

Dapagliflozyna (Forxiga[®])
w leczeniu niewydolności serca
z frakcją wyrzutową powyżej 40%

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2023

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

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

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Wskazanie to obejmuje populację zgodną z charakterystyką chorych włączonych do badania klinicznego DELIVER dotyczącego zastosowania dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie zmniejszoną (41-49%) lub zachowaną frakcją wyrzutową ($\geq 50\%$), którego wyniki zostały opublikowane w sierpniu 2022 roku.

Kryteria włączenia do badania DELIVER, a tym samym kryteria wnioskowanej populacji do refundacji, są zgodne z uniwersalnymi kryteriami diagnostycznymi (*European Society of Cardiology, ESC*) z 2021 roku.

Wyższe stężenie NT-proBNP (>300 pg/ml) związane jest z większym ryzykiem wystąpienia zgonu (NT-proBNP >300 pg/ml vs 125-300 pg/ml: 35,4% vs 16,2%),² a zatem **wnioskowana populacja obejmuje chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia.**

W połączeniu ze wskazaniem już objętym refundacją, tj. przewlekłą niewydolnością serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$), **stosowanie dapagliflozyny będzie możliwe u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej lewej komory serca.**

Dapagliflozyna (Forxiga) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazana jest formalnie zarówno u chorych z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, jak i z niewydolnością serca niezależnie od występowania cukrzycy. Lek ten jest refundowany:

- w części wskazania rejestracyjnego dotyczącego cukrzycy typu 2 od 1 listopada 2019 roku;
- z ograniczeniami we wskazaniu rejestracyjnym dotyczącym przewlekłej niewydolności nerek od 1 lipca 2022 roku;
- z ograniczeniami we wskazaniu rejestracyjnym dotyczącym przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca od 1 maja 2022 roku.

Dapagliflozyna jest lekiem dodawanym do dotychczasowej terapii (leczenie typu add-on). We wnioskowanym wskazaniu komparatorem dla dapagliflozyny jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii, w tym stosowanie diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów (istniejąca praktyka w Polsce). Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Strategia analityczna

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

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania DELIVER. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową, niezależnie od obecności cukrzycy typu 2, i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono wykorzystując model Markowa. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na ograniczenia w dostępie do specyficznych danych oraz wiek chorych włączonych do badania klinicznego DELIVER (mediana wieku wyniosła 71,5 lat w grupie otrzymujących placebo oraz 71,8 lat w grupie otrzymujących dapagliflozynę).

W modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Podczas szacowania kosztów korzystano z danych literaturowych (koszty niewydolności serca - wyniki badania POLKARD, koszty hipoglikemii, amputacji i kwasicy ketonowej - analizy złożone do AOTMiT dla leków stosowanych w cukrzycy oraz w zaburzeniach sercowo-naczyniowych), aktualnie obowiązującego Zarządzenia Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ (koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca oraz koszty zdarzeń niepożądanych) i aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (koszt dapagliflozyny).



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

Wyniki

Analiza z perspektywy NFZ



[Redacted text block]

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

Wnioski

Dapagliflozyna stosowana u chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową powyżej 40% [Redacted text block]

[Redacted text block]

Niewydolność serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% jest obecnie jedną z największych niezaspokojonych potrzeb medycznych w Polsce. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny o chorych, dla których do tej pory nie było dostępnej żadnej nowoczesnej opcji terapeutycznej wpisuje się jako priorytet Ministra Zdrowia z 2018 r. „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu: chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawałów serca, niewydolności serca i udarów mózgu”. Konieczne jest jak najszybsze podjęcie działań zmierzających

do poprawy sytuacji chorych na niewydolność serca, a celem tych zmian jest zmniejszenie skutków zdrowotnych i ekonomicznych choroby. Ma to szczególne znaczenie w kontekście najwyższej w Europie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i dwukrotnie częstszych hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż średnia europejska - 616 hospitalizacji w Polsce w porównaniu ze średnią na poziomie ok. 200 na 100 tys. (dane za 2020 r.).¹ **Polska aktualnie zajmuje pierwsze miejsce wśród krajów OECD pod względem liczby hospitalizacji na 100 tys. mieszkańców.**⁴⁴

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (Dane MZ) obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a co roku umiera 142,4 tys. chorych. Liczba hospitalizacji w Polsce w 2020 r. wyniosła 293 tys. (765 hospitalizacji na 100 tys. ludności, tj. ponad 100 hospitalizacji na 100 tys. ludności więcej niż szacowane przez OECD dla Polski).

Wskazuje to ogromną skalę problemu niewydolności serca w Polsce, a mając na względzie starzejące się społeczeństwo potrzeby te będą się wyłącznie powiększać. **Dotychczasowy brak nowoczesnych leków w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową lewej komory >40% powoduje, że istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna, która ma szansę zostać teraz zaspokojona.** Dotychczas stosowane terapie ACEI/ARB, beta-adrenolitykami i MRA były stosowane w celu ograniczenia objawów i terapii chorób współistniejących, z powodu braku terapii dedykowanej do modyfikowania choroby. **Zmniejszenie skali występowania choroby poprzez zwiększenie dostępności nowoczesnych form terapii i poprawę organizacji opieki pozwoliłoby na ograniczenie części kosztów zarówno bezpośrednich (koszty hospitalizacji), jak i pośrednich (koszty przedwczesnych zgonów).**

Pozytywna decyzja refundacyjna dla dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% będzie wpisywać się w rekomendacje panelu ekspertów w ramach raportu Niewydolność serca w Polsce „Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji” z 2020 r. W raporcie wskazano, że występowanie niewydolności serca to narastający problem w obszarze zdrowia publicznego i jedno z najważniejszych wyzwań zdrowotnych w naszym kraju i na świecie. W ramach rekomendacji m.in. zwrócono uwagę na **potrzebę poprawy dostępu chorych z niewydolnością serca do leczenia zgodnego z najnowszą wiedzą medyczną, zarówno tego farmakologicznego, jak i pozafarmakologicznego**

Rozszerzenie wskazania refundacyjnego o chorych z frakcją wyrzutową powyżej 40% umożliwi uzyskanie udowodnionych korzyści klinicznych chorym z niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej serca.

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

Słowa kluczowe

dapagliflozyna, niewydolność serca, analiza kosztów-użyteczności

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	9
Spis treści	10
Skróty i akronimy	13
1 Cel analizy	14
1.1 Wskazanie refundacyjne vs populacja badania DELIVER.....	15
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	19
3 Strategia analityczna	22
4 Perspektywa	23
5 Horyzont czasowy	24
6 Technika analityczna	25
7 Model	26
7.1 Opis modelu.....	26
7.1.1 Struktura modelu	26
7.1.2 Stany zdrowia	27
7.2 Parametry kliniczne.....	28
7.2.1 Charakterystyka podstawowa	28
7.2.2 Przejścia między stanami zdrowia	29
7.2.3 Zdarzenia przemijające.....	32
7.2.4 Przeżycie.....	34
7.2.5 Walidacja modeli przeżycia	56
7.2.6 Podsumowanie wyboru modeli przeżycia.....	58
7.2.7 Zdarzenia niepożądane	59
7.2.8 Przerwanie leczenia.....	61
7.2.9 Tablice trwania życia.....	61
7.3 Użyteczności stanów zdrowia.....	63
7.3.1 Jakość życia	63
7.3.2 Użyteczności stanów zdrowia	64
7.3.3 Użyteczności zdarzeń przemijających	65
7.3.4 Użyteczności zdarzeń niepożądanych.....	66
7.4 Parametry kosztowe	67

7.4.1	Porównywane interwencje	67
7.4.2	Koszty stanów zdrowia	69
7.4.3	Koszty zdarzeń przemijających i zgonów	70
7.4.4	Koszty zdarzeń niepożądanych.....	72
7.5	Dyskontowanie.....	73
7.6	Podsumowanie założeń i parametrów modelu	73
7.8	Walidacja modelu	75
7.8.1	Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	75
7.8.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	75
7.9	Analiza wrażliwości	86
7.9.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	86
7.9.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	88
7.10	Analiza progowa	88
8	Wyniki analizy.....	89
8.1	Perspektywa NFZ	89
8.1.1	Analiza podstawowa.....	89
8.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	90
8.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	91
8.1.4	Analiza progowa	93
8.2	Perspektywa wspólna	93
8.2.1	Analiza podstawowa.....	93
8.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	94
8.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	95
8.2.4	Analiza progowa	97
9	Ograniczenia	99
10	Dyskusja.....	102
11	Wyniki końcowe	104
12	Podsumowanie i wnioski końcowe	105
13	Aneks	107
13.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	107
13.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	111
13.3	Walidacja modelu	121
13.3.1	Weryfikacja poprawności	121
13.3.2	Walidacja wewnętrzna	122

13.3.3 Walidacja zewnętrzna.....	125
13.4 Krzywe Kaplana-Meiera dla zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i niezależnie od przyczyny	128
13.5 Prawdopodobieństw zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.....	129
13.6 Szczegółowe zestawienie danych wejściowych	134
13.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	142
Spis tabel.....	145
Spis rycin	148
Piśmiennictwo	149

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACD	zgony niezależnie od przyczyny (ang. <i>all-cause death</i>)
ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i>)
AFF	migotanie/trzepotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation/flutter</i>)
AKI	ostre uszkodzenie nerek (ang. <i>acute kidney injury</i>)
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>)
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CV	sercowo-naczyniowe
DAPA	dapagliflozyna
HF	niewydolność serca
HFmrEF	niewydolność serca z łagodnie zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>)
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>)
HHF	hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. <i>hospitalisation for heart failure</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IIG	Instytut Innowacyjna Gospodarka
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
MRA	agoniści receptora mineralokortykoidów (ang. <i>Mineralocorticoid Receptor Antagonists</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
UHFV	pilna wizyta z powodu niewydolności serca (ang. <i>urgent heart failure visit</i>)
VBA	Visual Basic for Applications
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Wskazanie to obejmuje populację zgodną z charakterystyką chorych włączonych do badania klinicznego DELIVER dotyczącego zastosowania dapagliflozyny u pacjentów z HF, którego wyniki zostały opublikowane w sierpniu 2022 roku.

Kryteria włączenia do badania DELIVER, a tym samym kryteria wnioskowanej populacji do refundacji, są zgodne z uniwersalnymi kryteriami diagnostycznymi (*European Society of Cardiology, ESC*) z 2021 roku.

Wyższe stężenie NT-proBNP (>300 pg/ml) związane jest z większym ryzykiem wystąpienia zgonu (NT-proBNP>300 pg/ml vs 125-300 pg/ml: 35,4% vs 16,2%),² a zatem **wnioskowana populacja obejmuje chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia.**

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)³ oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań.⁴ Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

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

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.⁵

Dapagliflozyna (Forxiga) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazana jest formalnie zarówno u chorych z cukrzycą oraz przewlekłej niewydolności nerek niezależnie od występowania cukrzycy i niewydolnością serca również niezależnie od występowania cukrzycy. Lek ten jest refundowany:

- z ograniczeniami we wskazaniu rejestracyjnym dotyczącym przewlekłej niewydolności nerek od 1 lipca 2022 roku.
- z ograniczeniami we wskazaniu rejestracyjnym dotyczącym przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca od 1 maja 2022 roku;
- w części wskazania rejestracyjnego dotyczącego cukrzycy typu 2 od 1 listopada 2019 roku;

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

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®) w dawce 10 mg*
komparator (C)	kontynuacja dotychczasowej terapii (placebo)
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); • perspektywa wspólna NFZ i pacjenta
horyzont czasowy	dożywotni
parametry	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność i zdarzenia niepożądane: na podstawie badania klinicznego • użyteczność stanów zdrowia: na podstawie badania klinicznego • koszty: bezpośrednie koszty medyczne na podstawie literatury
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY) • koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

* dodawana do dotychczasowej terapii; QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*).

1.1 Wskazanie refundacyjne vs populacja badania DELIVER

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

W Tab. 2 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia populacji badania DELIVER.

Tab. 2. Główne kryteria włączenia i wykluczenia z badania DELIVER.

Kryterium	Opis
Włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • możliwość wyrażenia świadomej zgody na piśmie; • mężczyźni i kobiety w wieku 40 lat i powyżej; • udokumentowana diagnoza objawowej niewydolności serca [klasa II-IV wg <i>New York Heart Association</i> (NYHA)] podczas włączenia, historia typowych objawów przedmiotowych/podmiotowych niewydolności serca \geq 6 tygodni przed włączeniem przy obecności przynajmniej przerywanej potrzeby leczenia diuretykami (wymagane powtarzane, przerywane dawkowanie); • frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) > 40% i dowody strukturalnej choroby serca (tj. przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) udokumentowane w ostatnim badaniu echokardiograficznym, i/lub rezonansu magnetycznego serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem. W przypadku pacjentów

Kryterium	Opis
	<p>z wcześniejszymi ostrymi zdarzeniami sercowymi lub procedurami mogącymi zmniejszać LVEF np. zdefiniowanymi w kryteriach wykluczenia, wymagane jest przeprowadzenie oceny kwalifikacyjnej za pomocą obrazowania przynajmniej 12 tygodni po procedurze/zdarzeniu. Choroba strukturalna serca można być zdefiniowana następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - powiększenie lewego przedsionka oraz obecność przynajmniej 1 z poniższych: szerokość lewego przedsionka (średnica) $\geq 3,8$ cm lub długość lewego przedsionka $\geq 5,0$ cm, lub powierzchnia lewego przedsionka ≥ 20cm, lub objętość lewego przedsionka ≥ 55mL lub wskaźnik objętości ≥ 29mL/m; - przerost lewej komory przy grubości przegrody lub ściany tylnej $\geq 1,1$ cm; • NT-pro BNP ≥ 300 pg/ml podczas pierwszej wizyty u pacjentów bez obecnego migotania/trzepotania przedsionków. W przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków podczas pierwszej wizyty NT-pro BNP musi wynosić ≥ 600 pg/ml; • pacjenci ambulatoryjni lub hospitalizowani; nie mogą być w trakcie dożylnego leczenia niewydolności serca (łącznie z diuretykami) przez przynajmniej 12 godzin przed włączeniem i 24 godziny przed randomizacją.
Wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie inhibitorów SGLT2 w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub wcześniejsza nietolerancja inhibitorów SGLT2; • cukrzyca typu I; • eGFR < 25 mL/min/1,73 m² (wzór CKD-EPI) podczas pierwszej wizyty; • ciśnienie skurczowe < 95 mmHg podczas dwóch kolejnych pomiarów w 5-minutowych przerwach na pierwszej lub drugiej wizycie; • ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg w przypadku braku leczenia ≥ 3 lekami obniżającymi ciśnienie lub ≥ 180 mmHg niezależnie od leczenia, podczas dwóch kolejnych pomiarów w 5-minutowych przerwach na pierwszej lub drugiej wizycie; • zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna, rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe), ablacja trzepotania/migotania przedsionków, naprawa/wymiana zastawki w ciągu 12 tygodni przed włączeniem. Przed włączeniem pacjenci o powyższej charakterystyce, muszą przejść kwalifikacyjne badanie echokardiograficzne i/lub badanie rezonansem magnetycznym serca co najmniej 12 tygodni po wydarzeniu; • planowana rewaskularyzacja wieńcowa, ablacja trzepotania/migotania przedsionków i naprawa/wymiana zastawki; • udar lub przemijający napad niedokrwienności w ciągu 12 tygodni przed włączeniem; • prawdopodobne inne lub współistniejące diagnozy, które w opinii badacza mogłyby odpowiadać za objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca u pacjenta (np. niedokrwistość, niedoczynność tarczycy); • wskaźnik masy ciała (BMI) > 50 kg/m²; • nadciśnienie płucne Grupy 1 Światowej Organizacji Zdrowia, przewlekła zatorowość płucna, ciężka choroba płuc, w tym POChP (tj. wymagająca tlenu w warunkach domowych, długotrwałego stosowania nebulizatora lub długotrwałej doustnej steroidoterapii lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP wymagającego wspomaganie oddychania w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem);

Kryterium	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> • przebyty przeszczep serca lub złożona wrodzona wada serca, planowana terapia resynchronizująca; • niewydolność serca spowodowana którymkolwiek z poniższych czynników: rozpoznana kardiomiopatia naciekająca (np. amyloidoza, sarkoidoza, chłoniak, włóknienie endomiokardialne), czynne zapalenie mięśnia sercowego, zaciskające zapalenie osierdzia, tamponada serca, rozpoznana genetyczna kardiomiopatia przerostowa lub kardiomiopatia przerostowa zwężająca, arytmogenna kardiomiopatia/dysplazja prawej komory lub nieskorygowana pierwotna choroba zastawkowa; • oczekiwana długość życia poniżej 2 lat z powodu dowolnej choroby o charakterze innym niż sercowo-naczyniowy w oparciu o ocenę kliniczną badacza; • brak możliwości zrozumienia i/lub przestrzegania przez pacjenta zasad dotyczących stosowania leków, procedur i/lub obserwacji w oparciu o opinię badacza LUB jakiegokolwiek warunki mogące doprowadzić do nieukończenia przez pacjenta badania w opinii badacza; • sktywna choroba nowotworowa wymagająca leczenia (z wyjątkiem podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego nowotworu skóry); • ostra lub przewlekła choroba wątroby z ciężkim uszkodzeniem jej funkcji (np. wodobrzusze, żylaki przetyku, koagulopatia); • kobiety mogące zajść w ciążę (tj. niepoddane chemicznej lub operacyjnej sterylizacji lub po menopauzie), które nie chcą stosować medycznie zaakceptowanej formy antykoncepcji uznanej przez badacza za skuteczną LUB z pozytywnym wynikiem testu ciążowego w momencie randomizacji LUB kobiety karmiące piersią; • zaangażowanie w proces planowania i/lub prowadzenia badania (dotyczy zarówno pracowników firmy AstraZeneca, jak i ośrodka badawczego); • wcześniejsza randomizacja w trwającym obecnie badaniu; • udział w innym badaniu klinicznym z produktem lub wyrobem leczniczym w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem.

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

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

Wnioskowane wskazanie refundacyjne w pełni odpowiada populacja chorych z badania DELIVER. Wyniki badania są podstawowym źródłem danych w niniejszej analizie.

Tab. 3. Porównanie charakterystyk chorych (wskazanie refundacyjne vs badania DELIVER).

Parametr	Odsetek chorych w badaniu DELIVER, %	Kryterium refundacyjne
HFmrEF + HFpEF	100%	dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca
NYHA II-IV	100%	objawy choroby w klasie NYHA II-IV

Parametr	Odsetek chorych w badaniu DELIVER, %	Kryterium refundacyjne
udokumentowane zmiany strukturalne serca	100%	przerost lewej komory serca lub powiększenie lewego przedsionka
stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków)	100%	stężenie NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków)
LVEF >40%	100%	frakcja wyrzutowa LVEF>40%

HFmrEF - niewydolność serca z łagodnie zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*); HFpEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*);

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Dapagliflozyna (Forxiga®, ██████████) jest aktualnie refundowana w Polsce we wskazaniu:

1. diabetologiczny (od 01.11.2019 r.):
„Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość”
2. nefrologicznym (od 01.07.2022 r.):
„Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR $<$ 60 ml/min/1.73m², albuminurią \geq 200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”
3. kardiologicznym (od 01.05.2022 r.):
„Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów”.

Dapagliflozyna jest refundowana w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.⁶

Proponowane warunki finansowania dapagliflozyny obejmują ██████████

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

Wnioskowane wskazanie jest następujące:

„Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF $>$ 40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA”.

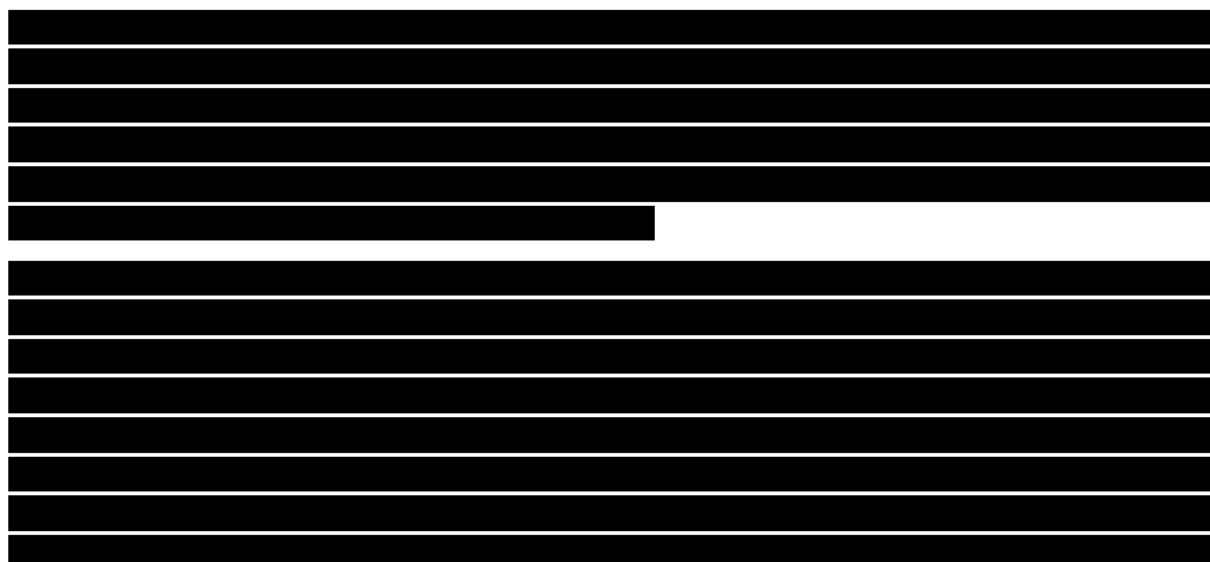
Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r.⁷ o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym

zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.⁷

Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2023 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2023 roku ustalono na 3 490 PLN.⁸



¹ Zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla dapagliflozyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wynosi 10 mg (WHO ATC/DDD).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3 Strategia analityczna

W analizie wykorzystano podejście analityczne, które jest identyczne z podejściem wykorzystanym w analizie dla dapagliflozyny we wskazaniu przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model [REDACTED].

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

4 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.⁴

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców).³

[REDAKTOR]
[REDAKTOR] w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na brak specyficznych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności w analizowanej populacji chorych, a także średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego DELIVER (średnia wieku wyniosła 71,5 lat w grupie otrzymujących placebo oraz 71,8 lat w grupie otrzymujących dapagliflozynę).⁹ Zgodnie z danymi prezentowanymi w raporcie „Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa” w populacji wykazywanej przez podmioty lecznicze z rozpoznaniem niewydolności serca średni wiek kobiet wyniósł 77,8 lat, a średni wiek mężczyzn wyniósł 71,7 lat.¹⁰ Tym samym koszty pośrednie stanowią element uzupełniający (poprawiający wyniki), ale nie wpływający na bezpośrednią ocenę kosztowej efektywności terapii.

5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.³

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont (30 lat). Ze względu na średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego DELIVER (mediana wieku wyniosła 71,5 lat w grupie otrzymujących placebo oraz 71,8 lat w grupie otrzymujących dapagliflozynę), przyjęto, że 30 letni okres obserwacji będzie odpowiedni do uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych.

Przeżycie przyjęto zgodnie ze specyficznymi dla Polski tablicami życia. Założono, że wszyscy pacjenci umierają po osiągnięciu wieku 101 lat.

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

6 Technika analityczna

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

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

7 Model

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

7.1 Opis modelu

Model został opracowany i zaimplementowany w programie Microsoft 365 i jest zgodny z wersjami programu Microsoft Excel 2016 i nowszymi wersjami. Obliczenia modelu są wykonywane przede wszystkim przy użyciu kodu opracowanego w języku Visual Basic for Applications (VBA), z kodem opatrzonym adnotacjami w celu ułatwienia przeglądu. Pierwotny model został wykonany przez Health Economics and Outcomes Research (HEOR) Ltd.

7.1.1 Struktura modelu

Ze względu na brak dedykowanych opcji terapeutycznych dla pacjentów z HFpEF na etapie przygotowania modelu nie zidentyfikowano opracowanych wcześniej modeli dotyczących tej grupy pacjentów. Jednakże, mimo różnej patofizjologii HFrEF i HFpEF, progresja choroby i związane z nią wyniki zdrowotne są zasadniczo takie same - jednoznacznie wskazują korzyści kliniczne w ramach podobnie zdefiniowanych punktów końcowych. Dlatego przy zrozumieniu modelowania pacjentów z HFrEF, koncepcja niniejszego modelu bazuje na wcześniej opracowanym i złożonym do AOTMiT modelu we wskazaniu przewlekła niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Kohortowy model uwzględnia przejść między stanami zdrowia przy użyciu struktury Markowa. W tym rodzaju modelu pacjenci znajdują się w jednej z serii wzajemnie wykluczających się i pochłaniających stanów zdrowia. Modelowi Markowi towarzyszy założenie o możliwości wychwycenia heterogeniczności między pacjentami za pomocą zestawu homogenicznych stanów zdrowia. W modelu przejść między stanami zdrowia przejścia następują w oparciu o prawdopodobieństwa zawarte w macierzy przejść.

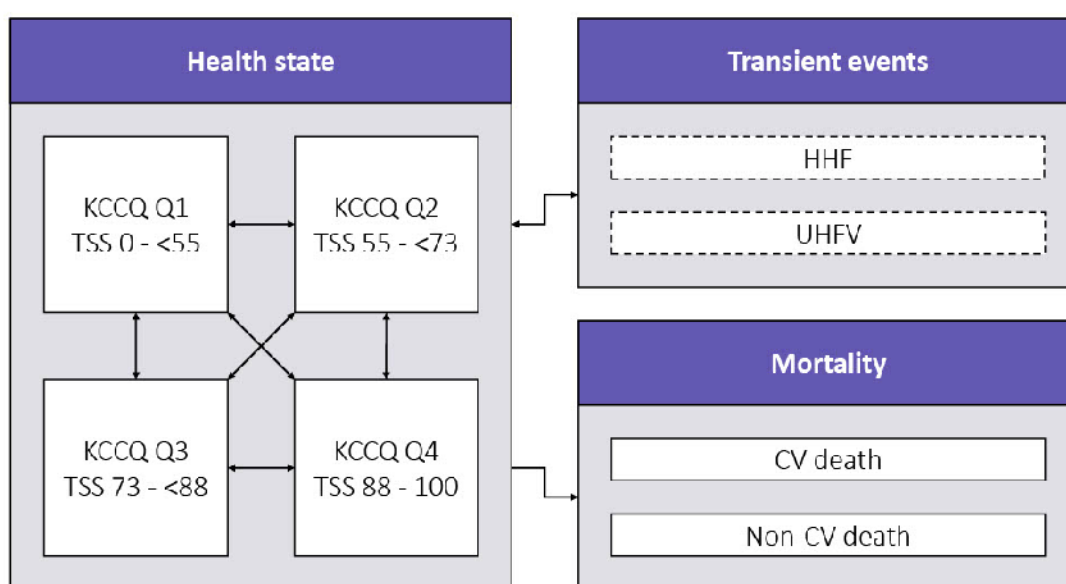
W przypadkach gdy populacja pacjentów jest stosunkowo homogeniczna lub dostępne są jedynie dane na poziomie kohorty, zaletą modeli Markowa jest ich prostota, czego skutkiem jest szybszy czas pracy w porównaniu z modelami symulacyjnymi na poziomie pacjenta.

Na Ryc. 1 przedstawiono strukturę modelu Markowa dla HFpEF. Progresja choroby jest wychwytywana za pomocą przejść między odrębnymi stanami zdrowia scharakteryzowanymi przez kwartyle całkowitego wyniku nasilenia objawów (TSS) z kwestionariusza KCCQ (obliczonego dla wszystkich pacjentów przed włączeniem do badania, niezależnie od ramienia leczenia). KCCQ-TSS określa ilościowo częstość i nasilenie objawów u pacjentów. Poza stanami zdrowia model wychwytuje również częstość niewydolności serca (ang. *hospitalisation for heart failure*, HHF) i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca (ang. *urgent heart failure visit*, UHFV), określonych nie jako stany zdrowia per se, ale jako zdarzenia przemijające, tj. pacjenci generują dodatkowy, specyficzny dla zdarzenia koszt i spadek użyteczności jedynie w cyklu, w którym występują. Zgony wychwytywane są poprzez zastosowanie równań przeżycia parametrycznego opisujących zgony sercowo-naczyniowe i

pozostałe, obliczonych w postaci różnicy między zgonami niezależnie od przyczyny (ang. *all-cause death*; ACD) a zgonami sercowo-naczyniowymi.

