

Liečivo tirzepatid (Mounjaro) na liečbu dospelých pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 31247, 31246, 31245, 31244, 31243, 31242; ATC skupina: A10BX16; ŠÚKL kód: 4904E, 4908E, 4912E, 4916E, 4920E, 4924E).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 06.07.2024*

Vedúci projektu pre klinickú časť: MUDr. Matej Palenčár

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Daniel Kozák, M.Sc.

Autori: Mgr. Katarína Gáliková; Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo tirzepatid (Mounjaro) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 27.02.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 28.02.2024), t.j. termín 06.07.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Mounjaro aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Mounjaro je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Mounjaro zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 06.07.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na:
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31247>
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31246>
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31245>
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31244>
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31243>
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31242>.

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

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

Problematika

Diabetes mellitus (DM, cukrovka) je metabolické a nevyliciteľné ochorenie charakterizované neschopnosťou organizmu produkovať alebo efektívne využívať inzulín. Inzulín je proteínový hormón, ktorého hlavnou úlohou je regulovať hladinu glukózy v krvi, je produkovaný špecializovanými bunkami podžalúdkovej žľazy – pankreasu. V prípade jeho nedostatku, alebo neschopnosti buniek inzulín rozoznávať, je narušený prenos glukózy z krvi do bunky, čo vedie k vysokej hladiny glukózy v krvi a jej nedostatku v samotných bunkách. Bunky tak trpia nedostatkom energie a vysoká hladina glukózy v krvi tzv. hyperglykémia spôsobuje poškodenia tkanív, na ktorom podklade vznikajú komplikácie cukrovky. Častými komplikáciami neliečeného, resp. nedostatočne kompenzovaného DM je poškodenie nervov, zraku (možná je až slepota), obličiek a ciev. U niektorých pacientov môžu komplikácie vyústiť až do stavu tzv. diabetickej nohy, kedy často nutná amputácia.

Zjednodušene možno DM rozdeliť na diabetes 1. (DM1T) a 2. typu (DM2T). Vznik DM1T je autoimunitne podmienený, často vzniká z neznámej príčiny už v mladom veku. DM2T, ktorý je predmetom tejto žiadosti, je skôr spájaný s nezdravým životným štýlom, často sa vyskytuje v kombinácii s vysokým krvným tlakom, nadváhou a zvýšenou hladinou tukov v krvi. DM2T býva zvyčajne diagnostikovaný v neskoršom veku. Viac ako 90 % pacientov s diabetom trpí DM2T. Slovenská republika patrí medzi krajiny s vysokým výskytom DM, pričom trend počtu chorých je dlhodobo stúpajúci.

Liečba DM2T spočíva v optimalizácii životného štýlu s cieľom znížiť/udržať hmotnosť a v podávaní liekov, ktorých cieľom je dlhodobá kontrola hladiny glukózy v krvi. Existujúca liečba zameriava na oddialenie rozvoja komplikácií DM.

Držiteľ registrácie požiadal 27.02.2024 o úhradu lieku Mounjaro (liečivo tirzepatid) pre balenie:

- 2,5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke, sol inj 4x0,5 ml/2,5 mg (liek.inj.skl.)
- 5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke, sol inj 4x0,5 ml/5 mg (liek.inj.skl.)
- 7,5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke, sol inj 4x0,5 ml/7,5 mg (liek.inj.skl.)
- 10 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke, sol inj 4x0,5 ml/10 mg (liek.inj.skl.)
- 12,5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke, sol inj 4x0,5 ml/12,5 mg (liek.inj.skl.)
- 15 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke, sol inj 4x0,5 ml/15 mg (liek.inj.skl.)

na liečbu dospelých pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA¹ odporučila použitie lieku Mounjaro v predmetnej indikácii v 07/2022.

