

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

### Hodnotenie zdravotníckej technológie

**Číslo žiadosti:**

29458

**ATC skupina:**

A10BK03

**ŠÚKL kód:**

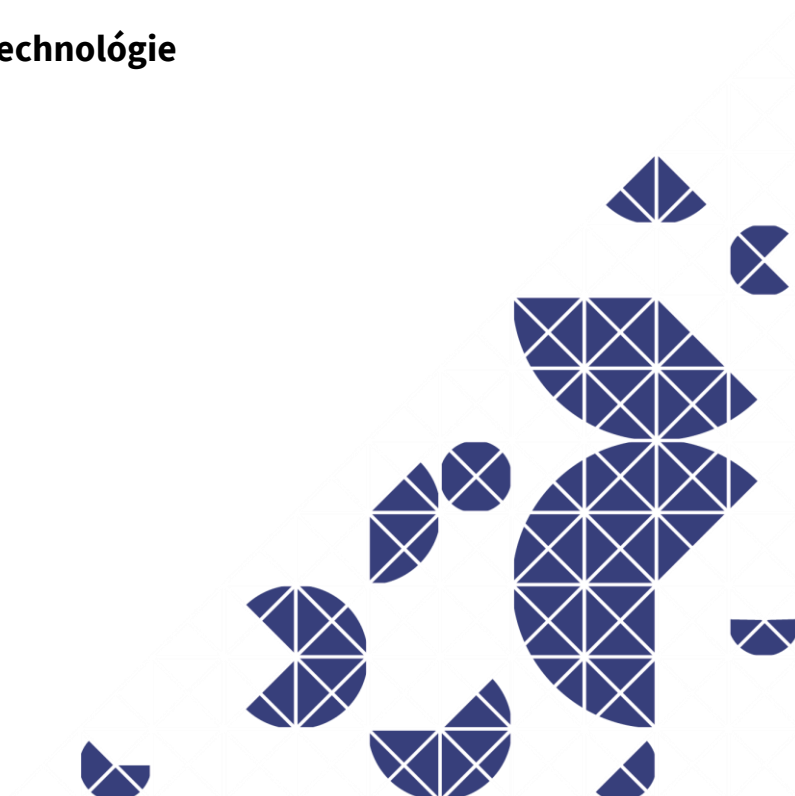
0693B, 0697B

**Publikované dňa:**

03.03.2024

**Link:**

<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



## **INFORMÁCIE O OBSAHU**

### **Vydavateľ:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

### **Zodpovedný za obsah:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 55 /2023

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	8
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	11
1. Predmet hodnotenia .....	12
1.1. Výskumné otázky .....	12
1.2. Inklúzne kritériá .....	12
2. Metóda .....	14
2.1. Výskumné podotázky.....	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	15
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie .....	15
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi.....	17
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	17
3.2. Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025) .....	19
3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025) .....	22
3.4. Opis intervencie (B0001).....	22
3.5. Indikácia podľa SPC (A0020) .....	22
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020).....	23
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021).....	23
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	24
3.9. Relevantné komparátory (B0001) .....	24
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	27
3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002) .....	27
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti.....	28
4.1. Záver o účinnosti a bezpečnosti.....	28
4.2. Klinická účinnosť.....	29
4.3. Bezpečnosť.....	38
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	41
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	45
5.1. Záver o nákladovej efektívnosti .....	45
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	45
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	64
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	67
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	69
6.1. Záver o dopade na rozpočet.....	69
6.2. Základný scenár predložený DR .....	69
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	74
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	78
7.1. Etická analýza .....	78
7.2. Organizačné aspekty .....	79

7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	79
7.4. Právne aspekty.....	80
8. Zdroje.....	82
9. Apendix.....	85
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov.....	85
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov.....	87
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov.....	87
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov.....	87
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	88

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá.....	12
Tabuľka 2: Parametre CKD podľa KDIGO.....	17
Tabuľka 3: Kategórie GFR podľa KDIGO.....	19
Tabuľka 4: Kategórie albuminúrie podľa KDIGO.....	19
Tabuľka 5: Prognóza CKD na základe kategórií GFR a albuminúrie podľa KDIGO.....	19
Tabuľka 6: Zloženie SOC podľa DR.....	25
Tabuľka 7 Rozmedzia eGFR a uACR, pri ktorých je dapagliflozín považovaný za komparátor.....	26
Tabuľka 8 Rozmedzia eGFR a uACR, pri ktorých je finerenón považovaný za komparátor.....	27
<i>Tabuľka 9: Prehľad relevantných klinických štúdií.....</i>	<i>30</i>
Tabuľka 10: Prehľad klinických štúdií s vybranými charakteristikami zahrnutých v NMA.....	31
Tabuľka 11: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA.....	32
Tabuľka 12: Výsledky klinickej štúdie EMPA-KIDNEY v ukazovateli mortalita.....	32
Tabuľka 13: Random effect model OR pre všetky možné kombinácie intervencií v ukazovateli mortalita.....	34
Tabuľka 14: Výsledky klinickej štúdie EMPA-KIDNEY v ukazovateli morbidita.....	34
Tabuľka 15: Random effect model OR pre všetky možné kombinácie intervencií v ukazovateli progresia ochorenia pri úrovni poklesu eGFR $\geq 50\%$ .....	37
Tabuľka 16: Random effect model OR pre všetky možné kombinácie intervencií v ukazovateli progresia ochorenia pri úrovni poklesu eGFR $\geq 40\%$ .....	37
Tabuľka 17: Výsledky klinickej štúdie EMPA-KIDNEY v ukazovateli kvalita života.....	37
Tabuľka 18: Závažné nežiaduce udalosti, nežiaduce udalosti osobitného záujmu a iné nežiaduce udalosti v klinickej štúdii EMPA-KIDNEY.....	39
Tabuľka 19: Rozdiely v PICO medzi projektovým protokolom a NIHO hodnotením.....	44
Tabuľka 20: Zdravotné stavy v modeli.....	46
Tabuľka 21: Zoznam submodelov rôznych komplikácií v modeli.....	47
Tabuľka 22: Počiatočná distribúcia pacientov do eGFR kategórií G1-G5 a uACR kategórií A1-A3 (základný scenár).....	50
Tabuľka 23: Počiatočná distribúcia pacientov do eGFR kategórií G2-G4 a uACR kategórií A1-A3 (alternatívny scenár).....	51
Tabuľka 24: Ročné zmeny eGFR pre jednotlivé zdravotné stavy KDIGO podľa DR.....	54
Tabuľka 25: Ročné zmeny uACR pre jednotlivé zdravotné stavy KDIGO podľa DR.....	54
Tabuľka 26: Ročný pokles eGFR u pacientov, ktorí ukončili liečbu podľa DR.....	55
Tabuľka 27: Utility aplikované vo farmako-ekonomickom modeli.....	58
Tabuľka 28: Hodnoty utilít pre zdravotné stavy KDIGO použité vo FEM.....	59
Tabuľka 29: Utility/disutility pri ESKD použité vo FEM.....	59
Tabuľka 30: Dekrementy utilít pri KVS komplikáciách použité vo FEM.....	59
Tabuľka 31: Dekrementy utilít pri iných komplikáciách a komorbiditách použité vo FEM.....	59
Tabuľka 32: Náklady na EMPA, DAPA a FIN.....	61
Tabuľka 33: Náklady na SOC podľa DR.....	61
Tabuľka 34: Náklady na zdravotnú starostlivosť pri zdravotných stavoch podľa KDIGO podľa DR.....	62
Tabuľka 35: Dodatočné (tzv. add-on) náklady na zdravotnú starostlivosť pri rozšírenej klasifikácii podľa DR.....	62

Tabuľka 36: Dodatočné náklady na zdravotnú starostlivosť pri rozšírenej klasifikácii podľa NIHO .....	64
Tabuľka 37: Výsledky základného scenára predloženého DR v celej kohorte pacientov, seed = 0,2.....	65
Tabuľka 38: Výsledky základného scenára predloženého DR v kohorte pacientov s DM2, seed = 0,2.....	65
Tabuľka 39: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO pre celú kohortu pacientov, seed ~ 0,1316.....	66
Tabuľka 40: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO pre kohortu pacientov s DM2, seed ~ 0,1316 .....	67
Tabuľka 41: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	67
Tabuľka 42: Výpočet podielov pacientov spĺňajúcich podmienky indikačného obmedzenia z dát NCZI o spotrebe liekov.....	70
Tabuľka 43: Výpočet cieľovej populácie pacientov s CKD v ŠAS .....	70
Tabuľka 44: Výpočet cieľovej populácie pacientov s CKD – základný scenár .....	71
Tabuľka 45: Výpočet cieľovej populácie pacientov s CKD – alternatívny scenár .....	72
Tabuľka 46: Odhadované počty liečených pacientov s Jardiance podľa DR.....	72
Tabuľka 47: Rozdelenie pacientov s CKD (MKCH-10 kódov N00-N08, N10-N16 a N17-N19) okrem pacientov s DM 1. typu a pacientov s polycystickými obličkami, ktorí boli zároveň liečení aspoň jedným RAAS inhibítorom podľa typu liečby.....	73
Tabuľka 48: Odhadované percentuálne zastúpenie nahrádzanej liečby podľa DR.....	73
Tabuľka 49: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, rozšírenie IO od 1.6.2024.....	73
Tabuľka 50: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia .....	74
Tabuľka 51: Výpočet počtu pacientov začínajúcich liečbu Jardiance podľa NIHO .....	75
Tabuľka 52: Podiel nahrádzaných liečiv liekom Jardiance podľa NIHO .....	75
Tabuľka 53: Zastúpenie liečob v celej vhodnej populácii po zaradení Jardiance .....	75
Tabuľka 54: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky .....	76
Tabuľka 55: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia .....	77

## Obrázky

Obrázok 1: Model starostlivosti podľa závažnosti CKD podľa KDIGO .....	20
Obrázok 2: Porovnávací sieť liečebných postupov z NMA.....	30
Obrázok 3: Výsledky EMPA vs. placebo vychádzajúce z NMA v ukazovateli mortalita .....	33
Obrázok 4: Výsledky DAPA vs. placebo vychádzajúce z NMA v ukazovateli mortalita.....	33
Obrázok 5: Výsledky FIN vs. placebo vychádzajúce z NMA v ukazovateli mortalita .....	33
Obrázok 6: Pokles eGFR v štúdiu EMPA-KIDNEY .....	35
Obrázok 7: Výsledky EMPA vs. placebo vychádzajúce z NMA v ukazovateli progresia ochorenia pri úrovni poklesu eGFR $\geq 50\%$ .....	35
Obrázok 8: Výsledky EMPA vs. placebo vychádzajúce z NMA v ukazovateli progresia ochorenia pri úrovni poklesu eGFR $\geq 40\%$ .....	36
Obrázok 9: Výsledky DAPA vs. placebo vychádzajúce z NMA v ukazovateli progresia ochorenia pri úrovni poklesu eGFR $\geq 50\%$ .....	36
Obrázok 10: Výsledky FIN vs. placebo vychádzajúce z NMA v ukazovateli progresia ochorenia pri úrovni poklesu eGFR $\geq 40\%$ .....	36
Obrázok 11: Priemerné skóre EQ-5D-3L s 95 % CI počas štúdie EMPA-KIDNEY .....	38
Obrázok 12: Nežiaduce udalosti vedúce k predčasnému ukončeniu štúdie EMPA-KIDNEY .....	40
Obrázok 13: Schematické zobrazenie vstupu rizikových faktorov a komplikácií do modelu .....	48
Obrázok 14: Priemerné inkrementálne náklady na základe počtu simulovaných pacientov podľa NICE .....	49
Obrázok 15: Konvergencia priemerných inkrementálnych nákladov v predloženom modeli.....	50

## Použité skratky

ACEi	Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (z angl. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor)
ACR	Pomer albumínu a kreatinínu v moči (z angl. Albumin/Creatinine Ratio)
AER	Miera exkrécie albumínu (z angl. Albumin Excretion Rate)
AKI	Akútne poškodenie obličiek (z angl. Acute kidney injury)

ARB	Blokátory angiotenzínových receptorov (z angl. Angiotensin II Receptor Blocker)
BMI	Index telesnej hmotnosti (z angl. Body mass index)
BMD	Hustota kostí (z angl. Bone mineral density)
CGA	Kategorizácia GFR a albuminúrie (z angl. Cause-GFR-albuminuria)
CI	Interval spoľahlivosti (z angl. Credibility interval)
CKD	Chronické ochorenie obličiek (z angl. Chronic Kidney Disease)
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (z angl. Cost minimization analysis)
DAPA	Dapagliflozín
DBP	Diastolický krvný tlak (z angl. Diastolic blood pressure)
DCCT	Sledovanie kompenzácie a komplikácií diabetes mellitus (z angl. Diabetes Control and Complications Trial)
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM2	<i>Diabetes mellitus 2. typu</i>
DN	Diabetická nefropatia
DPP4i	Inhibítory dipeptidyl peptidázy 4 (z angl. DiPeptidyl Peptidase 4 Inhibitors)
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá skupina hodnotiteľov (z angl. External Assessment Group)
eGFR	Odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie (z angl. Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EMPA	Empagliflozín
EQ-5D-5L	Dotazník na meranie kvality života (z angl. EuroQol-5D)
ESKD	Zlyhanie obličiek ako konečné štádium ochorenia CKD (z angl. End-stage Kidney Disease)
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FIN	Finerenón
GLP-1 RA	Agonisty receptora glukagónu-podobného peptidu 1 (z angl. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists)
HbA1c	Glykovaný hemoglobín
HD	Hemodialýza
HF	Srdcové zlyhávanie (z angl. Heart failure)
HR	Pomer rizík (z angl. Hazard Ratio)
HRQoL	Kvalita života (z angl. Health-related quality of life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckej technológie (z angl. Health Technology Assessment)
CHMP	Výbor pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-utility Ratio) - ekvivalent ICER
IO	Indikačné obmedzenie
ITT	Populácia, ktorú je úmysel liečiť (z angl. Intention-to-treat)
KDIGO	Pracovná skupina na liečbu ochorenia obličiek (z angl. Kidney Disease Improving Global Outcomes)
KRM	Kardio-renálno-metabolické ochorenia
KRT	Terapia nahradzujúca obličkové funkcie (z angl. Kidney replacement therapy)
KV/KVS	Kardiovaskulárny
MEA	Zmluva o podmienkach úhrady (z angl. Managed Entry Agreement)
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MRAs	Antagonisti mineralokortikoidového receptora
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NHS	Štátna zdravotná služba (z angl. National Health Service)
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Sieťová metaanalýza (z angl. Network Meta-analysis)
NYHA	New-yorská asociácia srdca (z angl. New York Heart Association)

OR	Pomer šancí (z angl. Odds Ratio)
OS	Celkové prežívanie (z angl. overall survival)
PD	Peritoneálna dialýza
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-adjusted Life Year)
RAASi	Inhibítory renín-angiotenzín-aldosterónového systému
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
RDI	Relatívna intenzita dávky (z angl. Relative dose intensity)
RR	Relatívne riziko
RRT	Terapia nahradzujúca renálnu funkciu (z angl. Renal replacement therapy)
SBP	Systolický krvný tlak (z angl. Systolic blood pressure)
SD	Štandardná odchýlka (z angl. Standard Deviation)
SEM	Stredná chyba priemeru (z angl. Standard Error of Mean)
SGLT2i	Inhibítory sodík-glukózového kotransportéra (z angl. Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors)
SOC	Štandardná starostlivosť (z angl. Standard of care)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠAS	Špecializovaná ambulantná starostlivosť
TIA	Tranzitórny ischemický atak
UK	Spojené kráľovstvo Veľkej Británie a Severného Írska (z angl. skrátene United Kingdom)
uPCR	Pomer proteín/kreatinín v moči (z angl. Urine Protein/Creatinine Ratio)
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZS	Zdravotná starostlivosť

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Jardiance** v indikácii liečba pacientov s chronickou chorobou obličiek, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur na balenie 28x1x10 mg a ■■■ eur na balenie 90x1x10 mg, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % oproti úhrade vo verejnej lekárni. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z.

**Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s miernou neistotou,** že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Nepovažujeme preto za potrebné žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady.

### Odporúčame zväziť preformulovanie indikačného obmedzenia kvôli lepšej zrozumiteľnosti nasledovne:

„Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov na liečbu chronickej choroby obličiek s

- eGFR  $\geq 20$  až  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,33 – 0,75 ml/s) alebo s
- eGFR  $\geq 45$  až  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,75 – 1,5 ml/s) a zároveň albuminúriou (uACR  $\geq 200$  mg/g),

ak sú zároveň liečení primeranou dávkou RAAS inhibítora, alebo majú kontraindikovanú liečbu RAAS inhibítormi, či liečbu RAAS inhibítormi netolerujú.

Liečba nie je hradená pre pacientov s geneticky podmienenou polycystickou chorobou obličiek alebo s *diabetes mellitus* 1. typu.

Preskripčné obmedzenie: DIA, GER, INT, KAR, NEF.“

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Chronická choroba obličiek je heterogénna skupina porúch charakterizovaných zmenami v štruktúre a funkcii obličiek. Súčasná liečba sa zameriava na spomalenie progresie ochorenia obličiek a liečbu komplikácií. Ochorenie má závažný vplyv na fyzickú a emocionálnu pohodu pacientov. S progresiou ochorenia vzniká u pacientov väčšie riziko kardiovaskulárnych a iných komplikácií, v prípade zlyhania funkcie obličiek pacienti žijú na dialýze alebo absolujú transplantáciu obličky. Aktuálne hradená liečba nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom.
- Hodnotený liečebný režim:
  - EMPA+SOC = empagliflozín + štandardná starostlivosť
- Komparátormi sú režimy:
  - v celej kohorte:
    - SOC
    - DAPA+SOC = dapagliflozín + SOC
  - v kohorte pacientov s *diabetes mellitus* 2. typu (DM2):
    - SOC
    - DAPA+SOC
    - FIN+SOC = finerenón + SOC

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- Liečba EMPA+SOC preukázala voči SOC v klinickej štúdii EMPA-KIDNEY aj v NMA pri mediáne sledovania 2 roky v ukazovateli morbidít štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy. V predloženej NMA preukázal EMPA+SOC prínos voči SOC aj v ukazovateli mortality. Liečba EMPA+SOC na základe NMA nepreukázala prínos voči komparátorom FIN+SOC a DAPA+SOC v ukazovateľoch mortality a morbidít. V štúdii EMPA-KIDNEY boli medzi ramenami zaznamenané porovnateľné výsledky v kvalite života. Tolerovateľnosť liečby EMPA+SOC bola v štúdii EMPA-KIDNEY relatívne dobrá.
- V ukazovateli celkové prežítie (OS; z angl. overall survival) dosiahol EMPA+SOC nasledujúce výsledky:
  - Prínos EMPA+SOC v ukazovateli OS v porovnaní so SOC nebol v štúdii EMPA-KIDNEY preukázaný; pomer rizík (HR) 0,87 (95 % interval spoľahlivosti (CI) 0,70–1,08; p=0,21). V ramene



- o s EMPA+SOC došlo k úmrtiu u 4,5 % pacientov, kým v ramene výlučne so SOC u 5,1 % pacientov.
  - o Prínos EMPA+SOC v ukazovateli OS v porovnaní so SOC [redacted] v NMA preukázaný; HR [redacted];
  - o Prínos EMPA+SOC v ukazovateli OS v porovnaní s DAPA+SOC a FIN+SOC [redacted] v NMA preukázaný. V NMA EMPA+SOC dosiahol [redacted] výsledky v porovnaní FIN+SOC, avšak tiež [redacted] výsledky v porovnaní s DAPA+SOC.
- V ukazovateli riziko progresie ochorenia alebo smrť z kardiovaskulárnych príčin dosiahol EMPA+SOC nasledujúce výsledky:
  - o Prínos EMPA+SOC v ukazovateli riziko progresie ochorenia alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin v porovnaní so SOC bol v štúdii EMPA-KIDNEY preukázaný; HR 0,72 (95 % CI 0,64–0,82, p <0,001). Počas štúdie došlo k udalosti u 13,1 % pacientov v ramene s EMPA a 16,9 % pacientov v ramene iba SOC.
  - o Prínos EMPA+SOC v ukazovateli progresia ochorenia (definovaná ako začiatok dialýzy alebo transplantácia obličky, pokles odhadovanej miery glomerulárnej filtrácie (eGFR) o  $\geq 40$  % alebo  $\geq 50$  % alebo smrť z renálnych príčin) v NMA:
    - pri úrovni poklesu eGFR o  $\geq 50$  % v porovnaní s DAPA+SOC [redacted] preukázaný. Rameno s EMPA+SOC dosahovalo v porovnaní s ramenom s DAPA+SOC [redacted] výsledky; pomer šancí (OR) [redacted].
    - pri úrovni poklesu eGFR o  $\geq 40$  % v porovnaní s FIN+SOC [redacted] preukázaný. Rameno s EMPA+SOC dosahovalo v porovnaní s ramenom s FIN+SOC [redacted] výsledky; [redacted].
- V štúdii EMPA-KIDNEY [redacted] zaznamenané významné rozdiely medzi ramenami v ukazovateli kvalita života. Neexistoval žiadny zjavný dôkaz, že liečba EMPA zvyšuje celkový výskyt závažných nežiaducich udalostí. Ukazovateľ účinnosti kvalita života ani ukazovatele bezpečnosti neboli v predloženej NMA porovnávané.
- Klinickú štúdiu EMPA-KIDNEY a predloženú NMA považujeme za dostatočne kvalitné na odvodenie účinnosti EMPA+SOC. Neistotu generuje predovšetkým nekonzistentné zloženie SOC medzi štúdiou a klinickou praxou, čo môže viesť k odchýlkam v účinnosti liečby v slovenskej praxi.

### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie**

- **EMPA+SOC pri požadovanej výške úhrady 40,99 eur za balenie 28x10 mg a 131,75 eur za balenie 90x10 mg nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol EMPA+SOC:

- voči SOC ICUR vo výške 5 633 eur / QALY, pri prahovej hodnote 59 928 eur / QALY,
- voči DAPA+SOC v rámci analýzy minimalizácie nákladov (CMA) vyššie náklady o 95 eur,
- v podskupine pacientov s DM2 voči FIN+SOC dominantný výsledok, pri nižších nákladoch o 1 388 eur a prínose v QALY +0,10.

V predloženej základnej scenárii DR EMPA+SOC nie je nákladovo efektívny v porovnaní s DAPA+SOC. Pri nastavení DR môže byť úhrada za Jardiance maximálne vo výške [redacted] eur za balenie 28x10mg, a [redacted] eur za balenie 90x10mg, čo predstavuje pre obe veľkosti balenia zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni. Zároveň sme v predloženej základnej scenárii identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

#### **Podľa NIHO nastavenia dosahuje EMPA+SOC:**

- ICUR voči SOC vo výške **9 632 eur / QALY**, pri prahovej hodnote 59 928 eur / QALY,
- voči DAPA+SOC v rámci CMA **vyššie náklady o [redacted] eur**,
- v podskupine pacientov s DM2 voči FIN+SOC v rámci CMA **vyššie náklady o [redacted] eur**.

Aby bol liek Jardiance nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada môže byť maximálne vo výške [redacted] eur za balenie 28x10mg, a [redacted] eur za balenie 90x10mg, čo predstavuje pre obe veľkosti balenia zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni.

- Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s miernou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Samotné zdroje neistoty sú v niektorých prípadoch zásadné, avšak výsledný ICUR v porovnaní so SOC je výrazne pod prahovou

hodnotou. Nepovažujeme preto za potrebné žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady.

#### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Jardiance+SOC v tretí rok od rozšírenia IO vo výške ■ mil. eur** (z toho Jardiance ■ mil. eur) a **čistý dopad vo výške ■ mil. eur** v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Odhad je spojený výraznou neistotou, ktorá spočíva čiastočne v odhade veľkosti vhodnej populácie a najmä v odhade vývoja penetrácie lieku Jardiance a zloženia nahrádzanej liečby.

#### **Úprava indikačného obmedzenia**

- Navrhli sme zväziť úpravu indikačného obmedzenia, nakoľko máme za to, že formulácia indikačného obmedzenia predloženého DR je nejasná a neprehľadná. Úprava indikačného obmedzenia bola konzultovaná s DR, ktorý s ňou súhlasil.

#### **Poznámka**

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

## Časový prehľad priebehu hodnotenia

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	31.08.2023
<b>Prvé začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	01.09.2023
<b>Rozhodné začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	6.10.2023 <sup>1</sup>
<b>Zverejnenie projektového protokolu</b>	15.12.2023
<b>Prerušenie konania č. 1</b>	12.01.2024 - 18.01.2024 (11.01.2024 bola zverejnená výzva č. 1, 18.01.2024 DR odpovedal na výzvu)
<b>Prerušenie konania č. 2</b>	14.02.2024 – 26.02.2024 (13.02.2024 bola zverejnená výzva č. 2, 26.02.2024 DR odpovedal na výzvu)
<b>Vydanie odporúčania</b>	03.03.2024
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	130 dní

<sup>1</sup> Dňa 04.10.2023 bola v zmysle ustanovenia podľa § 75 ods. 8 zákona č. 363/2011 Z. z. na kategorizačnom portáli zverejnená Výzva na doplnenie žiadosti. DR požadované doplnil dňa 05.10.2023. Podľa § 75 ods. 8 zákona bol aktualizovaný termín rozhodného začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia.

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

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

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronické zlyhanie obličiek</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: N18.</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jardiance je indikovaný na liečbu dospelých s chronickou chorobou obličiek.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov na liečbu chronickej choroby obličiek s eGFR <math>\geq 20</math> až <math>&lt; 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,33 – 0,75 ml/s) alebo s eGFR <math>\geq 45</math> až <math>&lt; 90</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,75 – 1,5 ml/s) a albuminúriou (uACR <math>\geq 200</math> 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.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: DIA (diabetológ), GER (geriater), INT (internista), KAR (kardiológ), NEF (nefrológ)</li> </ul> <p>MeSH<sup>3</sup>: Renal Insufficiency, Chronic; Kidney Failure, Chronic</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><b>Empagliflozín (EMPA) + štandardná starostlivosť (SOC, z angl. standard of care)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EMPA</b> je kompetitívny inhibítor kotransportéra sodíka a glukózy 2, ktorý by mal znížením intraglomerulárneho tlaku znížovať aj krvný tlak a pomáhať zachovať štruktúru a funkciu obličiek. Odporúčaná dávka je 10 mg jedenkrát denne.</li> <li>• <b>SOC</b> 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.</li> </ul> <p>MeSH: empagliflozin, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin Receptor Antagonists, Adrenergic beta-Antagonists, Diuretics, Anticoagulants,</p>

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

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

	Calcium Channel Blockers, Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors, Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors, Insulin, Metformin, Hypoglycemic Sulfonyleureas, Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists
Komparátor (z angl. Control)	<p><b>U všetkých pacientov:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SOC bez dapagliflozínu (DAPA)</b></li> <li>• <b>SOC+DAPA</b></li> </ul> <p><b>U podskupiny pacientov s diagnózou <i>diabetes mellitus 2. typu</i>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SOC bez DAPA</b></li> <li>• <b>SOC+DAPA</b></li> <li>• <b>SOC+finerenón (FIN)</b></li> </ul> <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 Sulfonyleureas, Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, dapagliflozin, finerenone</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Čas do prvej progresie CKD alebo kardiovaskulárne úmrtia</li> <li>• Ročná zmena eGFR</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <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 porovnanie 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 porovnanie 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	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu <sup>4</sup>

<sup>4</sup> 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.

## 2. Metóda

### 2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

#### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy a odporúčania z UpToDate, organizácie KDIGO, Solen a NHS.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>5</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).

#### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE); a ďalšie zdroje.

#### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií UK diabetes a Kidney Care UK (z hodnotenia NICE); SPC a ďalšie zdroje.

#### Vysvetlenia k 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.

<sup>5</sup> National Institute for Health and Care Excellence

*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 klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

### 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 2.10.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 13.12.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (JB) a kontrolované ďalšími troma (VV, MP, KK).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia NICE.

### 2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 15.12.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (18.12.2023) oslovení relevantní klinickí odborníci. Kontaktovali sme hlavných klinických odborníkov MZ na kardiológiu, nefrológiu, diabetológiu a geriatriciu. Do hodnotenia sa zapojil jeden z krajských odborníkov.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 18.12.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 1 organizáciu, a to Asociáciu na ochranu práv pacienta. Do hodnotenia sa nezapojila. Z toho dôvodu sme použili vstup pacientskych organizácií UK diabetes a Kidney Care UK, ktoré poskytli svoje vstupy anglickej HTA agentúre NICE.

### Vysvetlenie ku používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejnú a neverejnú informáciu o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôsobiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení

hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

*Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?*

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.



### 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

#### 3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

##### Ochorenie

Chronické ochorenie obličiek (CKD, z angl. chronic kidney disease) je heterogénna skupina porúch charakterizovaných zmenami v štruktúre a funkcii obličiek, ktorých eventuálnym dôsledkom býva zlyhanie obličiek, kedy už nedokážu účinne filtrovať krv. Týmto ochorením trpí 10-16 % ľudí zo svetovej populácie [1,2,3]. Medzinárodná pracovná skupina na liečbu ochorenia obličiek (KDIGO; z angl. Kidney Disease Improving Global Outcomes) [4] definujú CKD ako abnormality štruktúry alebo funkcie obličiek, ktoré majú dôsledky na zdravotný stav. Medzi tieto parametre patria markery poškodenia obličiek (napr. albuminúria, abnormality v močovom sedimente) a znížená glomerulárna filtrácia (GFR, z angl. Glomerular filtration rate) (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Parametre CKD podľa KDIGO

	Parametre
Markery poškodenia obličiek (jeden alebo viac)	Albuminúria (AER $\geq$ 30 mg/24 hodín; ACR $\geq$ 30 mg/g [ $\geq$ 3 mg/mmol])
	Abnormality v močovom sedimente
	Abnormality v koncentrácii elektrolytov v krvi alebo iné abnormality v dôsledku poruchy funkcie obličkových tubulov
	Abnormality zistené histologicky
	Štrukturálne abnormality zistené zobrazovacími metódami
	Obličková transplantácia v minulosti
Znížená glomerulárna filtrácia	GFR < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (GFR kategória G3a-G5)

AER = miera exkrécie albumínu, z angl. albumin excretion rate; uACR = pomer albumínu a kreatinínu v moči, z angl. albumin/creatinine ratio; GFR = glomerulárna filtrácia

Zdroj: [4]

## Rizikové faktory ochorenia

Najčastejšou príčinou chronického ochorenia obličiek sú hypertenzia a *diabetes*. Hypertenzia je vo všeobecnosti diagnostikovaná medzi 25. a 45. rokom života, ale dysfunkcia obličiek by sa nemala vyvinúť, pokiaľ pacient netrpí najmenej 10 rokov nekontrolovanou hypertenziou (čo znamená, že buď neužíva liečbu na úpravu hypertenzie, alebo je liečba neúčinná). *Diabetes mellitus* 2. typu (DM2) spolu so srdcovým zlyhávaním a CKD zaraďujeme medzi kardio-renálno-metabolické ochorenia (KRM), ktoré sú progresívne, často spolu koexistujú a navzájom sa umocňujú, pričom prítomnosť jedného ochorenia zvyšuje riziko rozvoja druhého KRM ochorenia. Ďalším rizikovým faktorom ochorenia je obezita. Populácia ľudí s nadváhou (index telesnej hmotnosti (BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) vo veku 20 rokov má trojnásobne vyššie riziko vzniku CKD oproti populácii s BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>. Obezita (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) u mužov a morbidná obezita (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) u žien kedykoľvek počas života je spojená s troj- až štvornásobným zvýšením rizika CKD. Ochorenie je tiež ovplyvnené genetickými faktormi a je zaznamenaný zvýšený výskyt u pacientov, ktorých rodinní príslušníci mali CKD. Medzi rizikové faktory ochorenia patrí aj vyšší vek – schopnosť obličiek plniť svoju funkciu klesá s vekom u mužov aj u žien a je spojená s vyšším rizikom vzniku CKD. Ďalšie faktory zohrávajúce úlohu pri rozvoji CKD patria fajčenie, srdcové ochorenie, nízka hmotnosť pri narodení, sociálno-ekonomický status, alkohol, drogy, nadmerné užívanie analgetík a expozícia ťažkým kovom [3,5,6].

## Závažnosť a symptómy

CKD je vo svojich skorých štádiách zvyčajne asymptomatické [1]. V tomto štádiu sa ochorenie u pacientov zistí náhodne, a to napr. zvýšenými hladinami kreatinínu v sére, zníženou odhadovanou mierou glomerulárnej filtrácie (eGFR, z angl. estimated glomerular filtration rate) alebo abnormálnymi výsledkami analýzy moču. Symptómy sa objavujú v neskorších štádiách a často sú nešpecifické. Nemusia sa prejavovať, kým nedôjde k nezvratnému poškodeniu obličiek. V závislosti od závažnosti ochorenia sú prejavy CKD nasledovné: nevoľnosť, zvracanie, strata chuti do jedla, únava, slabosť, spánkové problémy, zvýšené alebo znížené močenie, mentálne poruchy, svalové kŕče, opuch chodidiel a členkov, suchá pokožka, hypertenzia, dýchavičnosť, bolesť v hrudníku, depresia a znížená kvalita života. Nedostatočná filtrácia krvi vedie k anémii, zníženému počtu červených krviniek, zvýšenému riziku infekčnej nákazy, zníženým hladinám vápnika spojeným so zníženou hustotou kostí, zvýšeným hladinám draslíka a fosforu. Vo vysokých štádiách ochorenia môže CKD viesť k encefalopatii a epilepsii [6,7,8]. Podľa KDIGO je progresia ochorenia definovaná na základe 1 a viac z nasledujúcich podmienok:

- Pokles v kategórii GFR (viac viď Tabuľka 3), definovaný ako pokles o 25 % alebo viac oproti východiskovej hodnote.
- Rápidna progresia je definovaná ako trvalý pokles eGFR o viac ako 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok.
- Spoľahlivosť hodnotenia progresie ochorenia sa zvyšuje úmerne s počtom meraní sérového kreatinínu a trvaním sledovania.

Počas CKD môže dôjsť k akútnemu poškodeniu obličiek (AKI, z angl. acute kidney injury), ktoré môže zrýchliť progresiu ochorenia. Konečným štádiom ochorenia je zlyhanie obličiek, označované ako ESKD (z angl. end-stage kidney disease). Pod týmto pojmom sa chápe chronické zlyhanie obličiek a lieči sa dialýzou alebo transplantáciou obličiek [1]. Keď pacient dosiahne štádium hroziaceho ESKD (kategória G5), začnú sa objavovať príznaky a symptómy súvisiace s urémiou (hromadenie dusíkatých látok v krvi spôsobené nedostatočnou funkciou obličiek), ako je podvýživa, anorexia, nevoľnosť, vracanie, únava, sexuálna dysfunkcia, dysfunkcia krvných doštičiek, perikarditída a neuropatia [9].