Modele Markowa zakładają, że heterogeniczność między pacjentami może być uchwycona przez uwzględnienie jednorodnych stanów zdrowia. Tam, gdzie populacja pacjentów jest względnie jednorodna i może być odpowiednio opisana przez niewielką liczbę stanów zdrowia lub w przypadkach, gdy dostępne są tylko dane z poziomu kohorty, modele Markowa mają tę zaletę, że są prostsze, a zatem mają krótsze czasy działania w porównaniu z modelowaniem danych indywidualnych pacjentów. Modele o podobnej strukturze były opracowane i oceniane przez AOTMIT dla leku sakubitryl/walsartan¹¹ oraz dla leku iwabradyna¹² oraz wcześniej dla dapagliflozyny we wskazaniu przewlekła niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Ryc. 1. Struktura modelu.



Health state: stan zdrowia; transient events: zdarzenia przemijające; mortality: śmiertelność CV - sercowo-naczyniowy; HHF - hospitalizacja z powodu niewydolności serca; KCCQ - Kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; TSS: całkowity wynik nasilenia objawów; UHFV - pilna wizyta w związku z niewydolnością serca.

Linie ciągłe dotyczą stanów zdrowia; linie przerywane dotyczą zdarzeń przemijających niebędących stanami zdrowia.

7.1.2 Stany zdrowia

Zgodnie z opisem struktury modelu stany zdrowia zdefiniowano zgodnie z kwartylami kwestionariusza KCCQ-TSS, który stanowi ugruntowane i wszechstronnie zweryfikowane narzędzie do samodzielnego stosowania w zakresie oceny ilościowej nasilenia i częstości występowania objawów oraz jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQoL) u pacjentów z HF. Biorąc pod uwagę fakt, że KCCQ-TSS jest narzędziem zaprojektowanym konkretnie w celu pomiaru stanu zdrowia w niewydolności serca, reprezentującym HRQoL pacjentów, stany zdrowia określone na podstawie kwestionariusza KCCQ-TSS są odpowiednie do zdefiniowania stanów zdrowia w CEM. Wykorzystanie kwartyli KCCQ -TSS umożliwia

reprezentację postępującego charakteru HFpEF w postaci występowania zdarzeń klinicznych, takich jak HHF i UHFV, jak również zróżnicowanie wskaźników śmiertelności.

Progi stratyfikacji pacjentów z początkowym wynikiem KCCQ-TSS przedstawiono w Tab. 5. Tab. 6

Tab. 5. Kwartyle kwestionariusza KCCQ-TSS zastosowane do zdefiniowania stanów zdrowia.

Kwartyl	KCCQ-TSS
Q1 (najgorszy stan zdrowia)	0 - <55
Q2	55 - <77
Q3	73 - <88
Q4 (najlepszy stan zdrowia)	88 - 100

Skróty: KCCQ: Kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; TSS: całkowity wynik nasilenia objawów.

7.2 Parametry kliniczne

7.2.1 Charakterystyka podstawowa

Początkowa charakterystyka pacjentów pochodzi z badania klinicznego DELIVER i założono, że jest reprezentatywna dla populacji docelowej korzystające z leczenia dapagliflozyną w ramach zdefiniowanego wskazania refundacyjnego. Podstawowe charakterystyki określają początkowy rozkład stanu zdrowia kohorty w kwartylach KCCQ-TSS, a także stanowią podstawę dla równań skorygowanego ryzyka i równania dla przeżycia. Ponadto, w przypadku uwzględnienia dodatkowej śmiertelności w populacji ogólnej, ryzyka zgonów innych niż sercowo-naczyniowe opierają się na zaktualizowanym wieku i początkowym rozkładzie płci.

Charakterystykę podstawową dla populacji ITT z badania DELIVER przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Charakterystyka podstawowa populacji ITT badania DELIVER.

Parametr	Średnia	SE
Dane demograficzne		
Wiek (w latach)	████	████
Odsetek mężczyzn	████	████
BMI (kg/m ²)	████	████
Odsetek rasy białej	████	████
Odsetek rasy czarnej/afrykańskiej	████	████

Parametr	Średnia	SE
Odsetek innych ras	████	████
Charakterystyka kliniczna		
Odsetek w KCCQ-TSS Q1	████	████
Odsetek w KCCQ-TSS Q2	████	████
Odsetek w KCCQ-TSS Q3	████	████
Odsetek w KCCQ-TSS Q4	████	████
LVEF (%)	████	██
NT-proBNP (pg/ml)	██████	████
SBP (mmHg)	████	██
Odsetek z eGFR <60 ml/min/1,73m ²	████	████
Historia kliniczna		
Odsetek z T2DM	████	████
Odsetek z AFF	████	████
Odsetek z najświeższą HHF >6 miesięcy	████	████
Odsetek z najświeższą HHF ≤6 miesięcy	████	████
Odsetek z HF trwającą >2 lat	████	████

Skróty: AFF: migotanie/trzepotanie przedsionków; BMI: wskaźnik masy ciała; eGFR: szacowanie przeszacowanie kłębuszkowe; HF: niewydolność serca; HHF: hospitalizacja z powodu niewydolności serca; ITT: intencja wyleczenia; KCCQ: Kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP: N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; SBP: skurczowe ciśnienie krwi; SE: błąd standardowy; T2DM: cukrzyca typu 2; TSS: całkowity wynik nasilenia objawów.

7.2.2 Przejścia między stanami zdrowia

Przypisanie do stanu zdrowia i czas całkowity w nim spędzony jest określone prawdopodobieństwem przejścia między stanami zdrowia według kwartyli KCCQ-TSS. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia są określone przy użyciu danych o miesięcznej liczbie przejść, przy założeniu wykorzystania podejścia ostatniej obserwacji przeniesionej dalej (ang. *last observation carried forward*, LOCF), tj. założono, że pacjenci pozostaną w kwartyli KCCQ-TSS do czasu obserwacji wskazującej, że przeszli do innego stanu). Liczba przejść ma wielomianowe prawdopodobieństwo, o płaskim wcześniejszym rozkładzie Dirichleta przy użyciu próbkowania Gibbsa w celu uzyskania rozkładu prawdopodobieństwa posteriori macierzy przejść KCCQ-TSS.¹³

Prawdopodobieństwa przejść specyficzne dla leczenia w ramieniu dapagliflozyny i placebo przyjęto z badania ze względu na wykazaną statystycznie istotną zmianę w KCCQ-TSS

obserwowaną w badaniu DELIVER (współczynnik: 1,11 [95% CI 1,03, 1,21], p=0,0086). Biorąc pod uwagę wykorzystanie w niniejszej analizie kwartyli KCCQ-TSS w celu wychwycenia progresji choroby, wyniki wskazują na powiązaną różnicę w progresji choroby między dapagliflozyną a placebo, tym samym uzasadniając rozdzielenie prawdopodobieństw przejść (osobne macierze przejść).

W oparciu o obserwacje innych inhibitorów SGLT2 (łącznie z dapagliflozyną w badaniu DAPA-HF) trajektorie progresji choroby rozdzielają się między fazą trwającą pierwsze cztery miesiące a odrębną fazą obejmującą pozostały czas trwania badania.

W pierwszych czterech miesiącach prawdopodobieństwa przejścia wzdłuż przekątnej - co wskazuje na pozostawanie w tym samym stanie zdrowia - wahają się od ██████████; natomiast od piątego miesiąca te same prawdopodobieństwa przejść wahają się od ██████████. Sugeruje to istotnie różny profil progresji choroby u pacjentów podczas wczesnego leczenia w porównaniu z późnym leczeniem, przy czym w ciągu pierwszych czterech miesięcy przejście pacjentów do innych stanów zdrowia jest bardziej prawdopodobne (większa zmienność) w porównaniu z czasem od 5 miesiąca.

Macierze przejść dla całkowitej populacji zastosowane w okresie między pierwszym a czwartym miesiącem oraz w okresie od piątego miesiąca przedstawiono według ramion leczenia w Tab. 7.

Tab. 7. Macierze przejść dla populacji ITT z badania DELIVER.

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

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

[REDACTED]

Prawdopodobieństwa przejść pochodzące z całkowitej populacji badania DELIVER zapewniają największą moc do najdokładniejszego odzwierciedlenia progresji choroby u pacjentów z HFpEF.

7.2.3 Zdarzenia przemijające

Częstości występowania HHF (hospitalizacja z powodu niewydolności serca; ang. *hospitalisation for heart failure*) i UHFV (pilna wizyta z powodu niewydolności serca; ang. *urgent heart failure visit*) modelowano za pomocą uogólnionych równań estymujących (ang. *generalised estimating equations*, GEE). Wykorzystanie GEE wynikało z wysokiej częstości nawracających zdarzeń. Pojawienie się GEE przekraczającego wykładnicze oszacowania stałego ryzyka wprowadza grupę zdarzeń występujących u tej samej osoby. Ponadto, podejście to zapewnia wychwycenie w ocenie aspektów zdrowotnych i ekonomicznych badania DELIVER całkowitego wpływ leczenia dapagliflozyną zarówno dla pierwszych, jak i kolejnych zdarzeń obserwowanych w badaniu.

Wykorzystano dwa zestawy równań dla częstości zdarzeń przemijających: jeden w pełni dostosowany do charakterystyki pacjentów (model skorygowany) i drugi skorygowany wyłącznie o stosowanie dapagliflozyny (model nieskorygowany).

W odniesieniu do skorygowanych GEE, wykorzystanie charakterystyki pacjentów umożliwia wychwycenie oszacowania wyników w podgrupach pacjentów w oparciu o dane demograficzne i kliniczne podgrupy pacjentów. W analizie podstawowej zastosowano skorygowane GEE. Dla nieskorygowanych GEE dla każdej podgrup pacjentów konieczne są odrębne modele.

7.2.3.1 Modele skorygowany dla zdarzeń przemijających

W przypadku skorygowanego GEE stosowany jest algorytm doboru zmiennych w celu zminimalizowania kryterium quasi-informacji (*quasi-information criterion*, QIC). W modelu zerowym uwzględniono minimalne rozdzielenie między modelowanymi ramionami, tj. ramieniem leczenia i stanami zdrowia kwartyli KCCQ-TSS. W podejściu krokowym postępującym (*forward stepwise approach*), sprawdzane zmienne są dodawane jedna po drugiej w celu określenia największej redukcji QIC. Proces jest powtarzany do czasu aż wszystkie zmienne zostaną uwzględnione, lub do momentu, w którym dodanie kolejnej najlepszej zmiennej wywoła zwiększenie QIC, sygnalizując statystycznie gorsze dopasowanie do obserwowanych danych.

Wszystkie zmienne ciągłe zostały wyśrodkowane, aby umożliwić przechwyconym danym reprezentację przypadku, w którym zmienne mają średnią wartość. N-końcowy peptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP) zazwyczaj obejmuje szeroki zakres i mogą na niego wpływać skrajne wartości (zakres 237 - 31 290 pg/ml). Aby zmniejszyć szerokość tego zakresu, wartości są naturalnie przekształcane logarytmicznie, co daje zakres od 5,47 do 10,35. W konsekwencji nie są one wyśrodkowane, ponieważ wyśrodkowanie w pierwszej kolejności dałoby wartości ujemne, dla których logarytm jest nieokreślony.

Współczynniki i statystyki skorygowanego GEE do przewidywania HHF i UHFV przedstawiono w Tab. 8. Podczas gdy błędy standardowe (SE) są przedstawione dla każdego indywidualnego parametru zawartego w GEE, zmienne dla prób w CEM razem wykorzystują macierz wariancji-kowariancji w celu uwzględnienia korelacji między parametrami. Macierze wariancji-kowariancji są zawarte w arkuszy Excel, ale nie są przedstawione w tym raporcie technicznym.

Tab. 8. Skorygowane współczynniki GEE z populacji ITT z badania DELIVER.

Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
HHF			
Stała regresji	██████	██████	██████
Dapagliflozyna	██████	██████	██████
Wiek (w latach)	██████	██████	██████
Mężczyźni	██████	██████	██████
BMI (kg/m ²)	██████	██████	██████
Odsetek rasy białej	██████	██████	██████
Odsetek rasy czarnej	██████	██████	██████
Odsetek innych ras	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q2	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q3	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q4	██████	██████	██████
Log(NT-proBNP) (pg/ml)	██████	██████	██████
eGFR <60 ml/min/1,73m ²	██████	██████	██████
T2DM	██████	██████	██████
AFF	██████	██████	██████
Historia HHF: >6 mies.	██████	██████	██████
Historia HHF: ≤6 mies.	██████	██████	██████
UHFV			
Stała regresji	██████	██████	██████
Dapagliflozyna	██████	██████	██████
Mężczyźni	██████	██████	██████
BMI (kg/m ²)	██████	██████	██████
Odsetek rasy białej	██████	██████	██████
Odsetek rasy czarnej	██████	██████	██████
Odsetek innych ras	██████	██████	██████

Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
KCCQ-TSS Q2	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q3	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4	██████	██████	████
Log(NT-proBNP) (pg/ml)	██████	██████	████
T2DM	██████	██████	████
AFF	██████	██████	████

Skróty: AFF: migotanie przedsionków/komor; BMI: wskaźnik masy ciała; eGFR: szacowane przesączanie kłębuszkowe; GEE: uogólnione równanie estymujące; HHF: hospitalizacja z powodu niewydolności serca; ITT: intencja wyleczenia; KCCQ: Kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NT-proBNP: N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; SE: błąd standardowy; T2DM: cukrzyca typu 2; TSS: całkowity wynik nasilenia objawów; UHFV: nagła wizyta w związku z niewydolnością serca.

7.2.3.2 Model nieskorygowany dla zdarzeń przemijających

W przypadku nieskorygowanych GEE jedyną zmienną w procesie określenia ryzyka wystąpienia zdarzenia było zastosowanie dapagliflozyny.

Współczynniki i statystyki nieskorygowanego GEE do prognozowania HHF i UHFV przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Współczynniki dla nieskorygowanych GEE z populacji ITT z badania DELIVER.

Parametr	HHF		UHFV	
	Współczynnik	SE	Współczynnik	SE
Stała regresji	██████	██████	██████	██████
Dapagliflozyna	██████	██████	██████	██████

Skróty: GEE: uogólnione równanie estymujące; HHF: hospitalizacja z powodu niewydolności serca; ITT: intencja wyleczenia; SE: błąd standardowy; UHFV: nagła wizyta w związku z niewydolnością serca.

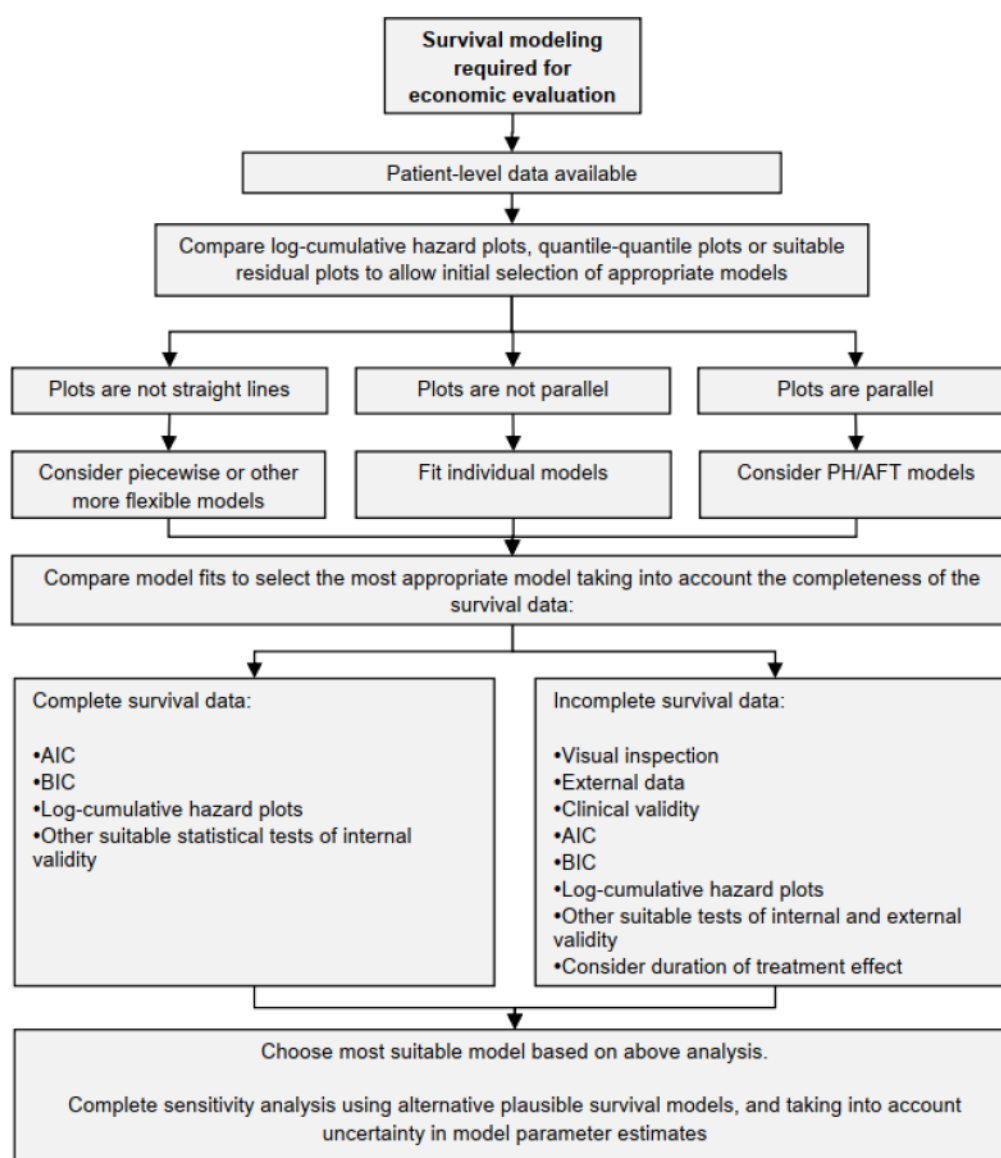
7.2.4 Przeżycie

7.2.4.1 Metodologia

Badanie DELIVER dostarcza danych dotyczących obserwowanego przeżycia w okresie obserwacji o medianie 28 miesięcy przy całkowitym przeżyciu po zakończeniu badania na poziomie 77%. Aby przyjąć w modelu horyzont dożywni, wymagana jest ekstrapolacja poza okres badania. Podejście do modelowania przeżycia opiera się na obszernej metodologii popieranej w Dokumentacji Wsparcia Technicznego NICE (Technical Support Documents, TSD) Jednostki Wsparcia Decyzji NICE (Decision Support Unit, DSU) oraz opublikowanych wytycznych^{14,15,16} Podstawowym uzasadnieniem dla zastosowania krzywych przeżycia,

zamiast bezpośredniego wykorzystywania danych Kaplana-Meiera, jest uwzględnienie potencjalnych różnic w czasie trwania obserwacji w podgrupach i umożliwienie ekstrapolacji poza okres badania. W ramach projektu NICE DSU TSD14 zastosowano standardowy algorytm modelu przeżycia w celu określenia najbardziej odpowiedniego podejścia do modelowania przeżycia, jak pokazano na Ryc. 2. Głównym uzasadnieniem zastosowania krzywych przeżycia, zamiast bezpośredniego wykorzystania danych Kaplana-Meiera, jest uwzględnienie potencjalnych różnic w czasach trwania obserwacji dostępnych w podgrupach i umożliwienie ekstrapolacji poza okres badania klinicznego. W ramach NICE DSU TSD zastosowano algorytm modelu przeżycia w celu określenia najbardziej odpowiedniego podejścia do modelowania przeżycia, co przedstawiono na Ryc. 2.

Ryc. 2. Algorytm procesu wyboru modelowania przeżycia.¹⁷



Skróty: AFT: model przyspieszonego czasu niepowodzenia (accelerated failure time); AIC: kryterium informacyjne Akaikego; BIC: Bayesowskie kryterium informacyjne; PH: proporcjonalność ryzyk.

7.2.4.2 Ocena przeżycia

Nieparametryczną ocenę danych z badania DELIVER ilustrują krzywe przeżycia Kaplana-Meiera stratyfikowane leczeniem dla zgonów sercowo-naczyniowych i zgonów niezależnie od przyczyny (ACD), co przedstawiono odpowiednio na Ryc. 3 i Ryc. 4. W trakcie badania nie obserwowano znaczącej śmiertelności (dane uważane są za niedojrzałe), a mediana przeżycia nie została osiągnięta dla zgonów sercowo-naczyniowych i ACD. W wyniku stratyfikacji według ramienia leczenia, w okresie jednego roku obserwuje się nakładanie i przecinanie się krzywych, co może wskazywać na „efekt włączenia do badania” przed pojawieniem się rzeczywistych różnic w skuteczności terapii. W okresie powyżej jednego roku pojawia się wyraźne rozdzielanie między ramionami, przy widocznym większym rozdzielaniu dla zgonów sercowo-naczyniowych.





Krzywe Kaplana-Meiera dla zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i ACD stratyfikowanych kwartylami KCCQ-TSS przedstawiono w aneksie 13.4. Stratyfikacja według kwartyli KCCQ-TSS wykazuje wyraźnie inny wzorzec, przy czym najniższy kwartyl (Q1) wyraźnie oddziela się od pozostałych trzech kwartyli, przy znacznie wyższej śmiertelności, zarówno dla zgonów sercowo-naczyniowych, jak i zgonów niezależnie od przyczyny.

Wizualna ocena ryzyka wskazuje na nakładanie się ryzyka w ciągu pierwszego roku, z wyraźnym rozdzieleniem po tym czasie dla zgonów sercowo-naczyniowych i zgonów niezależnie od przyczyny. Zarówno dla zgonów sercowo-naczyniowych, jak i zgonów niezależnie od przyczyny, stosowanie dapagliflozyny wiązało się ogólnie z niższym ryzykiem w porównaniu z placebo (niektóre przypadki nakładania się występują we wczesnych fazach badania). Ryzyka wykazywały ogólną tendencję do wzrastającego ryzyka w trakcie badania, z większym wzrostem dla zgonów niezależnie od przyczyny w porównaniu ze zgonami sercowo-naczyniowymi, co było oczekiwane w starzejącej się populacji badania. Ta obserwacja wskazuje na dowolny model parametryczny, który w szerokim zakresie oddawałby ten trend ryzyka. Punkt przegięcia trajektorii ryzyka obserwowany jest w okresie około jednego roku, przy czym ryzyka ogólnie wydają się wzrastać po przekroczeniu tego punktu. Podejścia do modelowania przeżycia przemawiają zatem za korektą w celu uwzględnienia zmiennych, które są zróżnicowane w czasie.

7.2.4.3 Ocena modeli relacyjnych

W oparciu o ocenę przeżycia i profili ryzyka opisanych w rodz. 7.2.4.2 i zgodnie z wytycznymi NICE DSU TSD (Ryc. 2) przyjęto, że dane są zbyt złożone, aby można je było przedstawić za pomocą pojedynczego modelu statystycznego, w związku z czym zastosowano podejście obejmujące modelowanie przedziałowe (ang. *piecwise approach*). Ocena krzywych stanowiła podstawę do pojedynczego rozdzielenia modeli po jednym roku obserwacji w celu

uwzględnienia istotnej zmiany w profilu ryzyka, przy jednoczesnej maksymalizacji wykorzystania dostępnych danych do ekstrapolacji. Proporcjonalności ryzyk (PH) przyjęto po ocenie wizualnej oraz testach wnioskowania, przy przyjęciu p-wartości powyżej 0,05 w celu zachowania spójności wyników z założeniem proporcjonalności ryzyk.

Ocena wizualna logarytmiczno-skumulowanego funkcji ryzyka stratyfikowanego według ramienia leczenia wykazuje ogólną pionową równoległość sugerującą PH; według kwartyli KCCQ-TSS, wykresy są odcinkowo równoległe z odchyleniami, zgodnie z powyższym opisem jedynie w odrębnych fazach obserwacji. Po zastosowaniu podejścia odcinkowego wobec jednego roku, wykresy diagnostyczne reszt Schoenfelda dla modeli stratyfikowanych według leczenia i zmiennego w czasie kwartyli KCCQ-TSS sugerują brak niespójności wyników z założeniem PH jako funkcji czasu trwania obserwacji w badaniu (model globalny $p=0,548$ dla zgonów sercowo-naczyniowych i $p=0,525$ dla ACD).

Oprócz testowania założenia PH, modele AFT (ang. *accelerated failure-time models*) oceniane są również za pomocą diagnostyki wizualnej i statystycznej. Przegląd wizualny krzywej logarytmiczno-skumulowanego ryzyka stratyfikowanego według ramienia leczenia wykazuje równoległość w płaszczyźnie poziomej, co sugeruje AFT. Brak większych odchyżeń od liniowości na wykresie kwantyl-kwantyl sugeruje brak niezgodności z założeniem AFT. Tam, gdzie wystąpiły odchylenia, obserwowane są one w skrajnym czasie obserwacji, czyli w ciągu pierwszych lub ostatnich kilku miesięcy badania.

Na podstawie oceny PH i AFT, zgodnie z wytycznymi NICE DSU TSD uznano, że do dopasowywania do danych z badania odpowiednia jest seria modeli parametrycznych.

Równania funkcyjne rozkładów parametrycznych przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Równania funkcyjne rozkładów parametrycznych.

Rozkład	Funkcja przeżycia	Funkcja ryzyka	Parametr 1	Parametr 2	Parametr 3
Wykładniczy	$e^{-\lambda t}$	λ	λ : odsetek	-	-
Uogólniony gamma	$1 - \gamma_{(\lambda t)^\theta}(\rho)$ $\gamma_{(\lambda t)^\theta}(\rho) = \frac{1}{\gamma(\rho)} \int_0^{\lambda t} u^{\rho-1} e^{-u} du$ gdzie $\gamma(x)$ oznacza niekompletną funkcję gamma	$\frac{\theta \lambda^\rho t^{\rho(\theta-1)} e^{-(\lambda t)^\theta}}{\gamma(\rho)} / S(t)$	θ	λ	ρ
Gompertza	$e^{\frac{\lambda}{\theta}(1-e^{\theta t})}$	$\lambda e^{\theta t}$	θ : kształt	λ : skala	-
Log-logistyczny	$\frac{1}{1 + (\frac{t}{\alpha})^\beta}$	$\frac{(\frac{\beta}{\alpha})(\frac{t}{\alpha})^{\alpha-1}}{1 + (\frac{t}{\alpha})^\beta}$	β : kształt	α : skala	-
Log-normalny	$\frac{1}{2} - \frac{1}{2} \operatorname{erf}\left(\frac{\ln(t) - \mu}{\sqrt{2}\sigma}\right)$	$\frac{\frac{1}{\sigma t} \operatorname{erf}\left(\frac{\ln(t)}{\sigma}\right)}{\operatorname{erf}\left(\frac{-\ln(t)}{\sigma}\right)}$	μ : średnia	σ : odchylenie standardowe	-
Weibulla	$e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^k}$	$\frac{k}{\lambda} \left(\frac{t}{\lambda}\right)^{k-1}$	k : średnia	λ : skala	-

Przedstawione rozkłady mogą reprezentować odrębne profile ryzyka zgodnie z Tab. 11.

Tab. 11. Rozkłady parametryczne związane z profilami ryzyka.

Opis ryzyka	Rozkład reprezentujący profil ryzyka
Ryzyko stałe	Wykładniczy Uogólniony gamma*
Ryzyko monotonicznie rosnące lub malejące	Uogólniony gamma* Gompertza Weibulla
Ryzyko rosnące do osiągnięcia szczytowej wartości, następnie długoterminowe malejące ryzyko	Uogólniony gamma* Log-logistyczny Log-normalny

Rozkład uogólniony gamma może reprezentować każdy z przedstawionych profili ryzyka w zależności od wartości parametrów.

7.2.4.4 Modele skorygowane

W przypadku skorygowanych modeli przeżycia stosuje się algorytm wyboru zmiennych w celu zminimalizowania kryterium informacyjnego Akaike (AIC). Model zerowy definiuje się tak, aby składał się jedynie z minimalnych czynników wymaganych do określenia ryzyka zgonów w jakimkolwiek innym dostosowanym modelu, a mianowicie ramienia leczenia i stanów zdrowia kwartyłu KCCQ-TSS. Przy użyciu podejścia krokowego postępującego oceniane zmienne są dodawane jedna po drugiej, w celu określenia największego spadku AIC. Proces jest powtarzany do włączenia wszystkich zmiennych lub do czasu, gdy w wyniku dodania kolejnej najlepszej zmiennej odnotowany zostanie wzrost AIC sygnalizujący statystycznie gorsze dopasowanie do obserwowanych danych.

