	████	29 656,78	████	████	████
qaly_tbl KCCQ-TSS Q1	min	0,049	0,039	████	7,736	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl KCCQ-TSS Q1	max	0,049	0,058	████	8,092	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl KCCQ-TSS Q2	min	0,058	0,047	████	7,626	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl KCCQ-TSS Q2	max	0,058	0,070	████	8,203	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl KCCQ-TSS Q3	min	0,065	0,052	████	7,458	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████

Diafrix® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

qaly_tbl KCCQ-TSS Q3	max	0,065	0,078	████	8,370	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl KCCQ-TSS Q4	min	0,071	0,057	████	7,241	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl KCCQ-TSS Q4	max	0,071	0,086	████	8,587	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl HHF	min	-0,02	-0,016	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl HHF	max	-0,02	-0,024	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl UHFV	min	-0,06	-0,048	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl UHFV	max	-0,06	-0,072	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Acute kidney injury	min	-0,073	-0,058	████	7,916	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Acute kidney injury	max	-0,073	-0,088	████	7,912	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Amputation	min	-0,28	-0,224	████	7,918	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Amputation	max	-0,28	-0,336	████	7,910	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Fracture	min	-0,278	-0,222	████	7,919	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Fracture	max	-0,278	-0,334	████	7,909	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Urinary tract infection	min	-0,003	-0,002	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Urinary tract infection	max	-0,003	-0,004	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Volume depletion	min	-0,115	-0,092	████	7,916	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
qaly_tbl Volume depletion	max	-0,115	-0,138	████	7,912	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
DISC Discontinuation/Month	min	0,006	0,005	████	7,914	████	14,394	████	29 579,84	████	████	████
DISC Discontinuation/Month	max	0,006	0,008	████	7,914	████	14,329	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Acute kidney injury	min	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Acute kidney injury	max	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Amputation	min	0	0,000	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Amputation	max	0	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Fracture	min	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Fracture	max	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████

ae_probs_dapa_cycle Urinary tract infection	min	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Urinary tract infection	max	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Volume depletion	min	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_dapa_cycle Volume depletion	max	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Acute kidney injury	min	0,001	0,001	████	7,916	████	14,358	████	29 394,19	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Acute kidney injury	max	0,001	0,001	████	7,912	████	14,358	████	29 765,48	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Amputation	min	0,001	0,000	████	7,918	████	14,358	████	29 464,83	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Amputation	max	0,001	0,001	████	7,910	████	14,358	████	29 694,84	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Fracture	min	0,001	0,001	████	7,919	████	14,358	████	29 498,26	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Fracture	max	0,001	0,001	████	7,909	████	14,358	████	29 661,41	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Urinary tract infection	min	0,001	0,000	████	7,914	████	14,358	████	29 550,54	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Urinary tract infection	max	0,001	0,001	████	7,914	████	14,358	████	29 609,13	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Volume depletion	min	0,001	0,001	████	7,916	████	14,358	████	29 502,89	████	████	████
ae_probs_soc_cycle Volume depletion	max	0,001	0,001	████	7,912	████	14,358	████	29 656,78	████	████	████
coefs_hhf intercept	min	-8,274	-6,619	████	7,911	████	14,358	████	30 642,64	████	████	████
coefs_hhf intercept	max	-8,274	-9,929	████	7,915	████	14,358	████	29 376,70	████	████	████
coefs_hhf dapa	min	-0,299	-0,239	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf dapa	max	-0,299	-0,358	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf age	min	0,008	0,007	████	7,914	████	14,358	████	29 553,00	████	████	████
coefs_hhf age	max	0,008	0,010	████	7,914	████	14,358	████	29 609,88	████	████	████
coefs_hhf male	min	0,22	0,176	████	7,914	████	14,358	████	29 572,74	████	████	████
coefs_hhf male	max	0,22	0,265	████	7,914	████	14,358	████	29 587,14	████	████	████
coefs_hhf bmi	min	0,029	0,023	████	7,914	████	14,358	████	29 541,02	████	████	████
coefs_hhf bmi	max	0,029	0,035	████	7,914	████	14,358	████	29 625,75	████	████	████