Podľa KDIGO [4] by sa mala závažnosť CKD klasifikovať na základe príčiny vzniku, kategórie GFR a kategórie albuminúrie (tzv. CGA systém, z angl. cause-GFR-albuminuria). Príčina sa priraduje na základe prítomnosti/nepítomnosti systémového ochorenia a lokalizácie pozorovaných/predpokladaných patologicko-anatomických nálezov v obličkách. Kategórie GFR a albuminúrie sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 3, Tabuľka 4). Tieto kategórie sa využívajú na rozdelenie pacientov do rizikových kategórií na predpovedanie prognózy CKD, viď tabuľka nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 3: Kategórie GFR podľa KDIGO

GFR kategória	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Popis
G1	≥ 90	normálna až vysoká miera filtrácie
G2	60-89	mierne znížená miera filtrácie*
G3a	45-59	mierne až stredne znížená miera filtrácie
G3b	30-44	stredne až výrazne znížená miera filtrácie
G4	15-29	výrazne znížená miera filtrácie
G5	< 15	zlyhanie obličiek

\*v porovnaní s úrovňou mladých dospelých

V prípade absencie poškodenia obličiek kategórie G1 a G2 nespĺňajú kritériá CKD

Zdroj: [4]

Tabuľka 4: Kategórie albuminúrie podľa KDIGO

Kategória	AER* (mg/24 hod)	ACR		Popis
		mg/mmol	mg/g	
A1	< 30	< 3	< 30	Normálna až mierne zvýšená miera vylučovania albumínu
A2	30-300	3-30	30-300	Stredne zvýšená miera vylučovania albumínu*
A3	> 300	> 30	> 300	Výrazne zvýšená miera vylučovania albumínu**

\*v porovnaní s úrovňou mladých dospelých

\*\*vrátane nefrotického syndrómu (vylučovanie albumínu zvyčajne > 2200 mg/24 hodín [ACR > 2220 mg/g; > 220 mg/mmol]).

Zdroj: [4]

Tabuľka 5: Prognóza CKD na základe kategórií GFR a albuminúrie podľa KDIGO

				Kategórie albuminúrie		
				A1	A2	A3
				normálny až mierne zvýšený	stredne zvýšený	výrazne zvýšený
				< 3 mg/mmol < 30 mg/g	3-30 mg/mmol 30-300 mg/g	> 30 mg/mmol > 300 mg/g
Kategórie GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	normálna až vysoká	≥ 90	nízke riziko CKD	mierne zvýšené riziko CKD	vysoké riziko CKD
	G2	mierne znížená	60-89	nízke riziko CKD	mierne zvýšené riziko CKD	vysoké riziko CKD
	G3a	mierne až stredne znížená	45-59	mierne zvýšené riziko CKD	vysoké riziko CKD	veľmi vysoké riziko CKD
	G3b	stredne až výrazne znížená	30-44	vysoké riziko CKD	veľmi vysoké riziko CKD	veľmi vysoké riziko CKD
	G4	výrazne znížená	15-29	veľmi vysoké riziko CKD	veľmi vysoké riziko CKD	veľmi vysoké riziko CKD
	G5	zlyhanie obličiek	< 15	veľmi vysoké riziko CKD	veľmi vysoké riziko CKD	veľmi vysoké riziko CKD

Zdroj: [4]

## 3.2. Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025)

### Diagnostika ochorenia

Medzinárodné postupy odporúčajú tieto metódy na stanovenie CKD dve metódy:

- Krvný test na stanovenie eGFR, na ktorý sa využíva hodnota sérového kreatinínu;
- Močový test na stanovenie proteinúrie (príp. mikroalbuminúrie), ktorý vie zaznamenať prítomnosť CKD ešte pred zmenami glomerulárnej filtrácie.

Okrem toho medzinárodné postupy uvádzajú, že pokiaľ je dostupný laboratórny test na stanovenie cystatínu C, mal by byť u dospelých pacientov s CKD využitý pomer kreatinín/cystatín C na stanovenie kategórie GFR [10].

NHS uvádzajú okrem krvných a močových testov iné diagnostické postupy, ktoré sa v niektorých prípadoch používajú na posúdenie úrovne poškodenia obličiek:

- Zobrazovacie metódy (ultrazvuk, magnetická rezonancia, počítačová tomografia), na sledovanie štrukturálnych zmien obličiek;
- Biopsia, kedy sa odoberie malá vzorka z obličkového tkaniva a sleduje sa mikroskopicky [11].

### Liečba pacienta

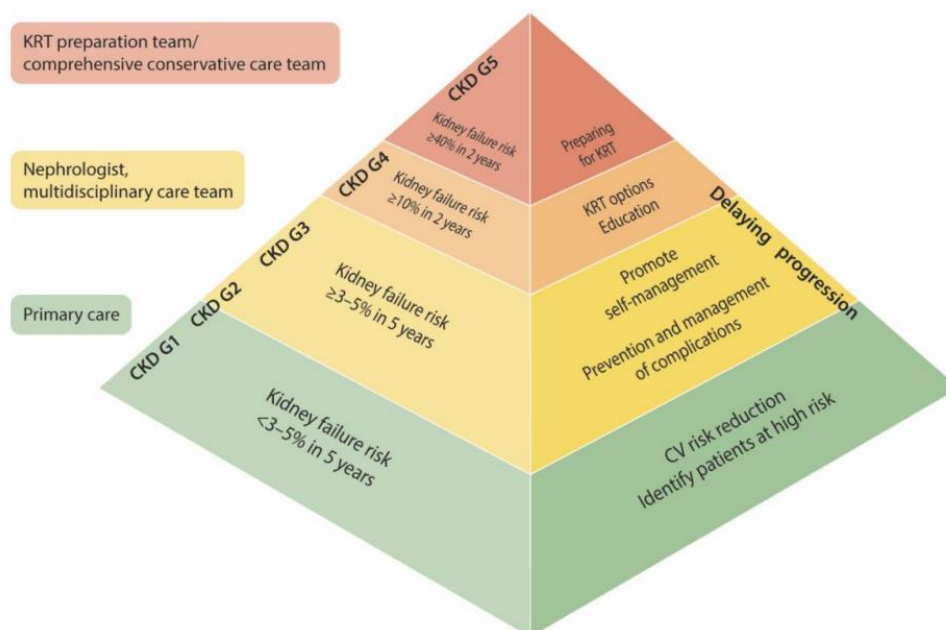
Vo všeobecnosti sa manažment liečby CKD zameriava na nasledujúce:

- eliminácia faktorov, ktoré sú rizikové pre progresiu CKD a zlyhanie obličiek,
- prevencia alebo spomalenie progresie ochorenia obličiek,
- liečba komplikácií zlyhania obličiek,
- úprava dávok lieku, ak je to vhodné, na základe kategórie eGFR,
- identifikácia a príprava pacienta, u ktorého bude potrebná transplantácia obličky [9].

KDIGO v drafte postupov pri manažmente CKD z roku 2023 [10] vytvoril model starostlivosti na základe závažnosti CKD (viď Obrázok 1), pričom rozdelil pacientov do starostlivosti na základe kategórie GFR nasledovne:

- Pacienti v kategórii G1 a časť pacientov G2 majú riziko ESKD rovné, prípadne menšie než 3-5 % do 5 rokov. U týchto pacientov by sa malo znižovať riziko kardiovaskulárnych komplikácií a identifikujú sa pacienti s vysokým rizikom CKD. Pacienti by mali byť liečení základnou starostlivosťou.
- Časť pacientov v kategórii G2 a pacienti v kategórii G3 majú riziko ESKD rovné, prípadne väčšie než 3-5 % do 5 rokov. U týchto pacientov by mala prebiehať prevencia a manažment prípadných komplikácií CKD. Pacienti by mali navštevovať nefrológa a multidisciplinárny tím odborníkov a cieľom liečby by malo byť oddialenie progresie ochorenia.
- Pacienti v kategórii G4 majú riziko ESKD rovné, prípadne väčšie než 10 % do 2 rokov. U týchto pacientov by sa mala zvažovať transplantácia obličiek.
- Pacienti v kategórii G5 majú riziko ESKD rovné, prípadne väčšie než 40 % do 2 rokov. Títo pacienti by sa mali pripravovať na transplantáciu obličiek pod tímom odborníkov.

Obrázok 1: Model starostlivosti podľa závažnosti CKD podľa KDIGO



Zdroj: [4]

Hlavnými vlastnosťami modelov starostlivosti o pacientov s CKD sú :

- Multidisciplinárny tím odborníkov pozostáva z nefrológa, endokrinológa, chirurga, psychológa, zdravotnej sestry, farmakológa, nutričného odborníka a sociálneho pracovníka.
- Používané intervencie sa zameriavajú na manažment krvného tlaku, diabetu (DM), kardiovaskulárnych komplikácií, anémie, kostného poškodenia, poškodenia obličiek, spôsob dialýzy, transplantáciu obličiek, okrem toho na výživové poradenstvo, synchronizáciu užívania rôznych liekov a očkovanie.
- Ukazovateľmi liečby sú oddialenie progresie CKD, zlepšenie krvného tlaku, zlepšenie predpisovania inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEi, z angl. angiotensin-converting enzyme inhibitor) alebo blokátorov angiotenzínových receptorov (ARB, z angl. angiotensin II receptor blocker) [10].

Podľa KDIGO v predbežnej verzii postupov pri manažmente CKD z roku 2023 [10] by základom liečby CKD mala byť zmena životného štýlu so zameraním sa na zdravú stravu, fyzickú aktivitu, prípadné ukončenie fajčenia, úprava hmotnosti, príjem proteínov a sodíka. Okrem toho liečba zahŕňa:

- Lieky na úpravu krvného tlaku: dospelí pacienti s vysokým krvným tlakom a CKD by mali byť liečení tak, aby ich systolický krvný tlak dosiahol hodnotu pod 120 mm Hg s cieľom redukcie rizika kardiovaskulárnych komplikácií. Lieky by mali byť individualizované s prihliadnutím na vek pacienta, prítomnosť iných kardiovaskulárnych ochorení a iných komorbidít, riziko progresie CKD, prítomnosť/neprítomnosť retinopatie (pacienti s DM) a tolerancia liečby, podľa KDIGO odporúčaní pre úpravu krvného tlaku [12].
- Inhibítory renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAASi): liečba prostredníctvom ACEi alebo ARB, u pacientov:
  - s vysokým krvným tlakom, CKD a výrazne zvýšenou albuminúriou (G1–G4, A3) bez DM
  - s vysokým krvným tlakom, CKD a mierne zvýšenou albuminúriou (G1–G4, A2) bez DM
  - s vysokým krvným tlakom, CKD a stredne až závažne zvýšenou albuminúriou (G1–G4, A2 a A3) s DM

U ľudí s CKD a s/bez DM sa odporúča vyhýbanie sa akejkoľvek kombinácii liečiv zo skupín ACEi, ARB a priamym inhibítorom renínu navzájom.

- Inhibítory sodík-glukózového kotransportéra (SGLT2i; z angl. sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors):
  - u pacientov s DM2, CKD a  $eGFR \geq 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . Po začatí liečby SGLT2i sa neodporúča jej ukončenie po poklese  $eGFR$  pod  $20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , s výnimkou netolerancie liečby alebo transplantácie obličiek.
  - u pacientov nad 18 rokov s CKD a srdcovým zlyhaním alebo  $eGFR \geq 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  s  $ACR \geq 200 \text{ mg/g}$ .

Podľa KDIGO postupov pre manažmente DM2 [13] sú SGLT2i spolu s metformínom a ďalšou vhodnou dodatočnou terapiou odporúčané ako prvá medikamentózna voľba pre pacientov s nedostatočnou glykemickou kontrolou.

- Metformin: odporúčaný pre pacientov s DM2, CKD a  $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  [13].
- Antagonisti mineralokortikoidového receptoru (MRAs): u pacientov s DM2,  $eGFR > 25 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , koncentráciou draslíka v sére v norme a albuminúriou ( $> 30 \text{ mg/g}$  [ $> 3 \text{ mg/mmol}$ ]) napriek maximálnej tolerovanej dávke RAASi, sa navrhuje využitie MRAs, ktoré majú dokázaný pozitívny účinok na obličky a kardiovaskulárny systém
- Agonisti receptora glukagónu-podobného peptidu 1 (GLP-1 RA): GLP-1 RA sa odporúčajú u dospelých pacientov s DM2 a CKD, ktorí nedosiahli zlepšenie DM2 účinkom metformínu a SGLT2 inhibítormi, alebo ktorí túto liečbu nemôžu užívať.
- Dialýza je odporúčaná na základe stavu pacienta. Často ju podstupujú pacienti s GFR medzi  $5\text{--}10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . Odporúčaná je, ak je prítomná jedna a viac z nasledovných situácií:
  - Symptómy, ktoré možno pripísať zlyhaniu obličiek (napr. neurologické symptómy, ktoré možno pripísať urémii, perikarditíde, anorexii, atď.);
  - Neschopnosť kontrolovať stav intravaskulárneho objemu alebo krvný tlak;
  - Progresívne zhoršovanie nutričného stavu pacienta, nereagovanie na úpravu diéty; alebo kognitívne poruchy.
- Príprava na transplantáciu obličiek a/alebo dialýzu u dospelých pacientov je odporúčaná, keď GFR klesne  $< 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  a riziko transplantácie obličiek je  $> 40 \%$  počas nasledujúcich 2 rokov.

### 3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025)

#### 3.3.1. Diagnostika ochorenia

Nakoľko je CKD je vo svojich skorých štádiách zvyčajne asymptomatické, ochorenie sa u pacientov často zistí náhodne, prípadne je diagnostikované v pokročilom štádiu [1,14]. V slovenskej praxi sa na diagnostiku využívajú prevažne rovnaké metódy ako na medzinárodnej úrovni [14].

#### 3.3.2. Liečba pacienta

Na Slovensku nie je vytvorený štandardný diagnosticko-terapeutický postup pre predmetné ochorenie, preto predpokladáme, že sa používajú postupy KDIGO.

Podľa odporúčaných postupov pre liečbu DM2 z roku 2023 patria GLP-1 RA a SGLT2i medzi prvolíniové terapie DM2 a sú veľmi odporúčané u pacientov s už prítomným CKD, srdcovým zlyhávaním a aterosklerózou podmienených kardiovaskulárnymi ochoreniami. Pokiaľ nie je možné užívať SGLT2i a GLP-1 RA, tak sú odporúčané inhibítory dipeptidyl peptidázy-4 (DPP4i; z angl. DiPeptidyl Peptidase 4 Inhibitors), konkrétne sitagliptín a linagliptín, ďalej deriváty sulfonylurey a inzulín [15].

#### 3.3.3. Cesta pacienta

Klinický odborník sa vyjadril, že v súčasnosti je v ambulancii diabetológa ochorenie diagnostikované na základe eGFR a pomeru albumínu a kreatinínu v moči (uACR) hodnôt pri pravidelných kontrolách. Na liečbu ochorenia sa v súčasnej klinickej praxi sa využívajú ACEi, ARB, dapagliflozín a finerenón. Odborník uvádza, že ak pacient progreduje, tak manažment liečby je vykonávaný v spolupráci s nefrológom a pacient je následne zaradený do dialyzačného programu.

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

Empagliflozín (EMPA) je kompetitívny inhibítor kotransportéra sodíka a glukózy 2 (SGLT2). SGLT2 je exprimovaný najmä v obličkách a zodpovedá za reabsorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu späť do krvného obehu. Jeho inhibícia by mala viesť k rozsiahlemu vylučovaniu glukózy do moču, zvyšovať vylučovanie sodíka (a teda ovplyvniť osmotickú diurézu a zníženie intravaskulárneho objemu). To by malo viesť k zníženiu intraglomerulárneho tlaku, ovplyvniť krvný tlak a iné kardiovaskulárne procesy a v konečnom dôsledku pomáhať zachovať štruktúru a funkciu obličiek [16].

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu lieku Jardiance (liečivo EMPA) v 2 baleniach:

- 10 mg filmom obalené tablety, v balení 90 tabliet
- 10 mg filmom obalené tablety, v balení 28 tabliet [5].

Odporúčaná dávka je 10 mg EMPA jedenkrát denne. Ak sa EMPA používa v kombinácii so sulfonylmočovinou alebo s inzulínom, na zníženie rizika hypoglykémie sa môže zväziť nižšia dávka sulfonylmočoviny alebo inzulínu [16].

DR predpokladá podávanie EMPA spolu so štandardnou terapiou na základe simultánneho podávania v štádiu EMPA-KIDNEY (viac v podkapitole 4.2.2). Štandardná terapia v slovenskej praxi sa na základe prieskumu skladá z ACEi, ARB, betablokátorov, diuretík, blokátorov vápnikového kanála, statínov, antiagregancií, SGLT2i, inzulínu, metformínu, sulfonylureí, DPP-4 inhibítorov a GLP-1 agonistov [17].

### 3.5. Indikácia podľa SPC (A0020)

Jardiance bol registrovaný v EMA v 05/2014 [18]. Jeho použitie pre dospelých pacientov s chronickou chorobou obličiek odporučil v 06/2023 Výbor EMA pre lieky na humánne použitie (CHMP, z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use) [19].

Jardiance nemá orphan dezináciu v žiadnej indikácii.

Aktuálne znenie indikácie v EMA:

1. na liečbu dospelých s nedostatočne kontrolovaným DM2 ako doplnok k diéte a pohybovej aktivite



- ako monoterapia, ak sa metformín považuje z dôvodu neznášanlivosti za nevhodný
- ako prídavná liečba k iným liekom na liečbu DM2;
- 2. na liečbu dospelých so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním;
- 3. liečbu dospelých s chronickou chorobou obličiek.

### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku je už v súčasnosti liek Jardiance hrađený v 3 indikáciách:

1. u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou (Glykovaný hemoglobín (HbA1c)  $\geq 7\%$  podľa štandardu sledovania kompenzácie a komplikácií DM (DCCT; z angl. Diabetes Control and Complications Trial):
  - v kombinácii s metformínom (t.j. dvojkombinačná liečba) alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylureou (t.j. trojkombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu alebo metformínu a sulfonylmočoviny,
  - v kombinácii s inzulínom (t.j. dvojkombinačná liečba) alebo v kombinácii s inzulínom a metformínom (t.j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu alebo inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie,
  - pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu v monoterapii alebo v kombinácii so sulfonylureou (t.j. dvojkombinačná liečba) u pacientov nedostatočne glykemickou kompenzáciou.
2. u dospelých pacientov so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním pri splnení nasledujúcich kritérií:
  - ejekčná frakcia ľavej komory  $\leq 40\%$  a zároveň
  - napriek liečbe pretrváva symptomatické srdcové zlyhávanie funkčnej triedy II až IV podľa NYHA (z angl. New York Heart Association).
3. u dospelých pacientov so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním funkčnej triedy II až IV podľa NYHA a s ejekčnou frakciou ľavej komory  $> 40\%$ , (srdcové zlyhávanie so stredne zníženou funkciou ĽK a zachovanou funkciou ĽK diagnostikované podľa platných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti).

Pre liek Jardiance (liečivo EMPA) bola dohodnutá zmluva o podmienkach úhrady lieku, [REDACTED]

[REDACTED]

### 3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 12/2023 vydal pozitívne odporúčanie pre štandardné hradenie lieku Jardiance v predmetnej indikácii, pričom podmienky úhrady upravil nasledovne:  
*Empagliflozín sa odporúča ako možnosť liečby chronických obličiek ochorenie (CKD) u dospelých, len ak:*
  - ide o doplnok k štandardnej starostlivosti vrátane tej najvyššej tolerovanej povolenej dávky ACEi alebo ARB, pokiaľ nie sú kontraindikované a
  - pacienti majú odhadovanú rýchlosť glomerulárnej filtrácie:
    - od 20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> vrátane až do 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> alebo:
    - od 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> vrátane až do 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> a buď:
      - pomer albumín/kreatinín v moči 22,6 mg/mmol alebo viac, alebo
      - DM2.

V nami hodnotenej indikácii je oproti NICE populácia podmienená absenciou geneticky podmienenej polycystickej choroby obličiek alebo DM 1. typu. Zároveň v NICE pacienti s eGFR od 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> vrátane až do 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> môžu užívať EMPA, ak majú pomer albumín/kreatinín v moči  $\geq 22,6$  mg/mmol, alebo DM2. V našej indikácii nie je užívanie EMPA podmienené prítomnosťou DM2.

- SÚKL aktuálne hodnotí liek Jardiance, konanie prebieha od 27.9.2023 [20]. V SÚKL DR žiada o nasledujúce podmienky úhrady: „Empagliflozín je hrazen u dospelých pacientů s chronickým onemocněním ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) v rozmezí 0,75 až < 1,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (45 až < 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) a

*poměrem albumin/kreatinin v moči  $\geq 22,6$  mg/mmol ( $\geq 200$  mg/g), nebo protein/kreatinin v moči  $\geq 33,9$  mg/mmol ( $\geq 300$  mg/g), a dále u pacientů s eGFR v rozmezí  $\geq 0,33$  až  $< 0,75$  ml/s/1,73 m<sup>2</sup> ( $\geq 20$  až  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bez ohledu na stupeň albuminurie, kteří jsou zároveň léčeni stabilní dávkou inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) nebo u kterých je terapie těmito přípravky kontraindikována či ji nelze použít (např. při intoleranci, pro riziko interakcí apod.).“*

V nami hodnotenej indikácii je oproti SÚKL populácia podmienená absenciou geneticky podmienenej polycystickej choroby obličiek alebo DM 1. typu. Zároveň DR v žiadosti SÚKL uvádza, že pacienti s eGFR v rozmedzí 0,75 až  $< 1,5$  ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (45 až  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) majú mať pomer albumín/kreatinín v moči  $\geq 22,6$  mg/mmol ( $\geq 200$  mg/g), alebo proteín/kreatinín v moči  $\geq 33,9$  mg/mmol ( $\geq 300$  mg/g), pričom v nami hodnotenej indikácii je táto populácia podmienená len pomerom albumín/kreatinín v moči  $\geq 22,6$  mg/mmol ( $\geq 200$  mg/g).

### 3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu pre túto indikáciu za balenie lieku 28x10 mg vo výške 40,99 eur a úhradu za balenie lieku 90x10 mg vo výške 131,75 eur. Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

*„Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov na liečbu chronickej choroby obličiek s eGFR  $\geq 20$  až  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,33 – 0,75 ml/s) alebo s eGFR  $\geq 45$  až  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,75 – 1,5 ml/s) a albuminúriou (uACR  $\geq 200$  mg/g) okrem geneticky podmienenej polycystickej choroby obličiek alebo diabetes mellitus 1. typu, liečených primeranou dávkou RAAS inhibítora alebo pri kontraindikácii alebo intolerancii liečby RAAS inhibítormi.“*

Preskripčné obmedzenie: DIA, GER, INT, KAR, NEF.

Žiadané indikačné obmedzenie je v súlade s registráciou EMA. Je oproti nemu užšie, nakoľko špecifikuje hodnoty eGFR, albuminúrie a ochorenia, pre ktoré je liečba kontraindikovaná.

NIHO navrhuje zväziť úpravu formulácie indikačného obmedzenia, nakoľko máme za to, že formulácia indikačného obmedzenia predloženého DR je nejasná a neprehľadná. Úprava indikačného obmedzenia bola konzultovaná s DR, ktorý s ňou súhlasil.

#### Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO:

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov na liečbu chronickej choroby obličiek s

- eGFR  $\geq 20$  až  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,33 – 0,75 ml/s) alebo s
- eGFR  $\geq 45$  až  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,75 – 1,5 ml/s) a zároveň albuminúriou (uACR  $\geq 200$  mg/g),

ak sú zároveň liečení primeranou dávkou RAAS inhibítora, alebo majú kontraindikovanú liečbu RAAS inhibítormi, či liečbu RAAS inhibítormi netolerujú.

Liečba nie je hradená pre pacientov s geneticky podmienenou polycystickou chorobou obličiek alebo s *diabetes mellitus 1. typu*.

Preskripčné obmedzenie: DIA, GER, INT, KAR, NEF.

### 3.9. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO pokladá za relevantné komparátory:

- V celej populácii pacientov:
  - štandardnú starostlivosť (SOC, z angl. standard of care) bez dapagliflozínu (DAPA),
  - SOC+DAPA
- V podskupine pacientov s DM2:
  - SOC bez DAPA,
  - SOC+DAPA
  - SOC+finerenón (FIN).

DR za relevantné komparátory považuje:

- V celej populácii:



- SOC (zahŕňajúca DAPA) a
- SOC+DAPA.
- V podskupine pacientov s DM2:
  - SOC (zahŕňajúca DAPA),
  - SOC+DAPA a
  - SOC+FIN.

Rozdiel medzi DR a nami zvolenými komparátormi pochádza najmä v zložení SOC v celej populácii. Na základe prieskumu nižšie (Tabuľka 6) máme za to, že napriek tomu, že DAPA (a iné SGLT-2 inhibítory) je v slovenskej praxi využívaný ako súčasť SOC, nie je možné ho použiť ako súčasť SOC v ramene s hodnotenou intervenciou, pretože by takto mohli byť použité dva SGLT2 inhibítory súčasne, čo nie je v súlade s odporúčaniami a s klinickou praxou.

### SOC (štandardná starostlivosť, z angl. standard of care)

DR pri identifikácii zloženia SOC v slovenskej praxi vychádzal z kvalitatívneho prieskumu Vantage z roku 2023, ktorého súčasťou boli výpovede takmer 70 nefrológov a internistov [5]. DR za SOC považuje najmä liečivá zamerané na spomalenie progresie CKD a konkrétne antihypertenzívnu, hypolipidemickú a antidiabetickú terapiu. Medzi tieto lieky zaradujeme ACEi, ARB, betablokátoary, diuretiká, blokátory vápnikového kanála, statíny, antiagreganciá, SGLT2i, inzulín, metformín, sulfonylureá, DPP-4 inhibítory a GLP-1 agonisty. DR predpokladá, že liek Jardiance nebude liečivá priamo nahrádzať, ale pôjde o prídavnú liečbu k existujúcej SOC. V nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 6) je uvedené zloženie SOC podľa DR a podiel pacientov na jednotlivých liečbach počas 1. a nasledujúcich rokov liečby.

Tabuľka 6: Zloženie SOC podľa DR

Liečba	1. línia liečby*		Ďalšie línie liečby*	
	CKD	CKD+DM2	CKD	CKD+DM2
ACEi	51,50 %	51,50 %	60,75 %	60,75 %
ARB	40,08 %	35,96 %	58,87 %	54,70 %
Betablokátoary	75,95 %	78,63 %	77,13 %	73,95 %
Diuretiká	75,88 %	76,68 %	75,88 %	80,12 %
Blokátor vápnikového kanála	51,55 %	52,23 %	45,28 %	56,25 %
Statíny	53,81 %	62,29 %	64,41 %	65,44 %
Antiagreganciá	54,96 %	53,73 %	58,18 %	56,34 %
SGLT2 inhibítory	14,95 %	28,12 %	18,34 %	26,34 %
Inzulín	17,33 %	20,00 %	23,43 %	24,67 %
Metformín	54,29 %	60,05 %	46,67 %	62,91 %
Sulfonylurea	25,33 %	41,33 %	20,00 %	36,67 %
DPP-4 inhibítory	20,00 %	20,00 %	15,33 %	20,00 %
GLP-1 agonisty	7,65 %	8,67 %	11,15 %	12,71 %

\*Percentá určujú podiel špecialistov, ktorí používajú uvedené liečby v prvej/ďalších líniách

Zdroj: [5]

#### RAAS inhibítory

- ACEi: inhibujú tvorbu angiotenzínu 2, čo vedie k zníženiu krvného tlaku [21]. Využívajú sa liečbu hypertenzie, čím ovplyvňujú aj chronické ochorenie obličiek. Medzi kategorizované, najčastejšie používané ACEi patria liečivá kaptopril, lizinopril, perindopril, ramipril, trandolapril a chinapril [22].
- ARB: blokujú aktivitu angiotenzínu 2, čo vedie k zníženiu krvného tlaku [23]. Využívajú sa liečbu hypertenzie, čím ovplyvňujú aj chronické ochorenie obličiek. Medzi kategorizované ARB patria liečivá losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan a telmisartan [22].

#### Betablokátoary

Betablokátoary upravujú hypertenziu ovplyvňovaním aktivity adrenalínu [24]. Medzi kategorizované, najčastejšie používané betablokátoary patria liečivá nebivolol, bisoprolol, metoprolol, atenolol, karvedilol a betaxolol [22].

### Diuretiká

Diuretiká napomáhajú vylučovať soli a vodu z organizmu, znižujú množstvo tekutiny v cievach a tým znižujú krvný tlak [25]. Medzi kategorizované, najčastejšie používané diuretiká patria liečivá eplerenón, furosemid, indapamid, chlórtafidón a diuretiká šetriace draslík, spironolaktón a hydrochlorotiazid [22].

### Blokátory vápnikového kanála

Blokátory vápnikového kanála bránia aktivite vápnika, čím sa uvoľňujú steny a znižuje sa krvný tlak [26]. Medzi kategorizované, najčastejšie používané blokátory vápnikového kanála patria liečivá amlodipín, felodipín, verapamil, nitrendipín a lacidipín [22].

### Statíny

Statíny znižujú riziko kardiovaskulárnych ochorení [27]. Medzi kategorizované, najčastejšie používané statíny patria liečivá atorvastatín, simvastatín a rosuvastatín [22].

### Antiagreganciá

Antiagreganciá ovplyvňujú zrážanlivosť krvi tým, že ovplyvňujú funkciu trombocytov [28]. Medzi kategorizované, najčastejšie používané antiagreganciá patria liečivá klopidogrel a kyselina acetylsalicylová [22].

### Inzulín a metformín

Inzulín a metformín sa využívajú pri manažmente DM2, ktorá je dôležitým rizikovým faktorom CKD. Inzulín reguluje metabolizmus glukózy. Metformín znižuje hladiny glukózy ovplyvňovaním aktivity inzulínu [29,30].

### Sulfonylurea

Sulfonylurea sa využívajú pri manažmente DM2. Mechanizmom ich účinku je stimulácia pankreasu k produkcii inzulínu [31]. Medzi kategorizované, najčastejšie používané sulfonylurea patria gliklazid, glimepirid a glihidón [22].

### DPP-4 inhibítory

DPP-4 inhibítory blokujú aktivitu DPP-4, ktorá má na starosti rozklad inkretínu. Inkretíny napomáhajú organizmu produkovať inzulín. Využívajú sa pri manažmente DM2 [32]. Medzi kategorizované, najčastejšie používané DPP-4 inhibítory patria sitagliptín a linagliptín [22].

### GLP-1 agonisty

GLP-1 agonisty podporujú aktivitu hormónu GLP-1, ktorý ovplyvňuje produkciu inzulínu, blokuje sekréciu glukagónu a spomaľuje trávenie. Využívajú sa pri manažmente DM2 [33]. Medzi kategorizované, najčastejšie používané GLP-1 agonisty patria liraglutid, dulaglutid a semaglutid [22].

### Dapagliflozín

Dapagliflozín patrí medzi SGLT2 inhibítory. Tieto inhibítory znižujú hladiny glukózy ovplyvňovaním funkcie obličiek [34]. Odporúčaná dávka je 10 mg jedenkrát denne [35]. DAPA je indikovaný u pacientov s eGFR  $\geq 25$  až  $\leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a albuminúriou (UACR  $\geq 200$  a  $\leq 5\,000$  mg/g) [36], preto je na základe indikačného obmedzenia (IO) vhodným komparátorom len pre časť pacientov, viac je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7 Rozmedzia eGFR a uACR, pri ktorých je dapagliflozín považovaný za komparátor

Intervencia/ komparátor	Hladiny eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) podľa IO	Hladiny uACR (mg/g) podľa IO	Rozmedzia eGFR a uACR u pacientov, pri ktorých je DAPA považovaný za komparátor	Rozmedzia eGFR a uACR u pacientov, pri ktorých nie je DAPA považovaný za komparátor
EMPA	20-45	bez obmedzenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a zároveň uACR 200-5000 mg/g</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR 20-25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a pri akomkoľvek uACR</li> <li>eGFR 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a zároveň uACR &lt; 200 mg/g a &gt; 5000 mg/g</li> <li>eGFR 75-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a pri akomkoľvek uACR</li> </ul>
	45-90	>200		
DAPA	25-75	200-5000		

Zdroj: NIHO spracovanie na základe navrhovaného IO pre EMPA a schváleného IO pre DAPA

### Finerenón

Finerenón je antagonist mineralokortikoidného receptora, pričom jeho väzba na receptor vedie k blokáde aldosterónu a kortizolu. Znižuje zápal a fibrózu obličiek. Indikovaný je pre pacientov s CKD a zároveň DM2. Odporúčaná dávka je 20 mg jedenkrát denne. Pri eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je odporúčaná počiatočná dávka 20 mg jedenkrát denne, pri eGFR  $\geq 25$  až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je odporúčaná počiatočná dávka 10 mg jedenkrát denne a pri eGFR  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sa neodporúča užívanie finerenónu [37,38]. Finerenón je indikovaný u pacientov s eGFR  $\geq 25$  -  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a s albuminúriou uACR  $\geq 30$  -  $\leq 5000$  mg/g [36], preto je vhodným komparátorom len pre časť pacientov, viac uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 8). Finerenón bol zaradený do ZKL v 04/2023.

Tabuľka 8 Rozmedzia eGFR a uACR, pri ktorých je finerenón považovaný za komparátor

Intervencia/komparátor	Hladiny eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) podľa IO	Hladiny uACR (mg/g) podľa IO	Rozmedzia eGFR a uACR u pacientov, pri ktorých je FIN považovaný za komparátor	Rozmedzia eGFR a uACR u pacientov, pri ktorých nie je FIN považovaný za komparátor
EMPA	20-45	bez obmedzenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR 25-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a zároveň uACR 30-5000 mg/g</li> <li>eGFR 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a zároveň uACR 200-5000 mg/g</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR 20-25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a pri akomkoľvek uACR</li> <li>eGFR 25-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a zároveň uACR <math>&lt; 30</math> mg/g a <math>&gt; 5000</math> mg/g</li> <li>eGFR 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a zároveň uACR <math>&lt; 200</math> mg/g a <math>&gt; 5000</math> mg/g</li> <li>eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a pri akomkoľvek uACR</li> </ul>
	45-90	$>200$		
FIN	25-60	30-5000		

Zdroj: NIHO spracovanie na základe navrhovaného IO pre EMPA a schváleného IO pre FIN

### 3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Postupy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie patria liečivá, nie sú relevantné z dôvodu nízkeho zastúpenia v manažmente liečby ( $< 5\%$ ), prípadne kvôli chýbajúcej EMA registrácii. Medzi tieto postupy patria:

- ACEi: liečivá captopril, enapril, imidapril a fozinopril
- Betablokátory: liečivá celiprolol, nadolol, propranolol
- Blokátory vápnikového kanála: liečivá diltiazem, nimodipín
- Statíny: liečivá lovastatín, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, pitavastatin
- Antiagreganciá: liečivá tiklopidín, epoprostenol, indobufén, iloprost, treprostín, prasugrel, cilostazol, tikagrelol, selexipag
- Sulfonylurea: liečivá glipizid
- DPP-4 inhibítory: liečivá vildagliptín, alogliptín
- GLP-1 agonisty: liečivá lixisenatid
- SGLT-2 inhibítory: liečivo kanagliflozín

### 3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR predpokladá prínos EMPA v znížení rizika progresie CKD a prínos v celkovom prežívaní (OS; z angl. overall survival) (spojený s nižším rizikom úmrtia vplyvom kardiovaskulárnych komplikácií a zlyhania obličiek) a to u pacientov s/bez DM2 aj s/bez albuminúrie na základe výsledkov štúdie EMPA-KIDNEY (NCT03594110).

Klinický odborník sa vyjadril, že za prínos technológie by považoval predchádzanie alebo spomalenie progresie ochorenia CKD, zníženie celkovej úmrtnosti, zníženie rizika komorbidít a komplikácií (vrátane dialýz a transplantácií) a zníženie hospitalizácií. Odborník očakáva, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou a výsledky štúdie EMPA-KIDNEY, ktorá sa venuje liečbe CKD pomocou hodnotenej technológie, považuje v primárnom aj sekundárnych ukazovateľoch za klinický významný a relevantný.

## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Záver o účinnosti a bezpečnosti

Liečba EMPA+SOC preukázala v klinickej štúdii EMPA-KIDNEY a v NMA pri mediáne sledovania 2 roky štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy voči SOC v ukazovateli morbidít. V predloženej NMA preukázal EMPA+SOC prínos voči SOC aj v ukazovateli mortality. Na základe NMA EMPA+SOC voči komparátorm FIN+SOC a DAPA+SOC nepreukázal prínos v ukazovateľoch mortality a morbidít.

**Prínos EMPA+SOC v ukazovateli celkové prežívanie v porovnaní so SOC nebol v štúdii EMPA-KIDNEY preukázaný;** HR 0,87 (95 % CI 0,70–1,08; p=0,21). V ramene s EMPA+SOC došlo k úmrtiu u 4,5 % pacientov, kým v ramene výlučne so SOC u 5,1 % pacientov.

**Prínos EMPA+SOC v ukazovateli celkové prežívanie v porovnaní so SOC [redacted] v NMA preukázaný;** HR [redacted];

**Prínos EMPA+SOC v ukazovateli celkové prežívanie v porovnaní s DAPA+SOC a FIN+SOC [redacted] v NMA preukázaný.** V NMA EMPA+SOC dosiahol [redacted] výsledky v porovnaní s FIN+SOC, avšak tiež [redacted] výsledky v porovnaní s DAPA+SOC.

**Prínos EMPA+SOC v ukazovateli riziko progresie ochorenia alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin v porovnaní so SOC bol v štúdii EMPA-KIDNEY preukázaný;** HR 0,72 (95 % CI 0,64–0,82, p <0,001). Počas štúdie došlo k udalosti u 13,1 % pacientov v ramene s EMPA a 16,9 % pacientov v ramene iba SOC.

**Prínos EMPA+SOC v ukazovateli progresia ochorenia (definovaná ako ESKD, pokles eGFR o  $\geq$  40 % alebo  $\geq$  50 % alebo smrť z renálnych príčin) v rámci NMA:**

- pri úrovni poklesu eGFR o  $\geq$  50 % **v porovnaní s DAPA+SOC [redacted] preukázaný.** Rameno s EMPA dosiahlo [redacted] výsledky v porovnaní s ramenom s DAPA; OR [redacted].
- pri úrovni poklesu eGFR o  $\geq$  40 % **v porovnaní s FIN+SOC [redacted] preukázaný.** Rameno s EMPA dosiahlo [redacted] výsledky v porovnaní s ramenom s FIN; OR [redacted].

Pre účely tohto hodnotenia považujeme prínos EMPA, FIN a DAPA za porovnateľný na základe výsledkov NMA, postavenia v postupoch a terapeutickje praxe.

V štúdiu EMPA-KIDNEY [REDAKOVANÉ] zaznamenané významné rozdiely medzi ramenami v ukazovateli kvalita života. Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá. Akékoľvek nežiaduce udalosti sa vyskytli u 35,2 % pacientov v ramene EMPA a 37,7 % pacientov v ramene s placebom. Ukazovateľ účinnosti kvalita života ani ukazovatele bezpečnosti neboli v predloženej NMA porovnávané.

Klinickú štúdiu EMPA-KIDNEY a predloženú NMA považujeme za dostatočne kvalitné na odvodenie účinnosti EMA+SOC. Neistotu generuje predovšetkým nekonzistentné zloženie SOC medzi štúdiou a klinickou praxou, čo môže viesť k odchýlkam v účinnosti liečby v slovenskej praxi.

## 4.2. Klinická účinnosť

### 4.2.1. Hodnotené ukazovatele

#### Mortalita

**OS** (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. Ukazovateľ bol hodnotený nezávislou komisiou pre monitorovanie údajov a bezpečnosti.

#### Morbidity

**Progresia ochorenia alebo smrť z kardiovaskulárnych príčin** je definovaná ako čas od randomizácie po prvé objavenie sa:

- Progresie ochorenia, definovaná ako:
  - ESKD (začiatok dialýzy alebo transplantácia obličky)
  - trvalý pokles eGFR na menej ako 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
  - trvalý pokles eGFR oproti východiskovej hodnote aspoň o 40 %
  - smrť z renálnych príčin.
- Smrti z kardiovaskulárnych príčin.

Ukazovateľ bol hodnotený nezávislou komisiou pre monitorovanie údajov a bezpečnosti.

V NMA bol tento ukazovateľ definovaný ako pokles eGFR o  $\geq 40$  % alebo  $\geq 50$  %, ESKD alebo smrť z renálnych príčin.

**Ročná zmena eGFR** je definovaná ako zmena hodnôt eGFR počas jedného roka, meraná v 2 fázach:

- v čase od randomizácie po ukončenie štúdie
- v čase od 2. mesiaca po ukončenie štúdie.

Ukazovateľ bol hodnotený nezávislou komisiou pre monitorovanie údajov a bezpečnosti.

NMA neporovnávala zmenu hodnôt eGFR počas jedného roka.

#### Kvalita života

**Kvalita života meraná pomocou dotazníka EQ-5D-3L.** Dotazník EQ-5D-3L je štandardizovaným nástrojom, ktorý meria zdravotný stav pacienta v piatich dimenziách na piatich úrovniach vnímania závažnosti zdravotných problémov. Pacienti hodnotia svoj zdravotný stav na základe celkovo piatich parametrov (pohyblivosť, samoobsluha, vlastný stav pri výkone obvyklých činností ako práca, štúdium, koničky, bolesť/ťažkosti a stav úzkosti či depresii) a aktuálny zdravotný stav.

NMA neporovnávala výsledky kvality života.

### 4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli randomizované klinické štúdie (RCTs, z angl. randomized clinical trials), ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s chronickou chorobou obličiek, u ktorých bol podávaný EMPA a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia, vid' Tabuľka 9.

Okrem tejto štúdie boli identifikované štúdie, ktoré čiastočne spĺňali kritériá PICO (štúdie EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced). Nakoľko primárna populácia v týchto štúdiách neboli pacienti s CKD, nezahrnuli sme ich výsledky separátne. Spomenuté štúdie sú však zahrnuté v použitej NMA.

DR v žiadosti dokazuje účinnosť EMPA voči DAPA a FIN pomocou sieťovej meta-analýzy (NMA, z angl. network meta-analysis).

Tabuľka 9: Prehľad relevantných klinických štúdií

Číslo štúdie	klinickej	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT03594110		EMPA-KIDNEY	empagliflozín	placebo	6 609	01/2025*

\* predpokladaný koniec štúdie

Zdroj: [39]

## Popis klinickej štúdie EMPA-KIDNEY a nepriameho porovnania

### Základná charakteristika štúdií:

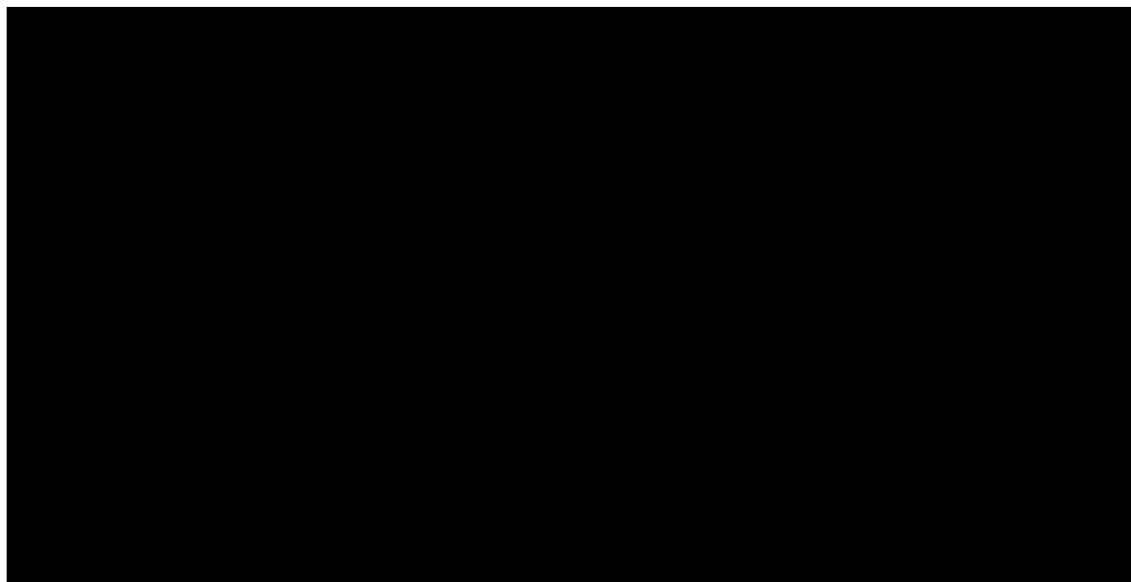
**Štúdia EMPA-KIDNEY** bola multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, dvojito-zaslepená štúdia fázy 3 s jedným intervenčným ramenom s EMPA a jedným ramenom s placebom. EMPA bol podávaný denne v dávke 10 mg. Pacienti v oboch ramenách užívali počas celej štúdie SOC. Primárnym ukazovateľom štúdie bol čas do prvej progresie ochorenia alebo smrť z kardiovaskulárnych príčin [40].

Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Boehringer Ingelheim.

**NMA** porovnávala účinnosť viacerých SGLT-2 inhibítorov (dapagliflozín, kanagliflozín, empagliflozín) a antagonistu mineralokortikoidného receptora finerenónu. Analýza zahŕňa celkovo 13 štúdií. V NMA sa porovnávali účinnosti 4 liečiv s pacientmi v indikáciách CKD, diabetická nefropatia (DN) a srdcové zlyhávanie, pričom v prípade niektorých štúdií sa do analýzy extrahovala subpopulácia pacientov s CKD. Sú v nej obsiahnuté všetky relevantné komparátory (t.j. DAPA, FIN). Všetky analýzy sa vykonali pomocou Bayesiánskej metodiky s použitím modelu fixných účinkov (fixed-model) a náhodných efektov (random-effects). Porovnávací sieť je na obrázku nižšie (Obrázok 2). Všetky RCT spolu so základnou charakteristikou sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 10).

NMA bola vypracovaná spoločnosťou Xcenda, ktorá bola poverená spoločnosťou Boehringer Ingelheim.

Obrázok 2: Porovnávací sieť liečebných postupov z NMA



Štúdie zvýraznené zelenou farbou majú v inklúzných kritériách uvedené CKD alebo diabetickú nefropatiu. Štúdie zvýraznené ružovou farbou majú zahrnutých DM2 pacientov bez špecifikácie CKD statusu. Štúdie zvýraznené modrou farbou majú v inklúzných kritériách uvedené zlyhanie srdca.

\*\*Finerenón 10 mg and 20 mg sú vo výsledkoch spojené, nakoľko štúdie FIDELIO-DKD/FIGARO-DKD nereportovali výsledky týchto ramien oddelene.

Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

Tabuľka 10: Prehľad klinických štúdií s vybranými charakteristikami zahrnutých v NMA

Číslo klinickej štúdie	poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov
NCT01032629*	CANVAS	kanagliflozín	placebo	4 330
NCT01989754*	CANVAS-R	kanagliflozín	placebo	5 812
NCT02065791*	CREDESCENCE	kanagliflozín	placebo	4 401
NCT03036150	DAPA-CKD	dapagliflozín	placebo	7 517
NCT03036124	DAPA-HF	dapagliflozín	placebo	4 744
NCT01730534	DECLARE-TIMI 58	dapagliflozín	placebo	25 698
Pooled analysis of several RCTs	Dekkers, 2018	dapagliflozín	placebo	220
NCT03594110	EMPA-KIDNEY	empagliflozín	placebo	6 609
NCT01131676	EMPA-REG OUTCOME	empagliflozín	placebo	7 028
NCT03057951	EMPEROR-Preserved	empagliflozín	placebo	5 988
NCT03057977	EMPEROR-Reduced	empagliflozín	placebo	3 730
NCT02540993	FIDELIO-DKD	finerenón	placebo	5 734
NCT02545049	FIGARO-DKD	finerenón	placebo	7 437
NCT00663260	MB102029	dapagliflozín	placebo	252

\* Klinické štúdie s intervenciou kanagliflozín sú pre hodnotenie prínosu v predmetnom hodnotení irelevantné, preto ich výsledky ďalej nereportujeme.

Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

#### Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Do štúdie EMPA-KIDNEY boli zaradení pacienti vo veku nad 18 rokov s CKD a:

- eGFR  $\geq 20$  to  $< 45$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> alebo
- eGFR  $\geq 45$  to  $< 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> a pomerom albumín/kreatinín  $\geq 200$  mg/g (alebo pomerom bielkoviny/kreatinín  $\geq 300$  mg/g),

ktorí užívali adekvátne dávky RAAS inhibítorov (buď ACEi alebo ARB).

Zo štúdie EMPA-KIDNEY boli vyradení pacienti, ktorí v čase randomizácie užívali SGLT-2 alebo SGLT-1/2 inhibítory, mali DM2 a zároveň aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie s eGFR  $>60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> v čase prvého skríningu, užívali kombinovanú terapiu ACEi a ARB, mali dialýzu alebo transplantovanú obličku, mali polycystickú chorobu obličiek a i. [39,40].

Do NMA boli zaradené štúdie s dospelými pacientmi s CKD alebo DN s/bez komorbidít. Do NMA boli zaradené RCTs fázy III, ktoré mali dĺžku viac než 52 týždňov/1 rok. Vylúčené boli štúdie s pediatrickými alebo adolescentnými pacientmi a štúdie, ktoré mali pacientov s CKD/DN a prípadne bez CKD/DN, ktorí nereportovali výsledky oddelene pre CKD/DN pacientov [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1].

#### Opis populácie zo štúdií:

Priemerný vek v štúdiu EMPA-KIDNEY bol 63,8 roka. Priemerné zastúpenie žien bolo 33,2 %. Priemerné zastúpenie etnických skupín bolo 58,4 % europoidnej, 36,2 % mongoloidnej a 4,0 % negroidnej rasy. Diabetes malo 46,0 % pacientov, z toho 96,6 % pacientov malo DM2. Priemerné eGFR v čase začiatku štúdie bolo 37,4  $\pm$ 14.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> [40].

Vybrané charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA sú dostupné v tabuľke nižšie (Tabuľka 11). Vek reportovalo 13 štúdií a vekový rozsah na začiatku štúdií bol [redacted] roka; 3 štúdie (EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced, and DAPA-HF) reportovali pacientov s vekom nad 70 rokov. Distribúciu pohlavia reportovalo 12 štúdií, pričom zastúpenie žien bolo v rozsahu [redacted] %. 6 štúdií reportovalo zastúpenie pacientov s DM2, pričom DM2 sa nachádzalo u [redacted] % pacientov. Všetky štúdie reportovali priemerné eGFR v čase začiatku štúdie a rozsah bol [redacted] ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Reportované priemerné eGFR v čase začiatku štúdie v niektorých prípadoch popisovalo



celú kohortu pacientov, pričom v analýze sa používali podskupiny pacientov (napr. štúdia DECLARE-TIMI) [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1].

Tabuľka 11: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA

Štúdia	Priemerný vek (roky)	Podiel mužov (%)	Zastúpenie pacientov s DM2 (%)	Východiskové priemerné eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Východiskové medián uACR (mg/g)	Zastúpenie europoidnej/mongoloidnej/negroidnej rasy (%)
CANVAS, CANVAS-R	■	■	■	■	■	■
CREDESCENCE	■	■	■	■	■	■
DAPA-CKD	■	■	■	■	■	■
DAPA-HF	■	■	■	■	■	■
DECLARE-TIMI 58	■	■	■	■	■	■
Dekkers, 2018	■	■	■	■	■	■
EMPA-KIDNEY	■	■	■	■	■	■
EMPA-REG OUTCOME	■	■	■	■	■	■
EMPEROR-Preserved	■	■	■	■	■	■
EMPEROR-Reduced	■	■	■	■	■	■
FIDELIO-DKD	■	■	■	■	■	■
FIGARO-DKD	■	■	■	■	■	■
MB102029	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

### Čas analýzy dát

Klinická štúdia EMPA-KIDNEY bola ukončená predčasne, nakoľko v čase predbežnej analýzy (03/2022) nezávislý výbor pre monitorovanie údajov a bezpečnosti oznámil, že boli splnené podmienky na jej ukončenie (redukcia počtu dosiahnutých udalostí pre primárny ukazovateľ štúdie a redukcia času do kardiovaskulárnej smrti alebo ESKD). V čase ukončenia sledovania pacientov (07/2022) bol medián sledovania 2 roky (rozsah 1,5-2,4 roka). Po ukončení štúdie prebiehali naďalej výskumné analýzy (z angl. exploratory analyses), ktoré merali ročné zmeny eGFR až po dobu 36 mesiacov [40].

NMA zahŕňa štúdie, ktorých follow-up bol ukončený v čase do 10/2022 [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]. V tom čase boli zverejnené výsledky nami sledovaných ukazovateľov vo všetkých relevantných štúdiách. V NMA boli použité aktuálne výsledky štúdie EMPA-KIDNEY.

## 4.2.3. Výsledky

### Mortalita (D0001)

#### Výsledky štúdie EMPA-KIDNEY

V ramene EMPA bol pozorovaný numericky nižší počet úmrtí v porovnaní s placebom (pomer rizík (HR) 0,87; 95 % CI 0,70–1,08; p=0,21) pri mediáne sledovania 2 roky [40]. Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie.

Tabuľka 12: Výsledky klinickej štúdie EMPA-KIDNEY v ukazovateli mortalita.

	EMPA (n=3304)	Placebo (n=3305)
Medián sledovania	2 roky	
Počet udalostí (%)	148 (4,5)	167 (5,1)
OS HR	0,87; 95 % CI 0,70–1,08; p=0,21	

n=počet

Zdroj: [40]

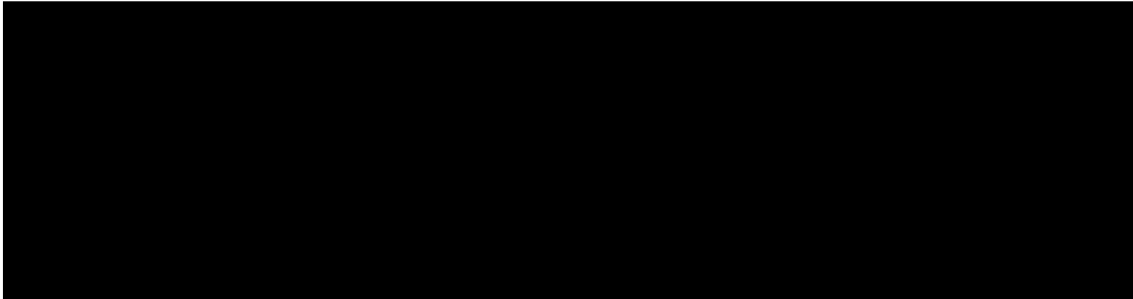


### Výsledky nepriameho porovnania

#### EMPA vs. placebo

Výsledky porovnania EMPA vs. placebo ukazujú [redacted] mieru udalostí v ramene EMPA. Výsledky sú rovnaké pri použití fixed-effect aj random effects modelov (pomer šancí (OR; z angl. Odds Ratio) [redacted]) [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]. Výsledky analýzy zobrazuje Obrázok 3.

*Obrázok 3: Výsledky EMPA vs. placebo vychádzajúce z NMA v ukazovateli mortalita*

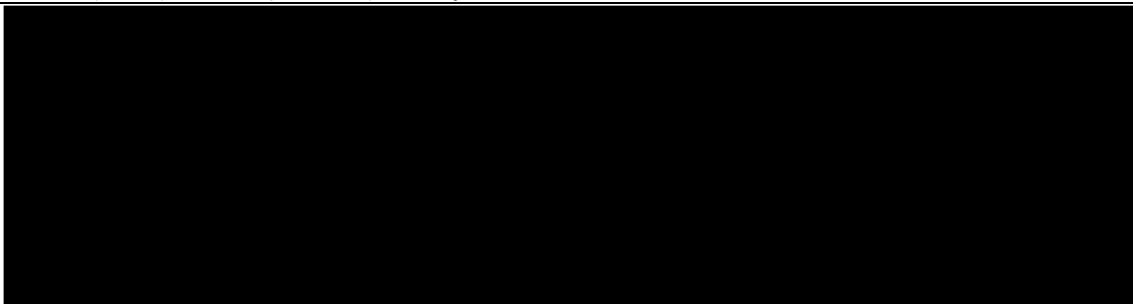


Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

#### DAPA vs. placebo

Výsledky porovnania DAPA vs. placebo ukazujú [redacted] mieru udalostí v ramene DAPA. Výsledky sú rovnaké pri použití fixed-effect aj random effects modelov (OR [redacted]) [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]. Výsledky analýzy zobrazuje Obrázok 4.

*Obrázok 4: Výsledky DAPA vs. placebo vychádzajúce z NMA v ukazovateli mortalita*

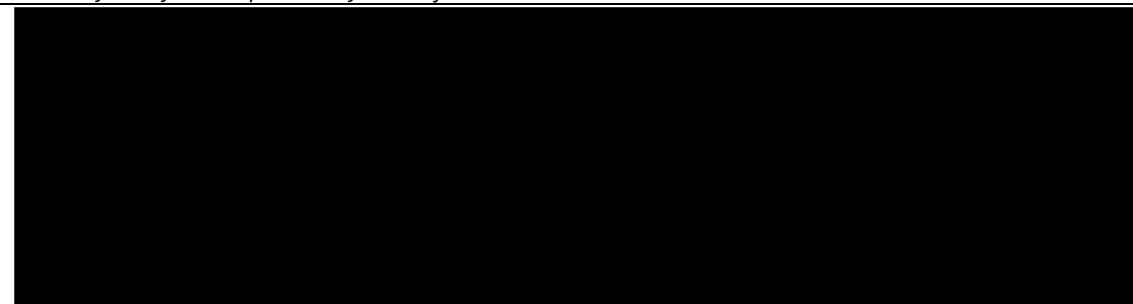


Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

#### FIN vs. placebo

Výsledky porovnania FIN vs. placebo ukazujú [redacted] mieru udalostí v ramene FIN. Výsledky sú rovnaké pri použití fixed-effect aj random effects modelov (OR [redacted]) [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]. Výsledky analýzy zobrazuje Obrázok 5.

*Obrázok 5: Výsledky FIN vs. placebo vychádzajúce z NMA v ukazovateli mortalita*



Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

### Vzájomné porovnanie intervencií

Z výsledkov NMA vyplýva, že rameno s EMPA dosiahlo [redacted] výsledky v porovnaní FIN, avšak tiež [redacted] výsledky v porovnaní s DAPA. DAPA dosahoval [redacted] výsledky v OS v porovnaní s EMPA a FIN (viac viď Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Random effect model OR pre všetky možné kombinácie intervencií v ukazovateli mortalita

OR pre OS (95 % CI)		Intervencia			
		Placebo	DAPA	EMPA	FIN
Komparátor	placebo	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	DAPA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	EMPA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	FIN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

### Morbidita (D0005, D0006, D0011)

#### Výsledky štúdie EMPA-KIDNEY

V ramene EMPA bol pozorovaný štatisticky signifikantne nižší počet pacientov s progresiou ochorenia alebo smrťou z kardiovaskulárnych príčin v porovnaní s placebom (HR 0,72; CI 95 % 0,64–0,82;  $p < 0,001$ ) pri mediáne sledovania 2 roky.

Zároveň v ramene s EMPA bolo zaznamenané spomalenie poklesu eGFR. V čase od randomizácie po ukončenie štúdie bol rozdiel v poklese medzi ramenami 0,75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (95% CI 0,54–0,96). V prvých 2 mesiacoch od začiatku liečby zaznamenaný výrazný pokles eGFR v ramene s EMPA (viď Obrázok 6). V čase od 2. mesiaca po ukončenie štúdie bol rozdiel v poklese medzi ramenami 1,37 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (95% CI 1.16–1.59).

Podrobnosti o výsledkoch v ITT populácii pacientov sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 14).

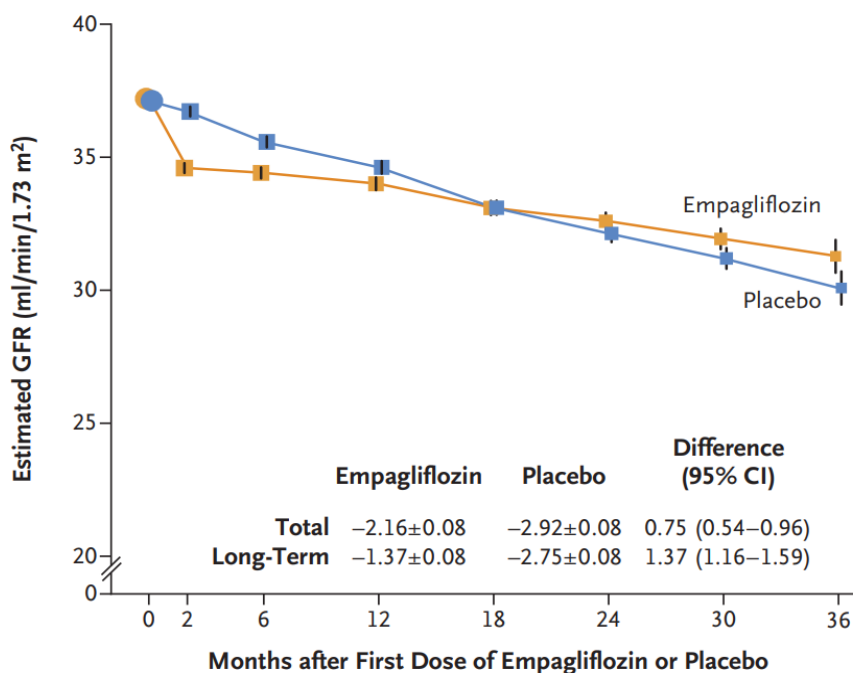
Tabuľka 14: Výsledky klinickej štúdie EMPA-KIDNEY v ukazovateli morbidita.

	EMPA (n=3304)	Placebo (n=3305)
Medián sledovania	2 roky	
Progresia ochorenia alebo smrť z kardiovaskulárnych príčin (%)	432 (13,1)	558 (16,9)
HR	0,72; 95 % CI 0,64–0,82, $p < 0,001$	
Pokles eGFR v čase od randomizácie po ukončenie štúdie ( $\pm$ SEM)	-2,16 $\pm$ 0,08	-2,92 $\pm$ 0,08
Rozdiel	0,75 (0,54–0,96)	
Pokles eGFR v čase od 2. mesiaca po ukončenie štúdie ( $\pm$ SEM)	-1,37 $\pm$ 0,08	-2,75 $\pm$ 0,08
Rozdiel	1,37 (1,16–1,59)	

SEM = stredná chyba priemeru (z angl. standard error of mean); n=počet

Zdroj: [40]

Obrázok 6: Pokles eGFR v štúdií EMPA-KIDNEY



Total: čas od randomizácie po ukončenie štúdie

Long-Term: čas od 2. mesiaca po ukončenie štúdie

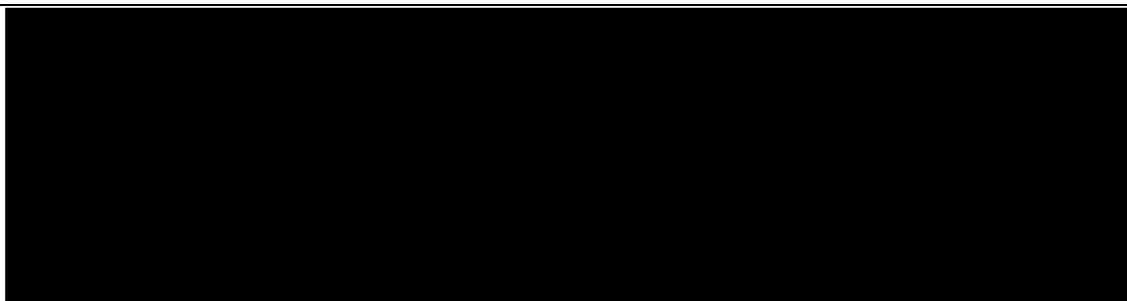
Zdroj: [40]

### Výsledky nepriameho porovnania

#### EMPA vs. placebo

V ramene EMPA boli merané pri úrovni poklesu eGFR  $\geq 40\%$  aj  $\geq 50\%$ . Výsledky porovnania EMPA vs. placebo ukazujú [redacted] mieru progresie ochorenia v ramene EMPA. Pri úrovni  $40\%$  výsledky fixed-effect modelu ukazujú OR [redacted] a výsledky random effects modelu OR [redacted]. Pri úrovni  $50\%$  sú výsledky rovnaké pri použití fixed-effect aj random effects modelov (OR [redacted]) [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]. NMA neporovnávala zmenu hodnôt eGFR počas jedného roka. Výsledky analýz zobrazuje Obrázok 8 a Obrázok 7.

Obrázok 7: Výsledky EMPA vs. placebo vychádzajúce z NMA v ukazovateli progresia ochorenia pri úrovni poklesu eGFR  $\geq 50\%$



Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

Obrázok 8: Výsledky EMPA vs. placebo vychádzajúce z NMA v ukazovateli progresia ochorenia pri úrovni poklesu eGFR  $\geq 40\%$

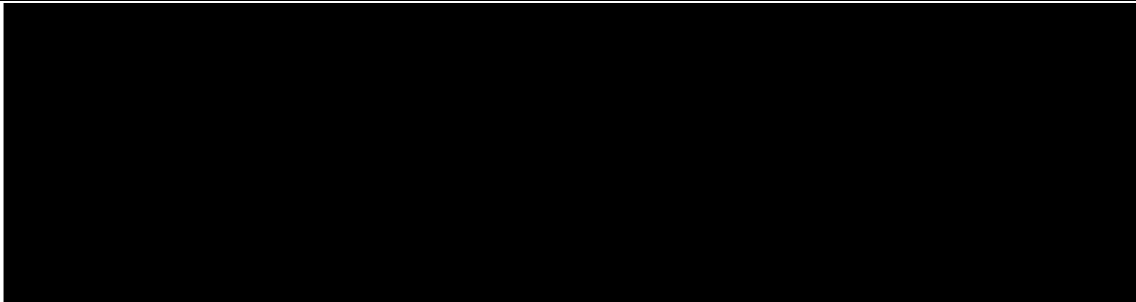


Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

#### DAPA vs. placebo

Výsledky porovnania DAPA vs. placebo ukazujú [redacted] mieru progresie ochorenia v ramene DAPA. Pri úrovni 50 % výsledky fixed-effect modelu ukazujú OR [redacted] a výsledky random effects modelu OR [redacted] [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]. NMA neporovnávala zmenu hodnôt eGFR počas jedného roka. Výsledky analýzy zobrazuje Obrázok 9.

Obrázok 9: Výsledky DAPA vs. placebo vychádzajúce z NMA v ukazovateli progresia ochorenia pri úrovni poklesu eGFR  $\geq 50\%$

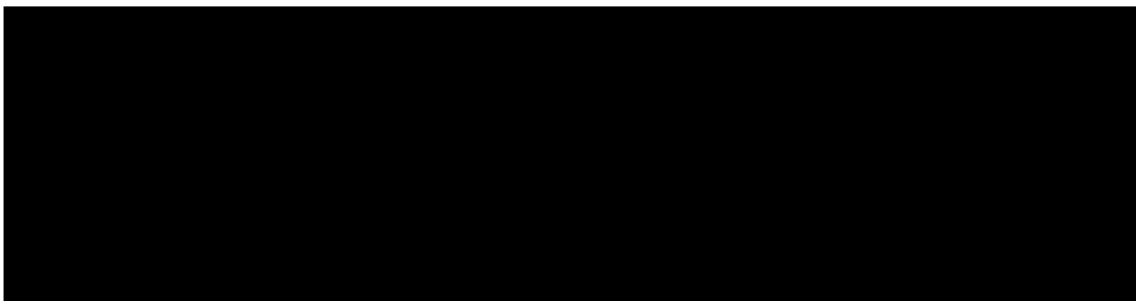


Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

#### FIN vs. placebo

Výsledky porovnania FIN vs. placebo ukazujú [redacted] mieru progresie ochorenia v ramene FIN. Pri úrovni 40 % sú výsledky rovnaké pri použití fixed-effect aj random effects modelov (OR [redacted]) [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]. NMA neporovnávala zmenu hodnôt eGFR počas jedného roka. Výsledky analýzy zobrazuje Obrázok 10.

Obrázok 10: Výsledky FIN vs. placebo vychádzajúce z NMA v ukazovateli progresia ochorenia pri úrovni poklesu eGFR  $\geq 40\%$



Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

## Vzájomné porovnanie intervencií

Z výsledkov NMA pri ukazovateli progresia ochorenia pri úrovni poklesu eGFR  $\geq 50\%$  vyplýva, že rameno s EMPA dosahovalo [redacted] výsledky v porovnaní s DAPA, viac vid' Tabuľka 15.

Tabuľka 15: Random effect model OR pre všetky možné kombinácie intervencií v ukazovateli progresia ochorenia pri úrovni poklesu eGFR  $\geq 50\%$ .

OR pre progresiu ochorenia (95 % CI)		Intervencia		
		Placebo	DAPA	EMPA
Komparátor	Placebo	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	DAPA	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	EMPA	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

Z výsledkov NMA pri ukazovateli progresia ochorenia pri úrovni poklesu eGFR  $\geq 40\%$  vyplýva, že rameno s EMPA dosahovalo numericky [redacted] výsledky v porovnaní s finerenónom. Viac je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 16).

Tabuľka 16: Random effect model OR pre všetky možné kombinácie intervencií v ukazovateli progresia ochorenia pri úrovni poklesu eGFR  $\geq 40\%$ .

OR pre progresiu ochorenia (95 % CI)		Intervencia		
		Placebo	EMPA	FIN
Komparátor	Placebo	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	EMPA	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	FIN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

## Kvalita života (D0012, D0013)

### Výsledky štúdie EMPA-KIDNEY

Zo 6 609 pacientov, ktorí začali EMPA-KIDNEY, malo 6 257 pacientov merané pomocou EQ-5D-3L dotazníka skóre kvality života pri začatí štúdie a aspoň jedno ďalšie počas trvania štúdie. Priemerné skóre pri randomizácii bolo [redacted]. Rozdiely medzi ramenami [redacted] klinicky významné (viac vid' Tabuľka 17). Deskriptívna analýza priemernej zmeny oproti východiskovej hodnote poukázala na relatívne stabilné skóre až do 36 mesiacov vo všetkých časových bodoch (vid' Obrázok 11).

Predložená NMA neobsahovala porovnanie výsledkov kvality života voči komparátorom.