Wszystkie zmienne ciągłe wyśrodkowano, aby umożliwić stałej regresji reprezentowanie sytuacji, w której zmienne mają wartość średnią. Wartości NT-proBNP są naturalnie przekształcane logarytmicznie w celu zwięzienia zakresu wartości, po czym, ze względu na nieokreślony zakres wartości ujemnych w skali logarytmicznej, dane NT-proBNP nie są centrowane.

Współczynniki i statystyki dla dostosowywanych modeli parametrycznych przedstawiono odpowiednio w Tab. 12 i Tab. 14. Błąd standardowy przedstawiono dla każdego współczynnika, zmienne do użycia w CEM sprawdzano wspólnie przy użyciu macierzy wariancji-kowariancji, w celu uwzględnienia wszystkich korelacji między parametrami. Macierze wariancji-kowariancji włączono do CEM, ale nie przedstawiono w niniejszym raporcie.

Zestawienie kryteriów informacyjnych AIC i BIC dla parametrycznych modeli przeżycia dla zgonów sercowo-naczyniowych i ACD w populacji ITT z badania DELIVER przedstawiono w Tab. 13 i Tab. 15. **Dla obu parametrów rozkładami najlepiej dopasowanymi (o najniższych wartościach AIC i BIC) był rozkład log-logistyczny.**

Tab. 12. Współczynniki korekty dla parametrycznych modeli dla zgonów sercowo-naczyniowych w populacji ITT badania DELIVER.

Rozkład/Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
Wykładniczy			
Odsetek	██████	██████	████
Dapagliflozyna	██████	██████	████
Wiek (w latach)	██████	██████	████
Mężczyźni	██████	██████	████
BMI (kg/m ²)	██████	██████	████
Rasa: biała	██████	██████	████
Rasa: czarna	██████	██████	████
Rasa: inna	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas >1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q2	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q3	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas >1 roku	██████	██████	████
LVEF (%)	██████	██████	████
Log(NT-proBNP) (pg/ml)	██████	██████	████
SBP (mmHg)	██████	██████	████
T2DM	██████	██████	████
AFF	██████	██████	████
Historia HHF: >6 mies.	██████	██████	████
Historia HHF: ≤6 mies.	██████	██████	████
Czas trwania HF >2 lat	██████	██████	████
AIC	██████		
BIC	██████		
Uogólniony gamma			

Rozkład/Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
Mu	██████	██████	██████
Sigma	██████	██████	██████
Q	██████	██████	██████
Dapagliflozyna	██████	██████	██████
Wiek (w latach)	██████	██████	██████
Mężczyźni	██████	██████	██████
BMI (kg/m ²)	██████	██████	██████
Rasa: biała	██████	██████	██████
Rasa: czarna	██████	██████	██████
Rasa: inna	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q1: czas ≤1 roku	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q1: czas >1 roku	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q2	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q3	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q4: czas ≤1 roku	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q4: czas >1 roku	██████	██████	██████
LVEF (%)	██████	██████	██████
Log(NT-proBNP) (pg/ml)	██████	██████	██████
SBP (mmHg)	██████	██████	██████
T2DM	██████	██████	██████
AFF	██████	██████	██████
Historia HHF: >6 mies.	██████	██████	██████
Historia HHF: ≤6 mies.	██████	██████	██████
Czas trwania HF >2 lat	██████	██████	██████
AIC	██████		
BIC	██████		
Gompertza			

Rozkład/Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
Kształt	██████	██████	██████
Odsetek	██████	██████	██████
Dapagliflozyna	██████	██████	██████
Wiek (w latach)	██████	██████	██████
Mężczyźni	██████	██████	██████
BMI (kg/m ²)	██████	██████	██████
Rasa: biała	██████	██████	██████
Rasa: czarna	██████	██████	██████
Rasa: inna	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q1: czas ≤1 roku	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q1: czas >1 roku	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q2	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q3	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q4: czas ≤1 roku	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q4: czas >1 roku	██████	██████	██████
LVEF (%)	██████	██████	██████
Log(NT-proBNP) (pg/ml)	██████	██████	██████
SBP (mmHg)	██████	██████	██████
T2DM	██████	██████	██████
AFF	██████	██████	██████
Historia HHF: >6 mies.	██████	██████	██████
Historia HHF: ≤6 mies.	██████	██████	██████
Czas trwania HF >2 lat	██████	██████	██████
AIC	██████		
BIC	██████		
Log-logistyczny			
Kształt	██████	██████	██████

Rozkład/Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
Skala	██████████	██████████	████
Dapagliflozyna	██████	██████	████
Wiek (w latach)	██████	██████	████
Mężczyźni	██████	██████	████
BMI (kg/m ²)	██████	██████	████
Rasa: biała	██████	██████	████
Rasa: czarna	██████	██████	████
Rasa: inna	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas >1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q2	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q3	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas >1 roku	██████	██████	████
LVEF (%)	██████	██████	████
Log(NT-proBNP) (pg/ml)	██████	██████	████
SBP (mmHg)	██████	██████	████
T2DM	██████	██████	████
AFF	██████	██████	████
Historia HHF: >6 mies.	██████	██████	████
Historia HHF: ≤6 mies.	██████	██████	████
Czas trwania HF >2 lat	██████	██████	████
AIC	██████		
BIC	██████		
Log-normalny			
Średnia	██████	██████	████
SD-log	██████	██████	████

Rozkład/Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
Dapagliflozyna	██████	██████	████
Wiek (w latach)	██████	██████	████
Mężczyźni	██████	██████	████
BMI (kg/m ²)	██████	██████	████
Rasa: biała	██████	██████	████
Rasa: czarna	██████	██████	████
Rasa: inna	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas >1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q2	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q3	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas >1 roku	██████	██████	████
LVEF (%)	██████	██████	████
Log(NT-proBNP) (pg/ml)	██████	██████	████
SBP (mmHg)	██████	██████	████
T2DM	██████	██████	████
AFF	██████	██████	████
Historia HHF: >6 mies.	██████	██████	████
Historia HHF: ≤6 mies.	██████	██████	████
Czas trwania HF >2 lat	██████	██████	████
AIC	██████		
BIC	██████		
Weibulla			
Kształt	██████	██████	████
Skala	██████████	██████████	████
Dapagliflozyna	██████	██████	████

Rozkład/Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
Wiek (w latach)	██████	██████	████
Mężczyźni	██████	██████	████
BMI (kg/m ²)	██████	██████	████
Rasa: biała	██████	██████	████
Rasa: czarna	██████	██████	████
Rasa: inna	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas >1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q2	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q3	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas >1 roku	██████	██████	████
LVEF (%)	██████	██████	████
Log(NT-proBNP) (pg/ml)	██████	██████	████
SBP (mmHg)	██████	██████	████
T2DM	██████	██████	████
AFF	██████	██████	████
Historia HHF: >6 mies.	██████	██████	████
Historia HHF: ≤6 mies.	██████	██████	████
Czas trwania HF >2 lat	██████	██████	████
AIC	██████		
BIC	██████		

Skróty: AIC: kryterium informacyjne Akaikego; AFF: migotanie/trzepotanie przedsionków; BIC: Bayesowskie kryterium informacyjne; BMI: wskaźnik masy ciała; CV: sercowo-naczyniowy; HF: niewydolność serca; HHF: hospitalizacja z powodu niewydolności serca; ITT: intencja wyleczenia; KCCQ: kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP: N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; SBP: skurczowe ciśnienie krwi SD: odchylenie standardowe; SE: błąd standardowy; T2DM: cukrzyca typu 2; TSS: całkowity wynik nasilenia objawów.

Tab. 13. Zestawienie kryteriów informacyjnych AIC i BIC dla parametrycznych modeli przeżycia dla zgonów sercowo-naczyniowych w populacji ITT badania DELIVER.

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	9738,91	9959,33
Uogólniony gamma	9722,22	9962,68
Gompertza	9726,66	9957,11
Log-logistyczny	9720,12	9950,57
Log-normalny	9732,34	9962,79
Weibulla	9723,37	9953,81

Kolorem zielonym oznaczono wartości minimalne.

Tab. 14. Współczynniki korekty dla parametrycznych modeli przeżycia dla ACD w populacji ITT z badania DELIVER.

Rozkład/Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
Wykładniczy			
Odsetek	██████	██████	████
Dapagliflozyna	██████	██████	████
Wiek (w latach)	██████	██████	████
Mężczyźni	██████	██████	████
BMI (kg/m ²)	██████	██████	████
Rasa: biała	██████	██████	████
Rasa: czarna	██████	██████	████
Rasa: inna	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas >1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q2	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q3	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas >1 roku	██████	██████	████
Log(NT-proBNP) (pg/ml)	██████	██████	████

Rozkład/Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
SBP (mmHg)	██████	██████	████
eGFR <60 ml/min/1,73m ²	██████	██████	████
T2DM	██████	██████	████
AFF	██████	██████	████
Historia HHF: >6 mies.	██████	██████	████
Historia HHF: ≤6 mies.	██████	██████	████
Czas trwania HF >2 lat	██████	██████	████
AIC	██████		
BIC	██████		
Uogólniony gamma			
Mu	██████	██████	████
Sigma	██████	██████	████
Q	██████	██████	████
Dapagliflozyna	██████	██████	████
Wiek (w latach)	██████	██████	████
Mężczyźni	██████	██████	████
BMI (kg/m ²)	██████	██████	████
Rasa: biała	██████	██████	████
Rasa: czarna	██████	██████	████
Rasa: inna	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas >1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q2	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q3	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas >1 roku	██████	██████	████
Log(NT-proBNP) (pg/ml)	██████	██████	████

Rozkład/Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
SBP (mmHg)	██████	██████	████
eGFR <60 ml/min/1,73m ²	██████	██████	████
T2DM	██████	██████	████
AFF	██████	██████	████
Historia HHF: >6 mies.	██████	██████	████
Historia HHF: ≤6 mies.	██████	██████	████
Czas trwania HF >2 lat	██████	██████	████
AIC	██████		
BIC	██████		
Gompertza			
Kształt	██████	██████	████
Odsetek	██████	██████	████
Dapagliflozyna	██████	██████	████
Wiek (w latach)	██████	██████	████
Mężczyźni	██████	██████	████
BMI (kg/m ²)	██████	██████	████
Rasa: biała	██████	██████	████
Rasa: czarna	██████	██████	████
Rasa: inna	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas >1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q2	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q3	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas >1 roku	██████	██████	████
Log(NT-proBNP) (pg/ml)	██████	██████	████
SBP (mmHg)	██████	██████	████

Rozkład/Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
eGFR <60 ml/min/1,73m ²	██████	██████	████
T2DM	██████	██████	████
AFF	██████	██████	████
Historia HHF: >6 mies.	██████	██████	████
Historia HHF: ≤6 mies.	██████	██████	████
Czas trwania HF >2 lat	██████	██████	████
AIC	██████		
BIC	██████		
Log-logistyczny			
Kształt	██████	██████	████
Skala	████████	████████	████
Dapagliflozyna	██████	██████	████
Wiek (w latach)	██████	██████	████
Mężczyźni	██████	██████	████
BMI (kg/m ²)	██████	██████	████
Rasa: biała	██████	██████	████
Rasa: czarna	██████	██████	████
Rasa: inna	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas >1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q2	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q3	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas >1 roku	██████	██████	████
Log(NT-proBNP) (pg/ml)	██████	██████	████
SBP (mmHg)	██████	██████	████
eGFR <60 ml/min/1,73m ²	██████	██████	████

Rozkład/Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
T2DM	██████	██████	████
AFF	██████	██████	████
Historia HHF: >6 mies.	██████	██████	████
Historia HHF: ≤6 mies.	██████	██████	████
Czas trwania HF >2 lat	██████	██████	████
AIC	██████		
BIC	██████		
Log-normalny			
Średnia	██████	██████	████
SD-log	██████	██████	████
Dapagliflozyna	██████	██████	████
Wiek (w latach)	██████	██████	████
Mężczyźni	██████	██████	████
BMI (kg/m ²)	██████	██████	████
Rasa: biała	██████	██████	████
Rasa: czarna	██████	██████	████
Rasa: inna	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q1: czas >1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q2	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q3	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas ≤1 roku	██████	██████	████
KCCQ-TSS Q4: czas >1 roku	██████	██████	████
Log(NT-proBNP) (pg/ml)	██████	██████	████
SBP (mmHg)	██████	██████	████
eGFR <60 ml/min/1,73m ²	██████	██████	████
T2DM	██████	██████	████

Rozkład/Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
AFF	██████	██████	██████
Historia HHF: >6 mies.	██████	██████	██████
Historia HHF: ≤6 mies.	██████	██████	██████
Czas trwania HF >2 lat	██████	██████	██████
AIC	██████		
BIC	██████		
Weibulla			
Kształt	██████	██████	██████
Skala	██████████	██████████	██████
Dapagliflozyna	██████	██████	██████
Wiek (w latach)	██████	██████	██████
Mężczyźni	██████	██████	██████
BMI (kg/m ²)	██████	██████	██████
Rasa: biała	██████	██████	██████
Rasa: czarna	██████	██████	██████
Rasa: inna	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q1: czas ≤1 roku	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q1: czas >1 roku	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q2	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q3	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q4: czas ≤1 roku	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q4: czas >1 roku	██████	██████	██████
Log(NT-proBNP) (pg/ml)	██████	██████	██████
SBP (mmHg)	██████	██████	██████
eGFR <60 ml/min/1,73m ²	██████	██████	██████
T2DM	██████	██████	██████
AFF	██████	██████	██████

Rozkład/Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
Historia HHF: >6 mies.	██████	██████	████
Historia HHF: ≤6 mies.	██████	██████	████
Czas trwania HF >2 lat	██████	██████	████
AIC	██████		
BIC	██████		

Skróty: ACD: zgon z każdej przyczyny; AIC: kryterium informacyjne Akaikiego; AFF: migotanie/trzepotanie przedsionków; BIC: Bayesowskie kryterium informacyjne; BMI: wskaźnik masy ciała; eGFR: szacowane przesączanie kłębuszkowe; HF: niewydolność serca; HHF: hospitalizacja z powodu niewydolności serca; ITT: intencja wyleczenia; KCCQ: kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NT-proBNP: N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; SBP: skurczowe ciśnienie krwi; SD: odchylenie standardowe; SE: błąd standardowy; T2DM: cukrzyca typu 2; TSS: całkowity wynik nasilenia objawów.

Tab. 15. Zestawienie kryteriów informacyjnych AIC i BIC dla parametrycznych modeli przeżycia dla ACD w populacji ITT z badania DELIVER.

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	18877,70	19098,12
Uogólniony gamma	18823,58	19064,04
Gompertza	18839,96	19070,40
Log-logistyczny	18819,94	19050,38
Log-normalny	18859,41	19089,85
Weibulla	18825,16	19055,61

Kolorem zielonym oznaczono wartości minimalne.

W oparciu jedynie o statystyczną dobroć dopasowania modelu, rozkład log-logistyczny, a następnie uogólniony-gamma i Weibulla charakteryzują się najniższym wynikiem AIC i BIC (zarówno dla zgonu sercowo-naczyniowego i śmiertelność niezależnie od przyczyny), wskazując na najlepsze dopasowanie do obserwowanych danych.

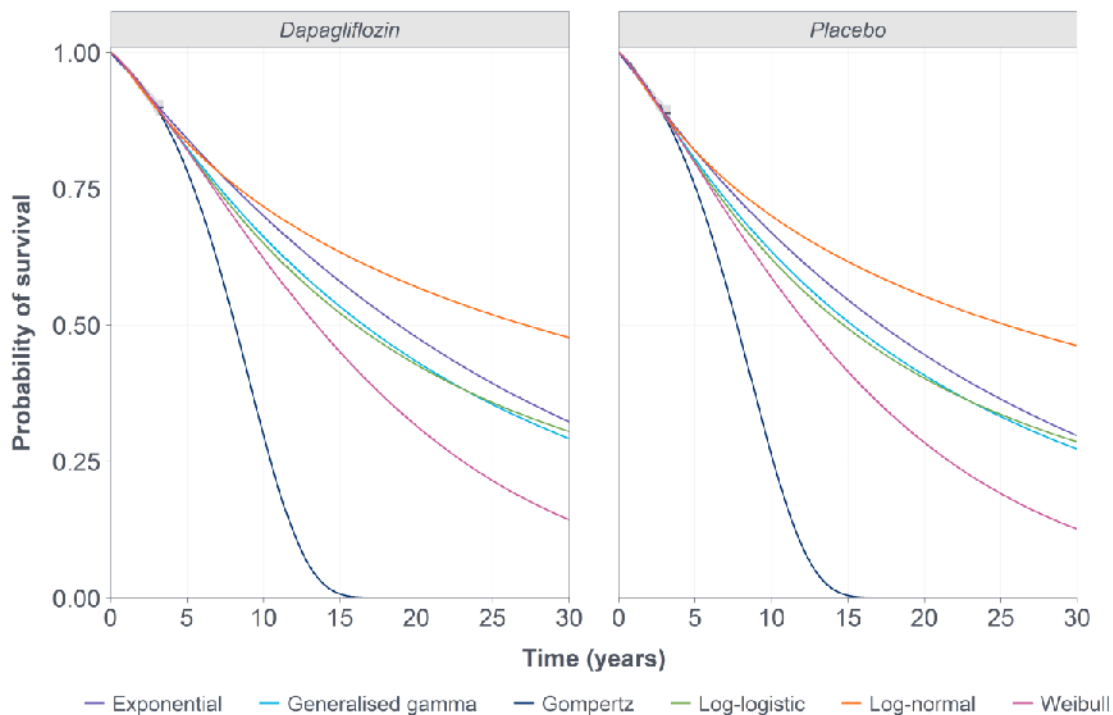
Przy czym, zaleca się ostrożność podczas oceny statystyk dobroci dopasowania AIC i BIC dla modeli przeżycia, ponieważ te miary oceniają jedynie siłę modelu w stosunku do obserwowanych danych i nie dostarczają informacji o trafności ekstrapolacji.

Dostosowywane ekstrapolacje modelu przeżycia związane ze śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i ACD nakładające się na krzywą Kaplana-Meiera na podstawie danych z badania przedstawiono odpowiednio na poniższych rysunkach.

W przypadku oceny zgonów niezależnie od przyczyny rozkłady log-normalny i log-logistyczny dostarczają najbardziej optymistyczne długoterminowe prognozy przeżycia, z 25,7% (dla

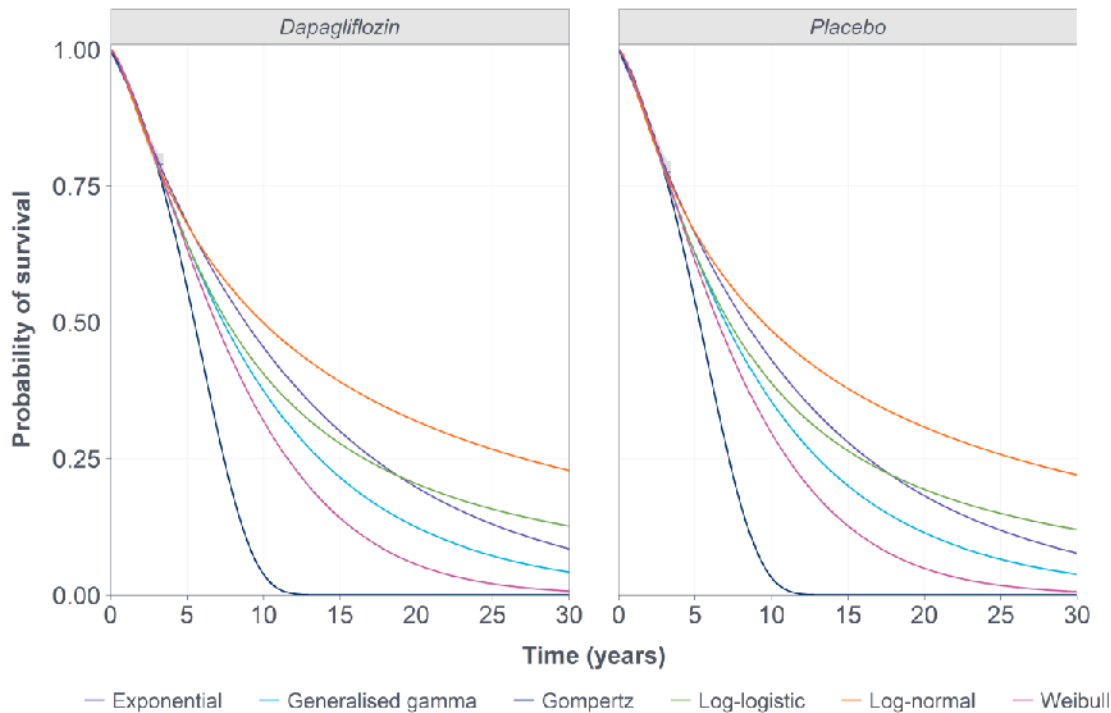
rozkładu log-normalnego) i 14,9% (rozkładu log-logistycznego) pacjentów żyjących w 25 roku w ramieniu placebo. Przy średnim wieku początkowym 71,67 dla pacjentów w badaniu DELIVER, prognozą 25-letniego przeżycia całkowitego wynoszącym 25,7% i 14,9% brakuje trafności fasadowej. Z kolei, rozkłady Gompertza i Weibulla przewidywały 25-letnie przeżycie całkowite w ramieniu placebo na odpowiednio 0,0% i 1,8%.

Ryc. 5. Ekstrapolacje skorygowanych modeli przeżycia (czasu do zdarzenia) dla zgonu sercowo-naczyniowego.



Probability of survival - prawdopodobieństwo przeżycia (czas do zdarzenia), time (years) - czas (w latach), exponential - wykładniczy, uogólniony gamma - uogólniony gamma. Ekstrapolacje przeżycia zaczerpnięto z CEM w celu uwzględnienia nasilenia choroby skorygowanego czasem. W ekstrapolacjach nie zastosowano śmiertelności w ogólnej populacji oraz zgonów innych, niż sercowo-naczyniowe.

Ryc. 6. Ekstrapolacje skorygowanych modeli przeżycia (czasu do zdarzenia) dla zgonu niezależnie od przyczyny.



Probability of survival - prawdopodobieństwo przeżycia (czas do zdarzenia), time (years) - czas (w latach), exponential - wykładniczy, Uogólniony gamma - uogólniony gamma): ACD: zgon niezależnie od przyczyny. Ekstrapolacje przeżycia zaczerpnięto z CEM w celu uwzględnienia nasilenia choroby skorygowanego czasem. W ekstrapolacjach nie zastosowano śmiertelności w ogólnej populacji.

7.2.4.5 Modele nieskorygowane

W nieskorygowanych modelach przeżycia wykorzystano jedynie użycie dapagliflozyny jako jedyną zmienną do wpływającą na ekstrapolację przeżycia.

Współczynniki i statystyki nieskorygowanych modeli przeżycia do prognozowania śmiertelności sercowo-naczyniowej i ACD przedstawiono w Tab. 16. Tak jak w przypadku dostosowywanych modeli przeżycia badano połączone zmienne przy pomocy macierzy wariancji-kowariancji.

Tab. 16. Współczynniki dla nieskorygowanych modeli parametrycznych przeżycia pochodzące z populacji ITT z badania DELIVER.

Parametr	Zgon CV		ACD	
	Współczynnik	SE	Współczynnik	SE
Wykładniczy				
Odsetek	██████	██████	██████	██████
Dapagliflozyna	██████	██████	██████	██████
Uogólniony gamma				

Parametr	Zgon CV		ACD	
	Współczynnik	SE	Współczynnik	SE
Mu	██████	██████	██████	██████
Sigma	██████	██████	██████	██████
Q	██████	██████	██████	██████
Dapagliflozyna	██████	██████	██████	██████
Gompertza				
Kształt	██████	██████	██████	██████
Odsetek	██████	██████	██████	██████
Dapagliflozyna	██████	██████	██████	██████
Log-logistyczny				
Kształt	██████	██████	██████	██████
Skala	██████	██████	██████	██████
Dapagliflozyna	██████	██████	██████	██████
Log-normalny				
Średnia	██████	██████	██████	██████
SD-log	██████	██████	██████	██████
Dapagliflozyna	██████	██████	██████	██████
Weibulla				
Kształt	██████	██████	██████	██████
Skala	██████	██████	██████	██████
Dapagliflozyna	██████	██████	██████	██████

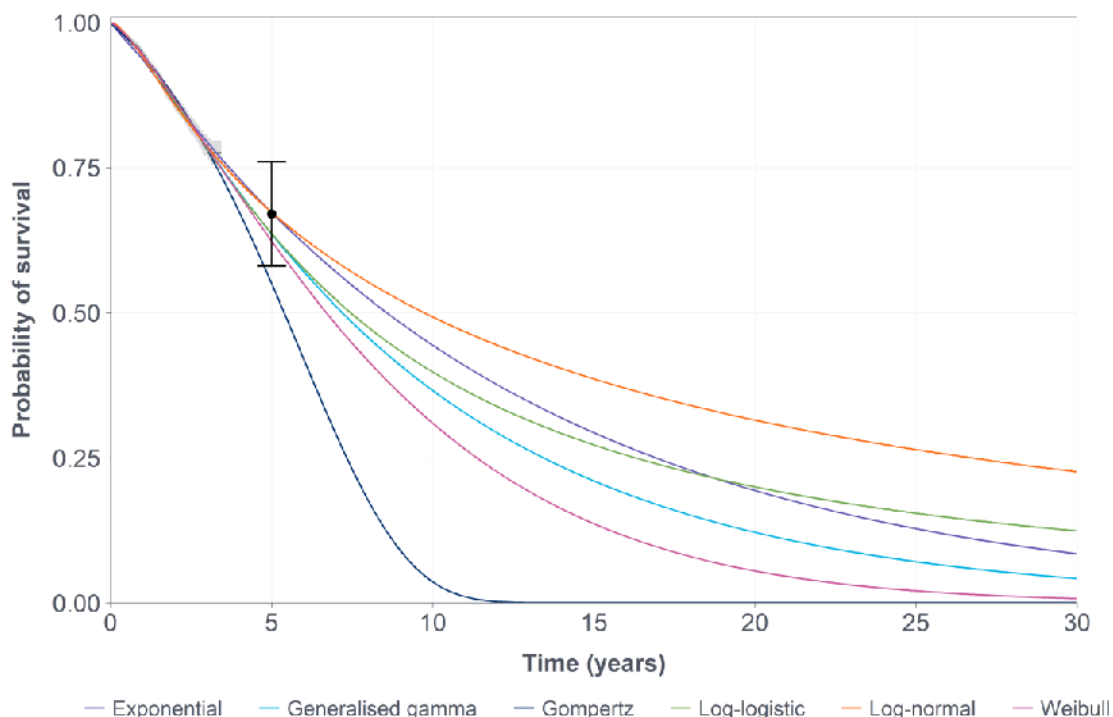
Skróty: ACD: zgony z dowolnej przyczyny; CV: sercowo-naczyniowy; ITT: intencja wyleczenia; SE: błąd standardowy.

7.2.5 Walidacja modeli przeżycia

Walidacja względem zewnętrznych źródeł wykorzystywana jest, aby wesprzeć wybór rozkładu do ekstrapolacji przeżycia w scenariuszu podstawowym. Historycznie, bardziej powszechne są badania z raportowanymi efektami zdrowotnymi u pacjentów z HFrEF. Dla HFpEF liczba badań w zakresie długoterminowych jest znacznie mniejsza.

Przegląd systematyczny i metaanaliza badań dotyczących krótko- i długoterminowych wyników leczenia pacjentów z HF przedstawione w pracy Jonesa i wsp.¹⁸ dostarczyły dowodów w odniesieniu do pacjentów z całego spektrum LVEF. W publikacji zidentyfikowano dwa badania u pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFmrEF) i 10 badań u pacjentów z HFpEF, w których raportowano 5-letnią śmiertelność. Aby usprawnić porównanie wyników badań z przewidywaniami modelu, indywidualne dane pacjentów z badania DELIVER ponownie ważono, aby dostosować je do charakterystyki populacji w badaniu, stanowiącej podstawę dla podsumowania oszacowania. W tym przypadku ponownie ważony jest jedynie wiek za pomocą estymacji z efektami losowymi wag do określenia 5-letniego przeżycia. Skorygowane prognozy przeżycia nakładające się na ponownie ważone dane Kaplana-Meiera przedstawiono na Ryc. 7. Biorąc pod uwagę maksymalny okres obserwacji w badaniu DELIVER wynoszący 3,5 roku, nie było możliwe przeprowadzenie długoterminowej walidacji, ponieważ w metaanalizie wykazano jedynie przeżycie do piątego roku. Wszystkie ekstrapolacje modelu przeżycia z wyjątkiem rozkładu Gompertza, mieściły się w 95% CI meta-analizowanej średniej. Porównanie estymacji punktowej 5-letniego przeżycia całkowitego (67% wg Jonesa i wsp.), wykazało, że rozkłady log-normalny i wykładniczy najlepiej oddają przeżycie. Jednak według przewidywań, rozkład log-normalny ma niewiarygodnie wysoki poziom przeżycia długoterminowego (rodz. 7.2.4.4), a rozkład wykładniczy wiąże się ze stałym ryzykiem w czasie uważanym za nieprawdopodobne dla śmiertelności, biorąc pod uwagę fakt, że wzrost wieku jest powiązany z rosnącym ryzykiem.