Diaflox® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

coefs_hhf race_white	min	-0,186	-0,149	████	7,914	████	14,358	████	29 586,52	████	████	████
coefs_hhf race_white	max	-0,186	-0,223	████	7,914	████	14,358	████	29 573,32	████	████	████
coefs_hhf race Black African	min	-0,395	-0,316	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf race Black African	max	-0,395	-0,474	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf race_other	min	-1,32	-1,056	████	7,914	████	14,358	████	29 582,64	████	████	████
coefs_hhf race_other	max	-1,32	-1,584	████	7,914	████	14,358	████	29 577,07	████	████	████
coefs_hhf kccq_q2	min	-0,485	-0,388	████	7,914	████	14,358	████	29 585,77	████	████	████
coefs_hhf kccq_q2	max	-0,485	-0,582	████	7,914	████	14,358	████	29 574,45	████	████	████
coefs_hhf kccq_q3	min	-0,688	-0,551	████	7,914	████	14,358	████	29 589,82	████	████	████
coefs_hhf kccq_q3	max	-0,688	-0,826	████	7,914	████	14,358	████	29 571,14	████	████	████
coefs_hhf kccq_q4	min	-1,174	-0,939	████	7,914	████	14,358	████	29 594,59	████	████	████
coefs_hhf kccq_q4	max	-1,174	-1,408	████	7,914	████	14,358	████	29 568,17	████	████	████
coefs_hhf lvef	min	-0,005	-0,004	████	7,914	████	14,358	████	29 579,95	████	████	████
coefs_hhf lvef	max	-0,005	-0,006	████	7,914	████	14,358	████	29 579,72	████	████	████
coefs_hhf log_ntprobnp	min	0,528	0,422	████	7,914	████	14,358	████	29 506,38	████	████	████
coefs_hhf log_ntprobnp	max	0,528	0,633	████	7,914	████	14,358	████	29 683,66	████	████	████
coefs_hhf creatinine mol l	min	0,005	0,004	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf creatinine mol l	max	0,005	0,007	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf sbp	min	-0,006	-0,005	████	7,914	████	14,358	████	29 618,90	████	████	████
coefs_hhf sbp	max	-0,006	-0,007	████	7,914	████	14,358	████	29 546,03	████	████	████
coefs_hhf hr	min	0,01	0,008	████	7,914	████	14,358	████	29 547,92	████	████	████
coefs_hhf hr	max	0,01	0,011	████	7,914	████	14,358	████	29 616,40	████	████	████
coefs_hhf t2dm	min	0,204	0,163	████	7,914	████	14,358	████	29 575,43	████	████	████
coefs_hhf t2dm	max	0,204	0,244	████	7,914	████	14,358	████	29 584,32	████	████	████
coefs_hhf aff	min	-0,24	-0,192	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf aff	max	-0,24	0,500	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf hhf_hist_le6	min	0,317	-0,288	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████
coefs_hhf hhf_hist_le6	max	0,317	0,254	████	7,914	████	14,358	████	29 579,84	████	████	████

Diafrix® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych

coefs_hhf_hhf_hist_le6	min	0,317	0,381	■	7,914	■	14,358	■	29 579,84	■	■	■
coefs_hhf_hhf_hist_le6	max	0,317	0,254	■	7,914	■	14,358	■	29 579,84	■	■	■
coefs_hhf_hf_dur_gt2	min	0,244	0,381	■	7,914	■	14,358	■	29 579,84	■	■	■
coefs_hhf_hf_dur_gt2	max	0,244	0,195	■	7,914	■	14,358	■	29 579,84	■	■	■