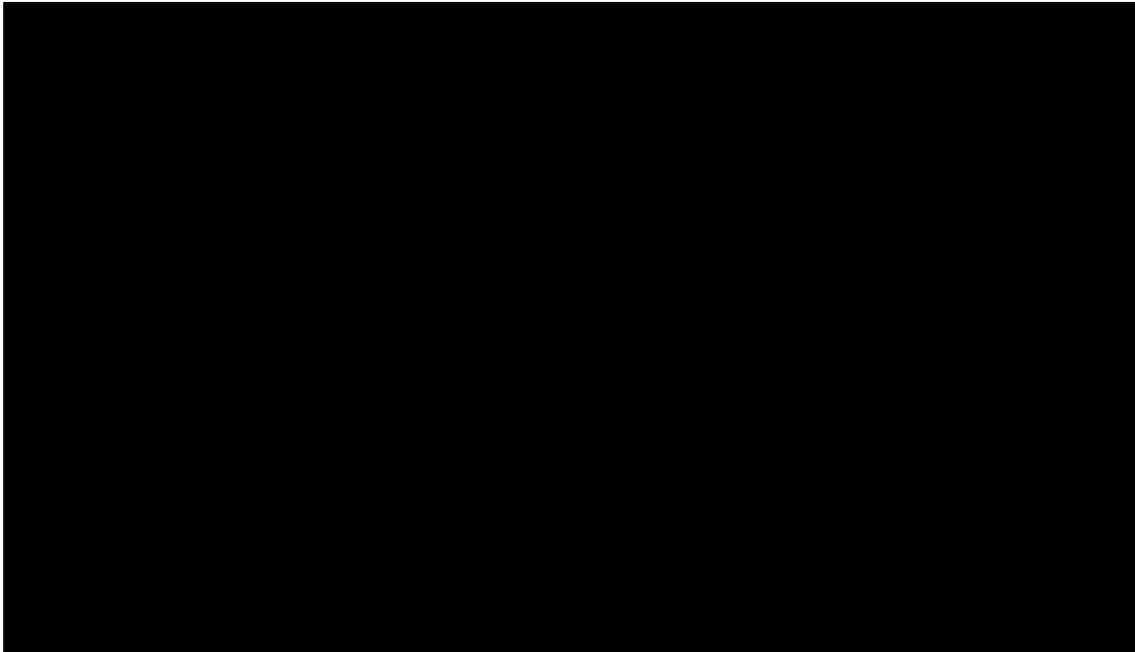
Tabuľka 17: Výsledky klinickej štúdie EMPA-KIDNEY v ukazovateli kvalita života

Čas	EMPA (priemerné skóre $\pm$ SD)	Placebo (priemerné skóre $\pm$ SD)
Randomizácia	[redacted]	[redacted]
36 mesiacov	[redacted]	[redacted]

SD = smerodajná odchýlka

Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

Obrázok 11: Priemerné skóre EQ-5D-3L s 95 % CI počas štúdie EMPA-KIDNEY



Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

**Výsledky nepriameho porovnania**

NMA neporovnávala výsledky kvality života.

**4.3. Bezpečnosť****4.3.1. Hodnotené ukazovatele**

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí.

- Závažné nežiaduce udalosti.
- Nežiaduce udalosti osobitného záujmu
- Iné nežiaduce udalosti

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

**4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie**

Bezpečnosť EMPA v porovnaní s placebom bola hodnotená na základe klinickej štúdie EMPA-KIDNEY, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. NMA neporovnávala ukazovatele bezpečnosti.

**4.3.3. Výsledky****Komparatívna bezpečnosť (C0008)****Výsledky štúdie EMPA-KIDNEY**

Výsledky štúdie EMPA-KIDNEY pri mediáne sledovania 2 roky ukazujú, že [40]:

- V ramene EMPA malo celkovo 35,2 % pacientov a v ramene s placebom 37,7 % pacientov akúkoľvek závažnú nežiaducu udalosť. Prehľad závažných nežiaducich udalostí, ktorý sa vyskytol u viac ako 5 % pacientov, je k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 18).
- Medzi nežiaduce udalosti osobitného záujmu patrili poškodenie pečene, ketoacidóza a amputácie dolných končatín. Vyskytli sa u 1,4 % pacientov v ramene s EMPA a u menej než 1,1 % pacientov v ramene s placebom. Prehľad nežiaducich udalostí osobitného záujmu je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 18).
- Medzi reportované iné nežiaduce udalosti patria fraktúry kostí. Vyskytli sa u 4,0 % pacientov v ramene s EMPA a 3,7 % pacientov v ramene s placebom. Uvedené sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 18).

- Dokopy 3,6 % pacientov v ramene s EMPA a 3,6 % pacientov v ramene s placebom ukončili štúdiu z dôvodu závažných aj nezávažných nežiaducich udalostí. Celkovo štúdiu ukončilo 16,9 % pacientov v ramene s EMPA a 19,4 % pacientov v ramene s placebom. Prehľad dôvodov, kvôli ktorým pacienti ukončili štúdiu, je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 12).
- Neexistoval žiadny zjavný dôkaz, že liečba EMPA zvyšuje celkový výskyt závažných nežiaducich udalostí alebo výskyt závažných nežiaducich udalostí v ktoromkoľvek konkrétnom systémovej orgáne.

Tabuľka 18: Závažné nežiaduce udalosti, nežiaduce udalosti osobitného záujmu a iné nežiaduce udalosti v klinickej štúdii EMPA-KIDNEY

Nežiaduca udalosť	EMPA (n=3304)	Placebo (n=3305)
	<i>počet pacientov (%)</i>	
<b>Závažné nežiaduce udalosti</b>		
Srdcová porucha	209 (6,3 %)	228 (6,9 %)
Infekcie a nákazy	319 (9,7 %)	332 (10,0 %)
Poruchy obličiek a močových ciest	180 (5,4 %)	211 (6,4 %)
Chirurgické a lekárske zákroky	255 (7,7 %)	304 (9,2 %)
<b>Nežiaduce udalosti osobitného záujmu</b>		
Poranenie pečene	13 (0,4 %)	12 (0,4 %)
Ketoacidóza	6 (0,2 %)	1 (< 0,1 %)
Amputácia dolnej končatiny	28 (0,8 %)	19 (0,6 %)
<b>Iné nežiaduce účinky</b>		
Fraktúra kosti	133 (4,0 %)	123 (3,7 %)

Zdroj: [40]

Obrázok 12: Nežiaduce udalosti vedúce k predčasnému ukončeniu štúdie EMPA-KIDNEY

	Empagliflozin (N=3304)	Placebo (N=3305)
<b>Serious adverse event (SAE)</b>		
Cardiac disorders	5 (0.2%)	12 (0.4%)
Eye disorders	0 (0.0%)	2 (0.1%)
Gastrointestinal disorders	1 (0.0%)	2 (0.1%)
General disorders and administration site conditions	1 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	1 (0.0%)	3 (0.1%)
Infections and infestations	7 (0.2%)	8 (0.2%)
Injury, poisoning and procedural complication	1 (0.0%)	2 (0.1%)
Investigations	5 (0.2%)	6 (0.2%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.0%)	2 (0.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	7 (0.2%)	7 (0.2%)
Nervous system disorders	4 (0.1%)	1 (0.0%)
Psychiatric disorders	0 (0.0%)	1 (0.0%)
Renal and urinary disorders	16 (0.5%)	15 (0.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	1 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0%)	1 (0.0%)
Surgical and medical procedures	5 (0.2%)	11 (0.3%)
Vascular disorders	5 (0.2%)	1 (0.0%)
<i>Subtotal: Any SAE</i>	59 (1.8%)	75 (2.3%)
<b>Non-serious adverse event (NSAE)</b>		
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0%)	1 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	5 (0.2%)	2 (0.1%)
General disorders and administration site conditions	3 (0.1%)	2 (0.1%)
Hepatobiliary disorders	1 (0.0%)	1 (0.0%)
Infections and infestations	19 (0.6%)	7 (0.2%)
Investigations	11 (0.3%)	9 (0.3%)
Metabolism and nutrition disorders	4 (0.1%)	3 (0.1%)
Nervous system disorders	4 (0.1%)	6 (0.2%)
Renal and urinary disorders	3 (0.1%)	5 (0.2%)
Reproductive system and breast disorders	2 (0.1%)	1 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (0.2%)	3 (0.1%)
Vascular disorders	0 (0.0%)	2 (0.1%)
<i>Subtotal: Any NSAE</i>	58 (1.8%)	42 (1.3%)
<b>Other reasons</b>		
In another trial or study	1 (0.0%)	1 (0.0%)
Trial administration problem	1 (0.0%)	2 (0.1%)
Relatives concerned about study treatment	5 (0.2%)	4 (0.1%)
Cannot attend clinic because of occupational problems	1 (0.0%)	0 (0.0%)
Cannot attend clinic because of transport problems	7 (0.2%)	7 (0.2%)
Cannot attend clinic because moving out of the area	9 (0.3%)	15 (0.5%)
Cannot attend clinic because of personal problems	16 (0.5%)	8 (0.2%)
Participant concerned about taking too many tablets	4 (0.1%)	7 (0.2%)
Participant concerned about study treatment	28 (0.8%)	23 (0.7%)
Undergoing investigations	2 (0.1%)	7 (0.2%)
Contraindicated drug started	18 (0.5%)	31 (0.9%)
Difficulty taking study medication	4 (0.1%)	6 (0.2%)
Doctor advice	41 (1.2%)	39 (1.2%)
Participant wishes	68 (2.1%)	92 (2.8%)
Convalescent	0 (0.0%)	1 (0.0%)
Death of relative	1 (0.0%)	0 (0.0%)



Disability	2	(0.1%)	0	(0.0%)
Family stress	2	(0.1%)	4	(0.1%)
Foreign travel	1	(0.0%)	0	(0.0%)
Immobile	4	(0.1%)	2	(0.1%)
Imprisonment	0	(0.0%)	1	(0.0%)
Job change	0	(0.0%)	1	(0.0%)
Living in residential institution	0	(0.0%)	2	(0.1%)
Marital problem	1	(0.0%)	0	(0.0%)
Sick relative	0	(0.0%)	1	(0.0%)
Stress at work	1	(0.0%)	0	(0.0%)
Refusal of treatment by relative	1	(0.0%)	1	(0.0%)
Refusal of treatment by patient	8	(0.2%)	13	(0.4%)
<i>Subtotal: Any other reason</i>	226	(6.8%)	268	(8.1%)
<b>Unknown reason</b>	214	(6.5%)	255	(7.7%)
<b>Any reason</b>	557	(16.9%)	640	(19.4%)

Zdroj: [40]

### Výsledky nepriameho porovnania

NMA neporovnávala ukazovatele bezpečnosti.

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie.

## 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

### 4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba EMPA+SOC preukázala v klinickej štúdii EMPA-KIDNEY a v NMA pri mediáne sledovania 2 roky štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy voči SOC v ukazovateli morbidít. V predloženej NMA (porovnávala EMPA so SOC a s ďalšími relevantnými komparátormi DAPA+SOC a FIN+SOC) preukázal prínos voči SOC aj v ukazovateli mortality. Na základe NMA EMPA+SOC voči komparátorom FIN+SOC a DAPA+SOC nepreukázal prínos v ukazovateľoch mortality a morbidít. Pre účely tohoto hodnotenia považujeme účinnosť EMPA, DAPA a FIN za porovnateľnú.

Prínos v ukazovateli celkové prežívanie nebol v štúdii EMPA-KIDNEY preukázaný. EMPA+SOC viedol k numericky nižšiemu počtu úmrtí oproti SOC. V ramene s EMPA došlo k úmrtiu u 4,5 % pacientov, kým v ramene výlučne so SOC u 5,1 % pacientov, čo predstavuje HR 0,87 (95 % CI 0,70–1,08; p=0,21). Prínos EMPA+SOC v celkovom prežívaní v porovnaní so SOC [redacted] preukázaný (HR [redacted]) v NMA, ktorá v porovnaní EMPA+SOC a SOC zahrnuje aj ďalšie RCTs. Prínos v celkovom prežívaní je vo farmako-ekonomickom modeli (FEM) modelovaný cez surogátny ukazovateľ, v tomto prípade cez ročné zmeny eGFR a uACR (viac vid' podkapitola 5.2.4).

V NMA v ukazovateli celkové prežívanie EMPA+SOC dosiahol [redacted] výsledky v porovnaní FIN+SOC, avšak tiež [redacted] výsledky v porovnaní s DAPA+SOC. Pre účely tohto hodnotenia považujeme účinnosť týchto troch liečob v ukazovateli celkové prežívanie za porovnateľnú a to na základe výsledku NMA, postavenia liečiv v medzinárodných odporúčaní a na základe terapeutickú prax.

EMPA+SOC viedol k štatisticky významne nižšiemu riziku progresie ochorenia alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin. Počas štúdie došlo k udalosti u 13,1 % pacientov v ramene s EMPA a 16,9 % pacientov v ramene iba SOC, čo predstavuje HR 0,72 (95 % CI 0,64–0,82, p < 0,001).

V ukazovateli progresia ochorenia (definovaná ako ESKD, pokles eGFR o  $\geq 40\%$  alebo  $\geq 50\%$  alebo smrť z renálnych príčin) pri úrovni poklesu eGFR o  $\geq 50\%$  rameno s EMPA dosahovalo [redacted] výsledky v porovnaní s ramenom s DAPA ([redacted]). Pri úrovni poklesu eGFR o  $\geq 40\%$  vyplýva, že rameno s EMPA dosahovalo [redacted] výsledky v porovnaní s ramenom s FIN ([redacted]). Pre účely tohoto hodnotenia na základe postavenia v postupoch a ich použitia v klinickej praxi, považujeme účinnosť EMPA s FIN a DAPA za porovnateľnú s vyjadrením istej miery neistoty.

Hladiny eGFR sa merali ako „exploratory analysis“ aj po ukončení štúdie, po dobu 36 mesiacov. V ramene s EMPA bolo zaznamenané spomalenie poklesu eGFR po dvoch mesiacoch od začatia užívania liečby. Počas prvých dvoch mesiacov došlo k výraznému poklesu eGFR. V čase od randomizácie po ukončenie štúdie viedol EMPA+SOC k poklesu eGFR o  $-2,16 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  a SOC k poklesu o  $-2,92 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , čo predstavuje rozdiel v poklese medzi ramenami  $0,75 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (95% CI 0,54–0,96). V čase od 2. mesiaca po ukončenie štúdie viedol EMPA+SOC k poklesu eGFR o  $-1,37 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  a SOC k poklesu o  $-2,75 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , čo predstavuje rozdiel v poklese medzi ramenami  $1.37 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ .

V štúdiu EMPA-KIDNEY [REDACTED] zaznamenané významné rozdiely medzi ramenami v ukazovateli kvalita života. Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá. Akékoľvek nežiaduce udalosti sa vyskytli u 35,2 % pacientov v ramene EMPA a 37,7 % pacientov v ramene s placebom. Ukazovateľ účinnosti kvalita života ani ukazovatele bezpečnosti neboli v predloženej NMA porovnávané.

Pacienti počas štúdie EMPA-KIDNEY užívali SOC. Priemerne 42,5 % pacientov užívalo diuretiká, 41,5 % pacientov betablokátory, 5 % pacientov anti-koagulačnú liečbu a 33,5 % pacientov antiagreganciá. Pacienti s DM užívali ešte aj metformín (10 %), sulfonylurea (8,5 %), inzulín (25 %), DPP-4 inhibítory (13 %), GLP-1 agonisty (5 %) a iné diabetické agensy (4,5 %) [35]. Zloženie SOC v štúdiu sa líši od zloženia SOC použitej pre nami hodnotené podanie, nakoľko DR pre toto podanie použil SOC odrážajúce klinickú prax na Slovensku po konzultácii s internistami a nefrológmi.

Predloženú klinickú štúdiu považujeme z hľadiska metodiky za celkovo dostačujúcu na preukázanie klinického prínosu EMPA+SOC voči SOC. Zo štúdie vychádzajú viaceré neistoty, nakoľko klinická štúdia bola ukončená predčasne, čo bolo zdôvodnené tým, že v čase predbežnej analýzy boli splnené podmienky na jej ukončenie (dosiahnutý počet udalostí pre primárny ukazovateľ štúdie, čím bol čas do prvej progresie ochorenia alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin). Z toho dôvodu je možné, že sekundárne a terciárne ukazovatele (celkové prežívanie, progresia ochorenia) sú nezrelé a nedosahujú dostatočnú validitu. Neistotou vychádzajúcou z externej validity je nekonzistentné zloženie SOC medzi štúdiou a klinickou praxou, čo môže viesť k odchýlkam v účinnosti liečby v slovenskej praxi.

Predložená NMA je vhodná na porovnanie účinnosti medzi intervenciou a komparátormi. NMA bola metodicky správne vykonaná a bolo namerané nízke riziko skreslenia vo väčšine použitých štúdií. Štúdie nemali príliš veľké rozdiely v základnej charakteristike populácií, s výnimkou zastúpenia pohlaví a etnických skupín, externú validitu NMA preto považujeme za dostatočnú. Neistota spočíva v nejasnom zastúpení a zložení SOC v jednotlivých štúdiách použitých v NMA.

#### 4.4.2. Validita klinických dát

##### Interná validita

##### Klinická štúdia EMPA-KIDNEY

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu EMPA-KIDNEY považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu EMPA voči placebo. Kvalita dôkazu je vysoká. Identifikované boli nasledovné neistoty a nedostatky:

- Riziko štúdie spočíva v jej predčasnom ukončení, nakoľko sa DR pre NICE vyjadril, že je možné, že sekundárne a terciárne ukazovatele (celkové prežívanie) nedosahujú dostatočnú validitu, pretože nie sú dostatočne zrelé [41, str. 357]. V ukazovateli mortalita nameraný výsledok dosiahol p-hodnotu = 0,21, čo je však možné odôvodniť nízkym počtom dosiahnutých udalostí.
- V štúdiu neboli zahrnuté nezávažné nežiaduce udalosti ani nežiaduce udalosti 3. stupňa a vyššie medzi ukazovatele v sledovaní bezpečnostného profilu lieku. Sledovanie nezávažných nežiaducich udalostí a nežiaducich udalostí 3. stupňa a vyššie je v štúdiách štandardným postupom.

##### NMA

Autori NMA sa snažili identifikovať všetky relevantné štúdie podľa definovaného PICO. Nie sú indície, ktoré by nasvedčovali zahrnutie štúdií s nízkou kvalitou, ani selektívne reportovanie ich výsledkov. Nie sú indície, že by v NMA boli využívané naivné porovnania, randomizácia v jednotlivých štúdiách ostala zachovaná. NMA obsahuje jasne graficky spracovanú sieť štúdií s označením štúdií, ktoré definujú jednotlivé vzťahy v sieti.

Štúdie nemali veľké vzájomné rozdiely v priemernom veku. Štúdie mali rozdiely v zastúpení žien, od [REDACTED] % v štúdiu EMPEROR-Reduced po [REDACTED] % v štúdiu Dekkers, 2018. Okrem toho sme zaznamenali väčšie rozptyly v zastúpení

etnických skupín, pri europoidnej rase od ■ % v štúdií DAPA-CKD po ■ % v štúdií Dekkers, 2018 a pri mongoloidnej rase od ■ % v štúdií Dekkers, 2018 po ■ % v štúdií EMPA-KIDNEY. EAG-NICE pomenovala, že pacienti v štúdiách boli vo všeobecnosti podobní z hľadiska veku a väčšina účastníkov v každej štúdií boli muži a europoidnej rasy. Existovali však rozdiely medzi zastúpením etnických skupín [41, str. 369].

Výsledky jednotlivých zahrnutých štúdií sú v NMA reportované. Liečivá navzájom sú poprepájané cez rameno s placebom a majú reportované potrebné výsledky vo vzťahu k placebu aj k sebe navzájom. Štúdie, ktoré nereportovali hodnotený ukazovateľ, neboli použité v porovnávačej sieti. Výsledky pre všetky dvojice intervencií a všetky analýzy sú reportované ako pomer mier (RR, z angl. rate ratio). Externá skupina hodnotiteľov v NICE v Anglicku (EAG-NICE) poznamenala, že porovnávací sieť bola správne vytvorená vo všetkých grafoch v NMA. Nakoľko v sieti nie sú žiadne uzavreté slučky, nie je možné otestovať predpoklad konzistentnosti slučky NMA, a preto to predpoklad netestoval DR ani EAG [41, str. 379].

Boli určené nasledujúce potenciálne modifikátory liečby: dizajn štúdie/metodologika (napr. randomizácia, zaslepenie), charakteristiky populácií (napr. eGFR alebo uACR klasifikácie), liečba, charakteristika ukazovateľov (čas analýz). Predpoklad heterogenity NMA sa skúmal vykonaním testu heterogenity v súbore poolovaných štúdií, ktoré porovnávali rovnaké liečivá, aby sa určilo, či medzi štúdiami existuje nejaká klinická, metodologická alebo štatistická heterogenita. Výsledky testu štatistickej heterogenity neboli štatisticky významné. EAG-NICE uzavrela, že na základe vyššie spomenutého súhlasí so zvolenou metodikou na určenie heterogenity [41, str. 381].

Všetky analýzy sa vykonali pomocou Bayesiánskej metodiky s použitím fixed a random-effects modelov. EAG-NICE uviedla, že zvolené metódy sú vhodné pre porovnanie klinických štúdií [41, str. 372]. Neistotou je chýbajúca hodnota  $p$  v štatistických výstupoch jednotlivých ukazovateľov. Ukazovateľ progresia ochorenia alebo smrť z kardiovaskulárnych príčin bol v jednotlivých štúdiách definovaný odlišne, avšak autori sa snažili riziko skreslenia zmierniť vytvorením rôznych analýz, ktoré brali do úvahy jednotlivé rozdiely. Neistota spočíva v rozdieloch vo výsledkoch progresie ochorenia pri úrovni poklesu eGFR  $\geq 50\%$  - výsledky OR random effect modelu v porovnaní s placebom sú v NMA uvedené na 2 miestach: samostatné porovnanie jednotlivých liečiv s placebom a potom sú uvedené ako OR pre všetky možné kombinácie liečiv. Na uvedených miestach sú spomenuté rozdielne výsledky, reportované v hodnotení v časti 4.2.3 (Obrázok 8, Obrázok 9, Tabuľka 15).

V NMA bolo merané riziko skreslenia pomocou nástroja Cochrane. Skonštatovali nejasné riziko skreslenia v štyroch zo siedmich aspektov v štúdií DAPA-HF a pri jednom aspekte v štúdiách DECLARE-TIMI 58 a EMPEROR-Reduced. V štúdií EMPA-REG OUTCOME bolo nejasné riziko skreslenia v jednom aspekte a dokázané riziko skreslenia v jednom aspekte. V štúdií FIDELIO-DKD bolo dokázané riziko skreslenia v jednom zo siedmich aspektov. Pri ostatných štúdiách bolo nízke riziko skreslenia [5 - odpoveď DR na výzvu č. 1].

EAG-NICE posúdila, že zvolenú metodiku NMA pokladá za vhodnú. EAG-NICE považuje celkový prístup spoločnosti k hodnoteniu uskutočniteľnosti NMA za primeraný a v súlade s aktuálnymi odporúčaniami [41, str. 378, 381].

NMA bola vypracovaná spoločnosťou Xcenda, ktorá bola poverená spoločnosťou Boehringer Ingelheim, čo predstavuje konflikt záujmov.

## Externá validita

### Klinická štúdia EMPA-KIDNEY

Externú validitu štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Identifikované boli nasledovné neistoty a nedostatky:

- Inklúzne kritériá štúdie zahŕňali pacientov s proteínúriou (uPCR  $\geq 300$  mg/g). Takáto populácia je o niečo širšia než populácia, ktorej sa týka indikačné obmedzenie navrhnuté DR.
- Neistota spočíva v nekonzistentnom zložení SOC medzi štúdiou a klinickou praxou. Akceptujeme zvolený prístup, avšak neistota spočíva v možných odchýlkach vo výsledkoch ukazovateľov mortality aj morbidity v reálnej praxi na Slovensku.
- V štúdií bolo veľké zastúpenie mongoloidnej rasy (36,2 %), ktorá nezodpovedná zastúpeniu v SR, kde väčšinu populácie tvorí europoidná rasa.

### NMA

Externú validitu NMA považujeme za dostatočnú. Neistota spočíva v nejasnom zastúpení a zložení SOC v jednotlivých štúdiách použitých v NMA. Neistota spočíva v nižšom zastúpení europoidnej rasy v štúdiách, ktorá nezodpovedá zastúpeniu v SR.

#### 4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

#### 4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO v ukazovateľoch účinnosti, vid' tabuľka nižšie (Tabuľka 19). Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

Tabuľka 19: Rozdiely v PICO medzi projektovým protokolom a NIHO hodnotením

	Projektový protokol	NIHO hodnotenie
Komparátor (z angl. Control)	U všetkých pacientov: <ul style="list-style-type: none"> <li>SOC</li> </ul> U podskupiny pacientov s diagnózou <i>diabetes mellitus</i> 2. typu: <ul style="list-style-type: none"> <li>SOC + Finerenón.</li> </ul>	U všetkých pacientov: <ul style="list-style-type: none"> <li>SOC</li> <li>SOC+DAPA</li> </ul> U podskupiny pacientov s diagnózou <i>diabetes mellitus</i> 2. typu: <ul style="list-style-type: none"> <li>SOC bez DAPA,</li> <li>SOC+DAPA</li> <li>SOC+FIN</li> </ul>
Klinická účinnosť	Mortalita <ul style="list-style-type: none"> <li>OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> <li>Úmrtie v dôsledku kardiovaskulárnej príčiny</li> </ul> Morbidita <ul style="list-style-type: none"> <li>Čas do prvej progresie CKD alebo kardiovaskulárne úmrtia</li> <li>Sledovanie progresie CKD na základe kategórie eGFR a/alebo pomeru albumínu a kreatinínu v moči</li> </ul> Kvalita života <ul style="list-style-type: none"> <li>HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>	Mortalita <ul style="list-style-type: none"> <li>OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> Morbidita <ul style="list-style-type: none"> <li>Čas do prvej progresie CKD alebo kardiovaskulárne úmrtia</li> <li>Ročná zmena eGFR</li> </ul> Kvalita života <ul style="list-style-type: none"> <li>HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>

## 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

### 5.1. Záver o nákladovej efektívnosti

**EMPA+SOC pri požadovanej výške úhrady 40,99 eur za balenie 28x10 mg a 131,75 eur za balenie 90x10 mg nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol EMPA+SOC:

- voči SOC ICUR vo výške 5 633 eur / QALY, pri prahovej hodnote 59 928 eur / QALY,
- voči DAPA+SOC v rámci analýzy minimalizácie nákladov (CMA) vyššie náklady o 95 eur,
- v podskupine pacientov s DM2 voči FIN+SOC dominantný výsledok, pri nižších nákladoch o 1 388 eur a prínose v QALY +0,10.

V predložennom základnom scenári DR EMPA+SOC nie je nákladovo efektívny v porovnaní s DAPA+SOC. Pri nastavení DR môže byť úhrada za Jardiance maximálne vo výške ■■■ eur za balenie 28x10mg, a ■■■ eur za balenie 90x10mg, čo predstavuje pre obe veľkosti balenia zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni. Zároveň sme v predložennom základnom scenári identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

**Podľa NIHO nastavenia dosahuje EMPA+SOC:**

- ICUR voči SOC vo výške **9 632 eur / QALY**, pri prahovej hodnote 59 928 eur / QALY,
- voči DAPA+SOC v rámci CMA **vyššie náklady o ■■■ eur**,
- v podskupine pacientov s DM2 voči FIN+SOC v rámci CMA **vyššie náklady o ■■■ eur**.

Aby bol liek Jardiance nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie 28x10mg, a ■■■ eur za balenie 90x10mg, čo predstavuje pre obe veľkosti balenia zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s miernou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Samotné zdroje neistoty sú v niektorých prípadoch zásadné, avšak výsledný ICUR v porovnaní so SOC je výrazne pod prahovou hodnotou. Nepovažujeme preto za potrebné žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady.

### 5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

Hodnotený farmako-ekonomický model bol po výzve č. 2 upravený. Napriek tomu, že základný scenár DR zostáva rovnaký ako v pôvodnom modeli dodanom DR, po výzve bol model doplnený o možnosti niektorých alternatívnych scenárov, pričom tieto budú čiastočne rozobraté v nasledujúcich podkapitolách. Kompletné znenie výzvy je dostupné v podkapitole 9.5.

### 5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil farmako-ekonomický model so štruktúrou Markovovho mikrosimulačného modelu s 1000 simuláciami so *seed number*<sup>6</sup> 0,2. V tomto type modelu presun pacienta medzi jednotlivými stavmi, ako aj vznik komplikácií, závisí od jeho histórie, základných charakteristík a iných faktorov, ktoré opisujeme nižšie. Modelom prechádza každý pacient v rámci simulácie samostatne, pričom sa zaznamenávajú jeho náklady a prínosy. Tento proces sa uskutočňuje pomocou *makra* vo VBA. Výsledné náklady a prínosy pre rameno sú priemerom výsledkov jednotlivých pacientov. Zdravotné stavy v modeli DR definoval na základe KDIGO klasifikácie, pričom ich na odporúčanie klinických odborníkov rozšíril o zdravotné stavy s uACR nad 1000 mg/g a nad 3000 mg/g. Celkovo je v modeli modelovaných 30 zdravotných stavov (viac viď Tabuľka 20).

Tabuľka 20: Zdravotné stavy v modeli

Zdravotný stav	KDIGO klasifikácia	eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	uACR (mg/g)
G+90_A-30	G1 * A1	> 90	< 30
G+90_A-300	G1 * A2	> 90	30-300
G+90_A+300	G1 * A3	> 90	> 300
G+90_A+1000	rozšírená klasifikácia*	> 90	1000-3000
G+90_A+3000	rozšírená klasifikácia*	> 90	> 3000
G+60_A-30	G2 * A1	60-90	< 30
G+60_A-300	G2 * A2	60-90	30-300
G+60_A+300	G2 * A3	60-90	> 300
G+60_A+1000	rozšírená klasifikácia*	60-90	1000-3000
G+60_A+3000	rozšírená klasifikácia*	60-90	> 3000
G+45_A-30	G3a * A1	45-60	< 30
G+45_A-300	G3a * A2	45-60	30-300
G+45_A+300	G3a * A3	45-60	> 300
G+45_A+1000	rozšírená klasifikácia*	45-60	1000-3000
G+45_A+3000	rozšírená klasifikácia*	45-60	> 3000
G+30_A-30	G3b * A1	30-45	< 30
G+30_A-300	G3b * A2	30-45	30-300
G+30_A+300	G3b * A3	30-45	> 300
G+30_A+1000	rozšírená klasifikácia*	30-45	1000-3000
G+30_A+3000	rozšírená klasifikácia*	30-45	> 3000
G+15_A-30	G4 * A1	15-30	< 30
G+15_A-300	G4 * A2	15-30	30-300
G+15_A+300	G4 * A3	15-30	> 300
G+15_A+1000	rozšírená klasifikácia*	15-30	1000-3000
G+15_A+3000	rozšírená klasifikácia*	15-30	> 3000
G-15_A-30	G5 * A1	< 15	< 30
G-15_A-300	G5 * A2	< 15	30-300
G-15_A+300	G5 * A3	< 15	> 300
G-15_A+1000	rozšírená klasifikácia*	< 15	1000-3000
G-15_A+3000	rozšírená klasifikácia*	< 15	> 3000

\*rozšírená klasifikácia na základe odporúčaní odborníkov

Zdroj: [5]

V modeli sa vyskytujú aj tzv. submodely komplikácií, ktoré prebiehajú v každom z týchto zdravotných stavov a sú definované ako akútne udalosti a dlhodobé komplikácie. Vo všetkých zdravotných stavoch (uvedené v tabuľke vyššie) sa u pacienta môže vyskytnúť rovnaký súbor komplikácií (okrem ESKD), avšak ich riziko sa líši v závislosti od závažnosti ochorenia definovanej podľa zdravotného stavu (Tabuľka 20) a iných rizikových faktorov. V modeli sa vyskytujú dva prístupy k zohľadneniu dlhodobých komplikácií, pričom v základnom scenári DR je aplikovaný prvý z uvedených:

- Podľa systémových orgánov: úmrtia z rôznych príčin, ESKD, kardiovaskulárne (KVS) ochorenia, iné, anémia, poruchy kostí a minerálov, vznik DM2, hypertenzia, infekcie, rakovina;
- Hospitalizácie z akýchkoľvek príčin.

<sup>6</sup> *Seed number* ovplyvňuje generovanie náhodných čísel pri mikrosimulácii. Fixné *seed number* zabezpečuje, aby funkcia dávala vždy rovnaký výsledok náhodného čísla, čo umožňuje replikovateľnosť výsledkov.

Zoznam submodelov použitých v modeli rozdelených na základe komplikácií je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 21). V dôsledku výraznej komplexnosti modelu nebudeme podrobne opisovať každý submodel.

Schematické zobrazenie vstupu rizikových faktorov a komplikácií do modelu je na obrázku nižšie (Obrázok 13). Pacient vstupuje do modelu s individuálnymi počiatočnými hodnotami eGFR, uACR, rizikových faktorov a zároveň históriou komorbidít. Počas jeho pohybu modelom dochádza k progresii ochorenia (chápaná ako ročná zmena eGFR, uACR a rizikových faktorov) a tieto hodnoty spolu s históriou komorbidít vstupujú do výpočtu rizika komplikácií (čo je v modeli dané výskytom v submodeloch). Zároveň hodnoty eGFR, uACR, rizikových faktorov a vzniknuté komplikácie ovplyvňujú pravdepodobnosť úmrtia pacienta. Zotrvanie na liečbe sa vyvíja nezávisle od zdravotného stavu pacienta a výskytu komplikácií (s výnimkou ESKD). Prínos liečby sa modeluje na základe ročných zmien eGFR, uACR a rizikových faktorov. V tomto type modelu nie je progresia ochorenia vnímaná ako samostatný zdravotný stav, ale je modelovaná zmenou eGFR, uACR a rizikových faktorov.

Niektoré z použitých vstupných údajov pre odvodenie rizikivosti pacientov sú odvodené z lokálnych dát. Zvyšné vstupné údaje sú odvodené zo zahraničných dát alebo štúdie EMPA-KIDNEY. Pravdepodobnosti prechodov medzi stavmi a pravdepodobnosti vzniku komplikácií sú odvodené zo štúdie EMPA-KIDNEY, literatúry a Bucherových analýz.

Za komparátory v celej populácii sú zvolené DAPA+SOC a SOC. Pre subpopuláciu s DM2 je komparátorom FIN+SOC.