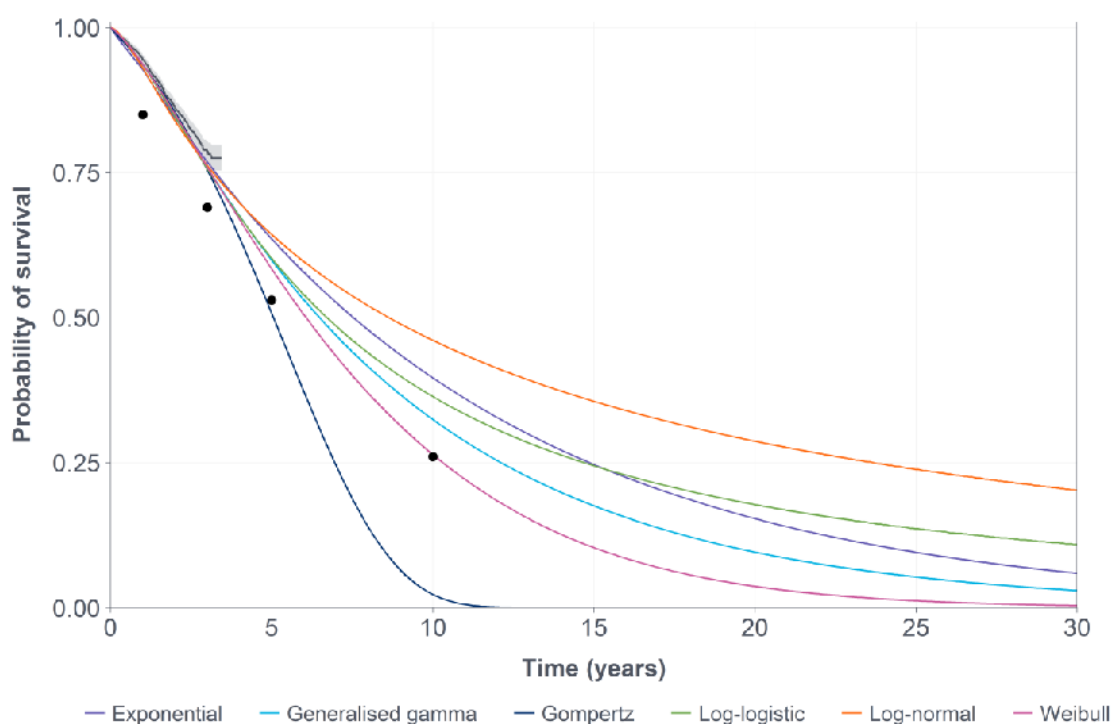
Ryc. 7. Dostosowywane prognozy przeżycia w porównaniu z 5-letnim przeżyciem z meta-analizy raportowanym przez Jonesa i wsp.¹⁸.



Czarna punkt i zakres błęd wokół niej dotyczą raportowanego 5-letniego przeżycia w publikacji Jonesa i wsp. Ekstrapolacje przedstawiono jedynie dla ramienia placebo. Probability of survival - prawdopodobieństwo przeżycia, time (years) - czas (w latach), exponential - wykładniczy, Uogólniony gamma - uogólniony gamma.

Oprócz metaanalizy, uwzględniono prospektywne, obserwacyjne, wielośrodkowe badanie Shahima i wsp.¹⁹ dotyczące długoterminowych wyników w zakresie śmiertelności u 397 pacjentów z ukończoną obserwacją w Szwecji i Francji. Pacjentów, w średnim początkowym wieku 78 lat, włączano do badania po ostrym zdarzeniu HF. Jak opisano wcześniej, aby ułatwić porównanie wyników badania z prognozami modelu, dane indywidualnych pacjentów z badania DELIVER zostały ponownie ważone w celu dostosowania do charakterystyki pacjentów raportowanej przez Shahima i wsp. Skorygowane prognozy przeżycia nakładające się na zważone ponownie dane Kaplana-Meiera przedstawiono na Ryc. 8. Przeżycie raportowane w badaniu jest zasadniczo poniżej większości rozkładów, chociaż zrównuje się z rozkładem Gompertza w 5 roku oraz Weibulla w 10 roku. Rozkład Gompertza jest uważany za przeszacowujący śmiertelność w badanej populacji, przy raportowanych w badaniu danych opartych w całości na dowodach z rzeczywistej praktyki klinicznej (real-world evidence, RWE), które można postrzegać jako pochodzące z populacji o gorszym stanie zdrowia. Rozkład Weibulla przedstawiono jako kolejny najlepiej dopasowany do długoterminowych prognoz model, przy całkowitym dopasowaniu obserwowanym w 10 roku.

Ryc. 8. Dostosowywane prognozy przeżycia w porównaniu z długoterminowym przeżyciem w warunkach środowiskowych raportowanym przez Shahima i wsp.¹⁹



Czarne punkty odnoszą się do 1-, 3-, 5- oraz 10-letniego przeżycia raportowanego przez Jonesa i wsp. (Jones 2019) Ekstrapolacje modelowanego przeżycia przedstawiono jedynie dla ramienia placebo. Probability of survival - prawdopodobieństwo przeżycia, time (years) - czas (w latach), exponential - wykładniczy, Uogólniony gamma - uogólniony gamma.

7.2.6 Podsumowanie wyboru modeli przeżycia

Analizy przeżycia zostały przeprowadzane zgodnie z wytycznymi NICE DSU TSD14. Dane na poziomie pacjenta były dostępne do analizy i zostały oceniane za pomocą analiz ryzyka. Ze względu na fakt, że dane dotyczące przeżycia obserwowane w badaniu DELIVER są uważane

za niedojrzałe, konieczna była ich ekstrapolacja poza horyzont czasowy badania. Ocena ryzyka sugerowała zróżnicowane profile ryzyka w pierwszym roku w porównaniu z kolejnymi latami, co wskazuje, że może być wymagane podejście przedziałowe. Jakościowe i ilościowe oceny wykresów reszt Schoenfelda nie wykazały dalszej znaczącej sprzeczności założenia PH po zastosowaniu modelowania przedziałowego w okresie około jednego roku. Modele przedziałowe uważane są za odpowiednie dla AFT (ang. *accelerated failure-time models*), sygnalizując możliwość zastosowanie standardowych rozkładów parametrycznych.

W okresie obserwacji badania modele przeżycia charakteryzowały się ścisłym dopasowaniem do oszacowań Kaplana-Meiera dla zgonów sercowo-naczyniowych i zgonów niezależnie od przyczyny. Biorąc pod uwagę, że AIC i BIC służy do pomiaru dobroci dopasowania, najlepiej dopasowanym skorygowanymi modelami był model log-logistyczny, a następnie uogólniony gamma i Weibulla. Przy czym poszczególne modele nie są do zróżnicowania statystycznego w modelach bez korekty. Korekty były opracowywane zgodnie z obiektywnym algorytmem selekcji zmiennych w celu identyfikacji parametrów mających wpływ na dopasowanie modelu, jednak zmniejszenie AIC informuje jedynie o dopasowaniu do danych z badania, a nie o długoterminowej ekstrapolacji.

Stąd do długoterminowej ekstrapolacji wykorzystano dane zewnętrzne w odpowiednich populacjach pacjentów i dostosowano do nich dane z badania DELIVER (minimalizując błąd). Dane wykorzystano do przeprowadzenia porównanie z modelowanymi prognozami przeżycia. Meta-analizy badań w populacjach z HFmrEF i HFpEF wskazują 5-letnie przeżycie na poziomie 67%^{18,19}, co jest zgodnie z prognozami rozkładu wykładniczego i log-normalnego, jednakże te rozkłady charakteryzowały się również najłabszym dopasowaniem do danych z badania z najwyższym AIC, w związku z czym zostały wykluczone z dalszych rozważań. Ponadto rozkład wykładniczy opiera się na założeniu stałego ryzyka w czasie, a rozkład log-normalny przewiduje nieprawdopodobne wysokie długoterminowe przeżycie.

W kolejnym prospektywnym, obserwacyjnym, wielośrodkiowym badaniu w warunkach środowiskowych odnotowano efekty przeżycia do 10 lat u pacjentów z HFpEF.¹⁹ Przeżycie raportowane w badaniu jest ogólnie niższe niż w większości rozkładów, chociaż widoczna jest zgodność z rozkładem Gompertza po 5 latach i Weibulla po 10 latach. Rozkład Gompertza jest uważany za przeszacowujący śmiertelność w badanej populacji, przy raportowanych w badaniu danych opartych w całości na dowodach z rzeczywistej praktyki klinicznej, które można postrzegać jako pochodzące z populacji o gorszym stanie zdrowia. Rozkład Weibulla przedstawiono jako kolejny najlepiej dopasowany do długoterminowych prognoz model.

Prognozy rozkładu Weibulla mieszczą się w niepewności prognozowanego 5-letniego przeżycia w meta-analizach i są zgodne z 10-letnim obserwowanym przeżyciem raportowanym w RWE. Ze względu na najlepszy wynik dla dobroci dopasowania w korygowanych i niekorygowanych modelach przeżycia, rozkład Weibulla uznano za najodpowiedniejszy do analizy podstawowej.

7.2.7 Zdarzenia niepożądane

Podczas przyjmowania leczenia pacjenci są narażeni na ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W przypadku pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie

od stosowania dapagliflozyny, po przerwaniu będą narażeni na ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczenia standardowego.

Zdarzenia niepożądane przyjęto zgodnie z wynikami badania DELIVER. Częstość zdarzeń określono, korzystając z raportu z badania klinicznego i przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Częstość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu DELIVER.

Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń	Liczba pacjentów	Częstość
AKI	■	■	■
Złamanie	■	■	■
Ostre uszkodzenie nerek	■	■	■
Zmniejszenie objętości	■	■	■
Amputacja	■	■	■
Ciężka hipoglikemia	■	■	■
Kwasica ketonowa	■	■	■
Zakażenie dróg moczowych.	■	■	■

Do modelu włączono zdarzenia niepożądane o częstości powyżej 1% w populacji w badaniu lub wybrane zdarzenia niepożądane będące klinicznie istotne. W modelu uwzględniono: ostre uszkodzenie nerek (AKI), złamanie, zakażenie dróg moczowych (UTI) oraz spadek objętości. Dodatkowo włączono amputację jako zdarzenie niepożądane w obszarze zainteresowań klinicznych ze względu na sugerowany w przeszłości związek między stosowaniem inhibitorów SGLT2 a wzrostem ryzyka amputacji, jednak meta-analizy dotyczące inhibitorów SGLT2 oraz RWE wskazują na brak statystycznie istotnego wzrostu ryzyka.²⁰ Włączono jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane aby wychwycić najbardziej prawdopodobny wpływ na zużycie zasobów ochrony zdrowia i HRQoL pacjentów.

Prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych, stratyfikowane ramieniem leczenia, przedstawiono w Tab. 18

Tab. 18. Prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych pochodzące z populacji ITT z badania DELIVER.

Zdarzenie niepożądane	Dapagliflozyna + leczenie standardowe		Leczenie standardowe	
	Średnia	SE	Średnia	SE
Ostre uszkodzenie nerek	■	■	■	■
Amputacja	■	■	■	■
Złamanie	■	■	■	■

Zdarzenie niepożądane	Dapagliflozyna + leczenie standardowe		Leczenie standardowe	
	Średnia	SE	Średnia	SE
Zakażenie dróg moczowych	██████	██████	██████	██████
Zmniejszenie objętości	██████	██████	██████	██████

Skróty: ITT (intention-to-treat): intencja wyleczenia; SE (standard error): błąd standardowy; SoC (standard of care); leczenie standardowe; zakażenie dróg moczowych.

Zgodnie z Tab. 18 prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych było na korzyść dapagliflozyny dla ostrego uszkodzenia nerek i amputacji. Podczas modelowania, wymienione zdarzenia są związane z najwyższymi kosztami (patrz rozdz. 7.4.4) i największym spadkiem użyteczności (patrz rozdz. 7.3.4), powodując dodatkowy pozytywny wpływ na kosztową efektywność dapagliflozyny.

7.2.8 Przerwanie leczenia

Pacjenci w ramieniu dapagliflozyny w modelu znajdują się w grupie ryzyka przerwania leczenia. Po przerwaniu leczenia dapagliflozyną pacjenci są modelowani jako leczeni standardowo, tj. narażeni są w tym samym stopniu na progresję choroby, ryzyko zdarzeń przemijających, zgon i zdarzenia niepożądane, oraz generują takie same koszty leczenia. Oznacza to konserwatywne założenie o zanikaniu efektu leczenia oraz o natychmiastowej utracie skuteczności dapagliflozyny, co jest zgodne z wcześniejszym modelowaniem dla dapagliflozyny we wskazaniu przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia dapagliflozyną pochodzi z badania DELIVER ze stałym odsetkiem przerwania zastosowanym do wszystkich pacjentów. Roczne prawdopodobieństwo przerwania z populacji ITT badania DELIVER przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Przerwanie stosowania dapagliflozyny dla populacji ITT z badania DELIVER.

Parametr	Średnia	SE
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia dapagliflozyną	██████	██████

Skróty: ITT: intencja wyleczenia; SE: błąd standardowy.

7.2.9 Tablice trwania życia

W modelu ekstrapolowano zgony CV i ACD przy użyciu krzywych przeżycia opisanych w rozdz. 7.2.4. Aby uzupełnić ryzyko zgonów innych niż sercowo-naczyniowe tam gdzie ryzyko z badania jest mniejsze, niż dla populacji ogólnej wykorzystano tablice trwania życia. W modelu wykorzystano maksymalne ryzyko:

1. Zgonów innych niż sercowo-naczyniowe z badania, obliczone jako różnica ryzyka wszystkich zgonów i zgonów sercowo-naczyniowych.

2. Zgonów innych niż sercowo-naczyniowe na podstawie tablic trwania życia dla ogólnej populacji.

Ryzyko zgonów innych niż sercowo-naczyniowe w ogólnej populacji obliczono, dostosowując tablice trwania życia przy użyciu danych raportowanych przez Światową Organizację Zdrowia, opisujących wiek i przypadki zgonów sercowo-naczyniowych specyficznych dla Polski stratyfikowanych płcią²¹ (Tab. 20). Wiek i odsetki zgonów stratyfikowano płcią dla Polski na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego.²²

Tab. 20. Wiek i stratyfikowane płcią odsetki zgonów w oparciu o globalne oszacowania WHO specyficzna dla Polski²¹.

Przedział wieku	Mężczyźni			Kobiety		
	Zgony CV	Populacja	Odsetek zgonów CV	Zgony CV	Populacja	Odsetek zgonów CV
0-4	0,00414043	964,314	0,0000043	0,00365	914,496	0,0000040
5-14	0,00832658	1985,077	0,0000042	0,0056373	1889,528	0,0000030
15-29	0,16394875	3245,527	0,0000505	0,0563517	3111,817	0,0000181
30-49	2,96827759	5879,252	0,0005050	0,718334	5616,957	0,0001279
50-59	6,42180225	2277,815	0,0028233	1,7115099	2375,265	0,0007208
60-69	17,2314824	2360,657	0,0073262	6,8513091	2794,7	0,0024545
≥70	50,3983242	1647,897	0,0310609	86,29132	2824,469	0,0310278

Skróty: CV: sercowo-naczyniowy; WHO: Światowa Organizacja Zdrowia.

Odsetki zgonów sercowo-naczyniowych obliczono za pomocą wzoru:

$$r = -\ln\left(1 - \frac{n_{zgonyCV}}{n_{populacja}}\right)$$

Gdzie r oznacza odsetek, $n_{zgonyCV}$ oznaczają liczbę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych a $n_{populacja}$ oznacza całkowitą liczbę zgonów.

Odsetek zgonów niezależnie od przyczyny pochodzi z tablic trwania życia dla Polski²². Różnica odsetków zgonów ACD i CV uważana jest za odsetek zgonów innych niż sercowo-naczyniowe. Odsetek zgonów innych niż sercowo-naczyniowe jest konwertowany na prawdopodobieństwa do wykorzystania w modelu przy użyciu wzoru:

$$p = 1 - e^{-r}$$

Gdzie p oznacza prawdopodobieństwo a r oznacza odsetek.

Wyprowadzenie prawdopodobieństw zgonów innych niż sercowo-naczyniowe, zgodnie z algorytmem opisanym wcześniej, przedstawiono w aneksie 13.4 (Tab. 59).

7.3 Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wykorzystano podejście analityczne, które jest identyczne jak w model i analizie ekonomicznej dla dapagliflozyny stosowanej u chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

7.3.1 Jakość życia

Modelowane wartości użyteczności pochodzą z analizy danych indywidualnych pacjentów z badania klinicznego DELIVER. Zgodnie z protokołem badania, odpowiedzi z kwestionariusza EQ-5D-5L zebrano na początku badania, po ośmiu miesiącach i na wizycie końcowej (przedwczesne zakończenie lub zamknięcie badania). Dodatkowe odpowiedzi EQ-5D-5L zbierano poza określonymi wcześniej oknami w badaniu, w związku z czym zastosowano je w niniejszej analizie, aby zwiększyć ilość danych wykorzystanych w analizie.

Podobnie jak analizie dla dapagliflozyny we wskazaniu niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową wyniki poszczególnych domen mapowano do jednego wyniku indeksu użyteczności przy użyciu wycen brytyjskich. Zgodnie z analizą referencyjną NICE, dane EQ-5D-5L są mapowane za pomocą funkcji mapowania opracowanej przez NICE DSU przy użyciu zestawu danych jednostki Policy Research Unit in Economic Methods in Health and Social Care Intervention (EEPRU)^{23,24,25}. Do danych dopasowywany jest model liniowy regresji efektów mieszanych, w celu uwzględnienia powtarzanych dla każdego pacjenta pomiarów i możliwości wystąpienia efektów losowych. Do pomiaru wpływu zdarzenia na HRQoL (zdarzenia przemijające i zdarzenie niepożądane) uwzględniane są jedynie pomiary EQ-5D-5L przeprowadzane w ciągu 31 dni po zdarzeniu. Wybrano okres 31 dni, aby dopasować go do długości cyklu w modelu. W celu zmniejszenia ryzyka uzyskania nieprawdopodobnych wyników, jako kryterium włączenia do modelu ustalono próg dziesięciu zdarzeń mających miejsce w ciągu 31 dni. Jedynie HHF i UHFV miały wystarczającą ilość pomiarów, aby stanowić podstawę do określenia znaczącego spadku użyteczności, przy wyłączeniu z końcowego modelu wszystkich zdarzeń niepożądanych.

Współczynniki i statystyki skorygowanych użyteczności z modelu efektów mieszanych przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Skorygowane współczynniki użyteczności z populacji ITT z badania DELIVER (model efektów mieszanych).

Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
Stała regresji	██████	██████	██████
Miesiąc	██████	██████	██████
HHF	██████	██████	██████
UHFV	██████	██████	██████
Wiek	██████	██████	██████
Mężczyźni	██████	██████	██████

Parametr	Współczynnik	SE	p-wartość
BMI (kg/m ²)	██████	██████	██████
Region: Europa/Arabia Saudyjska	██████	██████	██████
Region: Ameryka Północna	██████	██████	██████
Region: Ameryka Łacińska	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q2	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q3	██████	██████	██████
KCCQ-TSS Q4	██████	██████	██████
NYHA III/IV	██████	██████	██████
NT-proBNP (pg/ml)	██████	██████	██████
eGFR <60 ml/min/1,73m ²	██████	██████	██████
T2DM	██████	██████	██████
Migotanie przedsionków	██████	██████	██████
Historia HHF: >6 mies.	██████	██████	██████
Historia HHF: ≤6 mies.	██████	██████	██████
Przed COVID-19	██████	██████	██████

Skróty: BMI: wskaźnik masy ciała; eGFR: szacowane przesączanie kłębuszkowe; HHF: hospitalizacja z powodu niewydolności serca; ITT: intencja wyleczenia; KCCQ: kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NT-proBNP: N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; NYHA: New York Heart Association; SE: błąd standardowy; T2DM: cukrzyca typu 2; TSS: całkowity wynik nasilenia objawów; UHFV: nagła wizyta związana z niewydolnością serca.

7.3.2 Użyteczności stanów zdrowia

W modelu uchwycony jest wpływ choroby na jakość życia za pomocą wartości użyteczności stanów zdrowia przypisanych do stanu zdrowia kwartyli KCCQ-TSS. Dla każdego cyklu, w którym pacjenci przebywają w stanie zdrowia, generowana jest stosowna waga użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia włączane są jako roczne użyteczności i skalowane do jednego miesiąca w celu dopasowania względem długości cyklu modelu.

Użyteczności stanów zdrowia zastosowane w modelu przedstawiono w Tab. 22. Zgodnie z rozdz. 7.3.1 użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie liniowego modelu regresji efektów mieszanych przy pomocy odpowiedzi z kwestionariusza EQ-5D-5L z badania DELIVER. Następnie użyteczności stanów zdrowia są korygowane o pozostałe elementy charakterystyki pacjentów i szacowane są jako krańcowe średnie wykorzystane do dalszych obliczeń.

Nie identyfikowano innych zestawów parametrów dedykowanych do chorych z przewlekłą niewydolnością serca i frakcją wyrzutową powyżej 40%. Stąd, w analizie wrażliwości przyjęto alternatywne zestawy parametrów w oparciu o analizę ekonomiczną dla dapagliflozyny leczenia w przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w rozdziale 7.8.2 i aneksie 13.2.

Tab. 22. Użyteczności stanów zdrowia.

Stan	Średnia	SE	Źródło
Analiza podstawowa			
KCCQ-TSS Q1	████	████	DELIVER
KCCQ-TSS Q2	████	████	
KCCQ-TSS Q3	████	████	
KCCQ-TSS Q4	████	████	
Analiza wrażliwości			
KCCQ-TSS Q1	████	████	DAPA-HF
KCCQ-TSS Q2	████	████	
KCCQ-TSS Q3	████	████	
KCCQ-TSS Q4	████	████	

Skróty: KCCQ: Kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; SE: błąd standardowy; TSS: całkowity wynik nasilenia objawów.

7.3.3 Użyteczności zdarzeń przemijających

Wpływ zdarzeń przemijających na HRQoL wychwycono za pomocą spadku użyteczności zdarzeń. Ponieważ zdarzenie przemijające ma miejsce jedynie w cyklu, w którym występuje, analogicznie w tym samym cyklu stosowany jest jednorazowy spadek użyteczności reprezentujący utratę w zakresie HRQoL w wyniku doświadczenia zdarzenia.

Spadki użyteczności zdarzeń przedstawiono w Tab. 23. Użyteczności stanów zdrowia przyjęta na podstawie liniowego modelu regresji efektów mieszanych przy użyciu odpowiedzi z kwestionariuszy EQ-5D-5L w badaniu DELIVER.

Tab. 23. Spadki użyteczności zastosowane do nawracających zdarzeń.

Zdarzenie	Średnia	SE	Źródło
HHF	████	████	DELIVER
UHFV	████	████	

Skróty: HHF: hospitalizacja z powodu niewydolności serca; SE: błąd standardowy; UHFV: nagła wizyta z powodu niewydolności serca.

7.3.4 Użyteczności zdarzeń niepożądanych

Po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego w modelu zostaje zastosowany jednorazowy spadek użyteczności reprezentujący utratę jakości życia.

Dane z badania uznano za niewystarczające do pomiaru wpływu zdarzenia niepożądanego na użyteczność, w związku z czym zaczerpnięto je z odpowiednio zidentyfikowanej literatury. Włączone w modelu spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 24.

Dane dla spadku użyteczności w ostrym uszkodzeniu nerek opierają się na wynikach modeli regresji efektów mieszanych użyteczności wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek opracowanych w ramach badania DAPA-CKD.²⁶

Dane dla spadku użyteczności w związku z amputacją opierają się na wynikach przeglądu systematycznego literatury dla wartości użyteczności w modelowaniu ekonomicznym w cukrzycy typu 2 (T2DM) Beaudeta i wsp., w którym jako najodpowiedniejszy spadek użyteczności dla amputacji zidentyfikowano w badaniu UKPDS.²⁷

Wpływ złamań i zmniejszenie objętości płynów na jakość życia pacjentów reprezentują wyniki modelu regresji efektów mieszanych opracowanego w ramach badania DAPA-HF.²⁹ Przyjęto, że są najbardziej reprezentatywne dla użyteczności pacjentów z HFpEF - dane wykorzystane w analizie HTA dla dapagliflozyny w leczeniu HFrEF.

W oparciu o ocenę dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 przeprowadzone przez NICE, założono, że wystąpienie zakażenia dróg moczowych generuje taki sam spadek użyteczności w przypadku pacjentów z HFpEF. Dane dla spadku użyteczności pochodzą z opublikowanej oceny ekonomicznej interwencji stosowanych w zakażenie dróg moczowych u kobiet autorstwa Barry'ego i wsp.²⁸ - dane wykorzystane w analizie HTA dla dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typ 2.

Tab. 24. Spadki użyteczności zastosowane wobec zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Średnia	SE	Źródło
Ostre uszkodzenie nerek	■	■	■
Amputacja	-0,280	0,056	Beaudet i wsp. ²⁷
Złamanie	-0,149	0,033	HTA HFrEF, DAPA-HF, McEwan i wsp. ²⁹
Zakażenie dróg moczowych	-0,003	0,001	HTA cukrzyca, Barry i wsp. ²⁸
Zmniejszenie objętości płynów	-0,051	0,012	HTA HFrEF, HTA DAPA-HF, McEwan i wsp. ²⁹

SE: błąd standardowy.

7.4 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego DELIVER (mediana wieku wyniosła 71,5 lat w grupie otrzymujących placebo oraz 71,8 lat w grupie otrzymujących dapagliflozynę). Zgodnie z danymi prezentowanymi w raporcie „Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa” w populacji wykazywanej przez podmioty lecznicze z rozpoznaniem niewydolności serca średni wiek kobiet wyniósł 77,8 lat, a średni wiek mężczyzn wyniósł 71,7 lat.¹⁰ Tym samym koszty pośrednie stanowią element uzupełniający (poprawiający wyniki), ale nie wpływający na bezpośrednią ocenę kosztowej efektywności terapii.

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych - [REDACTED]
- koszty stanu zdrowia z niewydolnością serca - wyniki badania POLKARD³⁰;
- koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca oraz koszty zdarzeń niepożądanych - leczenie szpitalne - zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ;
- Koszty ostrego uszkodzenia nerek, złamań, zakażenie dróg moczowych, zmniejszenia objętości płynów - zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ
- koszt amputacji - analizy złożone do AOTMiT dla leków stosowanych w cukrzycy oraz w zaburzeniach sercowo-naczyniowych.

7.4.1 Porównywane interwencje

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

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

7.4.1.1 Dapagliflozyna

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

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

[Redacted content]

7.4.2 Koszty stanów zdrowia

W niniejszej analizie wykorzystano identyczny sposób oszacowania kosztów jak we wcześniej ocenianej przez AOTMiT analizie ekonomicznej dla dapagliflozyny we wskazaniu przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Model reprezentuje obciążenie chorobą poprzez zastosowanie kosztów przypisanych do stanów zdrowia kwartyli KCCQ-TSS (patrz rodz. 7.1.2). Dla każdego cyklu, w którym pacjenci będą pozostawali w stanie zdrowia, generowany będzie stosowny koszt. Koszty stanów zdrowia wprowadzane są jako koszty roczne i są skalowane do jednego miesiąca w celu dopasowania do długości cyklu.

Koszty stanu zdrowia z niewydolnością serca przyjęto na podstawie wyników badania POLKARD.³⁰

Celem badania POLKARD była ocena procedur diagnostycznych, leczenia oraz kosztów u pacjentów z niewydolnością serca w losowo wybranych przychodniach i szpitalach na różnych poziomach opieki. Do badania włączono 400 gabinetów podstawowej opieki zdrowotnej, 396 specjalistycznych poradni ambulatoryjnych oraz 259 szpitali.

Publikacja Czech 2013,³⁰ dotycząca wyników badania POLKARD, stanowi jedyne odnalezione źródło danych kosztowych umożliwiające odseparowanie kosztów hospitalizacji, która w modelu uwzględniona jest osobno. W publikacji przedstawiono koszty z podziałem na poszczególne stany zawansowania choroby.