13. Spis tabel

Tabela 1. Wyniki analizy podstawowej dla porównania DAPA+SoC vs. SoC	9
Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa populacji z badania DAPA-HF i DELIVER [8]	18
Tabela 3. Progi kwartylowe kwestionariusza KCCQ-TSS wykorzystane do zdefiniowania stanów zdrowia	19
Tabela 4. Macierze przejść pomiędzy stanami zdrowia dla populacji ITT z badań DELIVER i DAPA-HF publikacji Davis 2024 [8]	20
Tabela 5. Parametry modelu Poissona dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca	22
Tabela 6. Kluczowe predyktory śmiertelności sercowo-naczyniowej (badania DELIVER i DAPA-HF, publikacji Davis 2024 [8])	25
Tabela 7. Kluczowe predyktory śmiertelności (badania DELIVER i DAPA-HF) - Davis 2024 [7]	27
Tabela 8. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w obu rozpatrywanych ramionach	30
Tabela 9. Dyskontynuacja leczenia dapagliflozyną	32
Tabela 10. Wartości użyteczności stanów zdrowia	34
Tabela 11. Wartości obniżek użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń przemijających	34
Tabela 12. Obniżki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	35
Tabela 13. Koszty jednostkowe leku Diaflox®	36
Tabela 14. Charakterystyka subpopulacji chorych z badań DAPA-HF oraz DELIVER stratyfikowanych ze względu na frakcję LVEF, przedstawiona w publikacji Jhund 2022 [25] i wykorzystana w niniejszej analizie	37
Tabela 15. Koszty za DDD i miesięcznej terapii lekiem Diaflox®	37
Tabela 16. Liczebności chorych stosujących leki z danych grup w ramach terapii standardowej DAPA-HF oraz DELIVER stratyfikowanych ze względu na frakcję LVEF, przedstawione w publikacji Jhund 2022 [25] i wykorzystane w niniejszej analizie	37
Tabela 17. Koszty za DDD i miesięcznej terapii standardowej	38
Tabela 18. Podsumowanie kosztów terapii uwzględnionych w analizie, na cykl modelowania (miesiąc)	38
Tabela 19. Przyporządkowanie klas NYHA do odpowiednich stanów w modelu	38
Tabela 20. Częstotliwość zużycia zasobów dla stanów NYHA (na rok)	39
Tabela 21. Wycena świadczeń uwzględnionych w oszacowaniu dla klas NYHA	39
Tabela 22. Wycena badań diagnostycznych przeprowadzanych u chorych z niewydolnością serca, uwzględnionych w niniejszej analizie	40
Tabela 23. Wycena leczenia w stanach KCCQ-TSS	41
Tabela 24. Koszty leczenia w stanach NYHA uwzględnione w analizie wrażliwości	41
Tabela 25. Koszty dla stanów NYHA rozpatrywane w analizie (na rok)	42
Tabela 26. Wycena zdarzeń uwzględnionych w modelowaniu	42
Tabela 27. Wycena działań niepożądanych	43
Tabela 28. Podsumowanie kosztów uwzględnionych w modelu	43
Tabela 29. Zestawienie założeń i danych wejściowych przyjętych w modelu	45
Tabela 30. Warianty przyjęte i testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości	46
Tabela 31. Scenariusze przyjęte i testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	47
Tabela 32. Wyniki analizy kosztów-użyteczności – DAPA+SoC vs. SoC	48
Tabela 33. Wyniki modelowania kosztów oraz QALY w rozbięciu na kategorie	49
Tabela 34. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości DAPA+SoC vs. SoC w perspektywie płatnika publicznego	51
Tabela 35. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości DAPA+SoC vs. SoC w perspektywie wspólnej	52