Tabuľka 21: Zoznam submodelov rôznych komplikácií v modeli

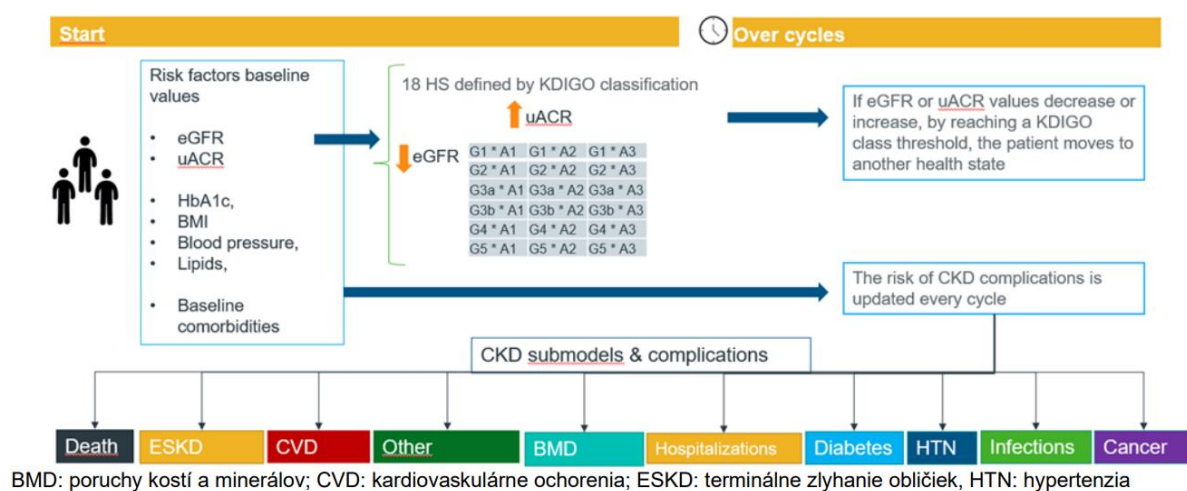
Submodel	Komplikácie v submodeloch
KVS komorbidity a komplikácie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akútny koronárny syndróm               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Infarkt myokardu</li> <li>○ Nestabilná angína</li> </ul> </li> <li>• Cievna mozgová príhoda</li> <li>• Srdcové zlyhávanie</li> <li>• Tranzitórny ischemický atak</li> <li>• Periférna choroba ciev</li> </ul>
ESKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciačia terapie nahradzujúcej renálnu funkciu (RRT)</li> <li>• Dialýza               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Peritoneálna dialýza</li> <li>○ Hemodialýza</li> </ul> </li> <li>• Transplantácia obličiek               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Manažment zlyhania RRT</li> </ul> </li> <li>• AKI</li> </ul>
Poruchy kostí a minerálov	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fraktúry kostí               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zlomeniny bedra</li> <li>○ Iné zlomeniny</li> </ul> </li> <li>• Hyperfosfatémia</li> <li>• Sekundárna hyperparatyreóza</li> <li>• Hypokalcémia</li> </ul>
Infekcie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiračné infekcie</li> <li>• Infekcie močového traktu</li> <li>• Gastrointestinálne infekcie</li> <li>• Infekcie svalov</li> <li>• Infekcie nervového systému</li> <li>• Sepsa</li> <li>• Hospitalizácie</li> </ul>
Iné komplikácie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolická acidóza</li> <li>• Hyperkalémia</li> <li>• Hyperurikémia/dna</li> </ul>
Anémia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémia</li> </ul>



Submodel	Komplikácie v submodeloch
Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes</li> </ul>
Hypertenzia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertenzia</li> </ul>
Rakovina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rakovina obličiek</li> <li>• Rakovina urotelu</li> </ul>
Smrť	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Všeobecná mortalita</li> <li>• Fatálne renálne udalosti</li> <li>• Nešpecifická mortalita</li> <li>• Fatálne KV udalosti</li> </ul>

Zdroj: [5]

Obrázok 13: Schematické zobrazenie vstupu rizikových faktorov a komplikácií do modelu



Zdroj: [5]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

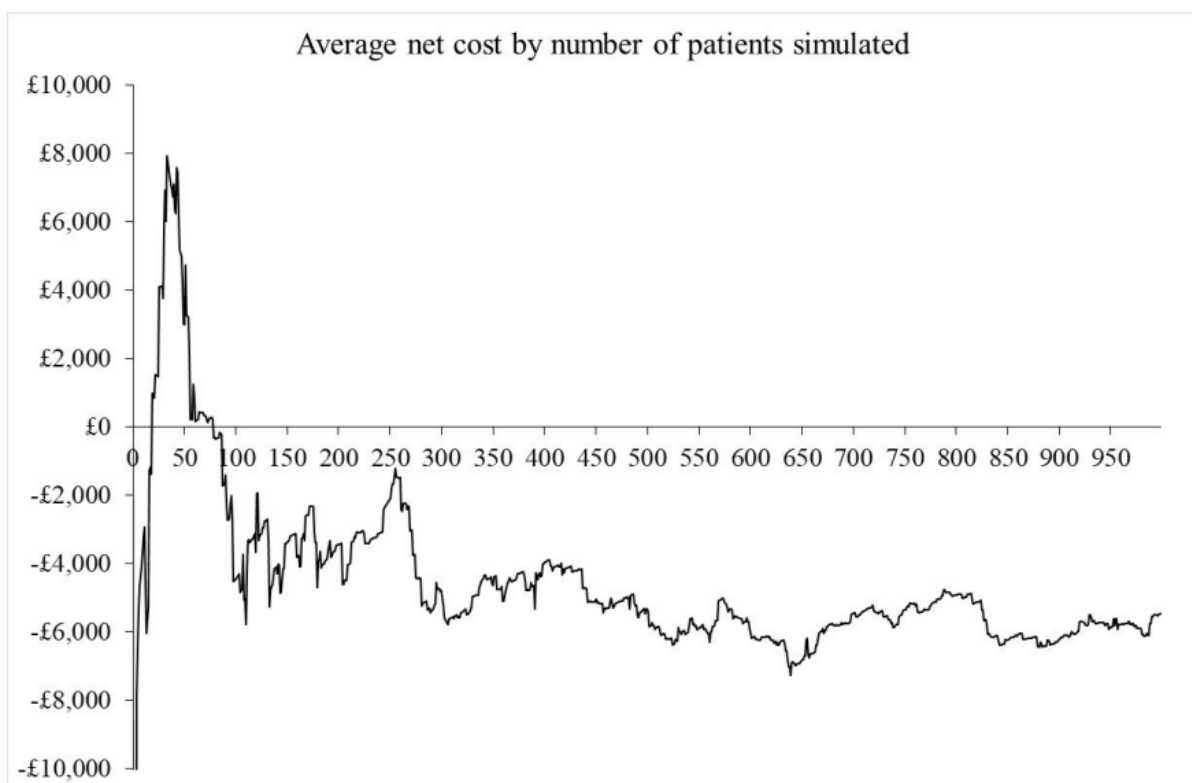
Niektoré základné nastavenia modelu **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Evidujeme, že EAG-NICE akceptovala predloženie rovnakého typu ekonomického modelu s podobnou štruktúrou ako na Slovensku [41]. Máme za to, že model je v niektorých aspektoch prenositeľný na slovenský kontext.
- **Akceptujeme** simuláciu s 1 000 pacientami, avšak toto nastavenie je spojené s neistotou. V rámci výzvy č. 2 sme žiadali DR o doplnenie možnosti simulácie 20 000 pacientov namiesto pôvodnej simulácie 1 000 pacientov. DR túto možnosť nedoplnil.
  - EAG-NICE konštatuje, že pri simulácii 1 000 pacientov s náhodným *seed number* model vykazuje vysokú variabilitu výsledkov a to najmä v inkrementálnych nákladoch, čo ukazuje na nízku konvergenciu modelu (viac viď Obrázok 14) [41, str. 395-400]. Je to z dôvodu, že model v niektorých prípadoch vedie k extrémnym hodnotám pri niektorých pacientoch, čo ovplyvňuje celkový výsledok. EAG-NICE pri testovaní modelu zhodnotila, že výsledky v inkrementálnych nákladoch boli stabilné pri simuláciách 20 000 pacientov. EAG-NICE preto používa ako svoj základný scenár model s 20 000 pacientmi pri náhodnom *seed number* (tzv. *random seed number*, v NICE označované aj ako *multirun*).
  - DR v odpovedi na výzvu uvádza, že pri 1000 pacientoch má model dostatočnú konvergenciu priemerných celkových a prírastkových nákladov (viac viď Obrázok 15) a simulácia niekoľkých tisícov pacientov na jeden cyklus nie je potrebná. Okrem toho by navýšenie počtu pacientov viedlo k výpočtovým časom simulácie presahujúcim 10 – 15 minút a použitie alternatívneho softvéru (namiesto Excelu) by nebolo prijateľné.



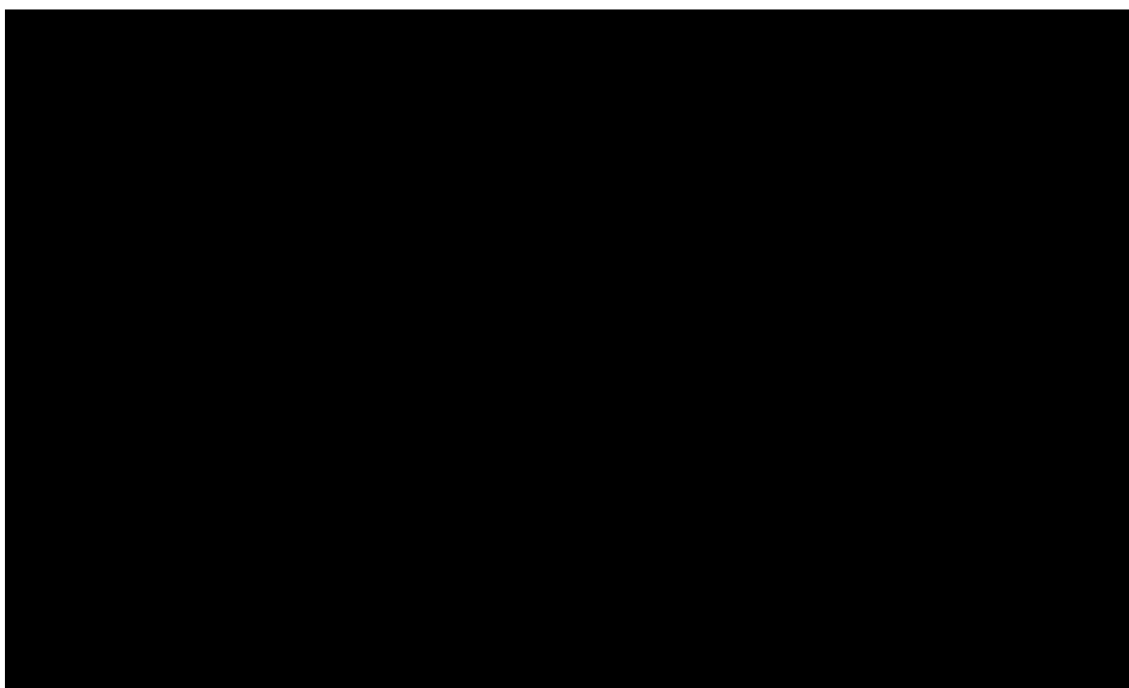
- Akceptujeme argumentáciu DR a použitie modelu s 1000 simuláciami pacientov, avšak vzhľadom na argumentáciu EAG-NICE stále považujeme toto nastavenie za neisté a preferovali by sme možnosť otestovať scenár so simuláciou 20 000 pacientov.
- **Neakceptujeme** použitie *seed number* 0,2. Preferujeme použitie *random seed number*. Máme za to, že DR dostatočne neodôvodnil použitie *seed number* práve 0,2 a že napriek absencii replikovateľnosti je použitie *random seed number* metodicky správnejšie. Použitie *random seed number* bolo preferované aj NICE-EAG [41, str. 397].
- Neistota spočíva vo voľbe Markovovho mikrosimulačného modelu. Tento typ modelu vyžaduje veľké množstvo individuálnych dát pacientov (história pacienta, základné charakteristiky, komorbidity), ktoré sa používajú ako vstupné údaje a výrazne ovplyvňujú chod modelu. Na Slovensku však nie je dostupné dostatočné množstvo lokálnych údajov, preto údaje v modeli predstavujú mix lokálnych a medzinárodných dát. Takáto adaptácia modelu je spojená s neistotou, nakoľko mnohé vstupné údaje (napr. prítomnosť kardiovaskulárnych ochorení, diabetu, BMD pacientov) môžu byť v slovenskej populácii CKD pacientov oproti medzinárodným dátam výrazne odlišné.
- Neistota vyplýva aj z výraznej komplexnosti modelu. Mikrosimulačné modely zatiaľ nie sú štandardom v slovenskom kontexte, ani v žiadostiach v rámci iných krajín. V časovom rámci pre prípravu nášho hodnotenia nebolo možné detailne skontrolovať všetky nastavenia modelu. NICE-EAG opakovane konštatovala, že model je veľmi komplexný [41, str. 399, 401, 443,492].
- **Akceptujeme** zvolené komparátory, avšak konštatujeme neistotu spojenú s ich použitím bez ohľadu na hladiny eGFR a uACR, čo je v rozpore s indikačnými obmedzeniami liečiv. Z hľadiska eGFR a uACR je totiž navrhované IO pre EMPA mierne širšie než pre DAPA a FIN. Podskupiny pacientov, u ktorých je/nie je liečba týmito komparátormi vhodná, sú uvedené v podkapitole 3.9 (Tabuľka 7, Tabuľka 8).

Obrázok 14: Priemerné inkrementálne náklady na základe počtu simulovaných pacientov podľa NICE



Zdroj: [41, str. 396]

Obrázok 15: Konvergencia priemerných inkrementálnych nákladov v predloženom modeli



Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 2]

### 5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

V modeli bol použitý maximálny časový horizont 50 rokov a dĺžka cyklu 1 rok. Vstupné demografické charakteristiky pacientov vychádzajú zo štúdie EMPA-KIDNEY a líšia sa na základe zvolenej populácie: celá kohorta a kohorta pacientov s DM2. Za priemerný počiatkový vek sa považuje 63,3 roka v celej kohorte a 68,0 rokov v kohorte pacientov s DM2. Mužské pohlavie tvorí 66,8 % v celej kohorte a 67,2 % v kohorte pacientov s DM2. V celej kohorte bolo zastúpenie kaukazskej rasy 58,4 %, ázijskej a indickej 36,2 % a zvyšných 5,4 %. V kohorte pacientov s DM2 bolo zastúpenie kaukazskej rasy 59,5 %, ázijskej a indickej 33,2 % a zvyšných 7,3 %.

Počiatková distribúcia pacientov do rôznych kategórií eGFR a uACR vychádza z kvalitatívneho prieskumu vykonaného medzi slovenskými odborníkmi spoločnosťou Pharm-in. V modeli sú dve možnosti rozdelenia pacientov do eGFR kategórií, pričom druhá bola doplnená DR ako alternatívny scenár po 2. výzve:

- Pacienti rozdelení medzi kategórie eGFR G1-G5, kde pacienti vstupujú do modelu aj v kategóriách G1 a G5 (Tabuľka 22). Takéto nastavenie predstavuje základný scenár DR.
- Pacienti rozdelení medzi kategórie eGFR G1-G5, kde žiadny pacient nevstupuje do modelu v kategóriách eGFR G1 a G5 (alternatívny scenár; Tabuľka 23). V tomto scenári DR ponechal rovnaké zastúpenie uACR kategórií ako v základnom.

Tabuľka 22: Počiatková distribúcia pacientov do eGFR kategórií G1-G5 a uACR kategórií A1-A3 (základný scenár)

Charakteristiky pacientov	Celá kohorta pacientov s CKD	Kohorta pacientov s DM2
<b>eGFR kategórie</b>		
G1		
G2		
G3a		
G3b		
G4		
G5		
<b>uACR kategórie</b>		
A1		
A2		
A3		

Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 2]

Tabuľka 23: Počiatková distribúcia pacientov do eGFR kategórií G2-G4 a uACR kategórií A1-A3 (alternatívny scenár)

Charakteristiky pacientov	Celá kohorta pacientov s CKD	Kohorta pacientov s DM2
<b>eGFR kategórie</b>		
G1		
G2		
G3a		
G3b		
G4		
G5		
<b>uACR kategórie</b>		
A1		
A2		
A3		

Zdroj: [5 - odpoveď DR na výzvu č. 2]

Okrem toho do modelu vstupujú aj iné charakteristiky pacientov, ktoré sú odlišné pre celú kohortu a kohortu pacientov s DM2:

- iné rizikové faktory pacientov, ktorých zastúpenie vychádza zo štúdie EMPA-KIDNEY alebo z observačných štúdií: fajčenie, BMI, HbA1c, celkový cholesterol, lipoproteín s vysokou hustotou (HDL, z angl. high-density lipoprotein) cholesterol a systolický krvný tlak, telesná výška;
- komorbidity, ktorých zastúpenie vychádza zo štúdie EMPA-KIDNEY alebo z observačných štúdií: DM2, KVS ochorenie, hypertenzia, kongestívne srdcové zlyhávanie, AKI, gestačný diabetes, schizofrénia a bipolárna afektívna porucha, syndróm polycystických vaječníkov, poruchy učenia, periférna choroba ciev.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použitú distribúciu pacientov do eGFR kategórií. Na základe tohto rozdelenia pacienti vstupujú do modelu aj v eGFR kategórii G1 (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a G5 (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Takéto nastavenie sa vylučuje s požadovaným indikačným obmedzením, ktoré špecifikuje, že liečba je indikovaná u pacientov s eGFR  $\geq 20$  až  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo s eGFR  $\geq 45$  až  $> 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a albuminúriou. Preto sme v rámci výzvy č. 2 žiadali o úpravu východiskových podielov pacientov v jednotlivých eGFR kategóriách tak, aby zodpovedali indikačnému obmedzeniu a následne o úpravu pacientov v jednotlivých uACR kategóriách.
  - DR dodal požadovanú úpravu podielov pacientov v eGFR kategóriách ako alternatívny scenár, pričom základný scenár naďalej obsahuje aj pacientov vstupujúcich do modelu v kategóriách G1 a G5. Máme za to, že takéto nastavenie je v rozpore s indikačným obmedzením. Model sme preto upravili a nastavili možnosť, v ktorej žiadny pacient nevstupuje do modelu v eGFR kategórii G1 a G5. Táto zmena mala za následok, že inkrementálne náklady EMPA+SOC voči SOC sú záporné, t.j. EMPA+SOC sa stal dominantným, pri nižších nákladoch o 0,6-tis. eur.
  - Východiskovú distribúciu pacientov podľa kategórie uACR nechal DR podľa pôvodného scenára, avšak upravil jej počiatkové hodnoty na základe počiatkových hodnôt eGFR tak, že pre akúkoľvek hodnotu eGFR medzi 45 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bola hodnota uACR pacienta vyššia ako 200 mg/g. Na základe toho konštatujeme neistotu v počiatkovej distribúcii pacientov medzi uACR kategórie, nakoľko máme za to, že úprava eGFR kategórií by mala viesť aj k zmene podielov pacientov v uACR kategóriách.
- **Akceptujeme** ostatné východiskové charakteristiky, avšak pri ich použití vnímame neistotu. Neistota spočíva v absencii lokálnych údajov o pacientoch. Ako bolo spomínané v diskusii vyššie (viď podkapitola 5.2.1), Markovov mikrosimulačný model vyžaduje veľa údajov o pacientoch, ktoré ovplyvňujú pravdepodobnosti prechodu pacientov medzi stavmi, ako aj riziko komplikácií. Pacientske dáta použité v modeli pochádzajú poväčšine zo štúdie EMPA-KIDNEY alebo zo zahraničných observačných štúdií (s výnimkou počiatkovej distribúcie pacientov do rôznych kategórií eGFR a uACR). Z tohto dôvodu je možné, že jednotlivé charakteristiky pacientov zo zahraničných zdrojov nezodpovedajú pacientskej populácii na Slovensku, čo pri tomto type modelu znižuje jeho validitu a vedie k neistote.
- **Akceptujeme** zvolený maximálny časový horizont 50 rokov, čo pri počiatkovom veku 63,3 roka a 68 rokov predstavuje celoživotný časový horizont. Rovnaký časový horizont bol akceptovaný aj EAG-NICE [41, str. 402].

### 5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Relatívna účinnosť EMPA+SOC voči komparátorom bola modelovaná primárne na základe ročných zmien eGFR, ktoré následne ovplyvňujú prechod pacienta modelom. DR odvádza údaje o účinnosti (v zmenách eGFR, uACR a iných parametrov) pre ramená EMPA+SOC a SOC zo štúdie EMPA-KIDNEY. DR používa NMA a Bucherove analýzy na odvodenie prínosu pri znížení eGFR pre EMPA+SOC voči DAPA+SOC a FIN+SOC.

V modeli je možné navoliť dva typy údajov z EMPA-KIDNEY pre ročné zmeny eGFR:

1. Ročné zmeny odvodené na základe dát pre celú populáciu
2. Ročné zmeny odvodené na základe dát pre subpopulácie pacientov
  - a) s DM2
  - b) bez DM2

V základnom scenári sa zmeny eGFR pre celú populáciu aj subpopuláciu pacientov s DM2 odvodzujú na základe dát pre celú populáciu.

Do farmako-ekonomického modelu vstupujú pre EMPA+SOC a SOC nežiaduce udalosti odvodené z výsledkov EMPA-KIDNEY. Pre DAPA+SOC a FIN+SOC DR použil rovnaký výskyt udalostí ako pre EMPA+SOC. Pričom DR do úvahy berie 3 nežiaduce udalosti: amputáciu nohy, prsta a chodidla.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Údaje **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** odvodzovanie ročných zmien eGFR a uACR na základe všeobecnej populácie. V štúdiu EMPA-KIDNEY mali pacienti z celej kohorty ročnú zmenu eGFR (od 2. do 36. mesiaca) o 1,37 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, z toho diabetickí pacienti pokles o 1,09 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> a nediabetickí pacienti o 1,68 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Takéto výsledky poukazujú, že účinnosť EMPA sa môže líšiť v závislosti od zvolenej populácie. EAG-NICE na základe týchto informácií preferovala použitie špecifických údajov o účinnosti pre jednotlivé subpopulácie [41, str. 444-447]. Preto sme v rámci výzvy č. 2 žiadali DR o doplnenie scenáru, v ktorom sú ročné zmeny eGFR a uACR rozdelené na základe diabetickej a nediabetickej populácie pre intervenciu aj komparátory. DR do modelu pridal možnosť alternatívneho scenára, pričom ako základný scenár naďalej používa scenár s ročnými zmenami odvodenými na základe dát pre celú populáciu. Alternatívny scenár dodaný DR umožňuje odvodzovanie ročných zmien eGFR pre subpopuláciu s DM2 na základe výsledkov diabetickej populácie zo štúdie EMPA-KIDNEY. Konštatujeme, že takéto nastavenie v subpopulácii pacientov s DM2 pri komparátore FIN+SOC nemá zásadný vplyv na inkrementálne výsledky vzhľadom na ostatné nastavenia, ktoré budú uvedené v nasledujúcich podkapitolách (rovnaká účinnosť pre EMPA+SOC a FIN+SOC, použitie verejnej úhrady). Z toho dôvodu ponechávame pôvodné nastavenie DR.
- Neistota spočíva v úzkom výbere nežiaducich udalostí. DR vo FER neobjasnil, prečo na modelovanie nežiaducich udalostí vybral práve amputácie nohy, prsta a chodidla, pričom nebral do úvahy aj iné nežiaduce udalosti. Neistota spočíva aj v rovnakom výskyte nežiaducich udalostí pri modelovaní EMPA+SOC, DAPA+SOC a FIN+SOC, ktoré sú odvodené zo štúdie EMPA-KIDNEY.

### 5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

#### Riziko úmrtia

V modeli je možné modelovať riziko úmrtia pacientov viacerými spôsobmi:

- **Nešpecifická mortalita + úmrtie z KVS príčin + úmrtie z renálnych príčin**, pričom môžu byť použité viaceré spôsoby výpočtu rizika úmrtia z KVS príčin:
  - **Riziko úmrtia z KVS – nízkoriziková krajina podľa štúdie Matsushita et al. 2020**
  - Riziko úmrtia z KVS – vysokoriziková krajina podľa štúdie Matsushita et al. 2020
  - Riziko úmrtia z KVS podľa štúdie Matsushita et al. 2010
- Úmrtie z akýchkoľvek príčin
  - Riziko úmrtia podľa Matsushita et al. 2010 (podľa eGFR a uACR kategórie)
  - Riziko úmrtia po hospitalizácii (zo štúdie EMPA-KIDNEY)

V základnom scenári bolo nastavený spôsob 1. a) *Nešpecifická mortalita + úmrtie z KVS príčin + úmrtie z renálnych príčin* s rizikom KVS úmrtia nízkorizikovej krajiny. Riziko úmrtia je modelované rovnakým spôsobom pre intervenciu

a komparátory. Riziko úmrtia je individuálne pre každého pacienta v každom cykle podľa jeho zdravotného stavu, prítomnosti komplikácií a rizikových faktorov.

**Nešpecifická mortalita** je všeobecná mortalita odvodená z úmrtnostných tabuliek SR z roku 2022, z ktorej boli odobraté pravdepodobnosti úmrtia vplyvom KVS príčin, na základe pomeru KVS úmrtí voči všetkým úmrtiam z dát pre Anglicko a Wales z roku 2020.

**Smrť z KVS príčin** je možné odvodzovať 3 spôsobmi:

- **Výpočet štúdie Matsushita et al. 2020** [42], ktorý v sebe zahŕňa ako prediktory eGFR a uACR hladiny, vek, pohlavie, fajčiarsky status, hladiny celkového cholesterolu a systolický krvný tlak. Použité rovnice sa líšia na základe:
  - **rizika pre nízkorizikovú krajinu (základný scenár)**
  - rizika pre vysokorizikovú krajinu.
- Výpočet podľa štúdie Matsushita et al. 2010 [43] v sebe zahŕňa riziko úmrtia vplyvom KVS ochorenia (riziko úmrtia na KVS ochorenia, odvodené z dát pre Anglicko a Wales z roku 2020, vypočítané zo všeobecnej mortality), na ktoré je aplikované HR pre úmrtie z kardiovaskulárnych príčin (HR je špecifické pre eGFR a uACR kategóriu) zo štúdie Matsushita et al 2010.

**Renálne úmrtie** bolo dané poklesom eGFR na  $> 3 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  alebo úmrtím počas terapie nahrádzajúcej obličkové funkcie (KRT, z angl. kidney replacement therapy). Medzi tieto terapie patria hemodialýza, peritoneálna dialýza a transplantácia obličky. Pravdepodobnosť úmrtia počas KRT je odvodená z ročného reportu britského renálneho registra [44].

Zvyšné spôsoby modelovania úmrtnosti (bod 2) bližšie nevysvetľujeme.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** voľbu modelovania rizika úmrtia na základe kombinácie nešpecifickej a špecifickej mortality.
- **Neakceptujeme** odvodenie rizika KVS úmrtia z Matsushita 2020 pre nízkorizikové krajiny, nakoľko Slovensko je na základe systému SCORE podľa ECS označené ako vysokoriziková krajina na rozdiel od UK, ktoré je nízkoriziková krajina [45]. Zmena zdroja na vysokorizikovú krajinu zvyšuje ICUR voči SOC o 1,2-tisíc eur/QALY.
- **Neakceptujeme** spôsob očistenia slovenských úmrtnostných tabuliek o KVS mortalitu. KVS mortalitu pre Anglicko a Wales, ktorú používa DR, nepovažujeme za prenositeľnú pre Slovensko. Podiel KVS mortality na všeobecnej mortalite sme preto prebrali priamo zo slovenských údajov o príčinách úmrtia na základe veku, pohlavia a konkrétnych MKCH skupín za rok 2022 [46]. Táto zmena zvyšuje ICUR voči SOC o 0,6-tisíc eur/QALY.

## Progresia ochorenia

V modeli je progresia ochorenia modelovaná na základe ročných zmien eGFR, uACR a rizikových faktorov (HbA1c, BMI, systolického a diastolického krvného tlaku). Tieto zmeny sú odlišné pre pacientov na liečbe a pacientov po ukončení liečby. V modeli je taktiež možný výskyt komorbidít a komplikácií v jednotlivých submodeloch.

### Progresia ochorenia u pacientov na liečbe

#### **Ročné zmeny eGFR**

Poklesy eGFR pre ramená EMPA+SOC a SOC sú odvodené na základe štúdie EMPA-KIDNEY z celej populácie pacientov z jednotlivých ramien. Použité ročné poklesy eGFR pre jednotlivé zdravotné stavy KDIGO sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 24). Prínos EMPA+SOC voči DAPA+SOC a FIN+SOC DR odvodzuje na základe NMA a Bucherových analýz:

- **EMPA+SOC voči DAPA+SOC:** DR považuje prínos v eGFR na základe NMA a Bucherových analýz za porovnateľný. Výsledky NMA boli reportované a diskutované v kapitole 4. Výsledok Bucherových analýz pri porovnaní štúdií EMPA-KIDNEY a DAPA-CKD ukazuje relatívne riziko (RR) 1,06 u pacientov s eGFR  $\geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  a RR 0,91 u pacientov s eGFR  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , čo predstavuje priemerné RR naprieč zdravotnými stavmi eGFR 0,98. Na základe týchto výsledkov DR aplikoval v modeli **RR=1** na modelovanie prínosu EMPA+SOC voči DAPA+SOC.

- **EMPA+SOC voči FIN+SOC:** predpokladá nižší prínos FIN+SOC voči EMPA+SOC na základe Bucherových analýz. Výsledok Bucherových analýz pri porovnaní štúdií EMPA-KIDNEY a FIDELIO-DKD ukazuje RR 1,21. Na základe týchto výsledkov DR aplikoval v modeli **RR=1,21** na modelovanie prínosu EMPA+SOC voči FIN+SOC.

Tabuľka 24: Ročné zmeny eGFR pre jednotlivé zdravotné stavy KDIGO podľa DR

Zdravotný stav	EMPA+SOC	SOC	DAPA+SOC	FIN+SOC
G2*A2	-2,20	-2,76	-2,20	-2,65
G2*A3	-3,39	-5,14	-3,39	-4,09
G3a*A1	0,00	0,00	0,00	0,00
G3a*A2	-1,60	-2,29	-1,60	-1,93
G3a*A3	-3,45	-4,66	-3,45	-4,16
G3b*A1	-0,58	-0,83	-0,58	-0,70
G3b*A2	-1,04	-1,56	-1,04	-1,25
G3b*A3	-2,90	-4,11	-2,90	-3,50
G4*A1	-0,32	-0,15	-0,32	-0,39
G4*A2	-0,62	-0,85	-0,62	-0,75
G4*A3	-2,76	-3,76	-2,76	-3,33

Zdroj: [5]

#### Ročné zmeny uACR

Ročné zmeny uACR pre EMPA+SOC a SOC sú odvodené na základe 18-mesačných dát štúdie EMPA-KIDNEY z jednotlivých ramien. Ročné zmeny uACR sa aplikujú počas celého času, kým je pacient na liečbe. Prínos EMPA+SOC voči DAPA+SOC a FIN+SOC pokladá DR za porovnateľný, t.j. modeluje rovnaké zmeny vo všetkých 3 ramenách, čo zdôvodňuje tým, že pre porovnanie zmien uACR chýbajú komparatívne dáta. Použité ročné zmeny uACR v základnom scenári DR sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 25).

Tabuľka 25: Ročné zmeny uACR pre jednotlivé zdravotné stavy KDIGO podľa DR

Zdravotný stav	EMPA+SOC	SOC	DAPA+SOC	FIN+SOC
G2*A2	1,26	0,93	1,26	1,26
G2*A3	0,67	0,75	0,67	0,67
G3a*A1	0	0	0	0
G3a*A2	0,87	0,99	0,87	0,87
G3a*A3	0,53	0,71	0,53	0,53
G3b*A1	1,62	1,65	1,62	1,62
G3b*A2	0,84	1,09	0,84	0,84
G3b*A3	0,62	0,81	0,62	0,62
G4*A1	2,08	2,44	2,08	2,08
G4*A2	1,03	1,51	1,03	1,03
G4*A3	0,68	0,95	0,68	0,68

Zdroj: [5]

#### Ročné zmeny iných rizikových faktorov

V modeli dochádza k ročným zmenám rizikových faktorov (HbA1c, hmotnosť, BMI, Hb, systolický a diastolický krvný tlak). V modeli dochádza k prirodzenému poklesu týchto faktorov, ktorý je odvodený z literatúry. Okrem toho je na odvodenie prínosu liečby aplikovaný špecifický účinok na HbA1c, BMI, krvný tlak. Pre ramená EMPA+SOC, FIN+SOC a DAPA+SOC je tento účinok odvodený z ramena EMPA+SOC v štúdiu EMPA-KIDNEY. Pre rameno SOC je odvodený z ramena s placebom v štúdiu EMPA-KIDNEY. Účinok liečby na tieto faktory sa aplikuje počas celého času, kým je pacient na liečbe.

### Stanovisko k adekvátnosti predložených nastavení:

Postup **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** prínos EMPA+SOC voči FIN+SOC pri zmenách eGFR. Na základe NMA (viac v podkapitole 4.2.3) máme za to, že EMPA+SOC nedokázali klinickú účinnosť voči komparátoru FIN+SOC. Pre účely tohto hodnotenia považujeme ich prínos za porovnateľný na základe výsledkov NMA, postavenia v medzinárodných odporúčaní a terapeutickej praxe. Preto sme upravili RR na 1, čo vedie k rovnakému ročnému poklesu eGFR vo FIN+SOC ako má EMPA+SOC. Úprava pri kohorte pacientov s DM2 vedie k zníženiu inkrementálnych prínosov EMPA+SOC vs. FIN+SOC o 0,1 QALY na nulový prínos.
- **Akceptujeme** rovnakú účinnosť EMPA+SOC voči DAPA+SOC na základe výsledkov NMA a Bucherových analýz. EAG-NICE konštatovala, že výsledky NMA podporujú predpoklad rovnakej účinnosti EMPA a DAPA vo farmako-ekonomickom hodnotení [41, str. 374].
- **Neakceptujeme** modelovanie vplyvu liečby na zmeny uACR počas celej doby, kým je pacient na liečbe. EAG-NICE sa vyjadrila, že nakoľko výsledky neskorších mesiacov v štúdiu naznačujú, že hodnoty uACR môžu časom narastať (čo vedie k zhoršeniu zdravotného stavu pacientov), je adekvátnejšie uplatniť výsledky z 18-tich mesiacov v štúdiu iba v rámci prvého cyklu modelovania, t.j. prvého roku [41, str. 330,450-452]. Z toho dôvodu sme v rámci výzvy č. 2 žiadali o doplnenie scenára vývoja uACR tak, aby bola modelovaná ročná zmena uACR vo všetkých ramenách iba v prvom roku a to podľa výsledkov štúdie do 18. mesiaca. DR požadovaný scenár dodal ako alternatívny, pričom ako základný scenár naďalej počíta aplikáciu ročných zmien uACR počas celého času, kým je pacient na liečbe. Preferujeme alternatívny scenár a nastavili sme modelovanie zmien uACR počas jedného roka na základe výsledkov z 18 mesiacov. Táto zmena zvyšuje ICUR voči SOC o 8-tisíc eur/QALY.
- **Akceptujeme** odvodzovanie ročných zmien iných rizikových faktorov. EAG-NICE konštatuje, že nastavenie špecifického účinku liečby je otázne, nakoľko nie je zrejme, ako sa budú vyvíjať zmeny týchto parametrov časom a aké budú rozdiely medzi jednotlivými ramenami. EAG-NICE sa pri argumentácii opiera o prechádzajúce konania EMPA v inej indikácii (pacienti s DM2), kde boli špecifické účinky liečby na zmeny parametrov aplikované v modeli len jednorazovo. Uvádzajú, že extrapolovanie ročných zmien parametrov nad dĺžku štúdie je otázne. Nakoľko nie je možné v modeli nastaviť konvergenciu parametrov počas doby modelovania, EAG-NICE v alternatívnom scenári pristúpila k neaplikovaniu ročných zmien [41, str. 332, 460-462]. V rámci výzvy č. 2 sme žiadali DR o doplnenie dvoch scenárov: prvý scenár mal zahŕňať modelovanie vplyvu liečby na vývoj rizikových faktorov počas 2 rokov (podľa dĺžky sledovania v štúdiu EMPA-KIDNEY) alebo počas doby maximálneho sledovania v štúdiu EMPA-KIDNEY a v druhom scenári sme požadovali, aby vplyv liečby v týchto parametroch nebol aplikovaný vôbec. DR požadované scenáre dodal ako alternatívne, pričom ako základný scenár naďalej počíta aplikáciu ročných zmien iných rizikových faktorov počas celého času, kým je pacient na liečbe. Po skúmaní všetkých troch scenárov konštatujeme, že hoci by sme preferovali nastavenie EAG-NICE, základný scenár (aplikácia ročných zmien iných rizikových faktorov počas celého času, kým je pacient na liečbe) je konzervatívny a akceptovateľný a jeho zmena by mala nízky dopad na ICUR.

### **Progresia ochorenia u pacientov, ktorí ukončili liečbu**

#### **Ročné zmeny eGFR**

Na modelovanie ročného poklesu eGFR u pacientov, ktorí ukončili liečbu, používa DR štúdiu Grams et al. [47]. Ročný pokles eGFR je modelovaný na základe KDIGO klasifikácie (Tabuľka 26), pričom je rozdielny u pacientov s/bez DM2. U pacientov, ktorí ukončili liečbu, DR nepredpokladá rozdielny pokles medzi ramenami.