W publikacji prof. M. Czecha oszacowano koszty na podstawie danych z badania POLKARD opisującego stan na 2011 rok. Koszty zaktualizowano na 2022 przy uwzględnieniu współczynników inflacji.

W modelu koszty są przypisanych do stanów zdrowia kwartyli KCCQ-TSS. Założono, że poszczególne kwartyli odpowiadają poszczególnym klasom NYHA. W analizie wrażliwości testowane założenie ujednociające koszty poszczególnych kwartyli na poziomie wartości maksymalnej i minimalnej.

Tab. 26. Koszty niewydolności serca w poszczególnych klasach NYHA z pominięciem kosztów hospitalizacji na podstawie wyników badania POLKARD (dane na 2011 rok).³⁰

Stan zdrowia	Koszt roczny z perspektywy NFZ, PLN
NYHA I = KCCQ-TSS Q4 (najlepszy stan zdrowia)	553,02
NYHA II = KCCQ-TSS Q3	551,01

Stan zdrowia	Koszt roczny z perspektywy NFZ, PLN
NYHA III = KCCQ-TSS Q2	695,96
NYHA IV = KCCQ-TSS Q1 (najgorszy stan zdrowia)	905,75

Tabela 1. Współczynniki inflacji.³¹

Rok	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Współczynnik	4,3%	3,7%	0,9%	0,0%	-0,9%	-0,6%	2,0%	1,6%	2,3%	3,4%	5,1%

Tab. 27. Koszty niewydolności serca w poszczególnych klasach NYHA z pominięciem kosztów hospitalizacji na podstawie wyników badania POLKARD po uwzględnieniu inflacji (stan na 2022).^{30,31}

Analiza	Stan zdrowia	Koszt roczny z perspektywy NFZ (SE), PLN
Analiza podstawowa	NYHA I = KCCQ-TSS Q4 (najlepszy stan)	684,93 (68,49)
	NYHA II = KCCQ-TSS Q3	682,44 (68,24)
	NYHA III = KCCQ-TSS Q2	861,97 (86,20)
	NYHA IV = KCCQ-TSS Q1 (najgorszy stan)	1121,80 (112,18)
Analiza wrażliwości (SA4a)	KCCQ-TSS Q1- Q4	684,93 (68,49)
Analiza wrażliwości (SA4b)	KCCQ-TSS Q1- Q4	1121,80 (112,18)

Założono, że wszystkie SE wynoszą 10% średniej wartości.

Podobnie jak w analizie ekonomicznej dla dapagliflozyny we wskazaniu przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, przyjęto upraszczające założenie, że koszty z perspektywy wspólnej będą równe kosztom z perspektywy NFZ.

7.4.3 Koszty zdarzeń przemijających i zgonów

Wpływ zdarzeń przemijających na bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej uchwycono za pomocą kosztu zdarzenia. W związku z tym, że zdarzenia przemijające obecne są jedynie w cyklu, w którym występują, jednorazowy koszt zdarzenia uwzględniany jest w tym samym cyklu. Podobnie, uwzględniany jest w modelu zgon, a jego jednorazowy koszt włączany jest w cyklu, w którym wystąpił.

Koszty pojedynczych zdarzeń przyjęto bezpośrednio z zarządzenia NFZ mając na uwadze najwyższy poziom wiarygodności i możliwości weryfikacji.

Koszt hospitalizacji z powodu niewydolności serca i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca oszacowano jako średnia ważona liczbą wystąpień grup JGP E50, E52 i E53G, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ na podstawie Zarządzenia Nr 127/2021/DSOZ Prezesa NFZ.^{32,33}

Tab. 28. Koszty wystąpień dla zdarzeń przemijających i zgonów - analiza podstawowa.

Zdarzenie	Koszt zdarzenia (SE), PLN		Źródło
	NFZ	NFZ+pacjent	
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	4 500,98 (450,98)	4 500,98 (450,98)	Średnia ważona liczbą wystąpień kosztów grup JGP E50, E52 i E53G, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ
Pilna wizyty z powodu niewydolności serca	4 500,98 (450,98)	4 500,98 (450,98)	
Zgon sercowo-naczyniowy	3 558,00 (355,80)	3 558,00 (355,80)	JGP E53G, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ
Zgon inny, niż CV	0	0	założenie

Założono, że wszystkie SE wynoszą 10% średniej wartości.

W analizie wrażliwości jednorazowy koszt hospitalizacji przyjęto jako równy kosztowi rocznemu hospitalizacji oszacowanemu w raporcie Instytutu Innowacyjna Gospodarka (IIG) z 2017 roku,³⁴ po uwzględnieniu inflacji. Przyjęcie kosztu rocznego jako koszt jednorazowy stanowi ograniczenie analizy i z tego powodu nie zostało przedstawione w analizie podstawowej.

Analizę wrażliwości przeprowadzono także przyjmując koszt hospitalizacji podstawowej JGP F53G Niewydolność krążenia na podstawie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ jako koszt hospitalizacji/pilnej wizyty z powodu niewydolności serca.

Tab. 29. Zestawienie kosztów zdarzeń (perspektywa NFZ = NFZ + chory) - analiza wrażliwości.

Zdarzenie	Koszt zdarzenia (SE), PLN	Źródło danych
Minimalne koszty		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	3 558,00 (355,80)	JGP E53G, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ
Pilna wizyty z powodu niewydolności serca	3 558,00 (355,80)	
Zgon sercowo-naczyniowy	3 558,00 (355,80)	
Maksymalne koszty		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	5 319,43 (531,94)	Raport IIG 2017
Pilna wizyty z powodu niewydolności serca	5 319,43 (531,94)	
Zgon sercowo-naczyniowy	3 558,00 (355,80)	JGP E53G, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ

Założono, że wszystkie SE wynoszą 10% średniej wartości.

7.4.4 Koszty zdarzeń niepożądanych

Po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego zastosowany jest jednorazowy koszt reprezentujący obciążenie związane z leczeniem dane zdarzenia.

Włączone do modelu koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 30. Koszty ostre uszkodzenie nerek, amputacji i złamań przyjęto bezpośrednio z Zarządzenia NFZ mając na uwadze najwyższy poziom wiarygodności i możliwości weryfikacji.

Koszt zdarzeń nerkowych przyjęto jako koszt grupy JGP L82 (Ostra niewydolność nerek), zakażenie dróg moczowych jako koszt grupy JGP L07 (Zakażenia nerek lub dróg moczowych), zmniejszenie objętości płynów jako koszt grupy JGP K26 (Zaburzenia wodno-elektrolitowe) na podstawie Zarządzenia Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ. Koszt złamań - jako średnia ważona liczbą wystąpień kosztów grup JGP H60, JGP H61, JGP H62E, H62F, H63, H64 i H67.

Koszty amputacji oszacowano jako średnią z kosztów (z uwzględnieniem inflacji włącznie z inflacją za 2019 r.) zastosowanych w analizach złożonych do AOTMiT dla leków stosowanych w cukrzycy (ograniczono się do zleceń najnowszych - z lat 2019 i 2018 - Fiasp, Ozempic, Ryzodeg i Invokana)^{35,36,37,38} oraz w zaburzeniach sercowo-naczyniowych (ograniczono się do roku 2019 - Xarelto).³⁹

Tab. 30. Jednostkowe koszty zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Koszt zdarzenia (SE), PLN		Opis
	NFZ	NFZ+pacjent	
Ostre uszkodzenie nerek	4 664 (466,40)	4 664 (466,40)	JGP L82, Zarządzenie Nr 23/2020/DSOZ
Amputacja	12 445,86 (1 244,59)	12 445,86 (1 244,59)	Minimalna z wartości uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla leków ocenianych w cukrzycy (Fiasp, Ozempic, Ryzodeg, Invokana) i w zaburzeniach sercowo-naczyniowych (Xarelto), po uwzględnieniu inflacji.
Złamanie	5 202,36 (520,34)	5 202,36 (520,34)	Średnia ważona liczbą wystąpień kosztów grup JGP H60, JGP H61, JGP H62E, H62F, H63, H64 i H67, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ
Zakażenie dróg moczowych	1 417,00 (141,70)	1 417,00 (141,70)	JGP L07, Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ
Zmniejszenie objętości płynów	1 653,60 (165,36)	1 653,60 (165,36)	JGP K26, Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ

Założono, że wszystkie SE wynoszą 10% średniej wartości.

7.5 Dyskontowanie

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

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji³ Przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

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

7.6 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Podsumowanie parametrów wejściowych wykorzystanych w przedstawiono w Tab. 31 oraz szczegółowo w aneksie 13.6.

Zidentyfikowano odpowiednie rozkłady próbkowania dla każdego parametru do włączenia w PSA zgodnie z wytycznymi Briggsa i wsp.⁴⁰ W przypadku grup parametrów, których suma musi wynosić 1, takich jak odsetki i prawdopodobieństwa przejść, każdy parametr jest próbkowany osobno przy użyciu rozkładu beta, a następnie grupa parametrów jest standaryzowana w taki sposób, aby jej suma wynosiła 1.

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

Tab. 31. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Horyzont czasowy	Dożywotni (do 101 lat)	Wytyczne AOTMiT ³	5
Model przeżycia	Rozkład Weibulla	Najbardziej wiarygodne szacunki przeżycia długoterminowego	7.2.4
Parametry funkcji przeżycia	Tab. 12	Najbardziej wiarygodne szacunki przeżycia długoterminowego	7.2.4.4
Częstości hospitalizacji	Tab. 8	Najbardziej wiarygodne szacunki	7.2.3
Przejścia między stanami zdrowia	Tab. 7	Badanie kliniczne DELIVER	7.2.2
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia	6,7%	Badanie kliniczne DELIVER	7.2.8
Użyteczność stanów zdrowia	Tab. 22	Badanie kliniczne DELIVER	7.3.2
Użyteczność stanów zdrowia zdarzeń obejmujących	Tab. 23	Badanie kliniczne DELIVER	7.3.3
Zdarzenia niepożądane	Tab. 18	Badanie kliniczne DELIVER	7.2.7
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Tab. 24	Literatura, raporty HTA dla dapagliflozyny w innych wskazaniach	7.3.4
Koszty roczne leków, PLN	Tab. 25		7.4.1.1
Koszty stanów zdrowia	Tab. 26	POLKARD ³⁰	7.4.2
Koszty zdarzeń obejmujących	Tab. 28	Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ i Statystyka JGP	7.4.3
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Tab. 30	Zarządzenie 127/2022/DSOZ, raporty HTA dla dapagliflozyny w innych wskazaniach	7.4.4
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	Wytyczne AOTMiT ³	7.5

7.8 Walidacja modelu

Walidację wewnętrzną i zewnętrzną modelu przedstawiono w aneksie 13.3 Walidacja modelu.

7.8.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzona przeglądem systematycznym analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM⁴¹/PRISMA⁴², przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 13.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową powyżej 40%,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową powyżej 40%,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do dnia 3 stycznia 2023 r. **nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteriów włączenia.** (patrz. 13.1).

7.8.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W ramach przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej dla dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową z datą odcięcia 03.01.2023 r.

Ze względu na spodziewany brak badań dotyczących specyficznie chorych z przewlekłą niewydolnością serca i frakcją wyrzutową powyżej 40%, *a priori* nie narzucono takiego kryterium włączenia. Przyjęto, że użyteczności stanów zdrowia nie zależą od frakcji wyrzutowej, a od nasilenia objawów skali NYHA lub KCCQ OR.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM⁴¹/PRISMA⁴², przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu

systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 13.2.

Kryteria włączenia:

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

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

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

Wyniki wyszukiwania pierwotnego zostały przedstawione szczegółowo w Analizie ekonomicznej dla dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

7.8.2.1 Użyteczności stanów zdrowia w niewydolności serca

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z niewydolnością serca odnalezione w ramach aktualizacji przeglądu. Zakres raportowych wartości dla niewydolności serca mieści się w szerokim zakresie od 0,40 do 0,91.

Zidentyfikowany zakres był szerszy niż zakres przyjęty w analizie na podstawie badania DELIVER [REDACTED]

Wśród zidentyfikowanych badań tylko jedno badanie obejmowało specyficznie populację pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i frakcją wyrzutową powyżej 40%. Badanie Chandra 2022 obejmowało pacjentów z frakcją wyrzutową powyżej 45%. Celem badania było porównanie skuteczności walsartanu i sakubitrylu w połączeniu z walsartanem. W badaniu raportowaną wartości użyteczności na początku badania w obu grupach, a następnie po 8 miesiącach leczenia. W zależności od przyjętych norm (USA, UK) wyjściowe i docelowe wartości użyteczności przedstawiono poniżej - Tab. 33. W badaniu nie raportowano użyteczności w podziale na poszczególne stany zdrowia i stopnie nasilenia objawów niewydolności serca.

Stąd, nie zidentyfikowano zestawu parametrów, który mogły być wykorzystane alternatywnie do określonego na podstawie danych z badania DELIVER. W analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności oszacowane w DELIVER. Uwzględniają one szereg czynników, w tym zmianę użyteczności w czasie czy zdarzenia niepożądane. Stąd dopasowanie innych zestawów użyteczności do ustalonego modelu ekonomicznego jest ograniczone, a ewentualne modyfikacja wartości należy uwzględnić mając uwadze specyfikę modelu. Testując mniej prawdopodobne wartości użyteczności, w analizie wrażliwości wykorzystano dane z wcześniejszego wniosku dla dapagliflozyny we wskazaniu kardiologicznym.

Tab. 32. Użyteczności stanów zdrowia w niewydolności serca w zależności od jakości życia (ocenianej wg kwestionariusza KCCQ) w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

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

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

Tab. 33. Użyteczności stanów zdrowia w niewydolności serca oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Fracja wyrzutowa	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Chandra 2022	43 kraje	4476	II-IV	≥45%	EQ-5D	Przewlekła HF z frakcją wyrzutową po ≥45%	0,72-0,78 0,71-0,77 (po 8 m-cach)
Ma 2022	Wiele ośrodków	154	II-IV	średnia K: 42 średnia M: 48%	EQ-5D, KCCQ	Przewlekła HF	K: 0,62 M: 0,57
Rubio 2021	1 ośrodek	20	I-III	≤40%	EQ-5D	Stabilna przewlekła HF	0,64

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Fracja wyrzutowa	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Ravera 2021	11 krajów EU	1649	I-IV	<40% średnia 18%	EQ-5D	Przewlekła HF	EQ-5D K: 0,6 M: 0,7
Adena 2018	Wiele ośrodków	Bd	Bd	≤35%	EQ-5D	Stabilna przewlekła HF Hospitalizacja z powodu przewlekłej HF Spadek użyteczności z powodu hospitalizacji	0,75 0,65 0,016
Albuquerque de Almeida 2020	bd	426 270	bd	<40%	EQ-5D-3L EQ-5D VAS EQ-5D-3L EQ-5D VAS	HF HF Hospitalizacja Hospitalizacja	0,687 0,538 0,669 0,537
Andreae 2017	Szwecja	316	II-IV	74% <40%	EQ-5D-3L	HF	0,62-0,79
Ambrosy 2016	Wiele ośrodków	6 943	I-IV	19,2% <40%	EQ-5D	HF w momencie hospitalizacji HF 24h po przyjęciu do szpitala HF w momencie wypisu ze szpitala HF 30 dni przyjęciu do szpitala	0,65 0,67 0,79 0,78
Ambrosy 2017	Bd	2 331	II-IV	≤35%	EQ-5D	Stabilna HF	0,81-0,82
Cascino 2020	Bd	373	II-IV	bd	EQ-5D EQ-5D VAS	HF HF	0,82 65
Comin-Colet 2013	Bd	459	II-III	≤40% (NYHA II) lub ≤45% (NYHA III)	EQ-5D VAS	HF NYHA III NYHA II	54 52,5 62,4
Comin-Colet 2016	Hiszpania	1 037	I-IV	Średnia 33,7%	EQ-5D	Stabilna przewlekła HF NYHA I-II NYHA III-IV Hospitalizacja	0,6 0,8 0,5 0,6

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Frakcja wyrzutowa	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
					VAS	Stabilna przewlekła HF NYHA I-II NYHA III-IV Hospitalizacja	60,8 68,9 50,7 57,1
Gallagher 2018	Wielka Brytania	152	I-IV	Średnia 39,3%	EQ-5D EQ-5D VAS	HF HF	0,64 0,60
Garay 2020	Hiszpania	1 028	I-IV	≤40%	EQ-5D EQ-5D VAS	Przewlekła HF Przewlekła HF	0,65 60,8
Gaziano 2016	Wiele ośrodków	8 442	II-IV	≤40%	EQ-5D	Przewlekła HF	0,829-0,838
Gingele 2019	Holandia	382	II-IV	≤40%	EQ-5D	HF	0,61-0,65
Griffiths 2017	Wiele ośrodków	5 313	II-IV	≤35%	EQ-5D	Przewlekła HF NYHA I Przewlekła HF NYHA II Przewlekła HF NYHA III Przewlekła HF NYHA IV Utrata użyteczności zw. z hospitalizacją: Przewlekła HF NYHA I Przewlekła HF NYHA II Przewlekła HF NYHA III Przewlekła HF NYHA IV	0,823 0,738 0,643 0,457 -0,07 -0,03 -0,08 -0,21
Gustafsson 2018	Wiele ośrodków	463	Bd	Średnia 18,3%	EQ-5D VAS	HF po wszczepieniu urządzenia	0,35
Holmlund 2019	Szwecja	59	II-III	Bd	EQ-5D EQ-5D VAS	HF HF	0,76 65,38
Hong 2018	Korea	100	Bd	Bd	EQ-5D TTO	Stabilna HF Stabilna HF	0,871 0,815
Hwang 2018	Australia	53	I-III	Średnia 35%	EQ-5D	Stabilna przewlekła HF	0,69-0,73

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Fracja wyrzutowa	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Jackson 2018	Chiny	933	I-IV	51% <50%	EQ-5D-3L	Przewlekła HF	0,8
Jonsson 2020	Szwecja	3 831	bd	<40%	EQ-5D	HF HF po roku	0,77 0,76
Ketilsdottir 2018	Islandia	124	Bd	Bd	EQ-5D VAS	HF	65,5
Krittayaphong 2020	Tajlandia	bd	II-IV	bd	bd	Hospitalizacja HF NYHA II HF NYHA III HF NYHA IV	0,650 0,720 0,590 0,508
Kraai 2017	Holandia	86	I-IV	Średnia 33%	EQ-5D EQ-5D VAS	HF HF	0,66 68
Kularatna 2017	Wiele ośrodków	280	II-IV	Bd	EQ-5D-3L	Przewlekła HF NYHA II Przewlekła HF NYHA III Przewlekła HF NYHA IV	0,751 0,709 0,668
Kularatna 2020	Australia	141	bd	bd	EQ-5D-5 L	HF	0,6619
McEwan 2020	Wiele ośrodków	4 744	II-IV	<40%	EQ-5D	Spadek użyteczności związany z [†] : -współistniejącą cukrzycą typu 2; -hospitalizacją z powodu HF, -pilną wizytą z powodu HF Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi: -zmniejszenie objętości, -niewydolność nerek, -załamanie	-0,017 -0,321 -0,036 -0,051 -0,076 -0,149

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Frakcja wyrzutowa	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
	bd	bd	bd	bd	EQ-5D	Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi**: -hipoglikemia, -cukrzycowa kwasica ketonowa, -amputacja -infekcja narządów płciowych, -infekcja dróg moczowych	-0,014 -0,009 -0,280 -0,003 -0,003
Moradi 2020	Metaanaliza 5 badań	Bd	Bd	Bd	EQ-5D VAS	Przewlekła HF	54,6
Nagy 2018	Węgry	130	II-IV	<35%	EQ-5D VAS	Przewlekła HF	50,0
Nassif 2017	USA i Kanada	1 888	Bd	Bd	EQ-5D VAS	HF po wszczepieniu urządzenia	45-73
Park 2019	Korea	100	Bd	Bd	Bd	Stabilna przewlekła HF Hospitalizacja z powodu pogorszenia HF	0,871 0,215
Persson 2020	Szwecja	56-58	III-IV	bd	EQ-5D EQ-5D VAS	Przewlekła HF Przewlekła HF	0,54 50,9
Rasmussen 2020	Dania	1 506	bd	bd	EQ-5D	HF	0,73
Savira 2020	Australia	bd	bd	bd	bd	Przewlekła HF Ostra hospitalizacja z powodu HF	0,690 -0,059
Sephehvand 2020	Kanada	169	bd	<45%	EQ-5D	HF rEF	70
Stehlik 2017	Bd	200	III-IV	Bd	EQ-5D VAS	HF po wszczepieniu urządzenia	52
Stehlik 2020	USA	400	I-IV	Mediana 20%	EQ-5D-3L VAS	Przewlekła HF	65
Teng 2018	Tajwan	90	I-III	78% \leq 40%	EQ-5D EQ-5D VAS	HF HF	0,79-0,81 57,60-58,05

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Frakcja wyrzutowa	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Van Spall 2019	Kanada	2 494	Bd	Bd	EQ-5D-5L	HF - w momencie przyjęcia do szpitala HF - po 6 tyg. od przyjęcia HF - po 6 mies. od przyjęcia	0,56-0,70 0,69-0,71 0,66-0,69
Vestergaard 2020	Dania	274	II-IV	Bd	EQ-5D	HF	0,7073-0,7078
Vicent 2017	Hiszpania	258	Bd	39,5% <45%	EQ-5D	FH z chorobami dróg oddechowych	0,63
Ware 2020	Kanada	211	I-IV	31,8%	EQ-5D	HF przed zastosowaniem telemonitoringu HF po 6 mies. stosowania telemonitoringu	0,79 0,81
Watanabe-Fujinuma 2020	Japonia	141	I-IV	bd	EQ-5D-3L EQ-5D VAS	Przewlekła HF Przewlekła HF	0,8 64,2
Yao 2020	Chiny	bd	I-IV	bd	bd***	HF NYHA I HF NYHA II HF NYHA III HF NYHA IV Hospitalizacja / rehospitalizacja	0,20375 0,18 0,1475 0,127 -0,1

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

Tab. 34. Odnalezione przeglądy użyteczności stanów zdrowia w niewydolności serca włączone do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Włączone badanie	Liczebność	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Tanna 2021	52 badania	na	EQ-5D	Przewlekła HF	IQR:0.64-0.72 NYHA I - 0,79-0,86 NYHA II - 0,75-0,81 NYHA III - 0,61-0,69 NYHA IV - 0,51 - 0,66

Opracowanie wtórne	Włączone badanie	Liczebność	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Blieden 2017	Feeny 2012	36	EQ-5D	HF na początku badania HF po 6 miesiącach	0,77 0,76
		36	SF-6D	HF na początku badania HF po 6 miesiącach	0,63 0,66
		36	HUI-2	HF na początku badania HF po 6 miesiącach	0,76 0,76
		36	HUI-3	HF na początku badania HF po 6 miesiącach	0,62 0,65
	Stevanovic 2014	Bd	EQ-5D	HF (US) HF (UK)	0,6385 0,7593
		Bd	SF-6D	HF	0,6382
		Bd	TTO	HF	0,7287
	Herbert 2008	146 140	EQ-5D	HF po 1 roku w badanym programie opieki HF po 1 roku standardowej opieki	0,708 0,6651
		146 140	HUI-3	HF po 1 roku w badanym programie opieki HF po 1 roku standardowej opieki	0,6619 0,6122
	Kaplan 2011	160	EQ-5D	HF do 1 mies. HF od 1 do 6 mies.	+0,005 -0,000
		160	SF-6D	HF do 1 mies. HF od 1 do 6 mies.	+0,022 +0,014
		160	HUI-2	HF do 1 mies. HF od 1 do 6 mies.	+0,009 +0,003
		160	HUI-3	HF do 1 mies. HF od 1 do 6 mies.	+0,012 +0,020
	Kraai 2013	100	EQ-5D	HF	0,68

Opracowanie wtórne	Włączone badanie	Liczebność	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
		100	TTO	HF	0,77
	Sanchez 2010	17	EQ-5D	HF poddani dializie otrzewnowej	0,6727
		Bd		HF leczeni konserwatywnie	0,4395
		17	TTO	HF poddani dializie otrzewnowej	0,675
		Bd		HF leczeni konserwatywnie	0,456
	Yi 2004	81	TTO	HF	0,8
		81	SG	HF	0,91
	Lewis 2001	99	TTO	HF po 3 mies.	0,65
		99	SG	HF po 3 mies.	0,64

7.9 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.^{3,4}

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.9.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.9.2).

7.9.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: rozkład śmiertelności, rozkład zdarzeń przejściowych, koszty hospitalizacji i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca, użyteczności stanów zdrowia i horyzont czasowy analizy.

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

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

Tab. 35. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział danych
1A	Rozkład śmiertelności (funkcja przeżycia) niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych	Weibulla (model skorygowany)	Najlepsze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	Gompertza	Alternatywne dopasowania	7.2.4.4
1B				Lognormalny		
1C				Wykładniczy		
1D				Weibulla (model nieskorygowany)	Alternatywne dopasowania	
2	Rozkład zdarzeń przemijających	model skorygowany	Najlepsze dopasowanie	model nieskorygowany	Alternatywne dopasowanie	7.2.3.2
3A	Koszt hospitalizacji i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca		Średnia ważona liczbą wystąpień kosztów grup JGP E50, E52 i E53G, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ	Minimalne koszty	JGP E53G, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ	7.4.2
3B				Maksymalne koszty	Raport IIG 2017	
4	Użyteczności stanów zdrowia		Na podstawie badania DELIVER	W zależności od kategorii	Na podstawie Analizy ekonomicznej dla DAPA HF:	7.3
5	Horyzont czasowy	Dożywotni (30 lat)	Wytyczne AOTMiT ³	10 lat	Alternatywny horyzont czasowy	5
6	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT ³	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT	7.5

7.9.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

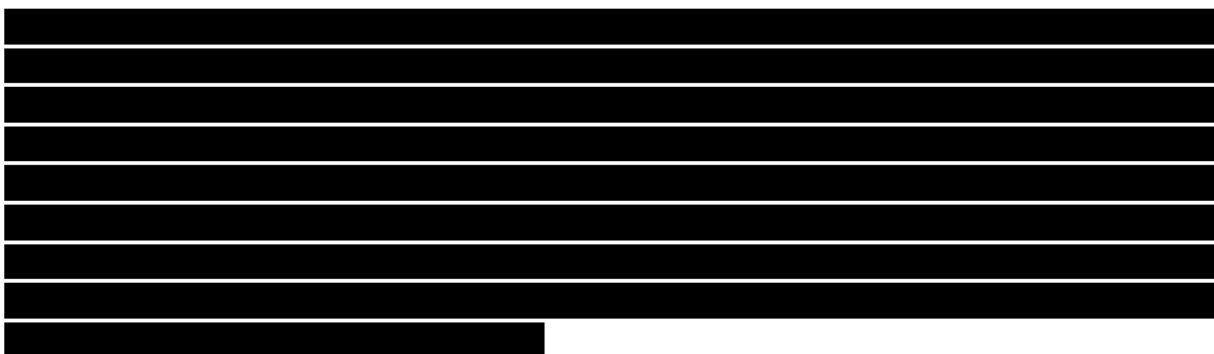
Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

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

7.10 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań⁴, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto analizowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **175 926 PLN/QALY**. Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

The table content is completely redacted with black bars, obscuring all data and text within the table structure.

8 Wyniki analizy

Prezentowano wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.9) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.10).

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

8.1 Perspektywa NFZ

8.1.1 Analiza podstawowa

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

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

8.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

8.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.1.4 Analiza progowa

[Redacted text]

8.2 Perspektywa wspólna

8.2.1 Analiza podstawowa

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

8.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

8.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.2.4 Analiza progowa

[Redacted text block]

9 Ograniczenia

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Wskazanie to obejmuje populację zgodną z charakterystyką chorych włączonych do badania klinicznego DELIVER dotyczącego zastosowania dapagliflozyny u pacjentów z HF frakcją wyrzutową lewej komory powyżej 40%.

Komparatorem dla dapagliflozyny jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii, a dodanie dapagliflozyny do istniejącej praktyki nie będzie wpływać na zużycie i koszty dotychczas stosowanych leków.

Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny jest randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby - badanie DELIVER. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca i dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową. Do badania włączono 6 263 pacjentów, w tym 3 131 pacjentów w grupie DAPA oraz 3 132 pacjentów w ramieniu kontrolnym (PLA). Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 2,3 roku (zakres: 1,7-2,8 roku).