Tabela 36. Wyniki analizy probabilistycznej w zestawieniu z wynikami analizy podstawowej	53
Tabela 37. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego	68
Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed analiz ekonomicznych dla objawowej przewlekłej niewydolności serca	70
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library analiz ekonomicznych objawowej przewlekłej niewydolności serca	70
Tabela 40. Włączony materiał dowodowy	72
Tabela 41. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz użyteczności zdrowia do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego	87
Tabela 42. Strategia wyszukiwania podstawowego przeglądów systematycznych zawierających wartości użyteczności dla niewydolności serca.	88
Tabela 43. Strategia wyszukiwania podstawowego badań pierwotnych oraz wtórnych zawierających wartości użyteczności dla niewydolności serca z uwzględnieniem oceny KCCQ.	89
Tabela 44. Strategia wyszukiwania uzupełniającego badań pierwotnych oraz wtórnych zawierających wartości użyteczności dla niewydolności serca.	90
Tabela 45. Wyniki wyszukiwania podstawowego wartości użyteczności pochodzących z przeglądów systematycznych oraz pierwotnych i wtórnych badań zawierających wyniki KCCQ dla niewydolności serca.	92
Tabela 46. Wyniki wyszukiwania uzupełniającego wartości użyteczności dla niewydolności serca	93
Tabela 47. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości DAPA+SoC vs. SoC, w perspektywie płatnika publicznego	99
Tabela 48. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości DAPA+SoC vs. SoC, w perspektywie wspólnej	106

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu rozpatrywanego w niniejszej analizie	17
Rysunek 2. Wykres Tornado uwzględniający parametry o największym wpływie na wyniki analizy w perspektywie wspólnej.....	50
Rysunek 3. Wykres Tornado uwzględniający parametry o największym wpływie na wyniki analizy w perspektywie płatnika publicznego	50
Rysunek 4. Wykres rozrzutu par kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) w perspektywie płatnika publicznego	53
Rysunek 5. Wykres rozrzutu par kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) w perspektywie wspólnej	54
Rysunek 6. Wykres CEAC, perspektywa płatnika publicznego.....	54
Rysunek 7. Wykres CEAC, perspektywa wspólna.....	55
Rysunek 8. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla Diafrix® (<i>dapagliflozyna</i>) w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca	71
Rysunek 9. Proces selekcji badań wtórnych dla niewydolności serca	89
Rysunek 10. Proces selekcji badań dla niewydolności serca z uwzględnieniem oceny KCCQ	90
Rysunek 11. Proces selekcji uzupełniającej dla niewydolności serca	91

15. Bibliografia

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Diaflox.
2. MZ. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907).
3. MZ., Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345).
4. AOTMiT, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0. 2016. 2016.
5. Analiza kliniczna Diaflox. 2025.
6. MZ. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.).
7. Jhund P.S., K.T., Butt J.H., et al. , *Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER*. Nat Med, 2022. **28**(9): p. 1956-1964.
8. Davis, J.A., Booth D., McEwan P., et al. , *Cost-effectiveness of dapagliflozin for patients with heart failure across the spectrum of ejection fraction: A pooled analysis of DAPA-HF and DELIVER data*. Eur J Heart Fail, 2024. **26**(3): p. 664-673.
9. Czech, M., 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*. Kardiol Pol, 2013. **71**(3): p. 224-32.
10. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (*dapagliflozyna*) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ($LVEF \leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. Analiza weryfikacyjna. 2021.
11. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (*dapagliflozyna*) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Analiza weryfikacyjna. 2025.
12. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (*empagliflozyna*) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ($LVEF \leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Analiza weryfikacyjna. 2021.
13. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (*empagliflozyna*) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z $HbA1c \geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Analiza weryfikacyjna. 2024.
14. GUS, Tablice trwania życia w 2024 r. 2025.
15. Analiza kliniczna Diaflox (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w objawowej przewlekłej niewydolności serca u pacjentów dorosłych. 2025.