Cieľ

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

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva tirzepatid (liek Mounjaro) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s nedostatočne kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní liečivo tirzepatid (liek Mounjaro) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva tirzepatid (liek Mounjaro)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus 2. typu • MKCH-10²: E11 <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mounjaro je indikované na liečbu dospelých s nedostatočne kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu ako doplnok k diéte a cvičeniu <ul style="list-style-type: none"> ○ ako monoterapia, ak sa metformín považuje za nevhodný z dôvodu intolerancie alebo kontraindikácií ○ v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov s diabetes mellitus 2. typu v kombinácií s: <ol style="list-style-type: none"> 1. jedným (dvojkombinačná liečba) alebo dvomi (trojkombinačná liečba) orálnymi/ne-inzulínovými antidiabetikami alebo 2. inzulínom (±orálne/ne-inzulínové antidiabetiká) ak predchádzajúca minimálne polročná liečba maximálnymi tolerovanými dávkami orálneho antidiabetika alebo inzulínu nevedla k uspokojivej metabolickej kompenzácii (HbA1c > 7 % podľa štandardu DCCT). • Navrhuje sa preskripčné obmedzenie: DIA <p>MeSH³: Diabetes Mellitus, Type 2</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Tirzepatid (TIR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • TIR je dlhodobý účinkujúci agonista receptora pre glukózo-dependentný inzulínotropný polypeptid (GIP z angl. glucose-dependent insulinotropic polypeptide) a receptora pre glukagónu podobný peptid-1 (GLP-1 z angl. glucagon-like peptide-1). TIR má zlepšovať hladinu glykémie a znižovať telesnú hmotnosť v dôsledku zvýšeného pocitu sýtosti a zníženého pocitu hladu. • Počiatočná dávka TIR je 2,5 mg raz týždenne. Po 4 týždňoch sa má dávka zvýšiť na 5 mg raz týždenne. Ak je to potrebné, dávka sa môže zvyšovať po 2,5 mg po minimálne 4 týždňoch užívania aktuálnej dávky. Odporúčané udržiavacie dávky sú 5 mg, 10 mg a 15 mg. Maximálna dávka je 15 mg raz týždenne. <p>MeSH: tirzepatide</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Semaglutid (SEMA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • SEMA pôsobí ako agonista GLP-1 receptora, čím má stimulovať sekréciu inzulínu, mierne spomalovať vyprázdňovanie žalúdka a znižovať chuť do jedla. Uvedeným mechanizmom účinku má znižovať hladinu glykémie a telesnú hmotnosť pacienta. • Počiatočná dávka je 0,25 1x týždenne. Po 4 týždňoch sa má dávka zvýšiť na 0,5 mg 1x týždenne. Najmenej po 4 týždňoch s dávkou 0,5 mg 1x týždenne sa môže dávka zvýšiť na 1 mg 1x týždenne, čím sa podporí zlepšenie glykemickej

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

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

	<p>kontroly. Najmenej po 4 týždňoch s dávkou 1 mg jedenkrát týždenne sa môže dávka zvýšiť na 2 mg jedenkrát týždenne, čím sa podporí zlepšenie glykemickej kontroly. Dávka 0,25 mg SEMA nie je udržiavacia dávka. Dávky vyššie ako 2 mg týždenne sa neodporúčajú.</p> <p>Dulaglutid (DULA)</p> <ul style="list-style-type: none"> DULA pôsobí ako agonista receptora GLP-1, mechanizmus účinku DULA je podobný mechanizmu účinku SEMA. Ako prídavná terapia je odporúčaná dávka DULA 1,5 mg raz týždenne. Ak je potrebné, 1,5 mg dávka sa môže po minimálne 4 týždňoch liečby zvýšiť na 3 mg raz týždenne. Ak je potrebné, 3 mg dávka sa môže po minimálne 4 týždňoch liečby zvýšiť na 4,5 mg raz týždenne. Maximálna dávka je 4,5 mg raz týždenne. <p>Dapagliflozín (DAPA)</p> <ul style="list-style-type: none"> DAPA pôsobí ako inhibítor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) v obličkách, čím má spôsobovať absorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu v proximálnom tubule za súbežného zníženia reabsorpcie sodíka, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom a osmotickej diuréze. Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne. <p>Kanagliflozín (KANA)</p> <ul style="list-style-type: none"> KANA pôsobí ako SGLT2i, mechanizmus účinku KANA je podobný mechanizmu účinku DAPA. Odporúčaná úvodná dávka KANA je 100 mg jedenkrát denne. U pacientov, ktorí tolerujú 100 mg KANA jedenkrát denne a ktorí majú odhadovanú mieru glomerulárnej filtrácie (eGFR⁴) ≥ 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl⁵ ≥ 60 ml/min a potrebujú prísnejšiu kontrolu glykémie, sa môže dávka zvýšiť na 300 mg jedenkrát denne. <p>Empagliflozín (EMPA)</p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA pôsobí ako SGLT2i, mechanizmus účinku KANA je podobný mechanizmu účinku DAPA a KANA. Pri monoterapii a prídavnej kombinovanej liečbe inými liekmi na liečbu diabetu je odporúčaná začiatočná dávka 10 mg EMPA jedenkrát denne. U pacientov, ktorí znášajú EMPA v dávke 10 mg jedenkrát denne, majú eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a potrebujú prísnejšiu kontrolu glykémie, sa dávka môže zvýšiť na 25 mg jedenkrát denne. Maximálna denná dávka je 25 mg <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: semaglutide, dulaglutide, dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie)

⁴ eGFR – Miera glomerulárnej filtrácie z angl. Glomerular filtration rate

⁵ CrCl – klírens kreatinínu z angl. Creatinine Clearance

	Morbidity <ul style="list-style-type: none"> • Kontrola glykémie • Redukcia/zmena hmotnosti • Lipidový profil Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D ⁶ a dotazníky špecifické pre ochorenie. Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 • nežiaduce udalosti špeciálneho záujmu • nežiaduca udalosť vznikajúca pri liečbe z angl. Treatment-emergent adverse event Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
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 ⁷

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EADS⁸, ADA⁹ a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

⁶ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

⁷ 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.

⁸ [EADS](#) z angl. European Association for the study of Diabetes

⁹ [ADA](#) z angl. American Diabetes Association

- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL¹⁰).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC¹¹, IQWiG¹², CADTH¹³, HAS¹⁴, ZIN¹⁵).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto

¹⁰ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

¹¹ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹² [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹³ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹⁴ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹⁵ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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