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

Ze względu na uwagę podobieństwa kliniczne niewydolności serca z obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową oraz podobną konstrukcję kluczowych badań klinicznych, w analizie wykorzystano podejście analityczne, które jest identyczne z podejściem wykorzystanym w analizie dla dapagliflozyny we wskazaniu przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (wcześniejsza ocena Analityków AOTMiT³).

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

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

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

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

Każdemu z modelowanych stanów zdrowia (w tym stanom przejściowym opisującym występowanie hospitalizacji) przypisano użyteczności. Z uwagi na duże rozbieżności pomiędzy użytecznościami stanów zdrowia odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego, wynikającymi z różnego zdefiniowania poszczególnych stanów zdrowia, różnic w charakterystyce chorych włączonych do badań oraz spodziewanych zmian użyteczności w czasie, w analizie podstawowej wykorzystano dane z badania klinicznego DELIVER na podstawie wyników kwestionariuszy EQ-5D-5L, jako najbardziej wiarygodne źródło danych. Dane z badania DELIVER są jedynymi dostępnymi danymi dla wnioskowanej populacji chorych dające możliwość parametryzacji modelu ekonomicznego. Z uwagi na zastosowanie taryf brytyjskich, w ramach analizy wrażliwości testowo również alternatywny zestaw użyteczności przyjęty na podstawie analizy ekonomicznej dla dapagliflozyny stosowanej w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (różnice w wygenerowanych wynikach były na poziomie 3%).

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

Podczas szacowania kosztów korzystano z danych literaturowych (koszty niewydolności serca - wyniki badania POLKARD, koszty hipoglikemii, amputacji i kwasicy ketonowej - analizy

złożone do AOTMiT dla leków stosowanych w cukrzycy oraz w zaburzeniach sercowo-naczyniowych) oraz Zarządzenia Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ (koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca oraz koszty zdarzeń niepożądanych) i aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (koszt dapagliflozyny). W przypadku kosztów niewydolności serca przyjęto upraszczające założenie, że koszty z perspektywy wspólnej będą równe kosztom z perspektywy NFZ. Ze względu na publikację możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia wyceny procedur mogą ulegać niewielkim zmianom.

W przeglądzie systematyczny analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano publikacji dla dapagliflozyny ocenianej u chorych z zachowaną frakcją wyrzutową. Wynika to z niedawnej rejestracji leku, ale również dużej latencji w publikacji wyników analiz.

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

Dodatkowo mając na uwadze niepewność oszacowań, testowano stabilność wyników w analizach dla subpopulacji pacjentów zdefiniowanych w ramach badania DELIVER.

10 Dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny jest randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby - badanie DELIVER. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca i dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (niezależnie od współwystępowania cukrzycy).

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Podobnie jak dla wcześniej ocenianego (i aktualnie refundowanego) wskazania dla dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, uzyskane wyniki są na poziomie [REDAKTOWANE]. Tak wysoka kosztowa efektywność jest uzyskiwana niezależnie od przyjętej perspektywy i scenariusza analizy wrażliwości.

[REDAKTOWANE]

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Niewydolność serca (z obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową) jest obecnie jedną z największych niezaspokojonych potrzeb medycznych w Polsce. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2018 r. jako priorytet zapisano „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu: chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawałów serca, niewydolności serca i udarów mózgu”. Konieczne jest jak najszybsze podjęcie działań zmierzających do poprawy sytuacji chorych na niewydolność serca, a celem tych zmian jest zmniejszenie skutków zdrowotnych i ekonomicznych choroby.⁴³

Rozszerzenie wskazania refundacyjnego o chorych z frakcją wyrzutową powyżej 40% umożliwi uzyskanie udowodnionych korzyści klinicznych chorym z niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej serca.

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

11 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki otrzymane w analizowanych wariantach analizy.

Analiza z perspektywy NFZ

[Redacted text block containing results from the perspective of the National Health Fund (NFZ).]

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

[Redacted text block containing results from the perspective of both the National Health Fund (NFZ) and the patient.]

12 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania DELIVER. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznąwą niewydolnością serca i ze zachowaną i lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową. Populacja objęta badaniem w pełni odpowiada populacji wnioskowanej do objęcia refundacją.

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny [REDACTED]. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Pierwotnie model został wykonany przez Health Economics and Outcomes Research (HEOR) Ltd. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły koszt dapagliflozyny, roczne koszty niewydolności serca, koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca, pilnej wizyty z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz koszty zdarzeń niepożądanych. W modelu uzgodniono polskie tablice życia wg GUS i specyficzne dane WHO dla Polski dotyczące śmiertelności z przyczyn sercowo naczyniowych.

Analizę przeprowadzono wykorzystując model Markowa. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta. Szacowano bezpośrednio koszty medyczne na podstawie danych NFZ.

Dapagliflozyna stosowana u chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową powyżej 40% [REDACTED]

[REDACTED]

Niewydolność serca z frakcją wyrzutową LVEF >40% jest obecnie jedną z największych niezaspokojonych potrzeb medycznych w Polsce. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny o chorych, dla których do tej pory nie było dostępnej żadnej nowocześniejszej opcji terapeutycznej wpisuje się jako priorytet Ministra Zdrowia z 2018 r. „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu: chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawałów serca, **niewydolności serca** i udarów mózgu”. Konieczne jest jak najszybsze podjęcie działań zmierzających do poprawy sytuacji chorych na niewydolność serca, a celem tych zmian jest zmniejszenie skutków zdrowotnych i ekonomicznych choroby. Ma to szczególne znaczenie w kontekście najwyższej w Europie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i dwukrotnie częstszych hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż średnia europejska - 616 hospitalizacji w Polsce w porównaniu ze średnią na poziomie ok. 200 na 100 tys. (dane za 2020 r.) **Polska aktualnie zajmuje pierwsze miejsce wśród krajów OECD pod względem liczby hospitalizacji na 100 tys. mieszkańców.**⁴⁴

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (Dane MZ) obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a co roku umiera 142,4 tys. chorych. Liczba hospitalizacji w Polsce w 2020 r. wyniosła 293 tys. (765 hospitalizacji na 100 tys. ludności, tj. ponad 100 hospitalizacji na 100 tys. ludności więcej niż szacowane przez OECD dla Polski).

Wskazuje to ogromną skalę problemu niewydolności serca w Polsce, a mając na względzie starzejące się społeczeństwo potrzeby te będą się wyłącznie powiększać. **Dotychczasowy brak nowoczesnych leków w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową lewej komory >40% powoduje, że istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna, która ma szansę zostać teraz zaspokojona.** Dotychczas stosowane terapie ACEI/ARB, beta-adrenolitykami i MRA były stosowane w celu ograniczenia objawów i terapii chorób współistniejących, z powodu braku terapii dedykowanej do modyfikowania choroby. **Zmniejszenie skali występowania choroby poprzez zwiększenie dostępności nowoczesnych form terapii i poprawę organizacji opieki pozwoliłoby na ograniczenie części kosztów zarówno bezpośrednich (koszty hospitalizacji), jak i pośrednich (koszty przedwczesnych zgonów).**

Pozytywna decyzja refundacyjna dla dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF >40% będzie wpisywać się w rekomendacje panelu ekspertów w ramach raportu Niewydolność serca w Polsce „Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji” z 2020 r. W raporcie wskazano, że występowanie niewydolności serca to narastający problem w obszarze zdrowia publicznego i jedno z najważniejszych wyzwań zdrowotnych w naszym kraju i na świecie. W ramach rekomendacji m.in. **zwrócono uwagę na potrzebę poprawy dostępu chorych z niewydolnością serca do leczenia zgodnego z najnowszą wiedzą medyczną, zarówno tego farmakologicznego, jak i pozafarmakologicznego.**

Rozszerzenie wskazania refundacyjnego o chorych z frakcją wyrzutową powyżej 40% umożliwi uzyskanie udowodnionych korzyści klinicznych chorym z niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej serca.

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

13 Aneks

13.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową powyżej 40%.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*) i *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.⁴⁵

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 03.01.2023 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■).

W toku prac nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteriów włączenia.

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 03.01.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	261 092
#2	Cost allocation [mh]	2 017
#3	Cost-benefit analysis [mh]	91 053
#4	Cost control [mh]	34 075
#5	Cost savings [mh]	12 647
#6	Cost of illness [mh]	32 560
#7	Cost sharing [mh]	4 740
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	261 822
9#	dapagliflozin [tw]	2 333
#10	forxiga [tw] OR farxiga [tw]	37
#11	xigduo [tw]	10
#12	#9 OR #10 OR #11	2 393
#13	Heart failure [mh]	142 100
#14	Heart failure [tw]	243 974
#15	Cardiac failure [tw]	12 774
#16	#14 OR #15 OR #16	254 464
#17	#8 AND #13 AND #17	21

Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 03.01.2023 r.

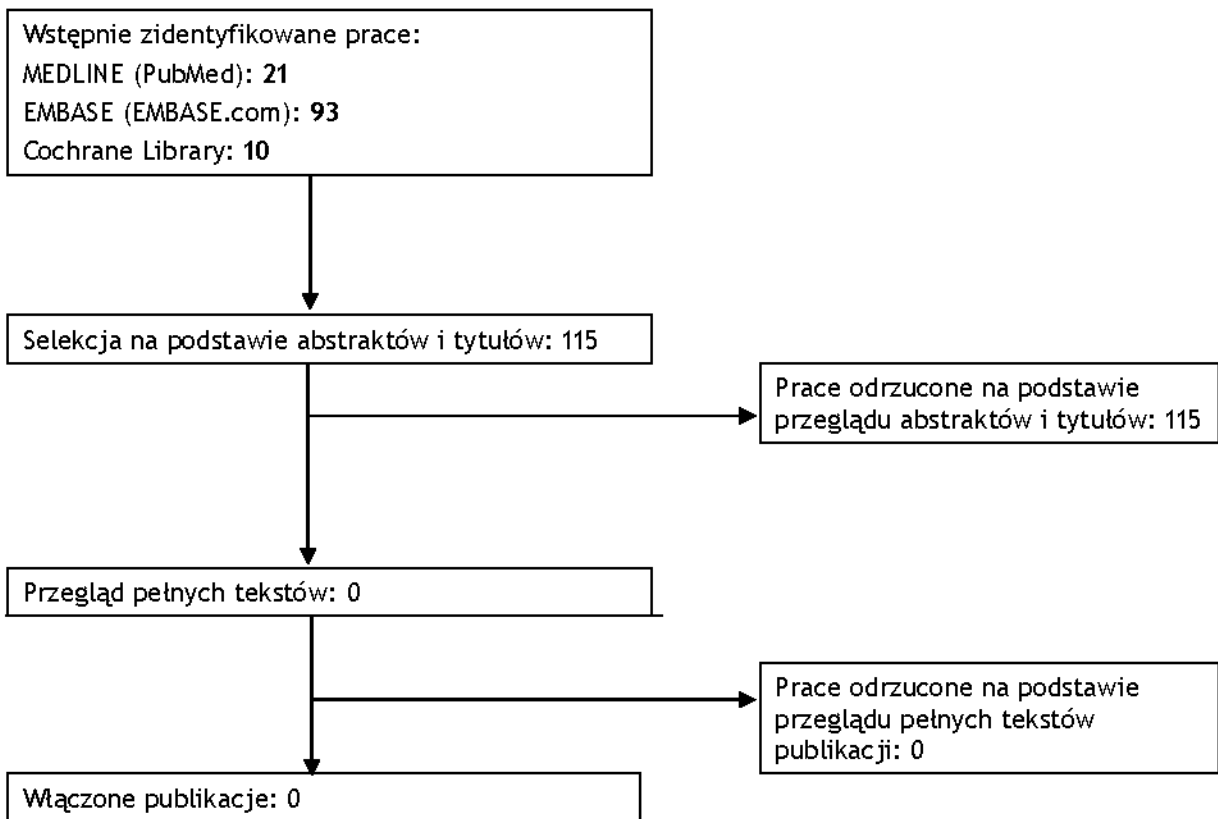
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	920 380
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	174 910
#3	'Cost of illness'/exp	20 838
#4	'Cost control'/exp	74 335
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 843
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	332 153
#7	'dapagliflozin'/exp	7 095
#8	'dapagliflozin'	6 781
#9	'2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol'	7
#10	forxiga OR farxiga	260
#11	xigduo	44
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	7 102
#13	'Heart failure'/exp	626 473
#14	'Heart failure'	500 444
#15	'cardiac failure'	29 447
#16	#13 OR #14 OR #15	700 152
#12	#6 AND #12 AND #16	93

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 03.01.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	11 580
#2	Cost-benefit analysis	11 080
#3	Cost control	29 916
#4	Cost savings	4 123
#5	Cost of illness	5 734
#6	Cost sharing	623
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	41 041
#8	dapagliflozin	1 614
#9	forxiga OR farxiga	112
#10	xigduo	5
#11	#8 OR #9 OR #10	1 619
#12	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	10 620
#13	'Heart failure'	44 115

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#14	'Cardiac failure'	19 892
#15	#12 OR #13 OR #14	46 901
#16	#7 AND #11 AND #15	10

Ryc. 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca (diagram QUOROM⁴¹/PRISMA⁴²).



13.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

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

W ramach przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Entresto oraz kolejną aktualizacją wyszukiwania przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej dla dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Przeglądu systematyczny przeprowadzono z datą odcięcia 02.11.2020 r.

Aktualizację przeprowadzono z datą odcięcia 03.01.2023 r.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*) - Tab. 52, Tab. 53. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

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

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

Tab. 52. Strategia zaktualizowanego wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 03.01.2023 r.

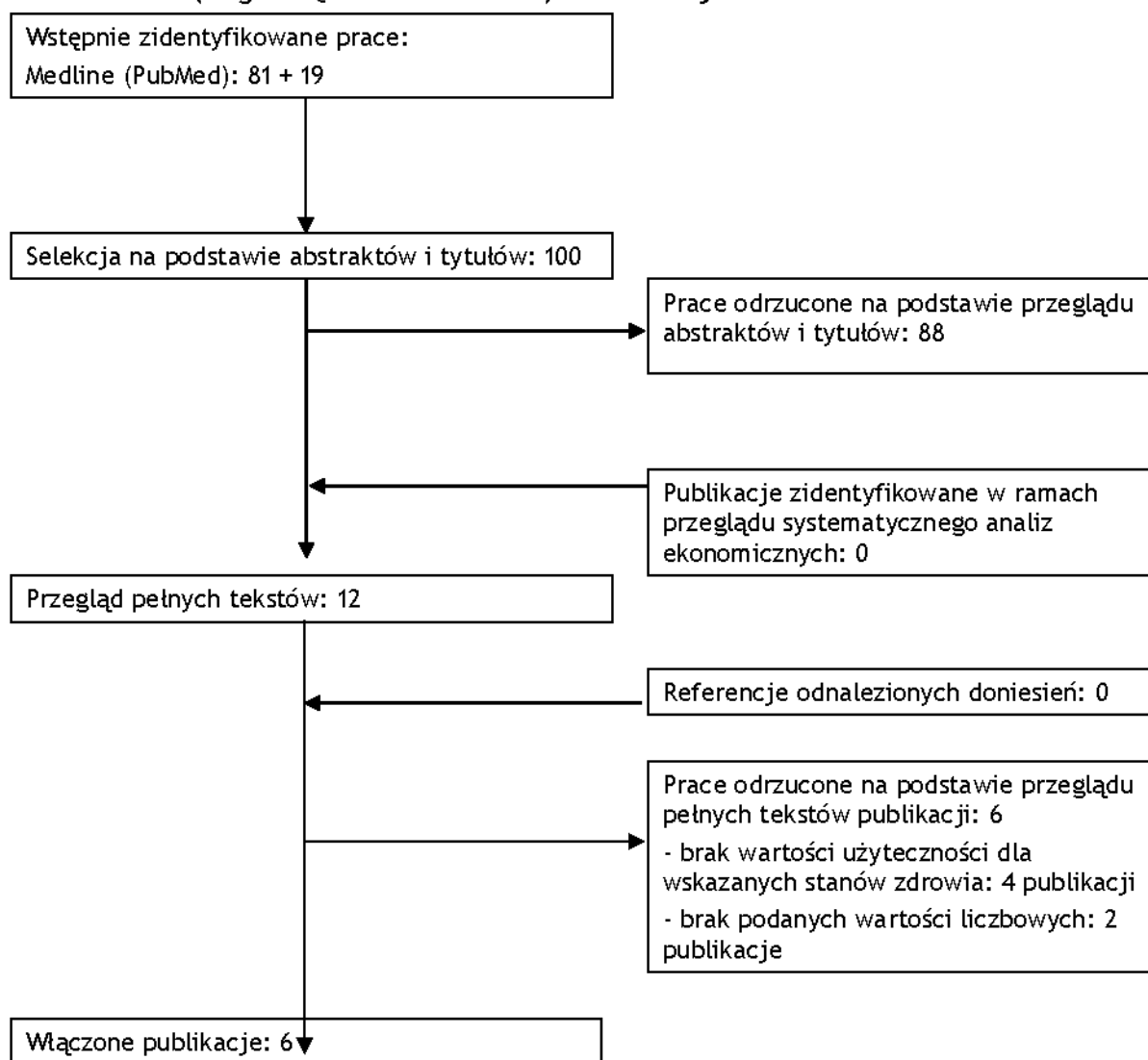
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Heart failure [mh]	143 110
#2	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	33 621
#3	#1 AND #2	439
#6	#5 Filters: Publication date from 2020/11/01	81

Tab. 53. Strategia zaktualizowanego wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w zależności od jakości życia na podstawie KCCQ TSS w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 03.01.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Heart failure [mh]	143 110
#2	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	33 621
#3	#1 AND #2	435

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	KCCQ OR "Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire"	815
#5	#3 AND #4	19

Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM⁴¹/PRISMA⁴²) - aktualizacja.



Tab. 54. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania odnalezione w wyniku przeglądu		
1	Chandra 2022	Chandra A, Polanczyk CA, Claggett BL, Vaduganathan M, Packer M, Lefkowitz MP, Rouleau JL, Liu J, Shi VC, Schwende H, Zile MR, Desai AS, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD, Lewis EF. Health-related quality of life outcomes in PARAGON-HF. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2022 Dec;24(12):2264-2274. doi: 10.1002/ejhf.2738. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36394533.
2	Ma 2022	Ma Y, Shi Y, Ma W, Yang D, Hu Z, Wang M, Cao X, Zhang C, Luo X, He S, Zhang M, Duan Y, Cai H. A prospective study on sex differences in functional capacity, quality of life and prognosis in patients with heart failure. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2022 Jul 1;101(26).
3	Alharbi 2022	Alharbi M, Alharbi F, AlTuwayjiri A, Alharbi Y, Alhofair Y, Alanazi A, AlJlajle F, Khalil R, Al-Wutayd O. Assessment of health-related quality of life in patients with heart failure: a cross-sectional study in Saudi Arabia. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2022 Aug 30;20(1):128.
4	Rubio 2021	Rubio R, Palacios B, Varela L, Fernández R, Camargo Correa S, Estupiñan MF, Calvo E, José N, Ruiz Muñoz M, Yun S, Jiménez-Marrero S, Alcobarro L, Garay A, Moliner P, Sánchez-Fernández L, Soria Gómez MT, Hidalgo E, Enjuanes C, Calero-Molina E, Rueda Y, San Saturnino M, Garcimartín P, López-Ibor JV, Segovia-Cubero J, Comin-Colet J. Quality of life and disease experience in patients with heart failure with reduced ejection fraction in Spain: a mixed-methods study. <i>BMJ Open.</i> 2021 Dec 3;11(12):e053216. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053216. PMID: 34862295; PMCID: PMC8647550.
5	Ravera 2021	Ravera A, Santema BT, Sama IE, Meyer S, Lombardi CM, Carubelli V, Ferreira JP, Lang CC, Dickstein K, Anker SD, Samani NJ, Zannad F, van Veldhuisen DJ, Teerlink JR, Metra M, Voors AA. Quality of life in men and women with heart failure: association with outcome, and comparison between the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire and the EuroQol 5 dimensions questionnaire. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2021 Apr;23(4):567-577. doi: 10.1002/ejhf.2154. Epub 2021 May 4. PMID: 33728762; PMCID: PMC8252457.
6	Tanna 2021	Di Tanna GL, Urbich M, Wirtz HS, Potrata B, Heisen M, Bennison C, Brazier J, Globe G. Health State Utilities of Patients with Heart Failure: A Systematic Literature Review. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2021 Feb;39(2):211-229.
7	Adena 2018	Adena MA, Hamann G, Sindone AP. Cost-Effectiveness of Ivabradine in the Treatment of Chronic Heart Failure. <i>Heart Lung Circ.</i> 2019 Mar;28(3):414-422.
8	Albuquerque de Almeida 2020	Albuquerque de Almeida, F., M. J. Al, et al. Impact of hospitalisation on health-related quality of life in patients with chronic heart failure. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2020, 18(1): 262.
9	Ambrosy 2016	Ambrosy AP, Hernandez AF, Armstrong PW, Butler J, Dunning A, Ezekowitz JA, Felker GM, Greene SJ, Kaul P, McMurray JJ, Metra M, O'Connor CM, Reed SD, Schulte PJ, Starling RC, Tang WH, Voors AA, Mentz RJ. The clinical course of health status and association with outcomes in patients hospitalized for heart failure: insights from ASCEND-HF. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2016 Mar;18(3):306-13.
10	Ambrosy 2017	Ambrosy AP, Cerbin LP, DeVore AD, Greene SJ, Kraus WE, O'Connor CM, Piña IL, Whellan DJ, Wojdyla D, Wu A, Mentz RJ. Aerobic exercise training

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		and general health status in ambulatory heart failure patients with a reduced ejection fraction-Findings from the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION)trial. <i>Am Heart J.</i> 2017 Apr;186:130-138.
11	Andreae 2017	Andreae C, Strömberg A, Chung ML, Hjelm C, Årestedt K. Depressive Symptoms Moderate the Association Between Appetite and Health Status in Patients With Heart Failure. <i>J Cardiovasc Nurs.</i> 2018 Mar/Apr;33(2):E15-E20.
12	Blieden 2017	Blieden Betts M, Gandra SR, Cheng LI, Szatkowski A, Toth PP. Differences in utility elicitation methods in cardiovascular disease: a systematic review. <i>J Med Econ.</i> 2018 Jan;21(1):74-84.
13	Cascino 2020	Cascino TM, Kittleson MM, Lala A, Comorbid Conditions and Health-Related Quality of Life in Ambulatory Heart Failure Patients: REVIVAL (Registry Evaluation of Vital Information for VADs in Ambulatory Life REVIVAL)., <i>Circ Heart Fail.</i> 2020 May;13(5):e006858.
14	Comin-Colet 2013	Comín-Colet J, Lainscak M., Dickstein K., Filippatos G. S., Johnson P., Luscher T. F., Mori C., Willenheimer R., Ponikowski P., Anker S. D., The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study, <i>European Heart Journal</i> , 2013, 34, 30-38.
15	Comin-Colet 2016	Comín-Colet J, Anguita M, Formiga F, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Manzano L, Muñoz J, Chaves J, de Frutos T, Enjuanes C; VIDA-IC (Quality of Life and Heart Failure in Spain: Current Situation) multicenter study researchers. Health-related Quality of Life of Patients With Chronic Systolic Heart Failure in Spain: Results of the VIDA-IC Study. <i>Rev Esp Cardiol (Engl Ed).</i> 2016 Mar;69(3):256-71.
16	Gallagher 2018	Gallagher AM, Lucas R, Cowie MR. Assessing health-related quality of life in heart failure patients attending an outpatient clinic: a pragmatic approach. <i>ESC Heart Fail.</i> 2019 Feb;6(1):3-9.
17	Garay 2020	Garay A, Tapia J, Anguita M, Formiga F, Almenar L, Crespo-Leiro MG, et al., Gender Differences in Health-Related Quality of Life in Patients with Systolic Heart Failure: Results of the VIDA Multicenter Study., <i>J Clin Med.</i> 2020 Aug 31;9(9):2825.
18	Gaziano 2016	Gaziano TA, Fonarow GC, Claggett B, Chan WW, Deschaseaux-Voinet C, Turner SJ, Rouleau JL, Zile MR, McMurray JJ, Solomon SD. Cost-effectiveness Analysis of Sacubitril/Valsartan vs Enalapril in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <i>JAMA Cardiol.</i> 2016 Sep 1;1(6):666-72.
19	Gingele 2019	Gingele AJ, Ramaekers B, Brunner-La Rocca HP, De Weerd G, Kragten J, van Empel V, van der Weg K, Vrijhoef HJM, Gorgels A, Cleuren G, Boyne JJJ, Knackstedt C. Effects of tailored telemonitoring on functional status and health-related quality of life in patients with heart failure. <i>Neth Heart J.</i> 2019 Nov;27(11):565-574.
20	Griffiths 2017	Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. Analyzing Health-Related Quality of Life Data to Estimate Parameters for Cost-Effectiveness Models: An Example Using Longitudinal EQ-5D Data from the SHIFT Randomized Controlled Trial. <i>Adv Ther.</i> 2017 Mar;34(3):753-764.
21	Gustafsson 2018	Gustafsson F, Shaw S, Lavee J, Saeed D, Pya Y, Krabatsch T, Schmitto J, Morshuis M, Chuang J, Damme L, Zimpfer D, Garbade J. Six-month outcomes after treatment of advanced heart failure with a full magnetically levitated continuous flow left ventricular assist device: report from the ELEVATE registry. <i>Eur Heart J.</i> 2018 Oct 1;39(37):3454-3460.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
22	Holmlund 2019	Holmlund L, Brännström M, Lindmark K, Sandberg C, Hellström Ängerud K. Health-related quality of life in patients with heart failure eligible for treatment with sacubitril-valsartan. <i>Nurs Open</i> . 2019 Nov 19;7(2):556-562.
23	Hong 2018	Hong SH, Lee JY, Park SK, Nam JH, Song HJ, Park SY, Lee EK. The Utility of 5 Hypothetical Health States in Heart Failure Using Time Trade-Off (TTO) and EQ-5D-5L in Korea. <i>Clin Drug Investig</i> . 2018 Aug;38(8):727-736.
24	Hwang 2018	Hwang R, Morris NR, Mandrusiak A, Bruning J, Peters R, Korczyk D, Russell T. Cost-Utility Analysis of Home-Based Telerehabilitation Compared With Centre-Based Rehabilitation in Patients With Heart Failure. <i>Heart Lung Circ</i> . 2019 Dec;28(12):1795-1803.
25	Jackson 2018	Jackson JD, Cotton SE, Bruce Wirta S, Proenca CC, Zhang M, Lahoz R, Calado FJ. Burden of heart failure on patients from China: results from a cross-sectional survey. <i>Drug Des Devel Ther</i> . 2018 Jun 8;12:1659-1668.
26	Jonsson 2020	Jonsson, Å., L. Orwelius, et al., Evaluation of the usefulness of EQ-5D as a patient-reported outcome measure using the Paretian classification of health change among patients with chronic heart failure. <i>J Patient Rep Outcomes</i> , 2020, 4(1): 50.
27	Ketilsdottir 2018	Ketilsdottir A, Ingadottir B, Jaarsma T. Self-reported health and quality of life outcomes of heart failure patients in the aftermath of a national economic crisis: a cross-sectional study. <i>ESC Heart Fail</i> . 2019 Feb;6(1):111-121.
28	Krittayaphong 2020	Krittayaphong R., Permsuwan U., Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin treatment in heart failure with reduced ejection fraction, <i>International Journal of Cardiology</i> , 2020. [Article in Press]
29	Kraai 2017	Kraai IH, Vermeulen KM, Hillege HL, Jaarsma T, Hoekstra T. Optimism and quality of life in patients with heart failure. <i>Palliat Support Care</i> . 2018 Dec;16(6):725-731.
30	Kularatna 2017	Kularatna S, Byrnes J, Chan YK, Carrington MJ, Stewart S, Scuffham PA. Comparison of contemporaneous responses for EQ-5D-3L and Minnesota Living with Heart Failure; a case for disease specific multiattribute utility instrument in cardiovascular conditions. <i>Int J Cardiol</i> . 2017 Jan 15;227:172-176.
31	Kularatna 2017	Kularatna, S., S. Senanayake, et al., Mapping the Minnesota living with heart failure questionnaire (MLHFQ) to EQ-5D-5L in patients with heart failure. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2020, 18(1): 115.
32	McEwan 2020	McEwan P, Darlington O., McMurray J. J. V., Jhund P. S., Docherty K. F., Bohm M., Petrie M. C., Bergenheim K., Qin L., Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF, <i>European Journal of Heart Failure</i> , 2020, doi: 10.1002/ejhf.1978. Online ahead of print.
33	Moradi 2020	Moradi M, Daneshi F, Behzadmehr R, Rafiemanesh H, Bouya S, Raeisi M. Quality of life of chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Heart Fail Rev</i> . 2020, 25(6): 993-1006.
34	Nagy 2018	Nagy, K. V., G. Szeplaki, et al., Quality of life measured with EuroQol-five dimensions questionnaire predicts long-term mortality, response, and reverse remodelling in cardiac resynchronization therapy patients., <i>Europace</i> , 2020, 20(9): 1506-1512.
35	Nassif 2017	Nassif ME, Spertus JA, Jones PG, Fendler TJ, Allen LA, Grady KL, Arnold SV. Changes in disease-specific versus generic health status measures after left