16. Jhund P.S., K.T., Butt J.H., et al., *Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER*. Nat Med, 2022. **28**: p. 1956-64.
17. Solomon, S.D., et al., *Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction*. N Engl J Med, 2022. **387**(12): p. 1089-1098.
18. Rosano G., M.J.B., Morris T., et. al, *Clinical characteristics and treatment patterns of new users of dapagliflozin for heart failure with reduced ejection fraction: an observational study programme across 12 countries (EVOLUTION HF)*. European Heart Journal, 2024. **45**.
19. Kondo, T., et al., *Efficacy of Dapagliflozin According to Geographic Location of Patients With Heart Failure*. J Am Coll Cardiol, 2023. **82**(10): p. 1014-1026.
20. Bak, M., et al., *Discontinuation rates, clinical effects and provocation factors of SGLT-2 inhibitor in the real world*. Sci Rep, 2024. **14**(1): p. 30653.
21. Aestimo, *Analiza ekonomiczna: Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF >50%) i objawami klasy II–IV NYHA*. 2024: Kraków.
22. Golicki, D., *General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set*. Pol Arch Intern Med, 2021. **131**(5): p. 484-486.
23. Beaudet A, C.J., Thuresson P.O., et al., *Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes*. Value Health, 2014. **17**: p. 462-470.
24. Barry H.C, E.M.H., Hickner J., *Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: A cost-utility analysis of office-based strategies*. J Fam Pract, 1997. **44**: p. 49-60.
25. Zarządzenie Prezesa NFZ nr 60/2025/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. 2025.
26. Zarządzenie Prezesa NFZ nr 57/2025/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. 2025.
27. Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ. 2025.
28. MZ, *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r.* 2025.
29. NFZ, *Raport refundacyjny. Informacje o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–lipiec 2025 r.* 2025.
30. Methodology, W.C.C.F.D.S. ATC/DDD Index 2025. 2025; Available from: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/.
31. Praktyczna, M. Portal Medycyna Praktyczna. 2025; Available from: <https://www.mp.pl/>.
32. GUS. *Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych*. Główny Urząd Statystyczny (GUS). 2025; Available from: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-we-wrzesniu-2025-r-2,167.html>.
33. NICE, *Dapagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction*. Technology appraisal guidance TA902. 2023.
34. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024)*. Cochrane, 2024.
35. Escobar, C., Pascual-Figal, D., Guiu-Segura, J.M. et. al, *Cost-utility analysis of dapagliflozin for the treatment of symptomatic chronic heart failure in Spain*. BMC Health Serv Res, 2025. **25**(1).
36. Miller R.J.H, C.D.S., Qin L., et al., *Cost-effectiveness of immediate initiation of dapagliflozin in patients with a history of heart failure*. Eur J Heart Fail, 2023. **25**(2): p. 238-247.

