

Liečivo empagliflozín (Jardiance) na liečbu dospelých pacientov s chronickou chorobou obličiek projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 29458; ATC skupina: A10BK03; ŠÚKL kód: 0693B, 0697B).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 12.02.2024*

Vedúci projektu pre klinickú časť: MUDr. Matej Palenčár

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Ing. Kristína Kráľovičová

Autori: RNDr. Jana Blahová, PhD., Mgr. Viktor Varga, PhD.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo empagliflozín (Jardiance) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 05.10.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 06.10.2023), t.j. termín 12.02.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Jardiance aktuálne v danej indikácii **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Jardiance je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Jardiance zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 12.02.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29458>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Jardiance. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika

Chronické ochorenie obličiek (CKD, z angl. chronic kidney disease) je rôznorodá skupina porúch charakterizovaných zmenami v štruktúre a funkcii obličiek. KDIGO (z angl. Kidney Disease Improving Global Outcomes) definujú CKD ako abnormality štruktúry alebo funkcie obličiek, ktoré majú dôsledky na zdravotný stav a sú prítomné počas viac než 3 mesiacov. Medzi tieto parametre patria: ukazovatele poškodenia obličiek (albuminúria, abnormality v močovom sedimente, abnormality v koncentrácii elektrolytov v krvi alebo iné abnormality v dôsledku poruchy funkcie obličkových tubulov, abnormality v štruktúre obličiek zistené histologicky alebo zobrazovacími metódami, obličková transplantácia v minulosti) a znížená glomerulárna filtrácia (filtrácia krvi v obličkách). Ochorením trpí 10-16 % ľudí zo svetovej populácie.

Hlavnými rizikovými faktormi ochorenia sú hypertenzia (vysoký krvný tlak) a *diabetes mellitus* 2. typu. CKD je vo svojich skorých štádiách zvyčajne bez príznakov. Prvé príznaky ochorenia sú nešpecifické a objavujú sa až v neskorších štádiách. Počas CKD môže dôjsť k akútnemu poškodeniu obličiek, ktoré môže zrýchliť progresiu (postup) ochorenia. Konečným štádiom ochorenia je zlyhanie obličiek, ktoré sa lieči dialýzou (očistenie krvi od škodlivých látok) alebo transplantáciou (náhrada orgánu). Vo všeobecnosti sa liečba CKD zameriava na odstránenie vratných príčin zlyhania obličiek, zastavenie alebo spomalenie progresie ochorenia, liečbu komplikácií zlyhania obličiek, úpravu dávok lieku na základe odhadovanej miery glomerulárnej filtrácie (eGFR) a na identifikáciu a prípravu pacienta, u ktorého bude potrebná transplantácia obličky.

Držiteľ registrácie požiadal 05.10.2023 o úhradu lieku Jardiance (liečivo empagliflozín) pre balenia 90x1x10 mg 112x300 mg (filmom obalené tablety) a 28x1x10 mg (filmom obalené tablety) na liečbu dospelých pacientov s chronickou chorobou obličiek s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA¹ odporučila použitie lieku Jardiance v predmetnej indikácii v 06/2023.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva empagliflozín (liek Jardiance) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s chronickou chorobou obličiek na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa liečivo empagliflozín (liek Jardiance) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva empagliflozín (liek Jardiance)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronické zlyhanie obličiek • MKCH-10²: N18. <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jardiace je indikovaný na liečbu dospelých s chronickou chorobou obličiek. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov na liečbu chronickej choroby obličiek s eGFR ≥ 20 až < 45 ml/min/1,73 m² (0,33 – 0,75 ml/s) alebo s eGFR ≥ 45 až < 90 ml/min/1,73 m² (0,75 – 1,5 ml/s) a albuminúriou (uACR ≥ 200 mg/g) okrem geneticky podmienenej polycystickej choroby obličiek alebo <i>diabetes mellitus</i> 1. typu, liečených primeranou dávkou RAAS inhibítora alebo pri kontraindikácii alebo intolerancii liečby RAAS inhibítormi. • Návrh preskripčného obmedzenia: DIA (diabetológ), GER (geriater), INT (internista), KAR (kardiológ), NEF (nefrológ) <p>MeSH³: Renal Insufficiency, Chronic; Kidney Failure, Chronic</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Empagliflozín (EMP) + štandardná starostlivosť (SoC, z angl. standard of care)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EMP je kompetitívny inhibítor kotransportéra sodíka a glukózy 2, ktorý by mal znížením intraglomerulárneho tlaku znížiť aj krvný tlak a pomáhať zachovať štruktúru a funkciu obličiek. Odporúčaná dávka je 10 mg jedenkrát denne. • SoC zahŕňa liečivá, ktoré ovplyvňujú progresiu CKD. Patrí medzi ne antihypertenzívna, hypolipidemická a antidiabetická terapia. Medzi tieto lieky zaraďujeme inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, blokátory angiotenzínových receptorov, betablokátory, diuretiká, blokátory vápnikového kanála, statíny, antiagreganciá, inhibítory kotransportéra sodíka a glukózy, inzulín, metformín, sulfonylureá, inhibítory enzýmu dipeptidyl peptidáza-4, agonisty glukagónu podobný peptid-1. <p>MeSH: empagliflozin, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin Receptor Antagonists, Adrenergic beta-Antagonists, Diuretics, Anticoagulants, Calcium Channel Blockers, Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors, Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors, Insulin, Metformin, Hypoglycemic Sulfonylureas, Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>U všetkých pacientov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOC <p>U podskupiny pacientov s diagnózou <i>diabetes mellitus</i> 2. typu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOC + Finerenón. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: empagliflozin, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin Receptor Antagonists, Adrenergic beta-Antagonists, Diuretics, Anticoagulants, Calcium Channel Blockers, Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors, Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors, Insulin, Metformin, Hypoglycemic</p>

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby močovej a pohlavnej sústavy \(N00-N99\)](#).

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	Sulfonylureas, Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, dapagliflozin, finerenone
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) • Úmrtie v dôsledku kardiovaskulárnej príčiny <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Čas do prvej progresie CKD alebo kardiovaskulárne úmrtia • Sledovanie progresie CKD na základe kategórie eGFR a/alebo pomeru albumínu a kreatinínu v moči <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p> <p>Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu⁵</p>

⁴ **EQ-5D** je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

⁵ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované KDIGO⁶ odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁷).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CADTH¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁶ [KDIGO](#) z angl. Kidney Disease Improving Global Outcomes

⁷ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁸ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹⁰ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹¹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹² [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.