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		ventricular assist device implantation: Insights from INTERMACS. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2017 Nov;36(11):1243-1249.
36	Park 2019	Park SK, Hong SH, Kim H, Kim S, Lee EK. Cost-Utility Analysis of Sacubitril/Valsartan Use Compared With Standard Care in Chronic Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction in South Korea. <i>Clin Ther.</i> 2019 Jun;41(6):1066-1079.
37	Petersson 2020	Persson, H. L., J. Lyth, et al. , The Health Diary Telemonitoring and Hospital-Based Home Care Improve Quality of Life Among Elderly Multimorbid COPD and Chronic Heart failure Subjects. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> , 2020, 15: 527-541.
38	Rasmussen 2020	Rasmussen, A. A., S. P. Johnsen, et al., Predictors of patient-reported outcomes at discharge in patients with heart failure." <i>Eur J Cardiovasc Nurs</i> , 2020, 1474515120902390. Rasmussen AA, Wiggers H, Jensen M, Berg SK, Rasmussen TB, Borregaard B, Thrysoe L, Thorup CB, Mols RE, Larsen SH, Johnsen SP. Patient-reported outcomes and medication adherence in patients with heart failure. <i>Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.</i> 2021 Jul 23;7(4):287-295. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa097. PMID: 32761093.
39	Savira 2020	Savira F., Wang B. H., Kompa A. R., Ademi Z., Owen A. J., Zoungas S., Tonkin A., Liew D., Zomer E., Cost-effectiveness of dapagliflozin in chronic heart failure: an analysis from the Australian healthcare perspective, <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> , 2020, doi: 10.1177/2047487320938272. Online ahead of print.
40	Sepehrvand 2020	Sepehrvand N, Savu A, Spertus JA, Dyck JRB, Anderson T, Howlett J, Paterson I, Oudit GY, Kaul P, McAlister FA, Ezekowitz JA; Alberta HEART Investigators, Change of Health-Related Quality of Life Over Time and Its Association With Patient Outcomes in Patients With Heart Failure., <i>J Am Heart Assoc.</i> 2020 Sep;9(17):e017278.
41	Stehlik 2017	Stehlik J, Estep JD, Selzman CH, Rogers JG, Spertus JA, Shah KB, Chuang J, Farrar DJ, Starling RC; ROADMAP Study Investigators. Patient-Reported Health-Related Quality of Life Is a Predictor of Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients Treated With Left Ventricular Assist Device Compared With Medical Management: Results From the ROADMAP Study (Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management). <i>Circ Heart Fail.</i> 2017 Jun;10(6). pii: e003910. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003910.
42	Stehlik 2020	Stehlik J, Mountis M, Haas D, Palardy M, Ambardekar AV, Estep JD, Ewald G, Russell SD, Robinson S, Jorde U, Taddei-Peters WC, Jeffries N, Richards B, Khalatbari S, Spino C, Baldwin JT, Mann D, Stewart GC, Aaronson KD; REVIVAL Investigators. Quality of life and treatment preference for ventricular assist device therapy in ambulatory advanced heart failure: A report from the REVIVAL study. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2020 Jan;39(1):27-36.
43	Teng 2018	Teng HC, Yeh ML, Wang MH. Walking with controlled breathing improves exercise tolerance, anxiety, and quality of life in heart failure patients: A randomized controlled trial. <i>Eur J Cardiovasc Nurs.</i> 2018 Dec;17(8):717-727.
44	Van Spall 2019	Van Spall HGC, Lee SF3, Xie F, Oz UE, Perez R, Mitoff PR, Maingi M, Tjandrawidjaja MC, Heffernan M, Zia MI, Porepa L, Panju M, Thabane L, Graham ID, Haynes RB, Haughton D, Simek KD, Ko DT, Connolly SJ. Effect of Patient-Centered Transitional Care Services on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for Heart Failure: The PACT-HF Randomized Clinical Trial. <i>JAMA.</i> 2019 Feb 26;321(8):753-761.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
45	Vestergaard 2020	Vestergaard AS, Hansen L, Sørensen SS, Jensen MB, Ehlers LH. Is telehealthcare for heart failure patients cost-effective? An economic evaluation alongside the Danish TeleCare North heart failure trial. <i>BMJ Open</i> . 2020 Jan 27;10(1):e031670.
46	Vincent 2017	Vicent L, Nuñez Olarte JM, Puente-Maestu L, Oliva A, López JC, Postigo A, Martín I, Luna R, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Degree of dyspnoea at admission and discharge in patients with heart failure and respiratory diseases. <i>BMC Palliat Care</i> . 2017 May 22;16(1):35.
47	Ware 2020	Ware P, Ross HJ, Cafazzo JA, Boodoo C, Munnery M, Seto E. Outcomes of a Heart Failure Telemonitoring Program Implemented as the Standard of Care in an Outpatient Heart Function Clinic: Pretest-Posttest Pragmatic Study. <i>J Med Internet Res</i> . 2020 Feb 8;22(2):e16538.
48	Watanabe-Fujinuma 2020	Watanabe-Fujinuma E, Origasa H, Bamber L, Roessig L, Toyoda T, Haga Y, Gwaltney C, Pieske B. Psychometric properties of the Japanese version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Japanese patients with chronic heart failure. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2020 Jul 17;18(1):236.
49	Yao 2020	Yao Y., Zhang R., An T., Zhao X., Zhang J., Cost-effectiveness of adding dapagliflozin to standard treatment for heart failure with reduced ejection fraction patients in China, <i>ESC Heart Failure</i> , 2020,

Tab. 55. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Alharbi M, Alharbi F, AlTuwayjiri A, Alharbi Y, Alhofair Y, Alanazi A, AlJlajle F, Khalil R, Al-Wutayd O. Assessment of health-related quality of life in patients with heart failure: a cross-sectional study in Saudi Arabia. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2022 Aug 30;20(1):128.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
2	Boczor S, Eisele M, Rakebrandt A, Menzel A, Blozik E, Träder JM, Störk S, Herrmann-Lingen C, Scherer M; RECODE-HF study group. Prognostic factors associated with quality of life in heart failure patients considering the use of the generic EQ-5D-5L™ in primary care: new follow-up results of the observational RECODE-HF study. <i>BMC Fam Pract</i> . 2021 Oct 13;22(1):202.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
3	Fitz J, Edelmann F, Hasenfuß G, Sandek A, Nolte K, Hashemi D, Trippel TD, Wachter R, Herrmann-Lingen C. Influence of baseline parameters on one-year physical, mental, and health-related quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction. <i>ESC Heart Fail</i> . 2021 Dec;8(6):4635-4643.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
4	Bekfani T, Nisser J, Derlien S, Hamadanchi A, Fröb E, Dannberg G, Lichtenauer M, Smolenski UC, Lehmann G, Möbius-Winkler S, Schulze PC. Psychosocial factors, mental health, and coordination capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction compared with heart failure with reduced ejection fraction. <i>ESC Heart Fail</i> . 2021 Aug;8(4):3268-3278.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
5	Thomas M, Jones PG, Cohen DJ, Suzanne AV, Magnuson EA, Wang K, Thourani VH, Fonarow GC, Sandhu AT, Spertus JA. Predicting the EQ-5D utilities from the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in patients with heart failure. <i>Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes</i> . 2021 Jul 21;7(4):388-396.	Badanie zależności KCCQ vs EQ-5D
6	Prichard RA, Zhao FL, McDonagh J, Goodall S, Davidson PM, Newton PJ, Farr-Wharton B, Hayward CS. Discrepancies between proxy	brak pełnego tekstu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	estimates and patient reported, health related, quality of life: minding the gap between patient and clinician perceptions in heart failure. <i>Qual Life Res.</i> 2021 Apr;30(4):1049-1059	
7	Asadi P, Ahmadi S, Abdi A, Shareef OH, Mohamadyari T, Miri J. Relationship between self-care behaviors and quality of life in patients with heart failure. <i>Heliyon.</i> 2019 Sep 23;5(9):e02493.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
8	Boczor S, Daubmann A, Eisele M, Blozik E, Scherer M. Quality of life assessment in patients with heart failure: validity of the German version of the generic EQ-5D-5L™. <i>BMC Public Health.</i> 2019 Nov 6;19(1):1464.	Brak podanych wartości liczbowych użyteczności
9	Chambela MC, Mediano MFF, Ferreira RR, Japiassú AM, Waghbi MC, da Silva GMS, Saraiva RM. Correlation of 6-min walk test with left ventricular function and quality of life in heart failure due to Chagas disease. <i>Trop Med Int Health.</i> 2017 Oct;22(10):1314-1321.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
10	Chambela MDC, Mediano MFF, Carneiro FM, Ferreira RR, Waghbi MC, Mendes VG, Oliveira LS, de Holanda MT, de Sousa AS, da Costa AR, Xavier SS, da Silva GMS, Saraiva RM. Impact of pharmaceutical care on the quality of life of patients with heart failure due to chronic Chagas disease: Randomized clinical trial. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2020 Jan;86(1):143-154.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
11	Chavanon ML, Inkrot S, Zelenak C, Tahirovic E, Stanojevic D, Apostolovic S, Sljivic A, Ristic AD, Matic D, Loncar G, Veskovc J, Zdravkovic M, Lainscak M, Pieske B, Herrmann-Lingen C, Düngen HD. Regional differences in health-related quality of life in elderly heart failure patients: results from the CIBIS-ELD trial. <i>Clin Res Cardiol.</i> 2017 Aug;106(8):645-655.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
12	Chen W, Ling Z, Xu Y, Liu Z, Su L, Du H, Xiao P, Lan X, Shan Q, Yin Y. Preliminary effects of renal denervation with saline irrigated catheter on cardiac systolic function in patients with heart failure: A Prospective, Randomized, Controlled, Pilot Study. <i>Catheter Cardiovasc Interv.</i> 2017 Mar 1;89(4):E153-E161.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
13	Cichosz SL, Udsen FW, Hejlesen O. The impact of telehealth care on health-related quality of life of patients with heart failure: Results from the Danish TeleCare North heart failure trial. <i>J Telemed Telecare.</i> 2020, 26(7-8): 452-461.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
14	Dimitroglou, Y., F. Anagnostopoulos, et al., Severity of heart failure and health-related quality of life in beta-thalassemia patients: a cross-sectional study. <i>Ann Hematol</i> , 2020, 99(9): 2037-2046.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
15	Fu TC, Lin YC, Chang CM, Chou WL, Yuan PH, Liu MH, Wang CH, Chen JC, Chang HH, Pan TL. Validation of a new simple scale to measure symptoms in heart failure from traditional Chinese medicine view: a cross-sectional questionnaire study. <i>BMC Complement Altern Med.</i> 2016 Sep 2;16:342.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
16	Gajdoš, O., V. Kamenský, et al., Cost-utility analysis of cardiovascular outpatient rehabilitation care and spa treatment care for patients with heart disease. <i>Cost Eff Resour Alloc</i> , 2020, 18: 39.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
17	Gaziano, T. A., G. C. Fonarow, et al., Cost-effectiveness of Sacubitril-Valsartan in Hospitalized Patients Who Have Heart failure	Brak wartości użyteczności dla

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	With Reduced Ejection Fraction." JAMA Cardiol., 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2822. Online ahead of print.	wskazanych stanów zdrowia
18	Ghafoor H, Ahmad RA, Nordbeck P, Ritter O, Pauli P, Schulz SM. A cross-cultural comparison of the roles of emotional intelligence, metacognition, and negative coping for health-related quality of life in German versus Pakistani patients with chronic heart failure. Br J Health Psychol. 2019 Nov;24(4):828-846.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
19	Hsu TW, Chang HC, Huang CH, Chou MC, Yu YT, Lin LY. Identifying cut-off scores for interpretation of the Heart Failure Impact Questionnaire. Nurs Open. 2018 Jul 16;5(4):575-582.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
20	Huber, A., N. Oldridge, et al., Validation of the German HeartQoL: a short health-related quality of life questionnaire for cardiac patients." Qual Life Res., 2020.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
21	Husain MI, Chaudhry IB, Husain MO, Abrol E, Junejo S, Saghir T, Ur Rahman R, Soomro K, Bassett P, Khan SA, Carvalho AF, Husain N. Depression and congestive heart failure: A large prospective cohort study from Pakistan. J Psychosom Res. 2019 May;120:46-52.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
22	Isaksen K, Munk PS, Giske R, Larsen AI. Effects of aerobic interval training on measures of anxiety, depression and quality of life in patients with ischaemic heart failure and an implantable cardioverter defibrillator: A prospective non-randomized trial. J Rehabil Med. 2016 Mar;48(3):300-6.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
23	Jorge AJL, Rosa MLG, Correia DMS, Martins WA, Ceron DMM, Coelho LCF, Soussume WSN, Kang HC, Moscovitch SD, Mesquita ET. Evaluation of Quality of Life in Patients with and without Heart Failure in Primary Care. Arq Bras Cardiol. 2017 Sep;109(3):248-252.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
24	Jovanić M, Zdravković M, Stanisavljević D, Jović Vraneš A. Exploring the Importance of Health Literacy for the Quality of Life in Patients with Heart Failure. Int J Environ Res Public Health. 2018 Aug 16;15(8). pii: E1761.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
25	Karlström P, Johansson P, Dahlström U, Boman K, Alehagen U. Can BNP-guided therapy improve healthrelated quality of life, and do responders to BNP-guided heart failure treatment have improved health-related quality of life? Results from the UPSTEP study. Karlström et al. BMC Cardiovascular Disorders (2016) 16:39	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
26	Krabatsch T, Netuka I, Schmitto JD, Zimpfer D, Garbade J, Rao V, Morshuis M, Beyersdorf F, Marasco S, Damme L, Pya Y. Heartmate 3 fully magnetically levitated left ventricular assist device for the treatment of advanced heart failure -1 year results from the Ce mark trial. J Cardiothorac Surg. 2017 Apr 4;12(1):23.	Brak podanych wartości liczbowych użyteczności
27	Kusuma DY, Shatri H, Alwi I, Abdullah M. Validity and Reliability Studies of the Indonesian Version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ): Quality of Life Questionnaire for Patients with Chronic Heart Failure. Acta Med Indones. 2019 Jan;51(1):26-33.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
28	Lans C, Cider Å, Nylander E, Brudin L. Peripheral muscle training with resistance exercise bands in patients with chronic heart failure.	Brak wartości użyteczności dla

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Long-term effects on walking distance and quality of life; a pilot study. <i>ESC Heart Fail.</i> 2018 Apr;5(2):241-248.	wskazanych stanów zdrowia
29	Mediano MFF, Mendes FSNS, Pinto VLM, Silva PSD, Hasslocher-Moreno AM, Sousa AS. Reassessment of quality of life domains in patients with compensated Chagas heart failure after participating in a cardiac rehabilitation program. <i>Rev Soc Bras Med Trop.</i> 2017 May-Jun;50(3):404-407.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
30	Nilsson A, Carlsson M, Lindqvist R, Kristofferzon ML. A comparative correlational study of coping strategies and quality of life in patients with chronic heart failure and the general Swedish population. <i>Nurs Open.</i> 2017 Apr 18;4(3):157-167.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
31	Rankin J, Rowen D, Howe A, Cleland JGF, Whitty JA. Valuing health-related quality of life in heart failure: a systematic review of methods to derive quality-adjusted life years (QALYs) in trial-based cost-utility analyses. <i>Heart Fail Rev.</i> 2019 Jul;24(4):549-563.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
32	Sahlen KG, Boman K, Brännström M. A cost-effectiveness study of person-centered integrated heart failure and palliative home care: Based on a randomized controlled trial. <i>Palliat Med.</i> 2016 Mar;30(3):296-302.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
33	Schmalz G, Eisner M, Binner C, Wagner J, Rast J, Kottmann T, Haak R, Oberbach A, Borger MA, Garbade J, Ziebolz D. Oral health-related quality of life of patients after heart transplantation and those with heart failure is associated with general health-related quality of life: a cross-sectional study. <i>Qual Life Res.</i> 2020 Feb 4. doi: 10.1007/s11136-020-02439-z. [Epub ahead of print]	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
34	Schmied C, Loidl M, Rossi V, Fernandez La Puente de Battre MD, Reich B, Niebauer J, Niederseer D. Dose-response relationship of active commuting to work: Results of the GISMO Study. <i>Scand J Med Sci Sports.</i> 2020 Jan 30. doi: 10.1111/sms.13631. [Epub ahead of print]	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
35	Schmitto JD, Pya Y, Zimpfer D, Krabatsch T, Garbade J, Rao V, Morshuis M, Beyersdorf F, Marasco S, Sood P, Damme L, Netuka I. Long-term evaluation of a fully magnetically levitated circulatory support device for advanced heart failure—two-year results from the HeartMate 3CE Mark Study. <i>European Journal of Heart Failure,</i> 2019, 21(1): 90-97.	Brak podanych wartości liczbowych użyteczności
36	Seto E, Ross H, Tibbles A, Wong S, Ware P, Etchells E, Kobulnik J, Chibber T, Poon S. A Mobile Phone-Based Telemonitoring Program for Heart Failure Patients After an Incidence of Acute Decompensation (Medly-AID): Protocol for a Randomized Controlled Trial. <i>JMIR Res Protoc.</i> 2020 Jan 22;9(1):e15753.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
37	Tayyari Dehbarez, N., C. Palmhoj Nielsen, et al., Cost-utility analysis of learning and coping versus standard education in cardiac rehabilitation: a randomised controlled trial with 3 years of follow-up. <i>Open Heart,</i> 2020, 7(1): e001184.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
38	Wingham J, Frost J, Britten N, Greaves C, Abraham C, Warren FC, Jolly K, Miles J, Paul K, Doherty PJ, Singh S, Davies R, Noonan M, Dalal H, Taylor RS. Caregiver outcomes of the REACH-HF multicentre randomized controlled trial of home-based rehabilitation for heart failure with reduced ejection fraction. <i>Eur J Cardiovasc Nurs.</i> 2019 Oct;18(7):611-620.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
39	Yamamoto S, Hotta K, Ota E, Matsunaga A, Mori R. Exercise-based cardiac rehabilitation for people with implantable ventricular assist devices. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2018 Sep 30;9:CD012222.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
40	Yang YJ, Huo Y, Xu YW, Wang JA, Han YL, Ge JB, Zhang RY, Yan XY, Gao RL. Percutaneous Ventricular Restoration Therapy Using the Parachute Device in Chinese Patients with Ischemic Heart Failure: Three-Month Primary End-point Results of PARACHUTE China Study. <i>Chin Med J (Engl).</i> 2016 Sep 5;129(17):2058-62.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
41	Zhu M, Zhou X, Cai H, Wang Z, Xu H, Chen S, Chen J, Xu X, Xu H, Mao W. Catheter ablation versus medical rate control for persistent atrial fibrillation in patients with heart failure: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2016 Jul;95(30):e4377.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia

13.3 Walidacja modelu

Model został zwalidowany na etapie przygotowywania modelu przez autorów.

Ocenę modelu pod kątem weryfikacji oraz trafności wewnętrznej i zewnętrznej przeprowadzono zgodnie z opublikowanymi przez International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) wytycznymi dobrej praktyki w zakresie przejrzystości i walidacji⁴⁶

13.3.1 Weryfikacja poprawności

Weryfikacja objęła obliczenia matematyczne w zakresie poprawności i spójności ze specyfikacją modelu w celu wykluczenia niezamierzonych błędów obliczeniowych i składała się z następujących czynności:

- analizy wartości skrajnych w celu potwierdzenia, że wyniki dostarczane przez model są odpowiednie;
- przeglądu równań i parametrów modelu w stosunku do ich źródła w celu wykluczenia błędów transkrypcyjnych;
- przeglądu wyprowadzania i implementacji danych wejściowych w celu zapewnienia ich poprawności.

Model poddano rygorystycznemu przeglądowi przez starszego ekonomistę w dziedzinie zdrowia zatrudnionego przez HEOR Ltd, pracującego zarówno w zespole projektowym, jak i poza nim, zmniejszając w ten sposób ryzyko błędu podczas przeglądu. Przegląd obejmuje między innymi weryfikację zasadności danych wejściowych i wyjściowych w celu potwierdzenia, że są one połączone w możliwy do wyjaśnienia i logiczny sposób.

13.3.2 Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna została zaprojektowana do oceny spójności danych wyjściowych modelu ze źródłem danych zastosowanych w modelu, czyli badaniem DELIVER. Walidację wewnętrzną przeprowadzono dla wszystkich modelowanych efektów zdrowotnych.

13.3.2.1 Przeżycie

Wewnętrzna walidacja modelu w zakresie przeżycia przedstawia prognozowane przeżycie vs przeżycie obserwowane w trakcie badania DELIVER dla zgonów CV i ACD. Walidację przeżycia w populacji ITT przedstawiono na Ryc. 15 odpowiednio dla zgonów CV i ACD. Przeżycia obserwowanego w badaniu DELIVER nie korygowano o efekty współzmiennych, dlatego modelowane efekty zdrowotne przedstawiono za pomocą niekorygowanych modeli w celu przedstawienia porównania nieobciążonego błędem.



13.3.2.2 Odsetki wystąpień epizodów

Wewnętrzną wydajność modelu w zakresie wystąpień epizodów oceniono za pomocą wizualizacji zgodności odsetka epizodów występujących w badaniu DELIVER vs odsetek epizodów prognozowany w modelu oraz obliczeń statystyk dobroci dopasowania. Linia dopasowania 45° reprezentuje, na ile dobrze porównane są prognozowane odsetki zdarzeń do raportowanych odsetków zdarzeń, przy porównaniach poniżej granicy wskazującej na niedoszacowanie i powyżej granicy wskazującej na przeszacowanie. Linia regresji metodą

najmniejszych kwadratów jest dostosowywana do prognozowanych i opublikowanych odsetków epizodów w celu uzyskania szacowanego nachylenia. Nachylenie o wartości 1 wskazuje na kompletną zgodność między prognozowanymi a publikowanymi odsetkami, natomiast nachylenie poniżej oraz powyżej 1 wskazuje odpowiednio na niedoszacowanie i przeszacowanie.

Aby dokonać ilościowej oceny mocy efektów walidacji dla korygowanej linii regresji, obliczono statystyki dobroci dopasowania w postaci wartości R^2 . W celu dokonania oceny ilościowej prognoz modelu, oceniono dobroć dopasowania. Wybrano poniższe statystyki dobroci dopasowania:

- średni bezwzględny błąd procentowy (mean absolute percentage error; MAPE)

$$MAPE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{X_i - Y_i}{X_i} \right|$$

- pierwiastek z błędu średniokwadratowego (RMSPE, ang. *root mean square percentage error*):

$$RMSPE = \sqrt{\sum_{i=1}^n \left(\left(\frac{X_i - Y_i}{X_i} \right)^2 \right)}$$

- średniokwadratowy log wskaźnika trafności (MSLAR, ang. *mean squared log of the accuracy ratio*):

$$MSLAR = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\left(\ln \frac{X_i}{Y_i} \right)^2 \right)$$

- średniokwadratowy błąd logitowy (MSLE, ang. *mean squared logit error*)

$$MSLE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left((\ln(1 + X_i) - \ln(1 + Y_i))^2 \right)$$

Porównanie prognozowanych odsetków zdarzeń z odsetkami zdarzeń obserwowanych w badaniu DELIVER przedstawiono na Ryc. 16. Odsetków zdarzeń obserwowanych w badaniu DELIVER nie korygowano o efekty współzmiennych, dlatego przedstawiono porównanie z użyciem niekorygowanych równań ryzyka i przeżycia, aby zapewnić rzetelność wykazanej zgodności. Linie regresji są niemal identyczne do linii tożsamości 45°, co wskazuje na dużą moc predykcyjną dla efektów zdrowotnych w modelu.



Nachylenie linii regresji i statystyki dobroci dopasowania dla populacji ITT i podgrup przedstawiono w Tab. 56. Nachylenia regresji wahają się od 1,000 (LVEF \geq 60%) do 1,015 (wiek <65), co wskazuje na łagodne przeszacowanie odsetków zdarzeń w niektórych grupach. We wszystkich grupach wartość R^2 wynosiła dokładnie 1, wykazując moc linii regresji dla prognozowanych odsetków zdarzeń. Inne statystyki dobroci dopasowania wykazały łagodne odchylenie, ponownie wskazując na moc modelu w zakresie reprodukcji obserwowanych odsetków zdarzeń.

Tab. 56. Statystyki pochodzące z wewnętrznej walidacji odsetków epizodów.

Podgrupa	Nachylenie regresji	Statystyki dobroci dopasowania				
		R2	MAPE	RMSPE	MSLAR	MSLE
ITT	█	█	█	█	█	█
LVEF <50%	█	█	█	█	█	█
LVEF \geq 50%	█	█	█	█	█	█
LVEF <60%	█	█	█	█	█	█
LVEF \geq 60%	█	█	█	█	█	█

Podgrupa	Nachylenie regresji	Statystyki dobroci dopasowania				
		R2	MAPE	RMSPE	MSLAR	MSLE
Wiek <65	■	■	■	■	■	■
Wiek ≥65	■	■	■	■	■	■
T2DM	■	■	■	■	■	■
Brak T2DM	■	■	■	■	■	■
Wcześniejsza HHF	■	■	■	■	■	■
Brak wcześniejszej HHF	■	■	■	■	■	■
Poprawa rEF	■	■	■	■	■	■
Brak wcześniejszej rEF	■	■	■	■	■	■

Skróty: HHF: hospitalizacja z powodu niewydolności serca; ITT: intencja wyleczenia; LVEF: frakcja wyrzutowa lewej komory; MAPE: średni bezwzględny błąd procentowy; MSLAR: średniokwadratowy log wskaźnika trafności; MSLE: średniokwadratowy błąd logitowy; rEF: zmniejszona frakcja wyrzutowa; RMSPE: pierwiastek z błędu średniokwadratowego; T2DM: cukrzyca typu 2.

13.3.3 Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna jest projektowana w celu oceny wartości predykcyjnej modeli w stosunku do innych opublikowanych badań. Walidacja zewnętrzna obejmuje jedynie jedno badanie eksperymentalne - EMPEROR-Preserved.⁴⁷

Walidacja zewnętrzna jest oceną za pomocą kombinacji oceny wizualnej i statystyk dobroci dopasowania. Populacja modelu jest zgodna z charakterystyką podstawową z badania EMPEROR-PRESERVED przy założeniu, że braki uzupełniona na podstawie badania DELIVER. Raportowane efekty leczenia dla empagliflozyny vs placebo dla HHF, zgonów CV i ACD wykorzystano do uzyskania efektów modelowania. Dane wejściowe zastosowane w procesie walidacji zewnętrznej przedstawiono w Tab. 57.

Tab. 57. Dane wejściowe do modelu zastosowane w walidacji zewnętrznej.

Parametr	Średnia	Źródło
Charakterystyka podstawowa		
Wiek (lata)	■	EMPEROR-PRESERVED ⁴⁷
Odsetek mężczyzn	■	
BMI (kg/m ²)	■	

Parametr	Średnia	Źródło
Odsetek rasy białej	████	
Odsetek rasy czarnej/afrykańskiej	████	
Odsetek innych ras	████	
Odsetek w KCCQ-TSS Q1†	████	DELIVER ⁹
Odsetek w KCCQ-TSS Q2†	████	
Odsetek w KCCQ-TSS Q3†	████	
Odsetek w KCCQ-TSS Q4†	████	
LVEF (%)	████	EMPEROR-PRESERVED ⁴⁷
NT-proBNP (pg/ml)±	██████	
SBP (mmHg)	████	
Odsetek z eGFR <60 ml/min/1,73m ²	████	
Odsetek z T2DM	████	EMPEROR-PRESERVED ⁴⁷
Odsetek z AFF	████	
Odsetek z najbardziej aktualną HHF >6 mies.	████	DELIVER ⁹
Odsetek z najbardziej aktualną HHF ≤6 mies.§	████	EMPEROR-PRESERVED ⁴⁷
Odsetek z HF o długości >2 lat	████	DELIVER ⁹
Efekty leczenia		
Empagliflozyna - kowariancja dla HHF¶	██████	EMPEROR-PRESERVED ⁴⁷
Empagliflozyna - kowariancja dla zgonów CV¥	██████	
Empagliflozyna - kowariancja dla ACD¥	██████	

Skróty: ACD: zgon z dowolnej przyczyny; AFF: migotanie/trzepotanie przedsionków; BMI: wskaźnik masy ciała; CV: sercowo-naczyniowy; eGFR: szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej; HF: niewydolność serca; HHF: hospitalizacja z powodu niewydolności serca; ITT: intencja wyleczenia; KCCQ: kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP: N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; SBP: skurczowe ciśnienie krwi; SE: błąd standardowy; T2DM: cukrzyca typu 2; TSS: całkowity wynik nasilenia objawów.