37. Page, M.J., et al., *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. Bmj, 2021. **372**: p. n71.
38. Ouzzani, M., et al., *Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews*. Syst Rev, 2016. **5**(1): p. 210.
39. Abdelhamid, M., et al., *Dapagliflozin cost-effectiveness analysis in heart failure patients in Egypt*. J Med Econ, 2022. **25**(1): p. 450-456.
40. Abushanab, D., et al., *Cost-effectiveness of add-on dapagliflozin for heart failure with reduced ejection fraction patients without diabetes*. J Med Econ, 2024. **27**(1): p. 404-417.
41. Bhatt, A.S., et al., *Cost Effectiveness of Dapagliflozin for Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction: An Economic Evaluation Based on Pooled, Individual Participant Data From the DELIVER and DAPA-HF Trials*. J Am Heart Assoc, 2024. **13**(5): p. e032279.
42. Booth, D., et al., *The cost-effectiveness of dapagliflozin in heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction: A European health-economic analysis of the DELIVER trial*. Eur J Heart Fail, 2023. **25**(8): p. 1386-1395.
43. CADTH, *CADTH COMMON DRUG REVIEW. Pharmacoeconomic Report. DAPAGLIFLOZIN (FORXIGA). Indication: Heart failure with reduced ejection fraction*. 2021.
44. CADTH, *CADTH Reimbursement Recommendation. Empagliflozin (Jardiance). Indicated in adults as an adjunct to standard-of-care therapy for the treatment of chronic heart failure*. 2022.
45. Gil-Rojas, Y., P. Lasalvia, and A. Garcia, *Cost-utility of dapagliflozin plus standard treatment compared to standard treatment for the management of heart failure with reduced ejection fraction in Colombia*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2022. **22**(4): p. 655-663.
46. Isaza, N., et al., *Cost-effectiveness of Dapagliflozin for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction*. JAMA Netw Open, 2021. **4**(7): p. e2114501.
47. Jiang, Y., R. Zheng, and H. Sang, *Cost-Effectiveness of Adding SGLT2 Inhibitors to Standard Treatment for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients in China*. Front Pharmacol, 2021. **12**: p. 733681.
48. Kim, E.S., et al., *Eligibility and Cost-Utility Analysis of Dapagliflozin in Patients with Heart Failure Across the Whole Spectrum of Ejection Fraction in South Korea*. Am J Cardiovasc Drugs, 2024. **24**(2): p. 313-324.
49. Kongmalai, T., et al., *Cost-Utility and Budget Impact Analysis of Adding SGLT-2 Inhibitors to Standard Treatment in Type 2 Diabetes Patients with Heart Failure: Utilizing National Database Insights from Thailand*. Pharmacoecon Open, 2025. **9**(1): p. 69-81.
50. Krittayaphong, R. and U. Permsuwan, *Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin treatment in heart failure with reduced ejection fraction*. Int J Cardiol, 2021. **322**: p. 183-190.
51. Liao, C.T., et al., *Cost-effectiveness evaluation of add-on dapagliflozin for heart failure with reduced ejection fraction from perspective of healthcare systems in Asia-Pacific region*. Cardiovasc Diabetol, 2021. **20**(1): p. 204.
52. Sullivan, P.W. and V. Ghushchyan, *EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities*. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2016. **19**(8): p. 1002-1008.
53. Lin, L., et al., *Cost-Effectiveness of Dapagliflozin in Heart Failure with Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction: the DELIVER Trial*. Cardiovasc Drugs Ther, 2025. **39**(2): p. 297-305.
54. Lu, H., P. Shang, and D. Zhou, *SGLT2 inhibitors for patients with heart failure with preserved ejection fraction in China: a cost-effectiveness study*. Front Pharmacol, 2023. **14**: p. 1155210.
55. McEwan, P., et al., *Assessing the cost-effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: A comprehensive economic evaluation using clinical trial and real-world evidence*. Diabetes Obes Metab, 2020. **22**(12): p. 2364-2374.
56. Mendoza, V.L., B.A. Tumanan-Mendoza, and F.E.R. Punzalan, *Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction in the Philippines*. ESC Heart Fail, 2021. **8**(6): p. 5132-5141.