Tabuľka 26: Ročný pokles eGFR u pacientov, ktorí ukončili liečbu podľa DR

KDIGO klasifikácia	CKD s DM2			CKD bez DM2		
	A1	A2	A3	A1	A2	A3
G1-2	-0,8	-2,20	-4,60	-0,1	-1,00	-3,10
G3a	-0,3	-2,10	-4,60	-0,2	-1,50	-4,00
G3b	-0,3	-1,50	-4,50	-0,2	-1,40	-3,20
G45	-0,1	-1,10	-3,60	-0,2	-1,20	-2,80

Zdroj: [5]



### **Ročné zmeny uACR**

V modeli je možnosť 3 volieb modelovania ročného poklesu uACR u pacientov, ktorí ukončili liečbu:

- Lognormálnou distribúciou (základný scenár)
- Stály ročný pokles uACR podľa triedy albuminúrie
- Stály ročný pokles uACR podľa distribúcie v CKD-PC kohorte.

U pacientov, ktorí ukončili liečbu, DR nepredpokladá rozdielne zmeny medzi ramenami.

### **Ročné zmeny iných rizikových faktorov**

V modeli po ukončení liečby dochádza k prirodzeným zmenám rizikových faktorov HbA1c, BMI, SBP and DBP. Rovnice pre výpočet ročných zmien faktorov sú odvodené z literatúry. U pacientov, ktorí ukončili liečbu, DR nepredpokladá rozdielne zmeny medzi ramenami.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** modelovanie eGFR u pacientov, ktorí ukončili liečbu, na základe stáleho ročného poklesu eGFR podľa KDIGO klasifikácie podľa štúdie Grams et al. [47]. Rovnaká štúdia bola použitá aj v NICE v Anglicku [41, str. 403].
- **Akceptujeme** prirodzený pokles iných rizikových faktorov odvodený z literatúry.
- **Akceptujeme** spôsob modelovania ročných zmien uACR po ukončení liečby. Z hodnotenia EAG-NICE nebolo zrejmé, či je nimi preferované nastavenie zhodné s nastavením DR v slovenskej adaptácii modelu.
- Neistota je spojená s modelovaním zmien po prerušení liečby v ramene SOC. EAG-NICE sa vyjadrila, že na pacientov s placebom by sa malo pozeráť ako pacientov, ktorí nedostávajú aktívnu liečbu, pričom teda je adekvátnejšie, aby u tých, ktorí prerušia liečbu v rámci štúdie, ale zostanú v sledovaní v rámci EMPA-KIDNEY, došlo k ročným zmenám eGFR a uACR ako pri placebe. EAG-NICE túto zmenu aplikovala iba v analýze scenárov [41, str. 459].

### **Submodely komplikácií a komorbidít**

V modeli je taktiež možný výskyt komorbidít a komplikácií v jednotlivých submodeloch. Zoznam submodelov použitých v modeli uvádza Tabuľka 21. Každý submodel má individuálne modelované riziko vzniku komplikácií na základe eGFR, uACR a iných rizikových faktorov. Riziká vzniku komplikácií/komorbidít sú modelované rovnakým spôsobom pre intervenciu a komparátory. Nižšie stručne popisujeme jednotlivé submodely. Kvôli rozsiahlosti neuvádzame konkrétne rovnice na odvodenie rizík. Konkrétne zdroje rovníc na odvodenie rizík a pravdepodobností prechodov sú uvedené vo farmako-ekonomickom rozbere [5].

- **ESKD** – k ESKD dochádza v G4 a G5 štádiách podľa KDIGO. Pacient v štádiu ESKD je liečený 2 spôsobmi:
  - Konzervatívna terapia – konzervatívnu terapiu užívajú pacienti, ktorí nezahajujú KRT.
  - KRT – v modeli je možné navoliť výpočet rizika začatia KRT 7 spôsobmi, ktoré vychádzajú z rôznych štúdií: Tangri et al 2016 [48], Tangri et al. 2011 [49], Major et al. 2019 [50], prípadne tento model zahŕňa pacientov, ktorí nemajú konzervatívnu terapiu. Výpočet pravdepodobností pre ESKD závisí od hladín eGFR, uACR, pohlavia, prítomnosti/nepítomnosti DM2 a vysokého krvného tlaku. V rámci KRT môžu pacienti užívať nasledovné terapie:
    - Peritoneálnu dialýzu
    - Hemodialýzu
    - Transplantáciu obličky
 Pacienti môžu prechádzať medzi jednotlivými typmi liečby alebo môže byť liečba fatálna (smrť z renálnych príčin, viac vid' podkapitola 5.2.4. – časť Riziko úmrtia). Pacienti po transplantácii okrem toho môžu mať transplantáciu účinnú, pričom sa presunú do štádia G3 podľa KDIGO. Pacienti majú rôzne prechodové pravdepodobnosti podľa toho, či k ESKD došlo vo veku pod alebo nad 80 rokov. Prechodové pravdepodobnosti sú odvodené z ročného reportu britského renálneho registra [44].
- **KVS komorbidity a komplikácie** – riziko kardiovaskulárnych komorbidít a komplikácií je odvodené z literatúry a závisí od hladín eGFR, uACR, veku, pohlavia, fajčiarskeho statusu, lipidového profilu, liekov na hypertenziu a prítomnosti/nepítomnosti DM2. Následne je na základe tejto pravdepodobnosti vypočítaná pravdepodobnosť, že daná komorbidita bude infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda, nestabilná angína, tranzitórny ischemický atak, srdcové zlyhávanie alebo periférna choroba ciev. V modeli je možné mať rekurentnú KVS komorbiditu alebo komplikáciu. Rovnice pre výpočet rizika KVS komorbidít a komplikácií sú odvodené z literatúry.



- **Metabolické ochorenia** (metabolická acidóza, anémia, hyperkalémia, hyperurikémia/dna, hyperfosfatémia, hypokalciémia a sekundárna hyperparatyreóza) - riziko ochorení je závislé od eGFR hladín a spôsob výpočtu je odvodený z literatúry.
- **Fraktúry kostí** (zlomeniny bedra a iné zlomeniny) - riziko ochorení je závislé od eGFR hladín a spôsob výpočtu je odvodený z literatúry.
- **Diabetes** – riziko vzniku diabetu je závislé od pohlavia, veku, hladín Hba1c, histórie KVS ochorení, liekov na hypertenziu, rodinnej histórie diabetu, BMI a fajčiarskeho statusu. Odvodené je z literatúry.
- **Hypertenzia** - riziko hypertenzie je závislé od hladín eGFR a systolického tlaku. Pacienti môžu mať v modeli kontrolovanú a rezistentnú hypertenziu. Spôsob výpočtu je odvodený z literatúry .
- **AKI** – riziko AKI je v modeli závislé od eGFR hladín a spôsob výpočtu je odvodený z literatúry .
- **Infekcie** (všetky infekcie, respiračné infekcie, infekcie močového traktu, gastrointestinálne infekcie, infekcie svalov, infekcie nervového systému, sepsa, hospitalizácie z dôvodu infekcie) – riziko vzniku všetkých druhov infekcií sú závislé od eGFR hladín. Zvýšené riziko infekcie majú pacienti po transplantácii obličky. Spôsob výpočtu rizík infekcií aj hospitalizácie je odvodený z literatúry.
- **Rakovina** (rakovina obličiek, rakovina urotelu) – riziko vzniku rakoviny je závislé od eGFR hladín a spôsob výpočtu je odvodený z literatúry.
- **Hospitalizácie z akýchkoľvek príčin** – tento submodel sa v základnom scenári nenachádza, nakoľko predstavuje alternatívu pre všetky vyššie spomenuté submodely. Riziko hospitalizácie je závislé od eGFR a uACR hladín a spôsob výpočtu je odvodený z literatúry.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** riziko srdcového zlyhávania, vývoja diabetu, prvej KVS udalosti a začatia RRT. EAG-NICE sa vyjadrila, že možno nie je adekvátne použiť konštantné ročné riziko vzniku komplikácie, nakoľko je pravdepodobné, že riziko vzniku spomenutých komorbidít bude časom stúpať. EAG-NICE konštatuje, že takéto nastavenie môže prinášať skreslenie v prospech EMPA, avšak nie je možné toto skreslenie kvantifikovať alebo ho v modeli upraviť. NIHO sa stotožňuje s názorom EAG-NICE a konštatuje neistotu z použitia konštantného ročného rizika vzniku spomínaných komorbidít [41, str.465-466].
- **Akceptujeme** modelovanie pravdepodobností prechodov pacientov v ostatných submodeloch. Vzhľadom na časové hľadisko a komplexnosť modelu nebolo možné podrobne skontrolovať všetky použité rovnice pre výpočet rizík, čo pridáva do hodnotenia neistotu.

### **Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)**

DR predpokladá, že prínos liečby nevyprchá a ostane konzistentný celú dobu počas liečby EMPA. Nastavenie odôvodňuje tým, že vyprchanie prínosu nebolo zaznamenané ani v štúdií EMPA-KIDNEY, ani v iných štúdiách s EMPA pri pacientoch s DM2 a HF.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, avšak popisujeme neistotu pri dlhodobom odhade (nad rámec štúdie), nakoľko liečba EMPA je dlhodobá a neexistuje klinický dôkaz potvrdzujúci efekt liečby u CKD pacientov aj po viac ako 3 až 4 rokoch.

### **5.2.5. Údaje o kvalite života**

DR aplikuje rovnaké hodnoty utilít pre všetky liečebné ramená. Utility zdravotného stavu sa uplatňujú v závislosti od zdravotného stavu, v ktorom sa pacient nachádza (KDIGO stavu) a dekrement utility sa uplatňuje podľa výskytu nežiaducej udalosti alebo komplikácie (akútnej alebo dlhodobej) v príslušnom cykle. V nasledujúcich cykloch po akútnej udalosti sa uplatňuje rovnaká utilita ako v cykle pred výskytom udalosti, resp. utilita prislúchajúca KDIGO stavu do ktorého pacient prešiel. Spôsob použitia utility a dekrementy utilít v modeli je zhrnutý v tabuľke nižšie (Tabuľka 27).

Tabuľka 27: Utility aplikované vo farmako-ekonomickom modeli

Submodel	Zdravotný stav/ komplikácia/ udalosť	Aplikovanie utilít a dekrementov utilít
Zdravotný stav	KDIGO klasifikácia a rozšírená klasifikácia	Použité utility na zdravotný stav. Utility v rozšírených kategóriách albuminúrie (A1000+, A3000+ mg/g) sa neznižujú dodatočným dekrementom.
ESKD	Konzervatívna liečba Peritoneálna dialýza Hemodialýza Transplantácia obličky s imunosupresívnou liečbou	Pre konzervatívnu liečbu sa predpokladá, že je utilita rovnaká ako pri G5 klasifikácii KDIGO. Pre PD, HD a prvý rok RT je špecifická utilita. Keďže pacienti po RT prechádzajú do zdravotného stavu G3*A1, použije sa utilita tejto skupiny po 1. roku, avšak na zohľadnenie imunosupresívnej liečby v nasledujúcich rokoch sa použije dekrement utility.
	Peritonitída Arteriovenózna trombóza Infekcia krvného riečiska	Neuplatňuje sa žiadny dekrement utility nakoľko sa predpokladá, že je zahrnutá v utilite zdravotného stavu KDIGO.
KVS udalosti	Infarkt myokardu Cievna mozgová príhoda Nestabilná angína pectoris Tranzitórny ischemický atak Srdcové zlyhávanie Periférna choroba ciev	Pri týchto komplikáciách sa uplatňuje dekrement utility v cykle, v ktorom nastala.
AKI	AKI hospitalizácia	Dekrement utility sa uplatňuje na akútnu udalosť v cykle, po ktorom nastane.
Poruchy kostí a metabolizmu	Hyperfosfatémia Hypokalcémia Hyperparatyroidizmus	Neuplatňuje sa žiadny dekrement utility nakoľko sa predpokladá, že je zahrnutý v utilite zdravotného stavu.
	Zlomeniny	Dekrement utility sa uplatňuje na akútnu udalosť v cykle, v ktorom nastala.
Infekcie	Respiračný trakt Gastrointestinálny trakt Močový trakt Koža a mäkké tkanivá Nervový systém Pohybový systém Sepsa	Neuplatňuje sa žiadny dekrement utility nakoľko sa predpokladá, že je zahrnutý v utilite zdravotného stavu.
Rakovina	Rakovina obličiek Rakovina urotelu	Dekrement utility sa uplatňuje celoživotne od cyklu, v ktorom sa objaví.
Diabetes	Diabetes	Neuplatňuje sa žiadny dekrement utility nakoľko sa predpokladá, že pacienti s diabetom majú vyššie riziko príhod (rozdiele utility sú už zahrnuté).
Hypertenzia	Hypertenzia Nekontrolovaná hypertenzia Rezistentná hypertenzia	Neaplikuje sa dekrement utility.
Iné udalosti	Metabolická acidóza Hyperkaliémia Hyperurikémia/dna	Neuplatňuje sa žiadny dekrement utility nakoľko sa predpokladá, že je zahrnutá v utilite zdravotného stavu.
Nežiaduce udalosti	Amputácia nohy, chodidla alebo prsta	Dekrement utility sa uplatňuje na akútnu udalosť v cykle, v ktorom nastala.

Zdroj: [5]

DR na odvedenie kvality života v zdravotných stavoch KDIGO využil štúdiu Jesky et al. [51]. Hodnoty v jednotlivých zdravotných stavoch sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 28). Hodnoty utilít/disutilít pri ESKD, KVS komplikáciách a iných komplikáciách boli prebrané z literatúry [52,53,54,55,56,57,58,59] a sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 29, Tabuľka 30, Tabuľka 31).

Tabuľka 28: Hodnoty utilít pre zdravotné stavy KDIGO použité vo FEM

Zdravotný stav KDIGO	Hodnoty utilít
G+90_A-30*	0,85
G+90_A-300*	0,85
G+90_A+300*	0,85
G+60_A-30	0,85
G+60_A-300	0,85
G+60_A+300	0,85
G+45_A-30	0,80
G+45_A-300	0,80
G+45_A+300	0,80
G+30_A-30	0,80
G+30_A-300	0,80
G+30_A+300	0,80
G+15_A-30	0,74
G+15_A-300	0,74
G+15_A+300	0,74
G-15_A-30	0,73
G-15_A-300	0,73
G-15_A+300	0,73

\*Pri úprave distribúcie pacientov do eGFR štádií sa v týchto stavoch nenachádza žiadny pacient

Zdroj: [5]

Tabuľka 29: Utility/disutility pri ESKD použité vo FEM

ESKD	Utility / dekrementy utilít
Konzervatívna liečba	0,00
Peritoneálna dialýza	0,58
Hemodialýza	0,56
Transplantácia obličky	0,71
Imunosupresívna terapia	-0,01
AKI	-0,04
AKI – ambulatná starostlivosť	-0,04
AKI - hospitalizácia	-0,04
Peritonitída	0,00
Arteriovenózna trombóza	0,00
Infekcia krvného obehu	0,00

Zdroj: [5]

Tabuľka 30: Dekrementy utilít pri KVS komplikáciách použité vo FEM

KVS komplikácie a komorbidity	Dekrementy utilít
Infarkt myokardu	-0,06
Nestabilná angína pectoris	-0,09
Cievna príhoda	-0,16
Kongestívne srdcové zlyhávanie	-0,11
TIA	-0,07
Periférna choroba ciev	-0,06

Zdroj: [5]

Tabuľka 31: Dekrementy utilít pri iných komplikáciách a komorbiditách použité vo FEM

Iné komplikácie a komorbidity	Dekrementy utilít
Zlomenina bedra	-0,07
Iná zlomenina	-0,07
Anémia	-0,08
Rakovina obličiek	-0,003
Rakovina urotelu	-0,003

Zdroj: [5]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme** s neistotou. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použitý prístup, v ktorom sa počítajú utility zdravotných stavov a jednoročné dekrementy utility pre všetky udalosti alebo komplikácie. Tento postup je však spojený s neistotou, keďže je tu riziko dvojitého započítania nižšej kvality života vzhľadom na to, že kvalita života viac rizikových KDIGO stavov už môže odrážať zníženie z dôvodu komplikácií. Na túto skutočnosť upozorňuje aj NICE-EAG [41, str. 468].
- **Akceptujeme** hodnoty utilít pre zdravotné stavy. Hodnoty kvality života v KDIGO G1 a G2 štádiách vychádzajúce zo štúdie Jesky et al. [51] považujeme za vysoké. Pri KDIGO štádiu G2 (keďže pacienti s G1 do modelu nevstupujú) je použitá utilita vo výške 0,85, pričom kvalita života bežnej populácie daného priemerného veku, so zohľadnením pohlavia je nižšia (0,82 pri použití Ara a Brazier). Potenciálna zmena by výrazne neovplyvnila výsledok nákladovej efektívnosti.
- DR pri modelovaní nezohľadnil prirodzený pokles kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku. Takýto pokles NIHO v hodnoteniach štandardne vyžaduje a v prípade absencie zapracuje. Z dôvodu komplikovanej štruktúry modelu však NIHO v tomto prípade tento pokles nezpracoval, z čoho plynie dodatočná neistota.

## 5.2.6. Náklady

### Zotrvanie na liečbe

Na odvodenie zotrvania na liečbe boli použité dáta zo štúdie EMPA-KIDNEY, kde bol podiel pacientov, ktorí ukončili liečbu EMPA nižší oproti podielu pacientov, ktorí ukončili liečbu v ramene placebom, s HR 0,89 (95 % CI 0,82 - 0,97). V modeli je aplikovaná konštantná miera prerušenia liečby na 100 patientských rokoch, pričom je nižšia v ramene s EMPA (12,56 % v ramene EMPA+SOC, 14,16 % v ramene SOC). Miera prerušenia liečby pre ostatné komparátory (DAPA a FIN) je rovnaká ako v ramene EMPA [5]. Pacienti vo všetkých ramenách, ktorí ukončili liečbu, neužívajú SOC ani žiadnu následnú liečbu. Pacienti ukončujú liečbu nezávisle od eGFR a uACR štádia (s výnimkou štádia G5). V modeli je možné navoliť ukončenie/neukončenie liečby pri začatí KRT (štádium G5), pričom v základnom scenári pacienti ukončujú liečbu pri začatí KRT, ktoré je dané poklesom eGFR na menej než 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použité miery prerušenia liečby. Miery upravujeme v súlade s preferovaným nastavením EAG-NICE na 10,8 % z 12,6 % pre EMPA a na 12,4 % z 14,2 % pre SOC [41, str. 382-383, 462]. Táto úprava nastala po diskusii s DR v UK, z dôvodu úpravy týchto mier o úmrtnosť pacientov. Táto zmena zvyšuje ICUR voči SOC o 0,9-tisíc eur/QALY.
- Predpoklad o rovnakých mierach prerušenia liečby medzi EMPA+SOC a DAPA+SOC a FIN+SOC nepovažujeme za dostatočne zdôvodnený. Táto neistota sa týka najmä FIN+SOC, keďže FIN patrí do inej skupiny liečiv a má odlišný mechanizmus účinku než SGLT2i. Mieru neistoty sme testovali v NIHO nastavením zmenou miery prerušenia liečby FIN+SOC (na 8 % a 12 %) a nezaznamenali sme riziko nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti.
- **Akceptujeme** nezahrnutie nákladov na SOC alebo inú následnú liečbu po ukončení liečby vo všetkých ramenách. Napriek tomu, že v klinickej praxi by takýto stav nenastal, nastavenie je akceptovateľné, nakoľko sa vyskytuje vo všetkých ramenách a nedochádza k neadekvátnemu zvýhodňovaniu intervencie alebo niektorého z komparátorov.

### Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 08/2023 kategorizačného zoznamu. Do modelu vstupujú ročné náklady na jednotlivé liečivá. Ročné náklady na EMPA, DAPA a FIN sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 32). V modeli sú použité ročné náklady 534,70 eur na EMPA, 515,65 eur na DAPA a 832,38 eur na FIN. V modeli sa predpokladá 100 % relatívna intenzita dávky (RDI, z angl. relative dose intensity) pre všetky intervencie.

Tabuľka 32: Náklady na EMPA, DAPA a FIN

ŠÚKL kód lieku	Liečivo	Balenie	Náklady za balenie	Dávkovanie	Náklady za rok
0693B	EMPA	28x1x10 mg	40,99 €	10 mg 1 x denne	534,70 €
0697B	EMPA	90x1x10 mg	131,75 €	10 mg 1 x denne	534,70 €
3303A	DAPA	28x10 mg	39,53 €	10 mg 1 x denne	515,65 €
3304A	DAPA	98x10 mg	139,16 €	10 mg 1 x denne	518,65 €
9840D	FIN	28x20 mg	63,81 €	20 mg 1 x denne	832,38 €
9840D	FIN	28x10 mg	63,81 €	10 mg 1 x denne	832,38 €

Zdroj: [4]

V prípade SOC DR použil náklady na prvý rok liečby 249,89 eur a na každý ďalší rok liečby vo výške 298,49 eur/rok. Náklady na SOC DR odhadol pomocou kvalitatívneho prieskumu, kde boli náklady vypočítané na základe údajov z NCZI pre jednotlivé diagnózy (N00-N08, N10-N16, N17-N19 samostatne a pre zjednotené dg. N00-N08, N10-N16, N17-N19 spolu s výskytom DM2), ktoré boli konzultované s odborníkmi a upravené na základe ich odporúčania. Následne sa z účtu poistenca SR vyseletoval priemerný počet spotrebovaných balení najčastejšie predpisovaného lieku z danej indikačnej skupiny, ktorý sa vynásobil jeho úhradou uverejnenou v ZKL v 05/2023. Výsledok nákladu na SOC je teda súčinom percenta pacientov užívajúcich dané liečivo, priemerného počtu spotrebovaných balení na pacienta za rok a úhrady za dané balenie. Zloženie SOC, proporcia pacientov a náklady na rok sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 33).

Tabuľka 33: Náklady na SOC podľa DR

Liečba	1. rok liečby*		Ďalšie roky liečby*	
	Proporcia (CKD+DM2)	Náklad (CKD+DM2)	Proporcia (CKD+DM2)	Náklad (CKD+DM2)
ACEi	51,50 % (51,50 %)	16,35 € (16,35 €)	60,75 % (60,75 %)	19,29 € (19,29 €)
ARB	40,08 % (35,96 %)	11,21 € (10,06 €)	58,87 % (54,70 %)	16,47 € (15,30 €)
Betablokáto	75,95 % (78,63 %)	32,60 € (33,75 €)	77,13 % (73,95 %)	33,11 € (31,74 €)
Diuretiká	75,88 % (76,68 %)	27,92 € (28,21 €)	75,88 % (80,12 %)	27,92 € (29,48 €)
Blokátor vápnikového kanála	51,55 % (52,23 %)	5,92 € (6,00 €)	45,28 % (56,25 %)	5,20 € (6,46 €)
Statíny	53,81 % (62,29 %)	3,12 € (3,61 €)	64,41 % (65,44 %)	3,73 € (3,79 €)
Antiagregancia	54,96 % (53,73 %)	3,74 € (3,66 €)	58,18 % (56,34 %)	3,96 € (3,83 €)
SGLT2 inhibítory	14,95 % (28,12 %)	31,03 € (58,36 €)	18,34 % (26,34 %)	38,06 € (54,67 €)
Inzulín	17,33 % (20,00 %)	42,95 € (49,56 €)	23,43 % (24,67 %)	58,06 € (61,13 €)
Metformín	54,29 % (60,05 %)	9,01 € (9,97 €)	46,67 % (62,91 %)	7,75 € (10,44 €)
Sulfonylurea	25,33 % (41,33 %)	7,77 € (12,68 €)	20,00 % (36,67 %)	6,14 € (11,25 €)
DPP-4 inhibítory	20,00 % (20,00 %)	8,87 € (8,87 €)	15,33 % (20,00 %)	6,80 € (8,87 €)
GLP-1 agonisty	7,65 % (8,67 %)	49,40 € (55,98 €)	11,15 % (12,71 %)	72,00 € (82,07 €)
<b>Spolu</b>		<b>249,89 € (297,06 €)</b>		<b>298,49 € (338,32 €)</b>

\*Percentá určujú podiel špecialistov, ktorí používajú uvedené liečby v prvej/ďalších líniiach, pričom DR v modeli tieto náklady používa ako náklady na prvý rok/ďalšie roky liečby

Zdroj: [5]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** jednotkové náklady za liek Kerendia (liečivo finerenón). Náklady sme upravili podľa dohodnutej neverejnej úhrady lieku v rámci zmluvy o podmienkach úhrady vo výške [REDACTED]. Úprava vedie pri kohorte pacientov s DM2 k zvýšeniu inkrementálnych nákladov EMPA+SOC vs. FIN+SOC o [REDACTED] eur.
- Akceptujeme použité ročné náklady na SOC, ale konštatujeme neistotu, nakoľko DR neuvádza, ktoré konkrétne liečivá boli na výpočet ročných nákladov použité, čo znemožňuje kontrolu použitých nákladov.

## Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

## Ostatné náklady

Ostatné náklady DR získal pomocou kvalitatívneho prieskumu na základe medzinárodných odporúčaní, účtu poistenca, konzultácie s odborníkmi a následne cez databázu jednotkových nákladov a DRG systém. Náklady poväčšine zahŕňali návštevy špecialistov, hospitalizácie a v niektorých prípadoch laboratórne a vyšetrovacie zložky (napr. hematologické vyšetrenie, biochemické vyšetrenia).

Ročné náklady na zdravotnú starostlivosť pre jednotlivé KDIGO a rozšírenú klasifikáciu podľa DR sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 34, Tabuľka 35). Náklady sú rozlíšené podľa prítomnosti DM2.

*Tabuľka 34: Náklady na zdravotnú starostlivosť pri zdravotných stavoch podľa KDIGO podľa DR*

Zdravotné stavy	Náklad pre pacientov s CKD	Náklad pre pacientov s CKD a DM2
G+90_A-30		
G+90_A-300		
G+90_A+300		
G+60_A-30		
G+60_A-300		
G+60_A+300		
G+45_A-30		
G+45_A-300		
G+45_A+300		
G+30_A-30		
G+30_A-300		
G+30_A+300		
G+15_A-30		
G+15_A-300		
G+15_A+300		
G-15_A-30		
G-15_A-300		
G-15_A+300		

Zdroj: [5]

*Tabuľka 35: Dodatočné (tzv. add-on) náklady na zdravotnú starostlivosť pri rozšírenej klasifikácii podľa DR*

Zdravotné stavy	Náklad pre pacientov s CKD	Náklad pre pacientov s CKD a DM2
G+90_A+1000		
G+60_A+1000		
G+45_A+1000		
G+30_A+1000		
G+15_A+1000		
G-15_A+1000		
G+90_A+3000		
G+60_A+3000		
G+45_A+3000		
G+30_A+3000		
G+15_A+3000		
G-15_A+3000		

Zdroj: [5]

DR v modeli používa aj dodatočné náklady za zdravotnú starostlivosť pri jednotlivých submodeloch a komplikáciách:

- náklady na zdravotnú starostlivosť pri kardiovaskulárnych ochoreniach;
- náklady na zdravotnú starostlivosť pri ESKD;
- náklady na zdravotnú starostlivosť pri iných ochoreniach;
- náklady na zdravotnú starostlivosť pri ochoreniach kostí a minerálov;
- náklady na zdravotnú starostlivosť pri infekciách;
- náklady na zdravotnú starostlivosť pri rakovine obličiek a urotelu;
- náklady na zdravotnú starostlivosť pri hospitalizácii z akýchkoľvek príčin;
- náklady na zdravotnú starostlivosť pri nežiaducich udalostiach.

Pri niektorých udalostiach (KVS udalostiach, rakovine obličiek/urotelu) je možné v modeli nastaviť, či budú náklady počítané iba počas roka, kedy udalosť nastala, alebo aj počas nasledujúcich rokov. V základnom scenári počíta DR s nákladmi počas akútnej fázy udalosti a nákladmi na následnú starostlivosť po akútnom stave, ktoré sú modelované každoročne až do smrti pacienta. Použité náklady sú odvodené z kvalitatívneho prieskumu, v ktorom boli zisťované náklady na následnú starostlivosť po akútnom stave. V prieskume je uvedené, že náklady predstavujú následnú zdravotnú starostlivosť na ďalší rok liečby.

Okrem toho DR predpokladá nasledujúce ostatné náklady:

- Náklady na konvenčnú terapiu pri ESKD
- Náklady na imunosupresívnu liečbu pri transplantácii obličiek

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** výšku dodatočných nákladov na ZS pre stavy podľa rozšírenej klasifikácie (Tabuľka 35). Vo farmako-ekonomickom modeli sú tieto náklady použité ako doplnkové náklady k nákladom na ZS pri zdravotných stavoch podľa KDIGO, avšak náklady použité DR predstavujú plnú sumu, čo je zjavné aj z výšky samotných nákladov, ako aj z dodaného prieskumu z ktorého tieto náklady vychádzajú. Takéto nastavenie vedie k dvojitému započítavaniu časti nákladov. Z tohto dôvodu sme náklady pri rozšírenej klasifikácii upravili tak, aby predstavovali iba dodatočné náklady, pričom výsledné hodnoty v jednotlivých štádiách uvádzame v nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 36). Úprava vedie k nárastu ICUR EMPA+SOC vs. SOC o 2,4-tisíc eur/QALY.
- **Neakceptujeme** náklady na zdravotnú starostlivosť v nasledujúcich rokoch pri KVS ochoreniach a rakovine obličiek/urotelu.
  - Tieto náklady sú v modeli použité v každom roku od výskytu udalosti až po smrť pacienta. Máme za to, že náklady sú v modeli zle používané a z prieskumu vyplýva, že by mali byť chápané ako náklady v nasledujúcom roku liečby. Použitie nákladov od výskytu udalosti až po smrť pacienta vedie k nereálne vysokým nákladom na zdravotnú starostlivosť.
  - Napríklad: Pacient dostane v 3. roku liečby nestabilnú angínu pectoris. Model predpokladá, že v nasledujúcich rokoch bude liečba pacienta stáť ■■■ eur/rok až po smrť pacienta. Zároveň u toho istého pacienta dôjde v 2. roku liečby ku kongestívnemu srdcovému zlyhávaniu a transplantácii obličky, pričom srdcové zlyhávanie vedie k nákladom ■■■ eur/rok a transplantácia obličky k ročným nákladom ■■■ eur/rok až po smrť pacienta. V dôsledku toho stojí liečba komplikácií pacienta ■■■ eur/rok, pričom tieto náklady zahŕňajú prevažne návštevy špecialistov a hospitalizácie.
  - Z toho dôvodu sme model upravili a nastavili sme počítanie nákladov len počas roka, kedy udalosť nastala, aj keď klinicky plauzibilnejšie by bolo počítať aj s nákladmi na 1. rok následnej liečby, čo však model neumožňuje. Úprava vedie k nárastu ICUR EMPA+SOC vs. SOC o 0,3-tisíc eur/QALY.
- Neistota spočíva v nákladoch odvodených z prieskumu Pharm-In, nakoľko kvôli komplexnosti modelu a časových dôvodov ich nebolo možné v plnej miere skontrolovať.

Tabuľka 36: Dodatočné náklady na zdravotnú starostlivosť pri rozšírenej klasifikácii podľa NIHO

Zdravotné stavy	Náklad pre pacientov s CKD	Náklad pre pacientov s CKD a DM2
G+90_A+1000		
G+60_A+1000		
G+45_A+1000		
G+30_A+1000		
G+15_A+1000		
G-15_A+1000		
G+90_A+3000		
G+60_A+3000		
G+45_A+3000		
G+30_A+3000		
G+15_A+3000		
G-15_A+3000		

Zdroj: NIHO podľa FEM, ktorý bol dodaný DR

### Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v modeli nepočíta s nákladmi navyše za nespotrebované balenie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Považovali by sme za správnejšie pripočítať náklady na polovicu nespotrebovaného balenia pri ukončení liečby pacienta, avšak z dôvodu komplexnosti modelu a predpokladaného zanedbateľného vplyvu na výsledok nákladovej efektívnosti nastavenie DR ponechávame.

### 5.2.7. Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

#### Fungovanie modelu

DR preložil farmako-ekonomický model, ktorý obsahuje viacero makier a aj výsledok prepočítava cez makro. Model je nastavený tak, že umožňuje sledovanie a výsledok len jedného komparátora. Pri zmenách akýchkoľvek nastavení trvá zvyčajne prepočet voči 1 komparátoru cez 6 minút a niekedy vedie k dočasnému zaseknutiu celého systému notebooku/počítača. Z uvedených dôvodov považujeme model za neštandardný. Overovanie tohto modelu je časovo náročnejšie a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom možné identifikovať.

### 5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

#### 5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme pôvodne dodaný model v žiadosti. DR v odpovedi na výzvu č. 2 ponechal základný scenár rovnaký a dodal možnosť alternatívnych nastavení. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. EMPA+SOC je v základnom scenári v rámci analýzy minimalizácie nákladov (CMA, z angl. cost-minimization analysis) nákladovo neefektívny voči DAPA+SOC pri vyšších nákladoch o 95 eur. Pri nastavení DR môže byť úhrada za Jardiance maximálne vo výške ■■■ eur za balenie 28x10mg, a ■■■ eur za balenie 90x10mg, čo predstavuje pre obe veľkosti balenia zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární.



Tabuľka 37: Výsledky základného scenára predloženého DR v celej kohorte pacientov, seed = 0,2

Výsledky	EMPA+SOC	SOC	DAPA+SOC
Roky života (nediskontované)	14,66	13,57	14,66
<b>QALY</b>			
<b>Spolu (diskontované)</b>	<b>7,58</b>	<b>7,12</b>	<b>7,58</b>
<b>Náklady</b>			
Lieky	4 090 €	1 217 €	3 995 €
Monitorovanie	39 023 €	38 783 €	39 023 €
Nežiaduce udalosti	71 €	25 €	71 €
KRT	3 796 €	5 394 €	3 796 €
ESKD (vrátane konvenčnej terapie)	634 €	759 €	634 €
KVS komplikácie	13 101 €	12 326 €	13 101 €
Anémia	174 €	170 €	174 €
Iné komplikácie CKD	2 593 €	2 502 €	2 593 €
BMD	1 531 €	1 412 €	1 531 €
AKI	1 693 €	1 732 €	1 693 €
Infekcie	2 413 €	2 278 €	2 413 €
Rakovina	235 €	184 €	235 €
<b>Spolu</b>	<b>69 354 €</b>	<b>66 781 €</b>	<b>69 259 €</b>
<b>EMPA vs.</b>		<b>SOC</b>	<b>DAPA+SOC</b>
Inkrementálne QALY		0,46	0,00
Inkrementálne náklady		2 572 €	95 €
<b>ICUR (€/QALY)</b>		<b>5 633</b>	<b>CMA</b>
Prahová hodnota – násobok *		3	-
Prahová hodnota - v eur *		<b>59 927,58</b>	-

\* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 38: Výsledky základného scenára predloženého DR v kohorte pacientov s DM2, seed = 0,2

Výsledky	EMPA+SOC	FIN+SOC
Roky života (nediskontované)	11,79	11,58
<b>QALY</b>		
<b>Spolu (diskontované)</b>	<b>6,35</b>	<b>6,25</b>
<b>Náklady</b>		
Lieky	3 800 €	5 117 €
Monitorovanie	52 996 €	52 683 €
Nežiaduce udalosti	63 €	63 €
KRT	4 730 €	5 164 €
ESKD (vrátane konvenčnej terapie)	527 €	630 €
KVS komplikácie	18 509 €	18 320 €
Anémia	368 €	386 €
Iné komplikácie CKD	2 842 €	2 911 €
BMD	1 556 €	1 575 €
AKI	1 368 €	1 323 €
Infekcie	2 150 €	2 160 €
Rakovina	155 €	117 €
<b>Spolu</b>	<b>89 063 €</b>	<b>90 450 €</b>
<b>EMPA vs.</b>		<b>FIN+SOC</b>
Inkrementálne QALY		0,10
Inkrementálne náklady		-1 388 €
<b>ICUR (€/QALY)</b>		<b>Dominantný</b>
Prahová hodnota – násobok *		2
Prahová hodnota - v eur *		<b>39 951,72</b>

\* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

### 5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že EMPA+SOC nie je nákladovo efektívny voči DAPA+SOC pri požadovanej úhrade. DR už na základe ním predloženého ekonomického modelu potrebuje poskytnúť zľavu na balenie Jardiance, aby boli dodržané legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. Všetky zapracované úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme použili:

- *Random seed number* namiesto fixného *seed number*,
- Východiskovú distribúciu pacientov do eGFR kategórií podľa alternatívneho scenára,
- Odvodenie rizika KVS úmrtia na základe Matsushita 2020 pre vysokorizikové krajiny,
- Podiel KVS mortality aplikovaný na všeobecnú mortalitu prebratý zo slovenských údajov o príčinách úmrtia na základe veku, pohlavia a konkrétnych MKCH skupín,
- Rovnakú účinnosť liečiv EMPA+SOC a FIN+SOC,
- Modelovanie vplyvu liečby na uACR iba počas prvého roka,
- Mieru ukončenia liečby preferovanú EAG-NICE,
- Neverejnú úhradu za liek Kerendia (liečivo finerenón),
- Nezapočítanie doplnkových nákladov k nákladom na ZS pri rozšírených zdravotných stavoch podľa KDIGO,
- Nezapočítanie nákladov na následnú starostlivosť po komplikáciách.