† ze względu na brak możliwości wyprowadzenia charakterystyki podstawowej KCCQ-TSS z badania EMPEROR-PRESERVED, założono, że jest zbliżona do badania DELIVER.

± w badaniu EMPEROR-PRESERVED raportowano medianę NT-proBNP, dlatego stosunek średniej do mediany NT-proBNP obliczony na podstawie badania DELIVER.

§ raportowano jedynie ostatnie HHF w ciągu 12 miesięcy.

¶ naturalny logarytm dla raportowanego HR na poziomie 0,71 użyty do wyprowadzenia kowariancji empagliflozyny dla HHF.

¥ ujemny logarytm naturalny raportowanego HR na poziomie 0,91 i 1,00 użyty do wyprowadzenia kowariancji empagliflozyny w modelu Weibulla odpowiednio dla zgonów CV i ACD.

Porównanie prognozowanych odsetków epizodów z modelu z odsetkami zdarzeń obserwowanych w badaniu EMPEROR-PRESERVED przedstawiono na Ryc. 17, a statystyki dobroci dopasowania w Tab. 58. Linia regresji wskazuje na niewielkie przeszacowanie odsetków epizodów w porównaniu z badaniem EMPEROR-PRESERVED. Nachylenie regresji na poziomie 1,062 sugeruje niewielkie przeszacowanie modelowanych efektów dla badania EMPEROR-PRESERVED przy wszystkich statystykach dobroci dopasowania <10%.



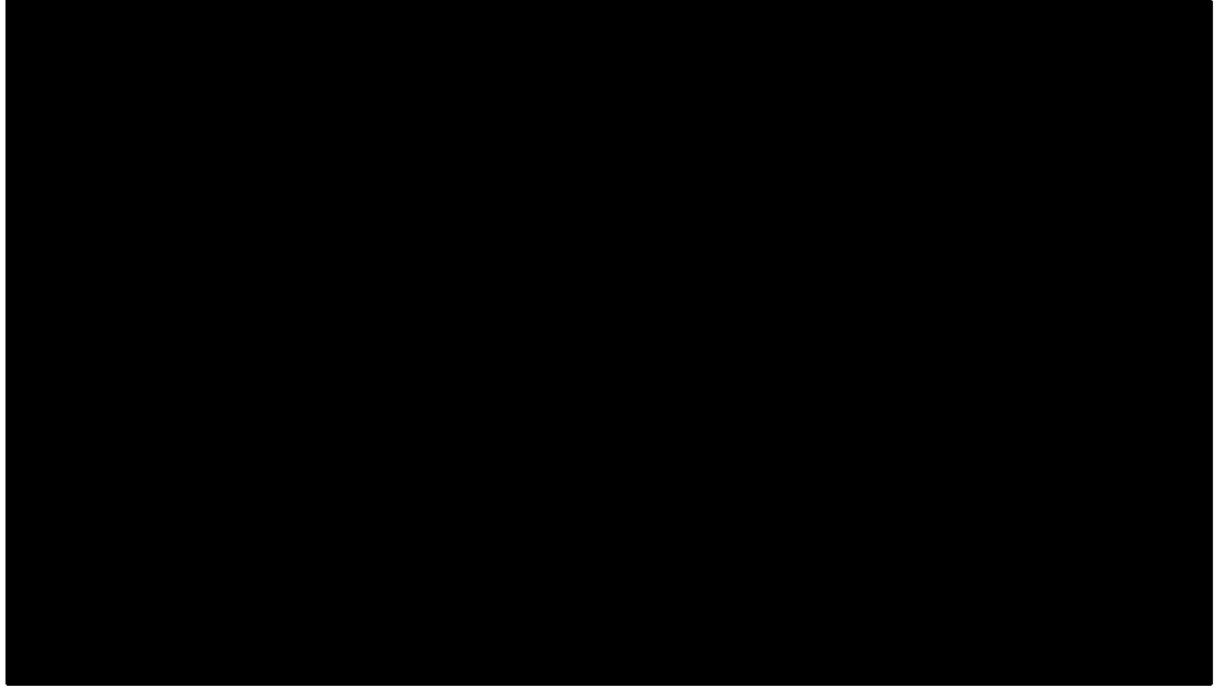
Tab. 58. Statystyki z zewnętrznej walidacji zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Nachylenie regresji	Statystyki dobroci dopasowania				
		R2	MAPE	RMSPE	MSLAR	MSLE
██████████	████	████	████	████	████	████

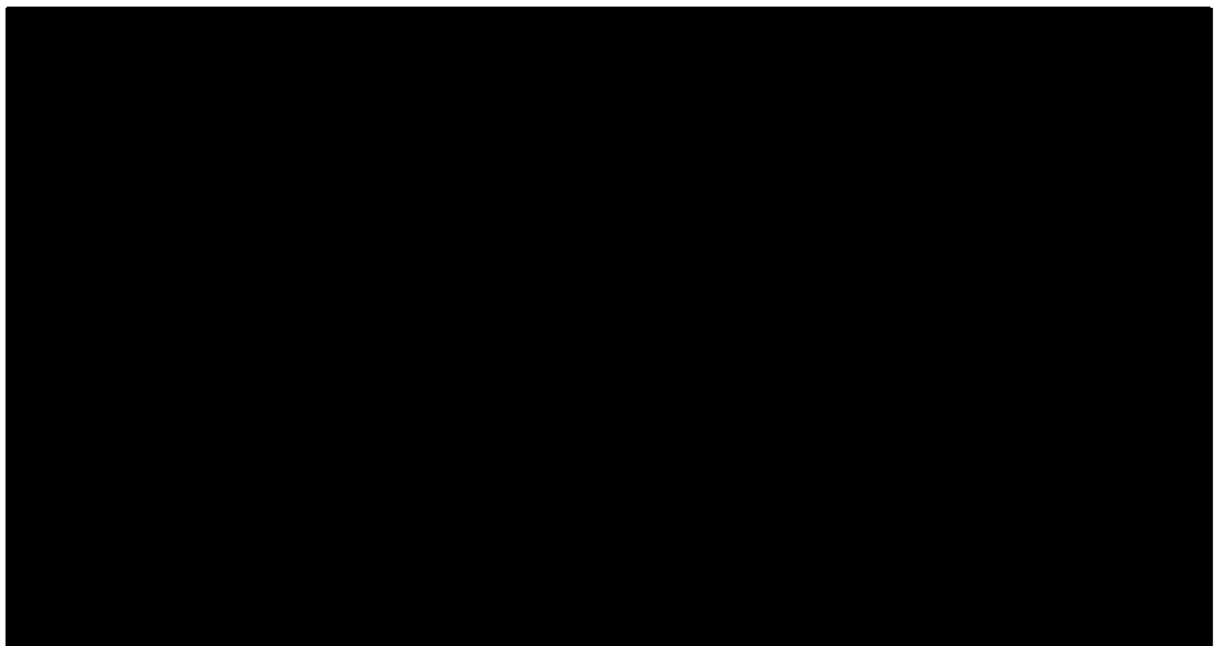
Skróty: HHF: hospitalizacja z powodu niewydolności serca; ITT: intencja wyleczenia; LVEF: frakcja wyrzutowa lewej komory; MAPE: średni bezwzględny błąd procentowy; MSLAR: średniokwadratowy log wskaźnika trafności; MSLE: średniokwadratowy błąd logitowy; rEF: zmniejszona frakcja wyrzutowa; RMSPE: pierwiastek z błędu średniokwadratowego.

13.4 Krzywe Kaplana-Meiera dla zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i niezależnie od przyczyny

[Redacted text]



[Redacted text]



[Redacted text]

Wiek	Mężczyźni					Kobiety				
	Prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek zgonów	Odsetek zgonów CV	Odsetek zgonów nie-CV	Prawdopodobieństwo zgonu nie-CV	Prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek zgonów	Odsetek zgonów CV	Odsetek zgonów nie-CV	Prawdopodobieństwo zgonu nie-CV
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										
31										
32										
33										
34										
35										
36										
37										

Wiek	Mężczyźni				Kobiety					
	Prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek zgonów	Odsetek zgonów CV	Odsetek zgonów nie-CV	Prawdopodobieństwo zgonu nie-CV	Prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek zgonów	Odsetek zgonów CV	Odsetek zgonów nie-CV	Prawdopodobieństwo zgonu nie-CV
38										
39										
40										
41										
42										
43										
44										
45										
46										
47										
48										
49										
50										
51										
52										
53										
54										
55										
56										
57										
58										

Wiek	Mężczyźni					Kobiety				
	Prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek zgonów	Odsetek zgonów CV	Odsetek zgonów nie-CV	Prawdopodobieństwo zgonu nie-CV	Prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek zgonów	Odsetek zgonów CV	Odsetek zgonów nie-CV	Prawdopodobieństwo zgonu nie-CV
59										
60										
61										
62										
63										
64										
65										
66										
67										
68										
69										
70										
71										
72										
73										
74										
75										
76										
77										
78										
79										

Wiek	Mężczyźni				Kobiety					
	Prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek zgonów	Odsetek zgonów CV	Odsetek zgonów nie-CV	Prawdopodobieństwo zgonu nie-CV	Prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek zgonów	Odsetek zgonów CV	Odsetek zgonów nie-CV	Prawdopodobieństwo zgonu nie-CV
80										
81										
82										
83										
84										
85										
86										
87										
88										
89										
90										
91										
92										
93										
94										
95										
96										
97										
98										
99										
100										

13.6 Szczegółowe zestawienie danych wejściowych

Tab. 60. Szczegółowe zestawienie danych wejściowych.

Parametr	Analiza podstawowa		PSA		
	Średnia	SE	Rozkład	Alpha	Beta
Charakterystyka podstawowa					
Wiek (w latach)	████	██	██████		
Odsetek mężczyzn	████	████	██	██████	██████
BMI (kg/m ²)	████	██	██████		
Odsetek rasy białej	████	████	██	██████	██████
Odsetek rasy czarnej/afrykańskiej	████	████	██	██████	██████
Odsetek innych ras	████	████	██	██████	██████
Odsetek w KCCQ-TSS Q1	████	████	██████████	██████	██████
Odsetek w KCCQ-TSS Q2	████	████		██████	██████
Odsetek w KCCQ-TSS Q3	████	████		██████	██████
Odsetek w KCCQ-TSS Q4	████	████		██████	██████
LVEF (%)	████	██	██████		
NT-proBNP (pg/ml)	██████	████	██████		
SBP (mmHg)	████	██	██████		

Parametr	Analiza podstawowa		PSA		
	Średnia	SE	Rozkład	Alpha	Beta
Odsetek z eGFR <60 ml/min/1,73m ²	████	████	████	████	████
Odsetek z T2DM	████	████	████	████	████
Odsetek z AFF	████	████	████	████	████
Odsetek z najświeższą HHF >6 mies.	████	████	████	████	████
Odsetek z najświeższą HHF ≤6 mies.	████	████	████	████	████
Odsetek z HF >2 lat	████	████	████	████	████
Prawdopodobieństwa przejść					
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q1	████	████	████	████	████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q2	████	████		████	████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q3	████	████		████	████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q4	████	████		████	████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q1	████	████	████	████	████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q2	████	████		████	████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q3	████	████		████	████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q4	████	████		████	████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q1	████	████	████	████	████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q2	████	████	████	████	████

Parametr	Analiza podstawowa		PSA		
	Średnia	SE	Rozkład	Alpha	Beta
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q3	██████	██████		██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q4	██████	██████		██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q1	██████	██████	██████████	██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q2	██████	██████		██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q3	██████	██████		██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q4	██████	██████		██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q1	██████	██████	██████████	██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q2	██████	██████		██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q3	██████	██████		██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q4	██████	██████		██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q1	██████	██████	██████████	██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q2	██████	██████		██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q3	██████	██████		██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q4	██████	██████		██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q1	██████	██████	██████████	██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q2	██████	██████		██████	██████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q3	██████	██████		██████	██████

Parametr	Analiza podstawowa		PSA		
	Średnia	SE	Rozkład	Alpha	Beta
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q4	████	████		████	████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q1	████	████	████████	████	████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q2	████	████		████	████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q3	████	████		████	████
Dapagliflozyna plus SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q4	████	████		████	████
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q1	████	████		████████	████
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q2	████	████	████		████
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q3	████	████	████		████
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q4	████	████	████		████
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q1	████	████	████████	████	████
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q2	████	████		████	████
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q3	████	████		████	████
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q4	████	████		████	████
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q1	████	████	████████	████	████
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q2	████	████		████	████
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q3	████	████		████	████
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q4	████	████		████	████

Parametr	Analiza podstawowa		PSA		
	Średnia	SE	Rozkład	Alpha	Beta
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q1	████	████	████████	████	████
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q2	████	████		████	████
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q3	████	████		████	████
SoC - mies. 1-4 - KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q4	████	████		████	████
SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q1	████	████	████████	████	████
SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q2	████	████		████	████
SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q3	████	████		████	████
SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q1 -> KCCQ-TSS Q4	████	████		████	████
SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q1	████	████	████████	████	████
SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q2	████	████		████	████
SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q3	████	████		████	████
SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q2 -> KCCQ-TSS Q4	████	████		████	████
SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q1	████	████	████████	████	████
SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q2	████	████		████	████
SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q3	████	████		████	████
SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q3 -> KCCQ-TSS Q4	████	████		████	████
SoC - mies. 5+ - KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q1	████	████	████████	████	████

Parametr	Analiza podstawowa		PSA		
	Średnia	SE	Rozkład	Alpha	Beta
SoC - mies. 5+- KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q2	████	████		████	████
SoC - mies. 5+- KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q3	████	████		████	████
SoC - mies. 5+- KCCQ-TSS Q4 -> KCCQ-TSS Q4	████	████		████	████
Bezpieczeństwo					
Dapagliflozyna plus SoC - roczne prawdopodobieństwo AKI	████	████	██	████	████
Dapagliflozyna plus SoC - roczne prawdopodobieństwo amputacji	████	████	██	████	████
Dapagliflozyna plus SoC - roczne prawdopodobieństwo złamania	████	████	██	████	████
Dapagliflozyna plus SoC - roczne prawdopodobieństwo UTI	████	████	██	████	████
Dapagliflozyna plus SoC - roczne prawdopodobieństwo spadku objętości	████	████	██	████	████
SoC - roczne prawdopodobieństwo AKI	████	████	██	████	████
SoC - roczne prawdopodobieństwo amputacji	████	████	██	████	████
SoC - roczne prawdopodobieństwo złamania	████	████	██	████	████
SoC - roczne prawdopodobieństwo UTI	████	████	██	████	████
SoC - roczne prawdopodobieństwo spadku objętości	████	████	██	████	████
Przerwanie leczenia					
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia dapagliflozyną	████	████	██	████	████
Koszty					

Parametr	Analiza podstawowa		PSA		
	Średnia	SE	Rozkład	Alpha	Beta
Roczny KCCQ TSS-Q1	████	██	████	████	██████
Roczny KCCQ TSS-Q2	████	██	████	████	██████
Roczny KCCQ TSS-Q3	████	██	████	████	██████
Roczny KCCQ TSS-Q4	████	██	████	████	██████
HHF	██████	██████	████	████	██████
UHFV	██████	████	████	████	██████
Zgon CV	██████	████	████	████	██████
Zgon inny, niż CV	█	██	████	█	█
Roczny dapagliflozyny	██████	█	█	█	█
Roczny SoC	█	█	█	█	█
AKI	████	████	████	████	██████
Amputacja	██████	██████	████	████	██████
Złamanie	████	████	████	████	██████
UTI	████	██	████	████	██████
Spadek objętości	████	██	████	████	██████
Użyteczności					

Parametr	Analiza podstawowa		PSA		
	Średnia	SE	Rozkład	Alpha	Beta
KCCQ TSS-Q1	■	■	■	■	■
KCCQ TSS-Q2	■	■	■	■	■
KCCQ TSS-Q3	■	■	■	■	■
KCCQ TSS-Q4	■	■	■	■	■
HHF	■	■	■	■	■
UHFV	■	■	■	■	■
Ostre uszkodzenie nerek	■	■	■	■	■
Amputacja	■	■	■	■	■
Złamanie	■	■	■	■	■
Zakażenie dróg moczowych	■	■	■	■	■
Zmniejszenie objętości płynów	■	■	■	■	■

13.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ⁴

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1.1, 8.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	7.9, 8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.8.1, 13.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8.1, 8.2	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1, 8.2	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1, 8.2	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1, 8.2	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1, 8.2	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	8.1.4, 8.2.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.6	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.6	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po	-	dołączony

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.8.2, 13.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.9	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.9	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 0	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 0	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	13.1, 13.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak












Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	15
Tab. 2. Główne kryteria włączenia i wykluczenia z badania DELIVER.....	15
Tab. 3. Porównanie charakterystyk chorych (wskazanie refundacyjne vs badania DELIVER).	17
.....	21
Tab. 5. Kwartylniki kwestionariusza KCCQ-TSS zastosowane do zdefiniowania stanów zdrowia.....	28
Tab. 6. Charakterystyka podstawowa populacji ITT badania DELIVER.	28
Tab. 7. Macierze przejść dla populacji ITT z badania DELIVER.....	30
Tab. 8. Skorygowane współczynniki GEE z populacji ITT z badania DELIVER.....	33
Tab. 9. Współczynniki dla nieskorygowanych GEE z populacji ITT z badania DELIVER.....	34
Tab. 10. Równania funkcyjne rozkładów parametrycznych.	39
Tab. 11. Rozkłady parametryczne związane z profilami ryzyka.	40
Tab. 12. Współczynniki korekty dla parametrycznych modeli dla zgonów sercowo-naczyniowych w populacji ITT badania DELIVER.	41
Tab. 13. Zestawienie kryteriów informacyjnych AIC i BIC dla parametrycznych modeli przeżycia dla zgonów sercowo-naczyniowych w populacji ITT badania DELIVER.....	47
Tab. 14. Współczynniki korekty dla parametrycznych modeli przeżycia dla ACD w populacji ITT z badania DELIVER.	47
Tab. 15. Zestawienie kryteriów informacyjnych AIC i BIC dla parametrycznych modeli przeżycia dla ACD w populacji ITT z badania DELIVER.	53
Tab. 16. Współczynniki dla niekorygowanych modeli parametrycznych przeżycia pochodzące z populacji ITT z badania DELIVER.	55
Tab. 17. Częstość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu DELIVER.	60
Tab. 18. Prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych pochodzące z populacji ITT z badania DELIVER.	60
Tab. 19. Przerwanie stosowania dapagliflozyny dla populacji ITT z badania DELIVER.	61
Tab. 20. Wiek i stratyfikowane pćię odsetki zgonów w oparciu o globalne oszacowania WHO specyficzna dla Polski.	62
Tab. 21. Skorygowane współczynniki użyteczności z populacji ITT z badania DELIVER (model efektów mieszanych).	63
Tab. 22. Użyteczności stanów zdrowia.	65
Tab. 23. Spadki użyteczności zastosowane do nawracających zdarzeń.	65
Tab. 24. Spadki użyteczności zastosowane wobec zdarzeń niepożądanych.	66
.....	69
Tab. 26. Koszty niewydolności serca w poszczególnych klasach NYHA z pominięciem kosztów hospitalizacji na podstawie wyników badania POLKARD (dane na 2011 rok). ³⁰	69
Tab. 27. Koszty niewydolności serca w poszczególnych klasach NYHA z pominięciem kosztów hospitalizacji na podstawie wyników badania POLKARD po uwzględnieniu inflacji (stan na 2022). ^{30,31}	70
Tab. 28. Koszty wystąpień dla zdarzeń przemijających i zgonów - analiza podstawowa.	71
Tab. 29. Zestawienie kosztów zdarzeń (perspektywa NFZ = NFZ + chory) - analiza wrażliwości.	71
Tab. 30. Jednostkowe koszty zdarzeń niepożądanych.....	72

Tab. 31. Podsumowanie parametrów.....	74
Tab. 32. Użyteczności stanów zdrowia w niewydolności serca w zależności od jakości życia (ocenianej wg kwestionariusza KCCQ) w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	78
Tab. 33. Użyteczności stanów zdrowia w niewydolności serca oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	78
Tab. 34. Odnalezione przeglądy użyteczności stanów zdrowia w niewydolności serca włączone do przeglądu.....	83
Tab. 35. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	87
.....	89
.....	89
.....	90
.....	90
.....	91
.....	91
.....	93
.....	93
.....	94
.....	94
.....	95
.....	95
.....	98
Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 03.01.2023 r.....	107
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 03.01.2023 r.....	108
Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 03.01.2023 r.....	108
Tab. 52. Strategia zaktualizowanego wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 03.01.2023 r.....	111
Tab. 53. Strategia zaktualizowanego wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w zależności od jakości życia na podstawie KCCQ TSS w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 03.01.2023 r.....	111
Tab. 54. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	113
Tab. 55. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	117

Tab. 56. Statystyki pochodzące z wewnętrznej walidacji odsetków epizodów.	124
Tab. 57. Dane wejściowe do modelu zastosowane w walidacji zewnętrznej.	125
Tab. 58. Statystyki z zewnętrznej walidacji zdarzeń niepożądanych.	127
Tab. 59. Prawdopodobieństw zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.....	129
Tab. 60. Szczegółowe zestawienie danych wejściowych.	134

Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu.	27
Ryc. 2. Algorytm procesu wyboru modelowania przeżycia.	35
	36
	
Ryc. 5. Ekstrapolacje skorygowanych modeli przeżycia (czasu do zdarzenia) dla zgonu sercowo-naczyniowego.....	54
Ryc. 6. Ekstrapolacje skorygowanych modeli przeżycia (czasu do zdarzenia) dla zgonu niezależnie od przyczyny.	55
Ryc. 7. Dostosowywane prognozy przeżycia w porównaniu z 5-letnim przeżyciem z meta-analizy raportowanym przez Jonesa i wsp..	57
Ryc. 8. Dostosowywane prognozy przeżycia w porównaniu z długoterminowym przeżyciem w warunkach środowiskowych raportowanym przez Shahima i wsp.	58
	92
	92
	96
	97
Ryc. 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca (diagram QUOROM ⁴¹ /PRISMA ⁴²).	110
Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM ⁴¹ /PRISMA ⁴²) - aktualizacja.	112
	122
	124
	127
	128
	128

Piśmiennictwo

- ¹ OECD 2019: OECD (2019), Health at a Glance 2019: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en>.
- ² Rudolf H., Mügge A., Trampisch H.J., Scharnagl H., März W., Kara K. NT-proBNP for risk prediction of cardiovascular events and all-cause mortality: The getABI-study. *IJC Heart and Vasculature* 2020 29 Article Number 100553.
- ³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- ⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. . <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> [dostęp 21.11.2022 r.].
- [REDACTED]
- ⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. [dostęp: 30.12.2022 r.]
- ⁷ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- ⁸ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2023 r. Dz.U. 2022 poz. 1552. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20220001952> [dostęp: 10.11.2022 r.]
- ⁹ Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.
- ¹⁰ IIG 2017: Łyszczarz B i in. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Instytut Innowacyjna Gospodarka, Warszawa, lipiec 2017.
- ¹¹ Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 175/2016. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4711-175-2016-zlc>
- ¹² AWA do zlecenia 086/2012. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/086/AWA/086_AWA_OT-4350-15_Procoralan_NYHA_II-IV_2012.11.02.pdf
- ¹³ Welton N, Sutton A, Cooper N, et al. Evidence Synthesis for Decision Making in Healthcare. : Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
- ¹⁴ Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Available at: <http://www.nicedsu.org.uk/>

- ¹⁵ Bagust A, Beale S. Survival analysis and extrapolation modeling of time-to-event clinical trial data for economic evaluation: an alternative approach. *Med Decis Making*. 2014;34(3):343-51.
- ¹⁶ Rutherford MJ, Lambert PC, Sweeting MJ, et al. NICE DSU Technical Support Document 21. Flexible Methods for Survival Analysis. 2020. Available at: <http://www.nicedsu.org.uk>
- ¹⁷ National Institute of Health and Care Excellence. Dapagliflozin for treating chronic kidney disease (TA775). 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta775>
- ¹⁸ Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1306-25.
- ¹⁹ Shahim A, Hourqueig M, Donal E, et al. Predictors of long-term outcome in heart failure with preserved ejection fraction: a follow-up from the KaRen study. *ESC Heart Fail*. 2021;8(5):4243-54.
- ²⁰ Heyward J, Mansour O, Olson L, et al. Association between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and lower extremity amputation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234065.
- ²¹ World Health Organisation. Global health estimates: Leading causes of death. 2019. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death> [dostęp 23.11.2022 r.]
- ²² GUS. Tablice trwania życia 2021. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [dostęp 23.11.2022 r.]
- ²³ Hernandez-Alava M, Pudney S. Econometric modelling of multiple self-reports of health states: The switch from EQ-5D-3L to EQ-5D-5L in evaluating drug therapies for rheumatoid arthritis. *J Health Econ*. 2017;55:139-52.
- ²⁴ Hernandez Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the relationship between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: results from an English population study. Policy research unit in economic evaluation of health and care interventions. 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/estimating-the-relationship-between-EQ-5D-5L-and-EQ-5D-3L.pdf> [accessed 10/04/2022].
- ²⁵ National Institute of Health and Care Excellence. NICE health technology evaluations: the manual. Process and methods (PMG36). 2022. Available at: <https://www.nice.org.uk/process/pmg36>
- ²⁷ Beudet A, Clegg J, Thuresson PO, et al. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health*. 2014;17(4):462-70.
- ²⁸ Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. *J Fam Pract*. 1997;44(1):49-60.
- ²⁹ McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):2147-56.
- ³⁰ Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, et al. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiologia polska* 2013;71(3):224-32.
- ³¹ GUS. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> [dostęp 23.11.2022 r.]

- ³² Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-232020dsoz,7134.html> [dostęp 26.11.2022 r.]
- ³³ Statystyka JGP. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp 26.11.2022 r.]
- ³⁴ IIG 2017. Instytut Innowacyjna Gospodarka. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Warszawa, lipiec 2017. https://www.researchgate.net/profile/Blazej_Lyszczarz2/publication/318882455_Ocena_kosztow_niewydolnosci_serca_w_Polsce_z_perspektywy_gospodarki_panstwa/links/5983205ba6fdcca7b66e2e2e/Ocena-kosztow-niewydolnosci-serca-w-Polsce-z-perspektywy-gospodarki-panstwa.pdf [dostęp 06.12.2022 r.]
- ³⁵ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 64/2019, Fiasp, insulinum aspartum, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 05909991378059; Fiasp, insulinum aspartum, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 5 wkładów 3 ml, Penfill, EAN:05909991306298, we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych: cukrzyca typu I, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 07.01.2020 r.]
- ³⁶ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 56/2019, Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 3 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 5909991389956; Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 5909991389918; Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 05909991389901, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 07.12.2022 r.]
- ³⁷ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 35/2019, Ryzodeg, insulinum degludecum insulinum aspartum, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfill, kod EAN: 5909991371562, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 07.12.2022 r.]
- ³⁸ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 191/2018, Invokana, canagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991096106, w kategorii dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 07.12.2022 r.]
- ³⁹ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 79/2019, Xarelto, rivaroxabanum, tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl., kod EAN: 05908229302125, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: Rywaroksaban (Xarelto) skojarzony z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 07.01.2020 r.]
- ⁴⁰ Caldwell D. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. A Briggs, M Sculpher, K Claxton. International Journal of Epidemiology. 2007;36(2):476-7.

⁴¹ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.

⁴² Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

⁴³ Gierczyński J., Wróblewski T., Gilewski M. Priorytety zdrowotne w kontekście demograficznego i gospodarczego rozwoju Polski. Wnioski i rekomendacje na przykładzie niewydolności serca. Raport Warsaw Enterprise Institute. Warszawa, 2018.

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

⁴⁴ OECD (2021), Health at a Glance 2021: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris, https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2021_ae3016b9-en. [dostęp: 16.11.2022 r.]

⁴⁵ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/search-filters.html> [dostęp 13.09.2019 r.].

⁴⁶ Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Making*. 2012;32(5):733-4.

⁴⁷ Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1413-24.