57. Naves, M.C.X., et al., *Dapagliflozin for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in Brazil: a cost-effectiveness analysis*. Lancet Reg Health Am, 2025. **42**: p. 100968.
58. Nechi, R.N., et al., *Cost-Effectiveness of Dapagliflozin vs Empagliflozin for Treating Heart Failure With Reduced Ejection Fraction in the United States*. Clin Ther, 2023. **45**(7): p. 627-632.
59. Nguyen, B.N., et al., *Cost-effectiveness of dapagliflozin and empagliflozin for treatment of heart failure with reduced ejection fraction*. Int J Cardiol, 2023. **376**: p. 83-89.
60. Parizo, J.T., et al., *Cost-effectiveness of Dapagliflozin for Treatment of Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction*. JAMA Cardiol, 2021. **6**(8): p. 926-935.
61. Rane, A., et al., *Comparative value of dapagliflozin vs empagliflozin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A cost-effectiveness analysis*. J Manag Care Spec Pharm, 2023. **29**(9): p. 1045-1053.
62. Savira, F., et al., *Cost-effectiveness of dapagliflozin in chronic heart failure: an analysis from the Australian healthcare perspective*. Eur J Prev Cardiol, 2021. **28**(9): p. 975-982.
63. Tang, Y. and H. Sang, *Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin in heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction*. ESC Heart Fail, 2023. **10**(4): p. 2524-2533.
64. Yao, Y., et al., *Cost-effectiveness of adding dapagliflozin to standard treatment for heart failure with reduced ejection fraction patients in China*. ESC Heart Fail, 2020. **7**(6): p. 3582-3592.
65. Di Tanna, G.L., et al., *Health State Utilities of Patients with Heart Failure: A Systematic Literature Review*. Pharmacoeconomics, 2021. **39**(2): p. 211-229.
66. McEwan, P., et al., *Ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency in heart failure: a multinational cost-effectiveness analysis utilising AFFIRM-AHF*. European journal of heart failure, 2021. **23**(10): p. 1687-1697.
67. Neuwahl, S.J., et al., *Patient Health Utility Equations for a Type 2 Diabetes Model*. Diabetes care, 2021. **44**(2): p. 381-389.
68. Lin, X., et al., *Cost-effectiveness of empagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: an analysis from the Chinese healthcare perspective*. Journal of thoracic disease, 2022. **14**(5): p. 1588-1597.
69. Lui, J.N.M., et al., *Impact of New Cardiovascular Events on Quality of Life and Hospital Costs in People With Cardiovascular Disease in the United Kingdom and United States*. Journal of the American Heart Association, 2023. **12**(19): p. e030766.
70. Leal, J., et al., *Health utilities in Chinese patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): A longitudinal analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Journal of diabetes, 2022. **14**(7): p. 455-464.
71. Kuo, S., et al., *Valuing health states of people with type 2 diabetes: Analyses of the nationwide representative linked databases*. Journal of diabetes investigation, 2021. **12**(9): p. 1749-1758.
72. Lui, J.N.M., et al., *Temporal associations of diabetes-related complications with health-related quality of life decrements in Chinese patients with type 2 diabetes: A prospective study among 19 322 adults-Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) register (2007-2018)*. Journal of diabetes, 2024. **16**(6): p. e13503.
73. Foster-Witassek, F., et al., *Longitudinal Changes in Health-Related Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation*. Journal of the American Heart Association, 2023. **12**(21): p. e031872.
74. Zou, X., et al., *Time-varying cost-effectiveness analysis of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in Chinese patients with heart failure and reduced ejection fraction: A microsimulation of the real-world population*. Frontiers in pharmacology, 2025. **16**.
75. Keng, M.J., et al., *Decrements in health-related quality of life associated with adverse events in people with diabetes*. Diabetes, obesity & metabolism, 2022. **24**(3): p. 530-538.
76. Alsumali, A., et al., *Cost Effectiveness of Vericiguat for the Treatment of Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Following a Worsening Heart Failure Event from a US Medicare Perspective*. Pharmacoeconomics, 2021. **39**(11): p. 1343-1354.

77. Mokri, H., P. van Baal, and M. Rutten-van Mölken, *The impact of different perspectives on the cost-effectiveness of remote patient monitoring for patients with heart failure in different European countries*. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care, 2025. **26**(1): p. 71-85.
78. Kuan, W.C., et al., *Cost-Effectiveness Analysis of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor Compared With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Among Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction in Malaysia*. Value in health regional issues, 2025. **48**: p. 101118.
79. Albuquerque de Almeida, F., et al., *Impact of hospitalisation on health-related quality of life in patients with chronic heart failure*. Health and quality of life outcomes, 2020. **18**(1): p. 262.
80. Tan, M.H.P., et al., *Quantifying health-related quality of life in Malaysian type 2 diabetes: focusing on complication types and severity*. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, 2023. **32**(7): p. 1925-1941.
81. Gu, S., et al., *Health-related quality of life of type 2 diabetes patients hospitalized for a diabetes-related complication*. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, 2020. **29**(10): p. 2695-2704.
82. Hallinen, T., et al., *Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Combination with Standard Care versus Standard Care Only in the Treatment of Heart Failure Patients in Finland*. ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR, 2023. **15**: p. 1-13.
83. Park, S.K., et al., *Cost-Utility Analysis of Sacubitril/Valsartan Use Compared With Standard Care in Chronic Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction in South Korea*. Clinical therapeutics, 2019. **41**(6): p. 1066-1079.
84. HealthQuest, *Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 50% — Analiza ekonomiczna*. 2024: Warszawa.
85. Peasgood, T., et al., *The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type 1 Diabetes*. Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making, 2016. **36**(8): p. 1020-33.