### 5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Vzhľadom na voľbu *random seed number* sme z dôvodu replikovateľnosti výsledkov použili pri všetkých nižšie uvedených porovnaníach jednotné *seed number* (~ 0,1316), ktoré náhodne vyšlo z prvej spustenej simulácie voči SOC. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, EMPA+SOC nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade.

Aby bol liek Jardiance nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie 28x10mg, a ■■■ eur za balenie 90x10mg, čo predstavuje pre obe veľkosti balenia zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni.

Tabuľka 39: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO pre celú kohortu pacientov, seed ~ 0,1316

Výsledky	EMPA+SOC	SOC	DAPA+SOC
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■
<b>QALY</b>			
<b>Spolu (diskontované)</b>	■■■	■■■	■■■
<b>Náklady</b>			
Lieky	■■■	■■■	■■■
Monitorovanie			
Nežiaduce udalosti			
KRT	■■■	■■■	■■■
ESKD (vrátane konvenčnej terapie)	■■■	■■■	■■■
KVS komplikácie	■■■	■■■	■■■
Anémia			
Iné komplikácie CKD			
BMD			
AKI			
Infekcie			
Rakovina			
<b>Spolu</b>	■■■	■■■	■■■
<b>EMPA vs.</b>		<b>SOC</b>	<b>DAPA+SOC</b>
Inkrementálne QALY			0,00
Inkrementálne náklady			
<b>ICUR (€/QALY)</b>		<b>9 632 €</b>	<b>CMA</b>
Prahová hodnota - násobok *		3	-
Prahová hodnota - v eur *		<b>59 927,58</b>	-

\* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 40: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO pre kohortu pacientov s DM2, seed ~ 0,1316

Výsledky	EMPA+SOC	FIN+SOC
Roky života (nediskontované)		
<b>QALY</b>		
<b>Spolu (diskontované)</b>		
<b>Náklady</b>		
Lieky		
Monitorovanie		
Nežiaduce udalosti		
KRT		
ESKD (vrátane konvenčnej terapie)		
KVS komplikácie		
Anémia		
Iné komplikácie CKD		
BMD		
AKI		
Infekcie		
Rakovina		
<b>Spolu</b>		
<b>EMPA vs.</b>		<b>FIN+SOC</b>
Inkrementálne QALY		0,00
Inkrementálne náklady		
<b>ICUR (€/QALY)</b>		<b>CMA</b>
Prahová hodnota – násobok *		-
Prahová hodnota - v eur *		-

\* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

#### 5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 41: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ oficiálna úhrada v ZKL je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
<b>Nízka až mierna</b>	<b>Bez potreby dodatočnej zľavy</b>
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za miernu.** To znamená, že vnímame mierne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Samotné zdroje neistoty sú v niektorých prípadoch zásadné, avšak výsledný ICUR v porovnaní so SOC je výrazne pod prahovou hodnotou. Nepovažujeme preto za potrebné žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Použitý Markovov mikrosimulačný model vyžaduje veľké množstvo individuálnych patientskych dát, ktoré nie sú na Slovensku dostupné. Z toho dôvodu údaje v modeli predstavujú mix slovenských a zahraničných dát. Je možné, že jednotlivé charakteristiky pacientov zo zahraničných zdrojov

nezodpovedajú patientskym údajom na Slovensku, čo znižuje validitu modelu pre slovenský kontext a vedie k neistote, pričom kvôli nedostupnosti dát ani nevieme určiť mieru neistoty.

- DR po úprave počiatkovej distribúcie pacientov do eGFR kategórií neupravil počiatkové distribúcie pacientov do uACR kategórií. DR v modeli upravil počiatkové hodnoty uACR tak, aby pre akúkoľvek hodnotu eGFR medzi 45 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebola hodnota uACR pacienta nižšia ako 200 mg/g (čo je v súlade s IO). Máme za to, že úprava eGFR kategórií by mala viesť aj k zmene podielov pacientov v uACR kategóriách.
- Vzhľadom na časové hľadisko a komplexnosť modelu nebolo možné podrobne skontrolovať všetky použité rovnice pre výpočet rizík, čo pridáva do hodnotenia neistotu.
- DAPA a FIN na základe indikačného obmedzenia nie sú vhodné komparátory pre celú modelovanú populáciu bez ohľadu na eGFR a uACR kategórie. Podskupiny pacientov, u ktorých je/nie je liečba týmito komparátormi vhodná, sú uvedené v podkapitole 3.9 (Tabuľka 7, Tabuľka 8).
- V modeli je použité konštantné riziko srdcového zlyhávania, vývoja diabetu, prvej KVS udalosti a začatia RRT. EAG-NICE [41, str.465-466] sa vyjadrila, že použitie konštantného rizika nie je adekvátne z dôvodu, že riziko vzniku komorbidít bude v klinickej praxi časom stúpať a takéto nastavenie do modelu prináša skreslenie v prospech EMPA. Zároveň však nie je možné kvantifikovať skreslenie, ani ho v modeli upraviť. NIHO sa stotožňuje s názorom EAG-NICE a konštatuje neistotu z použitia konštantného ročného rizika srdcového zlyhávania, vývoja diabetu, prvej KVS udalosti a začatia RRT.
- DR v modeli neaplikoval vyprchanie prínosu. Takéto nastavenie je spojené s neistotou, nakoľko nie je klinický dôkaz, že liečba bude účinná aj po viac ako 3 - 4 rokoch, pričom sa očakáva jej dlhodobé užívanie.
- V modeli sa počítajú utility zdravotných stavov a jednoročné dekrementy utility pre všetky udalosti alebo komplikácie. Avšak utilita pri viac rizikových KDIGO štádiách už môže odrážať zníženie utility v dôsledku komplikácií, preto takéto nastavenie môže predstavovať dvojité započítavanie dekrementu.
- Absentuje prirodzený pokles kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku.
- DR vo FER a prílohách neuvádza, ktoré liečivá boli použité na odvodenie nákladov za SOC. Takéto nastavenie neumožňuje ich kontrolu.
- DR do modelu aplikoval z nežiaducich udalostí amputácie nohy, prsta a chodidla. Ďalšie závažné nežiaduce udalosti pozorované v štúdií EMPA-KIDNEY v modelovaní neboli použité a DR neobjasnil, na základe čoho vybral práve tieto nežiaduce udalosti.
- Neistota je spojená aj s nízkym počtom pacientov, ktorých model simuluje. NICE kvôli konvergencii výsledkov použil simuláciu s 20 000 pacientmi. Mieru tejto neistoty sme testovali pri opakovanej simulácii s *random seed number* a nastaveniach podľa NIHO. Vzhľadom na veľký rozdiel medzi ICUR voči SOC a prahovou hodnotou nepokladáme túto neistotu za podstatnú.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Záver o dopade na rozpočet

**Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Jardiance+SOC v tretí rok od rozšírenia IO vo výške ■ mil. eur (z toho Jardiance ■ mil. eur) a čistý dopad vo výške ■ mil. eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.**

Odhad je spojený výraznou neistotou, ktorá spočíva čiastočne v odhade veľkosti vhodnej populácie a najmä v odhade vývoja penetrácie lieku Jardiance a zloženia nahrádzanej liečby.

### 6.2. Základný scenár predložený DR

#### 6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR v farmako-ekonomickom rozbere uvádza dva spôsoby odvodenia počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Jardiance, ktoré vychádzajú z prieskumu spoločnosti Pharm-In, vypracovaného kolektívom autorov Ondrušová et al. Prvý odhad pozostáva z výpočtu pacientov na základe údajov o spotrebe zdravotnej starostlivosti (ZS) a liekov podľa údajov NCZI a druhý odhad z odvodenia celkovej populácie aplikovaním predpokladov o prevalencii z literárnych zdrojov. V rámci žiadosti o súčinnosť zo dňa 9.2.2024 sme žiadali o vysvetlenie, ktorý zo scenárov DR považuje za základný scenár. Z odpovede vyplýva, že DR považuje scenár podľa spotreby z údajov NCZI za základný.

#### Základný scenár: Odhad cieľovej populácie na základe údajov NCZI o spotrebe ZS a liekov

DR v základnom scenári pre výpočet pacientov, ktorí sú vhodní na liečbu Jardiance, vychádzal z účtu poistenca NCZI.

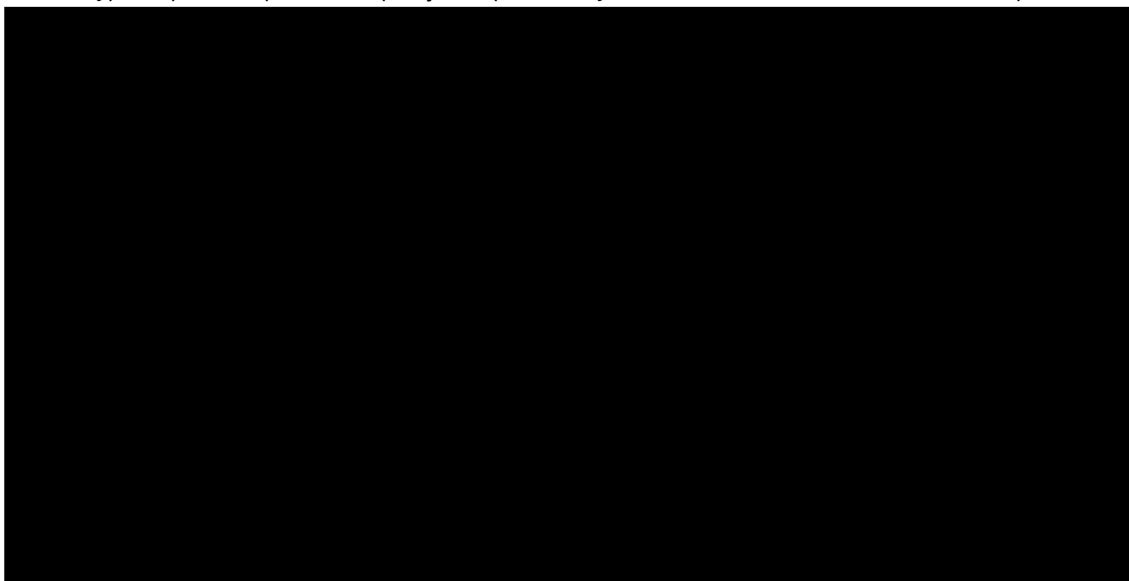
V prvom kroku z dát o spotrebe liekov Pharm-In vypočítal celkový počet pacientov s CKD, ktorí sú liečení v súvislosti s touto diagnózou. DR predpokladá, že daná indikácia je vykazovaná podľa MKCH-10 kódov ako diagnózy N00-N08 „Choroby glomerulov“, N10-N16 „Tubulointersticiálne choroby obličiek“ a N17-N19 „Zlyhanie obličiek“. Podľa DR všetky uvedené MKCH-kódy sú v SR používané jednotlivými odborníkmi v rámci ochorenia CKD. Počet liečených pacientov s CKD v roku 2022 podľa DR bol ■.

V ďalšom kroku autori vypočítali, koľko z liečených pacientov spĺňa podmienku indikačného obmedzenia o absencii DM1 a polycystických obličiek. Polycystické obličky sú podľa MKCH-10 označené kódom diagnóz Q61.1-Q61.3 („Polycystické obličky autozomálne recesívne, autozomálne dominantné, bližšie neurčené“). Týmto podmienkam podľa vyžiadaných údajov z NCZI vyhovuje v r. 2022 ■ pacientov (z kohorty zjednotených MKCH-10 N00-N08, N10-N16 a N17-N19, tzn. ■ % zo všetkých liečených pacientov).

Následne Pharm-In vypočítal, aký podiel z týchto pacientov užíval RAAS inhibítory, vzhľadom na indikačné obmedzenie. Počet takýchto pacientov predstavoval v r. 2022 ■ (z kohorty zjednotených MKCH-10 N00-N08, N10-N16 a N17-N19, tzn. ■ % zo všetkých liečených pacientov). Liečivá zo skupiny RAAS inhibítorov sú v klasifikačnom systéme ATC-3 podľa autorov štúdie vedené pod kódom C09 (liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, zahŕňa C09A, C09B, C09C, C09D, C09X).

Autori následne na základe dostupných publikácií a verifikácií s klinickými odborníkmi zapojenými do prieskumu odhadli zastúpenie pacientov v jednotlivých CKD štádiách. Výsledky tohto prieskumu sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 42).

Tabuľka 42: Výpočet podielov pacientov spĺňajúcich podmienky indikačného obmedzenia z dát NCZI o spotrebe liekov

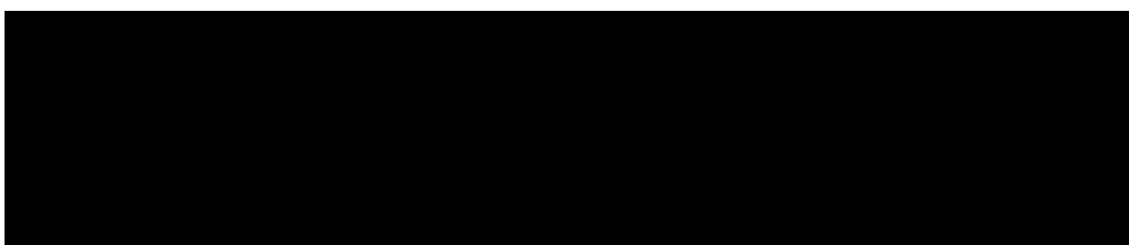


Zdroj: [5]

Podľa prieskumu Pharm-In pri verifikácii podielov pacientov s CKD na RAAS inhibítoroch sa odborníci jednomyselne zhodli na tom, že sú tieto podiely nízke a neodrážajú skutočnú kohortu liečených. Tento jav je podľa autorov spôsobený tým, že ak už majú pacienti liečbu RAAS inhibítormi v anamnéze a vznikne u nich CKD, odborníci aj naďalej používajú pri preskripcii tejto skupiny liečiv MKCH kódy prvotnej príčiny (a nie CKD). **Rozdiel teda vzniká v nepomere kódu, ktorý odborníci používajú na vyšetrenie (CKD) a kódu, ktorý používajú na predpis lieku, pri ktorom stále používajú pôvodný kód základného ochorenia (nie CKD).**

Respondenti prieskumu preto odporúčali vo výpočte cieľovej populácie pacientov vychádzať z početnosti pacientov s CKD vyšetrených v ŠAS, ktoré sú k dispozícii z údajov NCZI z účtu poistenca. Na tento počet pacientov boli následne aplikované podiel pacientov bez DM1 a polycystických obličiek a podiel pacientov liečených RAAS. Výpočet uvádza tabuľka nižšie (Tabuľka 43).

Tabuľka 43: Výpočet cieľovej populácie pacientov s CKD v ŠAS

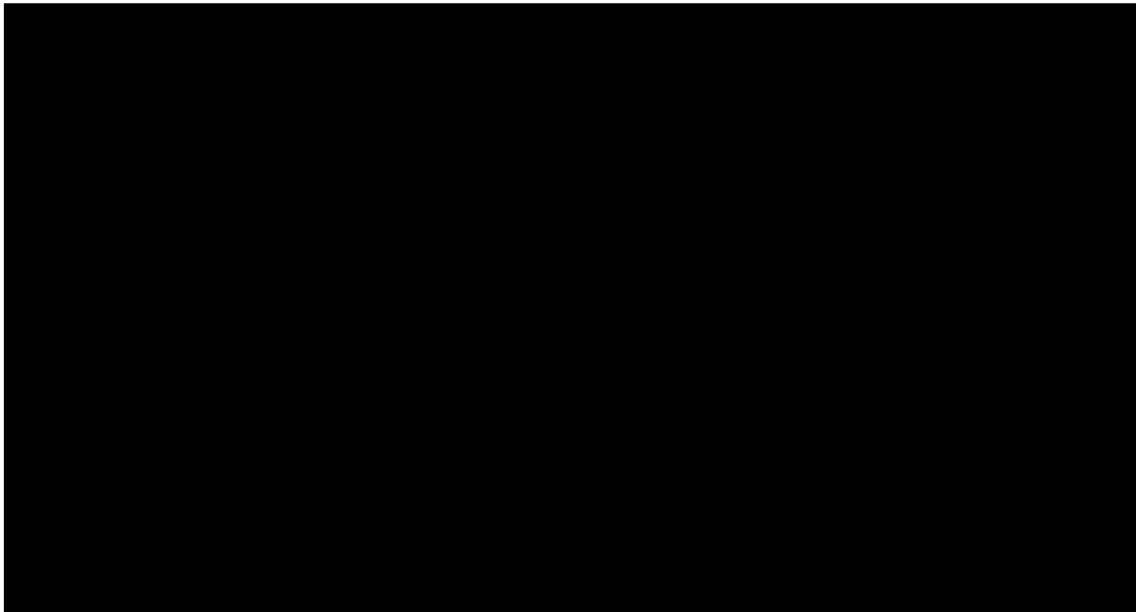


Zdroj: [5]

Z hore uvedených pacientov autori publikácie ďalej odpočítali pacientov v CKD štádiu 1, ktorí nie sú podľa navrhovaného IO vhodní na liečbu EMPA. Z kohorty pacientov v CKD štádiu 2 a 3a sú na liečbu vhodní len pacienti s albuminúriou (uACR nad 30 mg/mmol, čo podľa výsledkov prieskumu medzi odborníkmi predstavuje ■ % pacientov. Z pacientov v CKD štádiu 3b do početnosti cieľovej populácie zahrnuli ■ % podiel chorých a zo štádia 4 prevzali cca ■ % pacientov (podľa odhadu odborníkov), ktorí majú podľa navrhovaného IO eGFR  $\geq 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacienti v CKD štádiu 5 nie sú vhodní na liečbu EMPA a preto ich do cieľovej populácie nezapočítali. V populácii

vyšetrených v ŠAS tak odhad počtu chorých vhodných na liečbu (t.j. spĺňajúcich všetky podmienky IO) EMPA podľa autorov predstavuje ■■■ pacientov. Výsledný prepočet je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 44).

Tabuľka 44: Výpočet cieľovej populácie pacientov s CKD – základný scenár

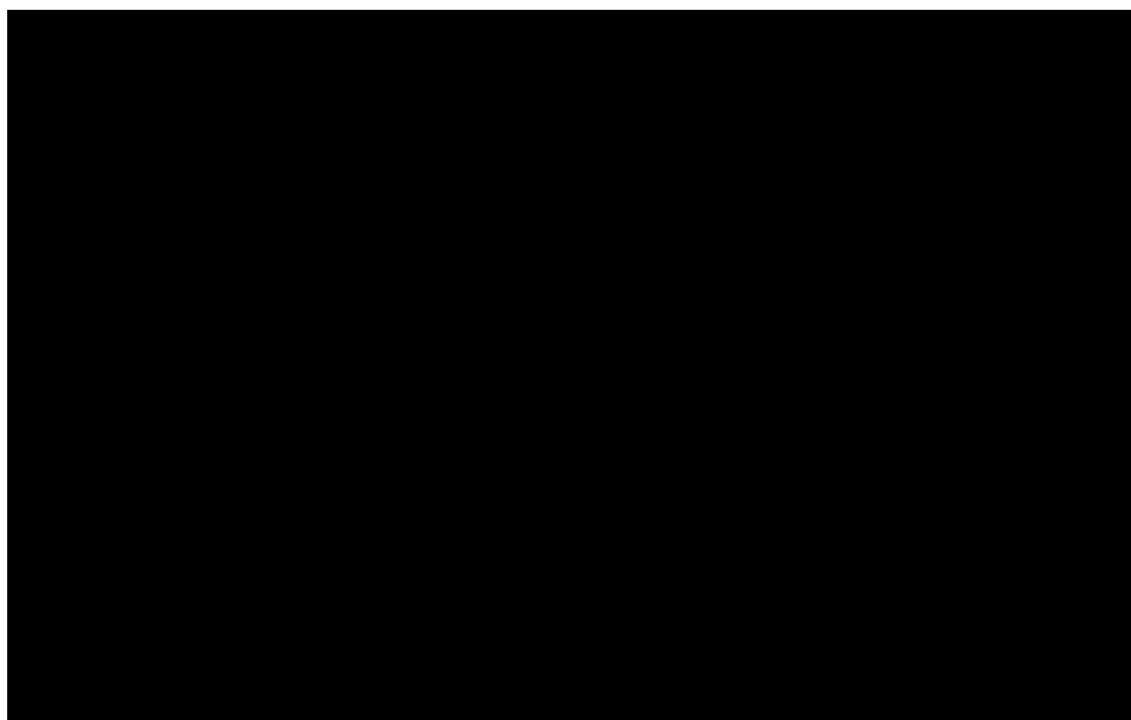


Zdroj: [5]

#### Alternatívny scenár: Odhad pacientov s CKD na základe odvodu z celkovej populácie

Autori publikácie Ondrušová et. al. v alternatívnom scenári odhadli prevalenciu pacientov pomocou prepočtu počtu obyvateľov na SR nad 18 rokov v roku 2022 ( $n = 4\,398\,522$ ). Podľa autorov globálna prevalencia CKD reprezentuje približne 13 %, čo predstavuje  $n = 571\,808$  chorých. Na tento počet aplikovali podiel pacientov, ktorí nemajú DM 1. typu alebo polycystické obličky podľa dát NCZI vo výške ■■■ % ( $n = \text{■■■}$ ). Podľa výsledkov prieskumu medzi odborníkmi o liečbe a manažmente pacientov s CKD na Slovensku, ktorý sa realizoval v roku 2023, podiel pacientov s CKD liečených RAAS inhibítormi predstavoval ■■■ %. Percentuálne zastúpenie jednotlivých CKD štádií autori prevzali z výsledkov švédskej populačnej observačnej štúdie z r. 2023, v ktorej podiel pacientov v CKD štádiu 1 predstavoval 3,58 %, v CKD štádiu 2 tvoril 18,40 %, v CKD štádiu 3a bol 47,84 %, v CKD štádiu 3b tvoril 21,82 %, v CKD štádiu 4 predstavoval 7,14 % a v CKD štádiu 5 bol 1,22 %. Pacienti v CKD štádiu 1 nie sú podľa navrhovaného IO vhodní na liečbu EMPA, preto ich autori do výpočtu cieľovej populácie nezapočítali. Z kohorty pacientov v CKD štádiu 2 a 3a sú na liečbu vhodní len pacienti s albuminúriou nad 30 mg/mmol, čo podľa odhadov odborníkov je ■■■ % pacientov. Z pacientov v CKD štádiu 3b do početnosti cieľovej populácie zahrnuli ■■■ % podiel chorých a zo štádia 4 prevzali cca ■■■ % pacientov (podľa odhadu odborníkov), ktorí majú podľa navrhovaného IO  $eGFR \geq 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacienti v CKD štádiu 5 nie sú vhodní na liečbu EMPA a preto ich do cieľovej populácie nezapočítali. V alternatívnom „prevalenčnom“ scenári tak podľa DR odhad celkového počtu pacientov vhodných na liečbu EMPA predstavuje ■■■ pacientov.

Tabuľka 45: Výpočet cieľovej populácie pacientov s CKD – alternatívny scenár



Zdroj: [5]

### Odhad penetrácie lieku Jardiance

DR v dodanom modeli dopadu na rozpočet nepredpokladá, že všetci pacienti, ktorí sú vhodní na liečbu, budú užívať Jardiance. Podľa DR budú aj naďalej existovať pacienti s CKD, ktorí sa budú liečiť inými liečebnými alternatívami. Napriek tomu celkový počet nových pacientov na liečbe EMPA podľa DR v rokoch 2024-2028, t.j. maximálna penetrácia, predstavuje ■ % z celkovej vhodnej populácie podľa základného scenára DR. DR sme sa v žiadosti o súčinnosť zo dňa 9.3. pýtali, akým spôsobom odvodil počet pacientov vstupujúcich do modelu z celkovej vhodnej populácie, t.j. na základe čoho zvolil danú penetráciu. DR uviedol, že nepočítal populáciu cez penetráciu, ale počet pacientov začínajúcich liečbu v danom roku odhadol. Dôvody, prečo DR predpokladá práve takýto počet liečených pacientov liekom Jardiance v odpovedi na žiadosť o súčinnosť nevysvetľuje. Detailné počty pacientov, u ktorých DR predpokladá užívanie Jardiance sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 46).

Tabuľka 46: Odhadované počty liečených pacientov s Jardiance podľa DR

Rok	2024	2025	2026	2027	2028
Noví liečení pacienti EMPA za rok	■	■	■	■	■
Pokračujúci pacienti	■	■	■	■	■
Celkový počet pacientov	■	■	■	■	■

Zdroj: [5]

### Zastúpenie nahrádzanej liečby

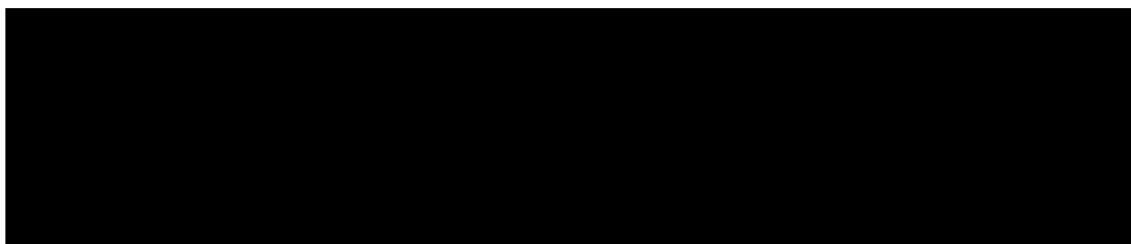
DR neuvádza predpokladané zastúpenie liečob v celej populácii v scenári pri kategorizácii Jardiance, opisuje iba zloženie nahrádzanej liečby v scenári bez kategorizácie Jardiance.

Z publikácie Ondrušová et. al. vyplýva, že z kohorty pacientov s CKD (zjednotenie MKCH-10 kódov N00-N08, N10-N16 a N17-N19) s vylúčením pacientov s DM 1. typu a pacientov s polycystickými obličkami, ktorí boli zároveň liečení aspoň jedným RAAS inhibítorom (Tabuľka 47) NCZI v r. 2022 evidovalo ■ pacientov liečených DAPA a ■ pacientov liečených tzn. „standard of care“ (pozn.: pod pojmom „standard of care“ autori rozumejú liečbu akýmkoľvek liečivom okrem DAPA a FIN). Liečivom FIN neboli podľa autorov, ktorí vychádzajú z údajov NCZI do r.



2022, liečení žiadni pacienti (Tabuľka 47). Z pacientov liečených RAAS inhibítormi tak v r. 2022 dostávalo „standard of care“ liečbu ■■■ % pacientov.

Tabuľka 47: Rozdelenie pacientov s CKD (MKCH-10 kódov N00-N08, N10-N16 a N17-N19) okrem pacientov s DM 1. typu a pacientov s polycystickými obličkami, ktorí boli zároveň liečení aspoň jedným RAAS inhibítorm podla typu liečby.



Zdroj: [5]

Odhadované zloženie nahrádzanej liečby v rokoch 2024-2028 podľa prieskumu Pharm-In je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 48). V žiadosti o súčinnosť sme DR žiadali o vysvetlenie relatívne vysokého predpokladaného zastúpenia DAPA v nahrádzanej liečbe, vzhľadom na dáta o jeho nízkej spotrebe. Toto zastúpenie vysvetľuje v odpovedi na e-mail zo dňa 9.2.2024, v ktorom uvádza, že jedným z dôvodov nízkej penetrácie DAPA v období kvalitatívneho prieskumu (2017-2022) mohli byť aj priority DR DAPA v iných terapeutických oblastiach, ktoré im ale nie sú známe. Zároveň DR uviedol, že odborníci vo vývoji nahrádzanej liečby zohľadňovali odporúčania, ktoré podporujú zahájenie včasnej liečby inhibítormi SGLT2 a MRI.

Tabuľka 48: Odhadované percentuálne zastúpenie nahrádzanej liečby podľa DR

Liečba	2024	2025	2026	2027	2028
SOC	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Dapagliflozín	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Finerenón	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Zdroj: [5]

### Ostatné predpoklady použité DR

Do výpočtu nákladov vstupuje dávkovanie podľa SPC, miera zotrvania na liečbe podľa FEM a jednotkové náklady pre intervenciu a komparátory rovnaké ako vo FEM. DR predpokladá rozšírenie IO pre EMPA od 1.6.2024.

### 6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 49, Tabuľka 50).

Tabuľka 49: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, rozšírenie IO od 1.6.2024

	2024	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na Jardiance + SOC (=hrubý dopad)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Spolu čistý dopad</b>	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 50: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Náklady na Jardiance pri požadovanej úhrade	■	■	■
<b>Náklady na Jardiance+SOC pri požadovanej úhrade (=hrubý dopad)</b>	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (SOC, FIN, DAPA podľa miery zastúpenia)	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

### 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

#### 6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

**Akceptujeme** odhad celkovej vhodnej prevalentnej populácie založený na dátach NCZI o spotrebe liekov a ZS. Tento výpočet však považujeme za neistý. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** odvodenie celkového počtu pacientov s CKD na základe dát NCZI o návštevách v ŠAS. DR do výpočtu zaradil pacientov vyšetrených v diagnózach N00-N08, N10-N16 a N17-N19, teda nie len N18, ktorá priamo zahŕňa pacientov s chronickým ochorením obličiek. Takýto postup generuje neistotu, nakoľko do výpočtu mohli byť zahrnutí aj pacienti bez CKD. Na druhej strane je však tento počet menší než počet pacientov s CKD v alternatívnom scenári DR, v ktorom sa vychádza z odhadov prevalence CKD v populácii.
- **Akceptujeme** predpoklad o podiele pacientov bez DM typu 1 alebo polycystických obličiek.
- **Akceptujeme** podiel pacientov liečených RAAS inhibítormi vo výške ■ %, avšak tento predpoklad je spojený s neistotou. NICE predpokladá, že 48,8 % pri pacientoch s DM2, resp. 53,25% pacientov bez DM 2 je liečených RAAS inhibítormi [60].
- **Akceptujeme** zastúpenie pacientov v CKD štádiách podľa odborníkov, avšak tento predpoklad je spojený s neistotou. Na jednej strane totiž odborníci v prieskume Pharm-In uviedli, že pacienti v CKD štádiu 1 a čiastočne aj 2 sú „klinicky nemí“ a nie sú liečení ani sledovaní v ambulanciách. Na druhej strane však práve v skupine pacientov s CKD liečených RAAS inhibítormi odhadli pre tieto CKD štádiá relatívne vysoké zastúpenie (■ % v CKD 1 resp. ■ % v CKD 2).
- **Akceptujeme** podiel pacientov s albuminúriou v štádiách 2 a 3a, avšak konštatujeme neistotu. V navrhovanom indikačnom obmedzení je albuminúria definovaná ako uACR  $\geq$  200 mg/g, čo zodpovedá  $\geq$ 22,6 mg/mmol. Podľa publikácie Cook et. al., ktorá skúmala pacientov s CKD a DM2, má v štádiách 2 a 3a uACR >30mg/mmol 7,2 % pacientov a 3-30mg/mmol 46,52 % pacientov [61]. Na základe uvedených údajov z publikácie Cook et. al. predpokladáme, že podiel pacientov s uACR nad 22,6 mg/mmol v štádiách 2 a 3a môže byť v skutočnosti nižší (ide o 7,2 % a časť pacientov zo 46,52 %, ktorí majú uACR medzi 22,6 a 30mg/mmol), než DR predpokladaných ■ %, avšak mieru skreslenia nevieme posúdiť.

**Neakceptujeme** nezahrnutie incidencie do výpočtu vhodných pacientov. Počet incidentných pacientov sme odvodili na základe vzťahu  $\text{prevalencia} = \text{incidencia} \cdot \text{počet rokov života s ochorením}$ . Ako počet rokov s ochorením sme zvolili počet nediskontovaných prežitých rokov u pacientov v ramene SOC v modeli nákladovej efektívnosti v scenári NIHO (■). Ďalej sme aplikovali predpoklady zastúpenia liečby RAAS inhibítormi, CKD štádií a albuminúrie podľa akceptovaného postupu pri prevalencii, ktorý opisujeme vyššie. Výsledný počet incidentných pacientov vhodných na liečbu EMPA je ■ ročne.

**Neakceptujeme** odhad penetrácie lieku Jardiance vo vhodnej populácii a zloženie nahrádzanej liečby. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR aj napriek žiadosti o súčinnosť riadne nevysvetlil, akým spôsobom odvodil z počtu vhodných pacientov počet pacientov liečených EMPA. DR v modeli tiež nevysvetľuje, aký podiel z týchto pacientov tvoria prevalentní a incidentní pacienti.
- Projektovanú maximálnu penetráciu (■ %) vo vhodnej populácii predloženú DR považujeme za nepravdepodobne vysokú. NICE odhaduje, že 12 % v cieľovej skupine pacientov s DM2 a 10 % pacientov v skupine bez DM2 bude užívať EMPA. DR v podaní pre SÚKL predpokladá ■ % zastúpenie EMPA vo vhodnej populácii.

- Pri odhade penetrácie EMPA v skupine vhodných pacientov sme vychádzali z odhadu odborníkov z publikácie Pharm-In, ktorý predložil DR a z predpokladov použitých NICE. NICE v dopade na rozpočet, predpokladá rovnomerné prerozdelenie pacientov na DAPA (zo scenáru bez kategorizácie EMPA) medzi EMPA a DAPA (v scenári po kategorizácii) [60]. Slovenskí odborníci v prieskume odhadli cieľové zastúpenie DAPA v nahrádzanej liečbe vo výške ■■■ %, pričom išlo o zastúpenie v takmer celej vhodnej populácii (keďže DR predpokladal penetráciu EMPA vo výške ■■■ %). V nastavení NIHO sme preto cieľovú penetráciu EMPA vypočítali ako polovičnú z ■■■ %, a následne sme získané percento navýšili, aby sme zohľadnili širšie indikačné obmedzenie EMPA. Výsledná maximálna penetrácia EMPA v NIHO scenári je 23,3% a predpokladáme že bude dosiahnutá v prevalentnej populácii po 24 mesiacoch od rozšírenia IO. Pre incidentných pacientov predpokladáme plnú penetráciu už v prvom roku. Výpočet počtu pacientov začínajúcich liečbu Jardiance podľa NIHO uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 51).
- Pri výpočte zloženia nahrádzanej liečby vychádzame z odhadu odborníkov o cieľovej penetrácii DAPA a z nastavení NICE, ktoré popisujeme vyššie. Na základe NICE predpokladáme, že EMPA budú liečení najmä pacienti, ktorí by v prípade nekategorizácie EMPA užívali DAPA, vzhľadom na podobnú charakteristiku liečiva (oba SGLT2), medzinárodné odporúčania a indikačné obmedzenia. Zároveň predpokladáme že časť pacientov prejde na EMPA aj z SOC, keďže EMPA má širšie IO. Zastúpenie FIN v nahrádzanej liečbe je po zohľadnení predpokladov ktoré diskutujeme vyššie nulové. Zastúpenie nahrádzaných režimov uvádzame nižšie (Tabuľka 52). Celkové predpokladané zastúpenie režimov v celej vhodnej populácii po úpravách NIHO uvádza Tabuľka 53.

**Akceptujeme** mieru ukončenia liečby pri DAPA, SOC a EMPA. **Akceptujeme** dátum rozšírenia IO a dávkovanie podľa SPC.

Tabuľka 51: Výpočet počtu pacientov začínajúcich liečbu Jardiance podľa NIHO

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
<b>Prevalentná populácia - vhodní pacienti</b>	■■■*				
Penetrácia	15,1%	23,3%	23,3%	23,3%	23,3%
Počet pacientov začínajúcich liečbu Jardiance / rok	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Incidentná populácia - vhodní pacienti</b>					
Penetrácia	23,3%	23,3%	23,3%	23,3%	23,3%
Počet pacientov začínajúcich liečbu Jardiance / rok	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>SPOLU počet pacientov začínajúcich liečbu Jardiance / rok</b>	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

\*prevalentní pacienti z roku 0, rozdiel 5 pacientov voči odhadu DR je spôsobený zaokrúhľovaním v percentách

Zdroj: spracovanie NIHO

Tabuľka 52: Podiel nahrádzaných liečiv liekom Jardiance podľa NIHO

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
DAPA	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
SOC	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
FIN	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Zdroj: spracovanie NIHO

Tabuľka 53: Zastúpenie liečob v celej vhodnej populácii po zaradení Jardiance

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
EMPA	15,1%	23,3%	23,3%	23,3%	23,3%
DAPA	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
SOC	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
FIN	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Zdroj: spracovanie NIHO

### 6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Jardiance+SOC v tretí rok od rozšírenia IO vo výške ■ mil. eur (z toho Jardiance ■ mil. eur) a čistý dopad vo výške ■ mil. eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Odhad je spojený výraznou neistotou, ktorá spočíva čiastočne v odhade veľkosti vhodnej populácie a najmä v odhade vývoja penetrácie lieku Jardiance a zloženia nahrádzanej liečby. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 54, Tabuľka 55).

Tabuľka 54: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2024	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Náklady na Jardiance pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na Jardiance pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
<b>Náklady na Jardiance+SOC (hrubý dopad) pri požadovanej úhrade</b> 40,99 eur za 28x10mg 131,75 eur za 90x10mg	■	■	■	■	■
<b>Náklady na Jardiance+SOC (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade</b> ■ eur za 28x10mg ■ eur za 90x10mg	■	■	■	■	■
<b>Náklady na nahrádzanú liečbu (SOC, dapagliflozín podľa miery zastúpenia)</b>	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 55: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Náklady na Jardiance pri požadovanej úhrade	■	■	■
Náklady na Jardiance pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
<b>Náklady na Jardiance+SOC (hrubý dopad) pri požadovanej úhrade</b> 40,99 eur za 28x10mg 131,75 eur za 90x10mg	■	■	■
<b>Náklady na Jardiance+SOC (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade</b> ■ eur za 28x10mg ■ eur za 90x10mg	■	■	■
<b>Náklady na nahrádzanú liečbu (SOC, dapagliflozín podľa miery zastúpenia)</b>	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

## 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
<b>Etická analýza</b>	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

#### 7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos EMPA+SOC voči SOC v ukazovateli progresia ochorenia a smrť z kardiovaskulárnych príčin. Výsledky NMA ukazujú aj na prínos EMPA+SOC voči SOC v ukazovateli mortalita. V porovnaní so SOC vyplýva pozitívny dopad užívania intervencie na zlepšenie zdravotného stavu pacienta a pozitívny vplyv na jeho spoločenský okruh. V porovnaní s DAPA a FIN však nebol dokázaný štatisticky významný benefit v ukazovateľoch mortality a morbidita, z toho dôvodu majú lekári viac možností, ktorú liečbu zvoliť.

V procese hodnotenia neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie EMPA. Neboli tiež identifikované výrazné špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie, okrem miernych rozdielov v zastúpení pohlaví a etnických skupín v štúdiách, ktoré boli súčasťou NMA.

Klinický odborník uvádza, že výsledky štúdie EMPA-KIDNEY, v ktorej EMPA preukázal prínos v primárnom aj sekundárnych koncových ukazovateľoch považuje za klinicky významné a vysoko relevantné.

### **7.1.2. Profesionálne hodnoty (F007)**

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania Jardiance na vzťah lekára s pacientom.

### **7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)**

Hradenie liečiva EMPA ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v kapitole 6. Počas hodnotenia sme neidentifikovali potenciálne problémy s rovnosťou.

## **7.2. Organizačné aspekty**

### **7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)**

EMPA sa podáva perorálne v dávke 10 mg jedenkrát denne. Vzhľadom ku každodennej a perorálnej aplikácii hodnoteného lieku predpokladáme, že liečivo bude administrované predovšetkým v domácom prostredí. V tomto zmysle neexistuje dodatočná záťaž pre zdravotníckych pracovníkov.

Klinický odborník uvádza, že u diabetológa je pacient manažovaný v ambulantnej starostlivosti a liečivo je indikované na predpis a perorálne užívanie.

### **7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)**

Podľa návrhu indikačného obmedzenia má byť preskripcia EMPA vyhradená pre diabetológov, internistov, kardiológov, nefrológov a geriatrov. Hradenie liečby nepodlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Klinický odborník sa vyjadril, že špecializácie diagnostikujúce CKD a s možnosťou predpisovať tzv. štandardnú liečbu CKD sú diabetológ, nefrológ, internista a geriatier. Dodáva, že ako diabetológ podporuje možnosť indikovať liečivo v súlade so študovanou populáciou v EMPA-KIDNEY a zároveň dodáva, že nedávno zverejnené stanovisko NICE, ktoré u pacientov s DM2 nevyžaduje stanovenie albuminúrie v celom rozsahu eGFR 20-90 ml/min/m<sup>2</sup>, potvrdzuje prínos liečby v tejto populácii.

UK diabetes a Kidney Care UK sa pre NICE vyjadrili [41, str. 259-276], že dôkazy naznačujú, že EMPA (alebo iný SGLT2i) by sa mal používať u pacientov s CKD s rizikom progresie, bez ohľadu na akúkoľvek odpoveď na liečbu štandardnou starostlivosťou, nakoľko sa zdá, že jeho prínosy sú proporcionálne väčšie ako prínosy inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátorov receptora angiotenzínu II typu 1 (ARB). Uvádzajú, že medzi pacientmi, ktorí dostávajú štandardnú starostlivosť, pretrvávajú riziká ďalšej progresie a predčasnej kardiovaskulárnej morbidity a mortality, preto by sa na zníženie týchto rizík mal použiť SGLT2i.

## **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

### **7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)**

UK diabetes a Kidney Care UK sa pre NICE vyjadrili [41, str. 259-276], že dôkazy naznačujú, že EMPA by mal spomaliť progresiu ochorenia a oddialiť nutnosť dialýzy, čo vedie k veľkému pokroku v kvalite života pacientov. Očakávajú, že liečivo bude taktiež znižovať riziko smrti z kardiovaskulárnych príčin. Za výhodu považujú, že EMPA by mal byť účinný u časti pacientov bez ohľadu na hladiny albuminúrie a bez prítomnosti DM2.

### **7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)**

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania Jardiance na rovnosť v prístupe.

Podľa klinického odborníka možnosť liečiť CKD pomocou EMPA podľa štúdie EMPA-KIDNEY otvára priestor pre lepší manažment pacientov.

### **7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)**

UK diabetes a Kidney Care UK sa pre NICE vyjadrili [41, str. 259-276], že pacienti s CKD už od diagnostiky ochorenia žijú s prísnyim režimom liekov a dietetickými obmedzeniami. Ich symptómy zahŕňajú vyčerpanosť, výraznú bolesť, svrbenie, opuch, syndróm nepokojných nôh, svalové kŕče a problémy so spánkom. Schopnosť ľudí zostať v práci, udržiavať vzťahy a kvalita života môže byť vážne ohrozená. Okrem toho, podskupina pacientov s diabetom žije súčasne s dvomi chronickými ochoreniami. Táto skutočnosť ovplyvňuje fyzickú a emocionálnu pohodu a vedie k väčšiemu riziku kardiovaskulárnych úmrtí. Veľa z pacientov v prvotných štádiách CKD má v súčasnosti pocit, že nie je dostupná iná terapia, iba zmena stravovacích návykov a životného štýlu a potom až dialýza. Progresia ochorenia môže nastať v ktoromkoľvek štádiu a ESKD vedie k dialýze alebo transplantácii, pričom obe majú zlý dopad na psychické zdravie pacientov a ich spoločenský okruh. Pacienti vnímajú, že liečba, ktorá môže oddialiť potrebu dialýzy, má ďalekosiahle výhody. Mohla by viesť k lepšiemu udržaniu si práce, udržiavaniu si vzťahov a lepšiemu psychickému zdraviu.

### **7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)**

Podľa UK diabetes a Kidney Care UK [41, str. 259-276] je dôležité, aby boli pacienti informovaní o potenciálnych vedľajších účinkoch a boli povzbudzovaní k ich nahlasovaniu. To by podporilo priebežné monitorovanie týchto liečiv z dlhodobého hľadiska a pacienti by sa mohli informovane rozhodovať o ich užívaní.

### **7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)**

EMPA sa podáva dospelým pacientom. Podľa SPC sa má používať s opatrnosťou u starších ľudí (nad 75 rokov) v dôsledku ich možnej dehydratácie. Tiež sa odporúča vyhnúť sa užívaniu EMPA počas gravidity a počas laktácie [16].

UK diabetes a Kidney Care UK sa pre NICE vyjadrili [41, str. 259-276], že CKD a DM2 sa častejšie vyvinie u nižších sociálnych skupín a obyvateľov mongoloidnej a negroidnej rasy. U týchto skupín zároveň ochorenie rýchlejšie progreduje a pacienti skôr potrebujú dialýzu alebo transplantáciu obličky. Pacienti zo znevýhodnených komunít majú väčšiu pravdepodobnosť, že budú diagnostikovaní v neskoršom štádiu progresie ochorenia a zomrú skôr ako iné sociálno-ekonomické skupiny. Pacienti z menej zastúpených etnických skupín dlhšie čakajú na vhodný transplantát. Niektoré etnické skupiny môžu mať väčšie riziko mikro- a makrovaskulárnych komplikácií.

## **7.4. Právne aspekty**

### **7.4.1. Informácie pacientom (I0002)**

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informovaného súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

### **7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)**

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.



### **Autori**

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7):  
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6):  
Autori pre klinickú časť (kapitoly 1-4 a 7):

Autor hodnotenia nákladovej efektívnosti (kapitola 5):  
Autor hodnotenia dopadu na rozpočet (kapitola 6):  
Konzultácie a interná kontrola:

MUDr. Matej Palenčár  
Ing. Kristína Královičová  
RNDr. Jana Blahová, PhD.  
Mgr. Viktor Varga, PhD.  
RNDr. Jana Blahová, PhD.  
Mgr. Adam Bačík  
Lucia Grajcarová, M.Sc.  
Daniel Kozák, M.Sc.

### **Podpora**

Klinický odborník:



### **Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

### **Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Blahova J., Varga V., Bacik A., Kralovicova K., Palencar M., Grajcarova L., Kozak D.: Liečivo empagliflozín (Jardiance) na liečbu dospelých pacientov s chronickou chorobou obličiek. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 55; 2024; Bratislava: NIHO.

### **Konflikt záujmov**

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

### **Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

**Zadanie** hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

## 8. Zdroje

- [1] UpToDate; Levey AS, Inker LA; Definition and staging of chronic kidney disease in adults; 2022; použité v 10/2023; <https://www.uptodate.com/contents/definition-and-staging-of-chronic-kidney-disease-in-adults>
- [2] National Kidney Foundation; Chronic kidney disease (CKD); použité v 10/2023; <https://www.kidney.org/atoz/content/about-chronic-kidney-disease>
- [3] Kazancıoğlu R.; Risk factors for chronic kidney disease: an update; Kidney Int Suppl (2011) 3(4); 2013; p. 368-371; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089662/>
- [4] KDIGO; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group; Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease; Official Journal of the International Society of Nephrology 3(1); 2013; 163 p; [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)
- [5] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Jardiance a jeho prílohy; ID konania 29458; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29458>
- [6] CDC; Chronic Kidney Disease Basics; 2022; použité v 10/2023; <https://www.cdc.gov/kidneydisease/basics.html>
- [7] UpToDate; Fatehi P., Hsu C.; Chronic kidney disease (newly identified): Clinical presentation and diagnostic approach in adults; použité v 11/2023; <https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-newly-identified-clinical-presentation-and-diagnostic-approach-in-adults>
- [8] Mayo Clinic; Bentall A.; Chronic kidney disease: Overview; použité v 11/2023; <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-kidney-disease/symptoms-causes/syc-20354521>
- [9] UpToDate; Rosenberg M.; Overview of the management of chronic kidney disease in adults; použité v 11/2023; <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-kidney-disease-in-adults>
- [10] KDIGO; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group; Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Public Review Draft; 339 p., použité v 11/2023; [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft\\_5-July-2023.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft_5-July-2023.pdf)
- [11] NHS; Diagnosis: Chronic kidney disease; použité v 12/2023; <https://www.nhs.uk/conditions/kidney-disease/diagnosis/>
- [12] KDIGO; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group; Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease; Official Journal of the International Society of Nephrology 99(35); 2021; 92 p.; <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2021-BP-GL.pdf>
- [13] KDIGO; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group; Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease; Official Journal of the International Society of Nephrology 102(5S); 2022; 128 p.; <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>
- [14] Solen.sk; Spustová V.; Definícia, hodnotenie a klasifikácia chronického ochorenia obličiek; Via pract. 7(4); 2010; p. 152–154; <https://www.solen.sk/storage/file/article/80d36f157e704fe21dbc7ef65a3c0419.pdf>
- [15] Martinka E., Tkáč I., Mokáň M. et al.; Odporúčané postupy pre liečbu diabetes mellitus 2. typu – 2023; Forum Diab 12(2); 2023; p. 93-133; <https://www.prolekare.cz/casopisy/forum-diabetologicum/2023-2-23/odporucane-postupy-pre-liecbu-diabetes-mellitus-2-typu-2023-134975>
- [16] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Jardiance; použité v 11/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_sk.pdf)
- [17] Prieskum Vantage s.r.o: Chronická obličková choroba – Liečba a manažment pacientov na Slovensku, neverejný prieskum, 2023.
- [18] EMA; Jardiance; použité v 11/2023; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance#ema-inpage-item-authorisation-details>
- [19] EMA; CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Jardiance (II-74); použité v 11/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-jardiance-ii-74\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-jardiance-ii-74_en.pdf)
- [20] SÚKL; Jardiance konanie so spisovou značkou/ SUKLS233012/2023; 11/2023; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS233012%2F2023>

- [21] Mayo Clinic; Mayo Clinic Staff; Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors; použité v 11/2023; <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/ace-inhibitors/art-20047480>
- [22] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR (nczisk.sk); použité v 10/2022; [https://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx)
- [23] Mayo Clinic; Mayo Clinic Staff; Angiotensin II receptor blockers; použité v 11/2023; <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/angiotensin-ii-receptor-blockers/art-20045009>
- [24] Mayo Clinic; Mayo Clinic Staff; Beta blockers; použité v 11/2023; <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/beta-blockers/art-20044522>
- [25] Mayo Clinic; Mayo Clinic Staff; Diuretics; použité v 11/2023; <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/diuretics/art-20048129>
- [26] Mayo Clinic; Mayo Clinic Staff; Calcium channel blockers; použité v 11/2023; <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/calcium-channel-blockers/art-20047605>
- [27] NICE; Chronic kidney disease in adults; 06/2017; <https://www.nice.org.uk/guidance/qs5/resources/chronic-kidney-disease-in-adults-pdf-58297746373>
- [28] NZIP; Národní zdravotnický informační portál; antiagregancia; použité v 11/2023; <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/1494>
- [29] Mayo Clinic; Mayo Clinic Staff; Diabetes treatment: Using insulin to manage blood sugar; použité v 11/2023; <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetes/in-depth/diabetes-treatment/art-20044084>
- [30] NHS; About metformin; použité v 11/2023; <https://www.nhs.uk/medicines/metformin/about-metformin/>
- [31] Diabetes UK; Sulphonylureas; použité v 11/2023; <https://www.diabetes.org.uk/guide-to-diabetes/managing-your-diabetes/treating-your-diabetes/tablets-and-medication/sulphonylureas>
- [32] Diabetes UK; DPP-4 inhibitors (Gliptins); použité v 11/2023; <https://www.diabetes.org.uk/guide-to-diabetes/managing-your-diabetes/treating-your-diabetes/tablets-and-medication/dpp-4-inhibitors-gliptins>
- [33] Cleveland Clinic; GLP-1 Agonist; použité v 11/2023; <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/13901-glp-1-agonists>
- [34] National Kidney Foundation; Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors; použité v 11/2023; <https://www.kidney.org/atoz/content/sglt2-inhibitors>
- [35] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Forxiga; použité v 02/2024; [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_sk.pdf)
- [36] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2024-29.2.2024: Zoznam indikačných obmedzení; použité v 02/2024; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202402>
- [37] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Kerendia; použité v 12/2023; [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=9848D](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=9848D)
- [38] Marcath, L.A.; Finerenone; Clin Diabetes 39(3); 2021; p. 331-332; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8329022/>
- [39] Clinicaltrials.gov; EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin); použité v 12/2023; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03594110?term=empa-kidney&rank=1>
- [40] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease; N Engl J Med 388; 2023; p.117-127; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2204233>
- [41] NICE; Single Technology Appraisal: Empagliflozin for treating chronic kidney disease [ID6131]; Committee papers; použité v 12/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta942/documents/committee-papers>
- [42] Matsushita, K., Jassal, S.K., Sang, Y., et al.; Incorporating kidney disease measures into cardiovascular risk prediction: Development and validation in 9 million adults from 72 datasets; EClinicalMedicine 27; 2020; 100552; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33150324/>
- [43] Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita, K., van der Velde, M., Astor, B.C., etl al.; Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis; Lancet 375(9731); 2010; p. 2073-81; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20483451/>
- [44] UK Renal Registry; UK Renal Registry 23rd Annual Report – dáta k dátumu 31/12/2019; použité v 02/2024; [https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/publication/file%20attachments/23rd\\_UKRR\\_ANNUAL\\_REPORT\\_0.pdf](https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/publication/file%20attachments/23rd_UKRR_ANNUAL_REPORT_0.pdf)

- [45] European Society of Cardiology; European Score Memocard (Systematic COronary Risk Evaluation); použité v 02/2024; <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/risk-assessment-score-card.pdf>
- [46] Štatistický úrad Slovenskej republiky; Pramenné dielo – Príčiny smrti, použité v 02/2024; [https://slovak.statistics.sk/wps/wcm/connect/1bdb9f6d-439b-4ff1-b2ba-fb69e7d0b13e/Pramenne\\_dielo\\_priciny\\_smrti\\_2022.zip?MOD=AJPERES&CVID=oy-6SZR&CVID=oy-6SZR&CVID=oy-6SZR&CVID=oy-6SZR](https://slovak.statistics.sk/wps/wcm/connect/1bdb9f6d-439b-4ff1-b2ba-fb69e7d0b13e/Pramenne_dielo_priciny_smrti_2022.zip?MOD=AJPERES&CVID=oy-6SZR&CVID=oy-6SZR&CVID=oy-6SZR&CVID=oy-6SZR)
- [47] Grams, M.E., Surapaneni, A., Appel, L.J., et al.; Clinical events and patient-reported outcome measures during CKD progression: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study; *Nephrol Dial Transplant* 36(9); 2021; p. 1685-1693; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33326030/>
- [48] Tangri, N., Grams, M.E., Levey, A.S., et al.; Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis; *JAMA* 315(2); 2016; p. 164-74; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26757465/>
- [49] Tangri, N., Stevens, L.A., Griffith, J., et al.; A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure; *JAMA* 305(15); 2011; p. 1553-9; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21482743/>
- [50] Major, R.W., Shepherd, D., Medcalf, J.F., et al.; The Kidney Failure Risk Equation for prediction of end stage renal disease in UK primary care: An external validation and clinical impact projection cohort study; *PLoS Med* 16(11); 2019; e1002955; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693662/>
- [51] Jesky, M.D., Dutton, M., Dasgupta, I. et al.; Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study; *PLoS One* 11(11); 2016; e0165675; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27832126/>
- [52] Sullivan, P.W., Ghushchyan, V.H.; EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities; *Value Health* 19(8); 2016; p. 1002-1008; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27987626/>
- [53] Liem, Y.S., Bosch, J.L., Hunink, M.G.; Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis; *Value Health*; 11(4); 2008; p.733-41; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18194399/>
- [54] NICE; Single Technology Appraisal: Dapagliflozin for treating chronic kidney disease [TA775]; Committee papers; použité v 02/2024; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta775/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11006952589>
- [55] Peasgood, T., Brennan, A., Mansell, P., et al.; The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type 1 Diabetes; *Med Decis Making* 36(8); 2016; p. 1020-33; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27553209/>
- [56] Clarke, P., Gray, A., Holman, R.; Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making* 22(4); 2002; p. 340-9; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12150599/>
- [57] Beaudet, A., Clegg, J., Thuresson, P.O., et al.; Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes; *Value Health* 17(4); 2014; p. 462-70; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24969008/>
- [58] NICE; Single Technology Appraisal: Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma [TA780]; Committee papers; použité v 02/2024; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta780/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-ta581-pdf-11011795741>
- [59] Sullivan, P.W., Slejko, J.F., Sculpher, M.J.; Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom; *Med Decis Making* 31(6); 2011; p. 800-4; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422468/>
- <sup>60</sup> NICE, Single Technology Appraisal: Empagliflozin for treating chronic kidney disease [ID6131]; Resource impact report; použité v 12/2023-02/2024; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta942/resources/resource-impact-report-pdf-13255717357>
- <sup>61</sup> Cook S, Schmedt N, Broughton J, et al. Characterising the burden of chronic kidney disease among people with type 2 diabetes in England: a cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ Open* 2023;13:e065927. doi:10.1136/bmjopen-2022-065927

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

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

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.</li> <li>Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.</li> <li>Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
<b>Vaše meno</b>	██████████
<b>Názov organizácie</b>	LF UPJŠ
<b>Pracovná pozícia</b>	██████████
<b>Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:</b>	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
<b>Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)</b>	Bez konfliktu záujmov
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b>	
<p>1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</p> <p>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky</p>	<p>1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>predchádzanie alebo spomalenie progresie ochorenia CKD</li> <li>zníženie celkovej úmrtnosti</li> <li>zníženie rizika komorbidít a komplikácií (vrátane dialýz a transplantácií)</li> <li>zníženie hospitalizácií</li> </ul>

<p><b>významnú odpoveď na liečbu?</b></p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>2. Výsledky štúdie EMPA-KIDNEY s empagliflozínom preukázané v primárnom aj sekundárnych koncových ukazovateľoch považujem za klinicky významné a vysoko relevantné.</p> <p>3. Áno</p>
<p><b>A0023</b></p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. Jedná sa o populáciu s aj bez DM2. Nie sú mi známe slovenské údaje. Z literatúry sú známe údaje o prevalencii CKD približne 15%. Tento údaj sa môže líšiť v jednotlivých krajinách.</p> <p>2. Štúdia EMPA-KIDNEY s empagliflozínom študovala veľmi širokú populáciu s CKD bez ohľadu na DM2, v širokom rozsahu a príčiny postihnutia obličkových funkcií, s aj bez albuminúrie. Štúdia preukázala klinicky relevantný prínos u celej študovanej populácii a preto liečba empagliflozínom by mala byť indikovaná a hrazená u týchto pacientov.</p>
<p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Nie je mi známe</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? (V prípade, ak sa na liečbu pacientov v súčasnosti používa chronický intravenózný imunoglobulín a chronická plazmaferéza, v akých intervaloch sú liečby podávané (každý druhý týždeň, raz za mesiac, raz za dva mesiace...)?)</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. V ambulancii diabetológa na základe eGF a UACR pri pravidelných kontrolách</p> <p>2. Najmä ACEi, ARB, z novších dapagliflozín, finerenón</p> <p>3. SDiA/SDS Odporúčané postupy pre liečbu DM2 – 2023 (publikované ešte pred indikáciou empagliflozínu na liečbu CKD)</p> <p>4. Ak pacient progreduje je manažovaný v spolupráci s nefrológom, následne zaradený do dialyzačného programu</p>
<p><b>B0004</b></p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>U diabetológa je pacient manažovaný v ambulantnej starostlivosti a liečivo je indikované na predpis a perorálne užívanie.</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b></p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti</p>	<p>V súčasnosti sú terapie v SR dostupné a hrazené pre indikovaných pacientov podľa klinických štúdií.</p> <p>V prípade empagliflozínu je možnosť liečiť skôr a širšiu populáciu podľa štúdie EMPA-KIDNEY.</p>

nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	
<b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Možnosť liečiť empaglifozínom CKD podľa štúdie EMPA-KIDNEY otvára lepší manažment pacientov.
<b>G0009</b> Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Diabetológ, nefrológ, internista, geriater – tieto špecializácie diagnostikujú CKD a majú možnosť predpisovať tzv. štandardnú liečbu CKD  Ako diabetológ podporujem možnosť indikovať liečivo v súlade so študovanou populáciou v EMPA-KIDNEY. Prínos tejto štúdie bol zohľadnený v najnovších odporúčaniach ESC (september 2023) a AHA (november 2023). Navyše nedávno v novembri zverejnené stanovisko NICE, ktoré u pacientov s DM2 nevyžaduje stanovenie albuminúrie v celom rozsahu eGF 20-90ml/min potvrdzuje prínos liečby v tejto populácii
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Empagliflozín má jednoznačný klinický relevantný prínos v sledovaných cieľoch pre pacientov s CKD</li> <li>• Empagliflozín významne oddaluje progresiu CKD, potrebu dialýzy, transplantácie, hospitalizácie u tejto rizikovej CKD populácie</li> <li>• CKD predstavuje samostatne významný rizikový faktor pre KV ochorenia a predčasné úmrtia, preto včasná intervencia u tejto populácie je dôležitá</li> <li>• Empagliflozín ako 2. z SGLT2i prináša ďalšiu a širšiu možnosť do liečby CKD u našich pacientov</li> </ul>	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

## 9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odbornej organizácie alebo odborníka, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

## 9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

## 9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.



## 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva EMPA v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na doplnenie podľa § 75 ods. 8 zákona 363/2011 Z. z., 2 výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

### Výzva na doplnenie č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 11.01.2024	Dátum odpovede: 18.01.2024	
Doplniť heslo pre plný prístup ku farmako-ekonomickému modelu (FEM).	DR doplnil heslo pre plný prístup.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .
Doplniť farmako-ekonomický model s rýchlejšim prepočtom výsledku, aby rýchlosť prepočtu umožňovala jeho detailnú kontrolu.	DR nedoplnil farmako-ekonomický model s rýchlejšim prepočtom výsledku, čo zdôvodňuje tým, že podaná žiadosť spĺňa povinnú obsahovú náležitosť. DR sa odvoláva na zákon § 14 ods. 5 písm. zákona v spojení s § 1 ods. písm. l) vyhlášky Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z., ktoré neudávajú potrebnú konkrétnu rýchlosť prepočtu výsledku FEM. DR zároveň dodáva, že čas výpočtu výsledkov je v modeli možné skrátiť znížením počtu simulácií napr. na 200 pacientov.	<b>Akceptujeme</b> argumentáciu DR.

### Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 11.01.2024	Dátum odpovede: 18.01.2024	
Dodať nepriame porovnania s popisom použitej metodiky a výsledkov porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť EMPA+SOC voči DAPA+SOC a EMPA+SOC voči FIN+SOC.	DR dodal potrebné materiály.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .
Dodať výsledky pre ukazovatele kvality života merané v štúdiu EMPA-KIDNEY pomocou dotazníka EQ-5D, ako boli špecifikované v protokole štúdie.	DR dodal potrebné materiály.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .

### Výzva na opravu č. 2

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 13.02.2024	Dátum odpovede: 26.02.2024	
Doplniť do FEM scenár, v ktorom budú ročné zmeny eGFR a uACR pre pacientov na liečbe rozdelené na základe diabetickej a nediabetickej populácie pre intervenciu aj komparátory.	DR dodal požadovaný alternatívny scenár, ale upozorňuje, že podskupiny obsahujú malé množstvo pacientov a sú náchylné na náhodné odchýlky a preto nemusia byť reprezentatívne pre skutočný účinok liečby. DR ponechal ako základný scenár pôvodné nastavenie.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> . Vo farmako-ekonomickom modeli sme sa rozhodli ponechať odvodzovanie ročných zmien eGFR a uACR na základe všeobecnej populácie, nakoľko takéto nastavenie nemá zásadný vplyv na výsledky. Podrobná argumentácia je uvedená v podkapitole 5.2.3.



<p>Doplniť do FEM scenár vývoja uACR, v ktorom je modelovaná ročná zmena uACR vo všetkých ramenách iba v prvom roku, pričom následne sa uACR nemení. Zároveň doplniť informáciu o vývoji uACR zo štúdie EMPA-KIDNEY s dátami z najdlhšieho možného obdobia sledovania pacientov.</p>	<p>DR dodal požadovaný scenár, avšak ako základný scenár nechal pôvodný scenár. Upozorňuje, že je možné ho považovať za extrémny, nakoľko sa očakáva dlhší účinok liečby na uACR ako je 12. mesiacov.</p>	<p><b>Neakceptujeme</b> argumentáciu DR pre ponechanie pôvodného nastavenia. Vo farmako-ekonomickom modeli sme sa rozhodli použiť modelovanie vplyvu liečby na zmeny uACR iba v 1. roku, nakoľko výsledky neskorších mesiacov v štúdiu naznačujú, že časom dochádza k zhoršeniu hodnôt uACR. Podrobná argumentácia je uvedená v podkapitole 5.2.4.</p>
<p>Doplniť do FEM scenár s použitím dát z analýzy populácie pacientov na liečbe (OC-OT) pre modelovanie zmien eGFR, prípadne uACR u pacientov, ktorí sú na liečbe.</p>	<p>DR dodal požadovaný scenár, avšak ako základný scenár nechal pôvodný scenár. Dodáva, že uprednostňuje analýzu populácie pacientov zahŕňajúcu pacientov po ukončení liečby (OC-AD) na základe exploratívnych analýz.</p>	<p>Odpoveď <b>akceptujeme</b>. Vo farmako-ekonomickom modeli sme sa rozhodli ponechať analýzu populácie pacientov zahŕňajúcu pacientov po ukončení liečby (OC-AD). Preferovali by sme nastavenie EAG-NICE, ktorá uprednostňovala analýzu populácie pacientov na liečbe (OC-OT), avšak vzhľadom na malý dopad potenciálnej zmeny na výsledok sme sa rozhodli ponechať pôvodné nastavenie.</p>
<p>Doplniť 2 alternatívne scenáre týkajúce sa úpravy ročnej zmeny v parametroch HbA1c, BMI, SBP a DBP. V prvom scenári modelovanie zmien iba počas prvých 2 rokov. V druhom scenári absenciu aplikácie zmien v týchto parametroch.</p>	<p>DR dodal požadované scenáre, avšak ako základný scenár nechal pôvodný scenár.</p>	<p>Argumentáciu DR pre ponechanie pôvodného nastavenia nepovažujeme za dostatočnú, avšak zmena by mala zanedbateľný dopad na výsledok nákladovej efektívnosti, preto ponechávame pôvodné nastavenie. Podrobná argumentácia je uvedená v podkapitole 5.2.4.</p>
<p>Doložiť krivku zotrvania na liečbe na základe Kaplan-Meierových (KM) dát zo štúdie EMPA-KIDNEY.</p>	<p>DR dodal požadované údaje.</p>	<p>Odpoveď <b>akceptujeme</b>.</p>
<p>Upraviť vo FEM východiskové podiely pacientov v jednotlivých eGFR štádiách tak, aby zodpovedali požadovanému IO. Následne úpravu podielu pacientov v uACR kategóriách.</p>	<p>DR dodal upravené východiskové hodnoty pacientov podľa stavu eGFR ako alternatívny scenár. Ako základný scenár nechal pôvodný scenár. DR neupravil podiel pacientov v uACR kategóriách, ale nastavil, aby pacienti s počiatočnou hodnotou eGFR medzi 45 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mali počiatočnú hodnotu uACR vyššiu ako 200 mg/g.</p>	<p>Odpoveď <b>neakceptujeme</b>. Vo farmako-ekonomickom modeli sme sa rozhodli pre alternatívny scenár, v ktorom pacienti vstupujú do modelu spôsobom, ktorý zodpovedá požadovanému IO. Zároveň konštatujeme neistotu z absencie úpravy podielu pacientov v uACR kategóriách. Podrobná argumentácia je uvedená v podkapitole 5.2.2.</p>
<p>Doplniť FEM s vyššie uvedenými scenármi a možnosťou simulácie 20 000 pacientov.</p>	<p>DR nedodal požadovaný scenár, čo odôvodňuje tým, že predložený model bol navrhnutý tak, aby vyhovoval maximálne 1 000 pacientom na jeden simulačný cyklus. Zároveň dodáva, či pri predložení modelu je dobrá konvergencia priemerných celkových a prírastkových nákladov.</p>	<p>Odpoveď <b>akceptujeme</b>, avšak konštatujeme miernu neistotu v predložení nastavení modelu. Podrobná argumentácia je uvedená v podkapitole 5.2.1.</p>

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania žiadosti: 09.02.2024	Dátum odpovede: 16.02.2024	
Vysvetlenie, ktorý zo scenárov odvodenia cieľovej populácie pacientov považuje DR za základný pri modelovaní dopadu na rozpočet.	DR uviedol scenár z dvoch predložených, ktorý považuje za základný.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .
Vysvetlenie spôsobu aplikácie výpočtu pacientov z bodu vyššie na počet pacientov vstupujúcich do modelu dopadu na rozpočet, t.j. vysvetlenie miery penetrácie a jej odvodenia	DR vysvetlil, že nepočítal liečených pacientov empagliflozínom odvodením od penetrácie, ale odhadom.	Odpoveď <b>neakceptujeme</b> . DR nepredložil žiadne zdroje, ktorými by svoje odhady podložil.
Odôvodnenie predpokladaného zastúpenia liečiv dapagliflozín a finerenón v nahrádzanej liečbe v modeli dopadu na rozpočet.	DR vysvetlil, že zastúpenie vychádza z odhadu odborníkov a že jedným z dôvodov nízkej penetrácie dapagliflozínu v období kvalitatívneho prieskumu mohli byť aj priority DR dapagliflozínu v iných terapeutických oblastiach, ktoré im ale nie sú známe. DR ďalej uvádza, že Finerenón v indikácii CKD s DM2 je v ZKL od 1.4.2023 a preto sa jeho zastúpenie v liečbe CKD nemohlo prejaviť v období zberu dát.	Odpoveď <b>čistočne akceptujeme</b> , avšak v NIHO nastavení sme vzhľadom na zmenu predpokladanej penetrácie lieku použili aj iné zastúpenie nahrádzanej liečby
Žiadame o vyjadrenie k úprave indikačného obmedzenia.	DR sa vyjadril, že nemá pripomienky a súhlasí so znením indikačného a preskripčného obmedzenia podľa nášho návrhu.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .