

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

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

31247, 31246, 31245, 31244, 31243, 31242

ATC skupina:

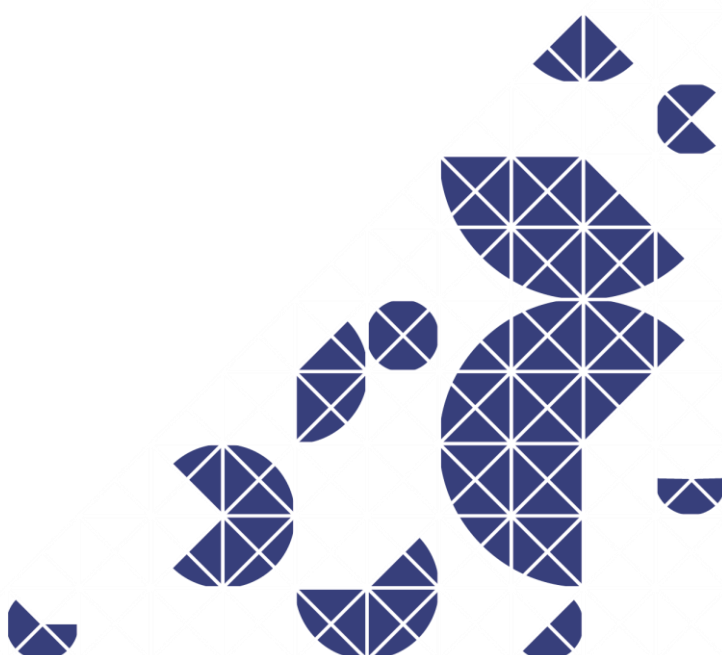
A10BX16

ŠÚKL kód:

4904E, 4908E, 4912E, 4916E, 4920E, 4924E

Publikované dňa:

15.08.2024

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
<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 66

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	6
Záver odborného hodnotenia	9
Časový prehľad priebehu hodnotenia	12
1. Predmet hodnotenia	13
1.1 Výskumné otázky	13
1.2 Inklúzne kritériá	13
2. Metóda	16
2.1 Výskumné podotázky	16
2.2 Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	16
2.3 Prehľad literatúry, analýza a syntéza	17
2.4 Oslovení odborníci a patientske organizácie	17
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	19
3.1 Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	19
3.2 Diagnostika ochorenia (A0024) [4]	21
3.3 Manažment a liečba pacienta (A0025)	25
3.4 Opis intervencie (B0001)	29
3.5 Registrácia technológie (A0020)	29
3.6 Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	29
3.7 Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	29
3.8 Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	30
3.9 Relevantné komparátory (B0001)	31
3.10 Postupy nepovažované za relevantné komparátory	34
3.11 Predpokladaný prínos technológie (B0002)	34
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	35
4.1 Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	35
4.2 Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	36
4.3 Výsledky účinnosti	49
4.4 Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	59
4.5 Výsledky bezpečnosti	60
4.6 Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	66
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	72
5.1 Zhrnutie nákladovej efektívnosti	72
5.2 Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	73
5.3 Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	87
5.4 Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	89
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	91
6.1 Zhrnutie dopadu na rozpočet	91
6.2 Základný scenár predložený DR	91
6.3 Dopad na rozpočet podľa NIHO	93
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	96
7.1 Etická analýza	96
7.2 Organizačné aspekty	97
7.3 Sociálno-pacientske aspekty	97
8. Zdroje	100
9. Apendix	105
9.1 Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	105
9.2 Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	108
9.3 Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	108
9.4 Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	108
9.5 Komunikácia s držiteľom registrácie	109
9.6 Validita nepriamych porovnaní	112

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	13
---	----

Tabuľka 2: Kritéria pre diagnostiku DM	23
Tabuľka 3: Odporúčania pre cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly podľa ŠP	25
Tabuľka 4: Navrhovaná dôverná úhrada pre liek Mounjaro.....	31
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	36
Tabuľka 6: Charakteristika štúdie SURPASS-2, ITC1/ITC2 a NMA1/NMA2.....	37
Tabuľka 7: Prehľad klinických štúdií, ktoré boli zahrnuté v ITC1	38
Tabuľka 8: Prehľad klinických štúdií, ktoré boli zahrnuté v ITC2	39
Tabuľka 9: Prehľad relevantných klinických štúdií s vybranými charakteristikami v NMA1	40
Tabuľka 10: Prehľad relevantných klinických štúdií s vybranými charakteristikami v NMA2	42
Tabuľka 11: Východiskové charakteristiky účastníkov štúdií zahrnutých do NMA1 relevantných pre toto hodnotenie	47
Tabuľka 12: Východiskové charakteristiky účastníkov štúdií zahrnutých do NMA2 relevantných pre toto hodnotenie	49
Tabuľka 13: Výsledky pre ukazovateľ zmena v hodnote HbA1c – porovnanie s východiskovou hodnotou pomocou MMRM.....	49
Tabuľka 14: Rozdiel priemerov v hodnotách HbA1c (%) – porovnanie TIRZ vs SEMA 0,5 mg	50
Tabuľka 15: Rozdiel priemerov v hodnotách HbA1c (%) – porovnanie TIRZ vs DULA 1,5 mg	50
Tabuľka 16: Výsledky pre ukazovateľ zmena v hodnote BMI– porovnanie s východiskovou hodnotou pomocou MMRM.....	51
Tabuľka 17: Rozdiel priemerov BMI hodnôt (kg/m ²) – porovnanie TIRZ vs SEMA 0,5 mg.....	52
Tabuľka 18: Rozdiel priemerov BMI hodnôt (kg/m ²) – porovnanie TIRZ vs DULA 1,5 mg.....	52
Tabuľka 19: Rozdiel priemerov parametrov lipidového spektra (mmol/l)– porovnanie TIRZ vs SEMA 0,5 mg	53
Tabuľka 20: Rozdiel priemerov parametrov lipidového spektra (mmol/l)– porovnanie TIRZ vs DULA 1,5 mg	54
Tabuľka 21: Výsledky pre ukazovateľ zmena v hodnote STK – porovnanie s východiskovou hodnotou pomocou MMRM.....	56
Tabuľka 22: Výsledky pre ukazovateľ zmena v hodnote DTK – porovnanie s východiskovou hodnotou pomocou MMRM.....	56
Tabuľka 23: Rozdiel priemerov hodnôt STK a DTK (mmHg)– porovnanie TIRZ vs SEMA 0,5 mg	56
Tabuľka 24: Rozdiel priemerov hodnôt STK a DTK (mmHg)– porovnanie TIRZ vs DULA 1,5 mg	57
Tabuľka 25: Kvalita života v štúdiu SURPASS-2	58
Tabuľka 26: Prehľad bezpečnosti v štúdiu SURPASS-2	61
Tabuľka 27: Prehľad AE špeciálneho záujmu v štúdiu SURPASS-2	63
Tabuľka 28: Výskyt SAE v jednotlivých ramenách štúdie SURPASS-2.....	63
Tabuľka 29: Výsledky bezpečnosti z ITC1 - porovnanie TIRZ vs SEMA 0,5 mg	64
Tabuľka 30: Výsledky bezpečnosti z ITC2 - porovnanie TIRZ vs DULA 1,5 mg	65
Tabuľka 31: Vykonané porovnania vo farmako-ekonomickej analýze	73
Tabuľka 32: Liečebné efekty intervencie/komparátorov na fyziologické parametre v dvojkombinačnej terapii.....	79
Tabuľka 33: Liečebné efekty intervencie/komparátorov na fyziologické parametre v trojkombinačnej terapii	79
Tabuľka 34: Liečebné efekty intervencie/komparátorov na fyziologické parametre v terapii s inzulínom	80
Tabuľka 35: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	89
Tabuľka 36: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	90
Tabuľka 37: Percentuálne rozdelenie populácie medzi druhy kombinovanej liečby	92
Tabuľka 38: Predikcia vývoja trhu GLP1-RA podľa DR.....	92
Tabuľka 39: Počet pacientov vhodných na liečbu liekom Mounjaro podľa DR	92
Tabuľka 40: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	92
Tabuľka 41: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	93
Tabuľka 42: Predikcia vývoja trhu GLP1-RA podľa NIHO.....	94
Tabuľka 43: Výpočet vhodných pacientov na liečbu TIRZ - PSVL/PBVL rameno	94
Tabuľka 44: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky.....	95
Tabuľka 45: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu ITC1 a ITC2.	112
Tabuľka 46: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu NMA1.	113
Tabuľka 47: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu NMA2.	114

Obrázky

Obrázok 1: Postup pri klasifikácii DM	22
Obrázok 2: Diagnostické kritériá pre DM a prediabetické stavy podľa ŠP	24
Obrázok 3: Kategórie KV rizika pri DM.....	26
Obrázok 4: Odporúčany terapeutický postup u pacientov s DM2T.....	27
Obrázok 5: Odporúčany terapeutický postup u pacientov s DM2T s vysokým KV rizikom alebo prítomným CKD ...	28
Obrázok 6: Dizajn štúdie SURPASS-2	38
Obrázok 7: Porovnávací sieť (Bucherov diagram) – TIRZ vs SEMA v ITC1	38
Obrázok 8: Porovnávací sieť (Bucherov diagram) – TIRZ vs DULA v ITC2	39
Obrázok 9: Sieť pre hlavnú analýzu NMA1 pre ukazovateľ zmeny v hodnotách HbA1c v porovnaní s východiskovou hodnotou	41
Obrázok 10: Sieť pre hlavnú analýzu NMA2 pre ukazovateľ zmeny v hodnotách HbA1c v porovnaní s východiskovou hodnotou	42
Obrázok 11: Východiskové charakteristiky pacientov v štúdiu SURPASS-2 pre populáciu mITT (\pm SD).....	45
Obrázok 12: Východiskové BMI kategórie v štúdiu SURPASS-2.....	46
Obrázok 13: Východiskové charakteristiky účastníkov štúdií zahrnutých do ITC1	46
Obrázok 14: Východiskové charakteristiky účastníkov štúdií zahrnutých do ITC2	47
Obrázok 15: Výsledky v hodnotách HbA1c (%) reportované ako rozdiel mediánov (95 % CrI) z NMA1, model náhodných efektov.....	50
Obrázok 16: Výsledky v hodnotách HbA1c (%) reportované ako mediánový rozdiel (95 % CrI) z NMA2, model fixných efektov	51
Obrázok 17: Zmena BMI hodnôt počas štúdie SURPASS-2	51
Obrázok 18: Výsledky v zmene BMI (kg/m ²) reportované ako rozdiel mediánov (95 % CrI) z NMA1, model náhodných efektov	52
Obrázok 19: Percentuálne zmeny v lipidovom spektre medzi východiskovou hodnotou a hodnotou v 40. týždni..	53
Obrázok 20: Výsledky v zmene hladiny LDL cholesterolu (mmol/l) reportované ako zmena mediánov (95 % CrI) z NMA1, model náhodných efektov.....	54
Obrázok 21: Výsledky v zmene hladiny HDL cholesterolu (mmol/l) reportované ako rozdiel mediánov (95 % CrI) z NMA1, model náhodných efektov	55
Obrázok 22: Výsledky v zmene hladiny LDL cholesterolu (mmol/l) reportované ako rozdiel mediánov (95 % CrI) z NMA2, model fixných efektov	55
Obrázok 23: Výsledky v zmene hladiny HDL cholesterolu (mmol/l) reportované ako rozdiel mediánov (95 % CrI) z NMA2, model fixných efektov.....	55
Obrázok 24: Výsledky v STK (mmHg) reportované ako rozdiel mediánov (95 % CrI) z NMA1, model náhodných efektov	57
Obrázok 25: Výsledky v DTK (mmHg) reportované ako rozdiel mediánov (95 % CrI) z NMA1, model náhodných efektov	58
Obrázok 26: Gastrointestinálne AE podľa závažnosti v štúdiu SURPASS-2	61
Obrázok 27: Incidencia nauzei, vracania a hnačky počas štúdie SURPASS-2	62
Obrázok 28: SEA v štúdiu SURPASS-2	63
Obrázok 29: Dôvody predčasného ukončenia liečby v štúdiu SURPASS-2	64
Obrázok 30: Ukončenie liečby z dôvodu AE v NMA1 vyjadrené ako OR (95 % CrI), model náhodných efektov	65
Obrázok 31: Ukončenie liečby z dôvodu AE v NMA2 vyjadrené ako OR (95 % CrI), model fixných efektov	66
Obrázok 32: Schéma PRIME T2D modelu.....	74
Obrázok 33: Progresia HbA1c v simulácii TIRZ 10 mg vs. SEMA 1 mg v duálnej liečbe.....	78
Obrázok 34: Progresia BMI v simulácii TIRZ 10 mg vs. SEMA 1 mg v duálnej liečbe	78
Obrázok 35: Krivka prežívania v porovnaní TIRZ 10 mg vs. SEMA 1 mg v duálnej liečbe	81
Obrázok 36: Percentuálne zastúpenie na 1. a 2. línii liečby v porovnaní TIRZ 10 mg vs. SEMA 1 mg v duálnej liečbe	82
Obrázok 37: Utility a disutility použité vo FEM	84
Obrázok 38: Vplyv zmeny hmotnosti na hodnotu utility v 1. roku	85

Použité skratky

DM	Diabetes mellitus
ADA	Americká asociácia pre diabetes z angl. American Diabetes Association
ALT	alanínaminotransferáza
APPADL	Dotazník schopnosti vykonávať fyzické aktivity každodenného života z angl. The Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire
BMI	index telesnej hmotnosti z angl. Body Mass Index
CADTH	Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHMP	Výbor EMA pre lieky na humánne použitie z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	interval spoľahlivosti z angl. confidence interval
CKD	chronická choroba obličiek z angl. Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	spolupráca pre epidemiológiu chronického ochorenia obličiek z angl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMP	cievna mozgová príhoda
COVID-19	Ochorenie koronavírusom 2019 z angl. Coronavirus disease 2019
CrCl	klírens kreatinínu z angl. creatinine clearance
CrI	interval kredibility z angl. credible interval
CSII	kontinuálna subkutánna infúzia inzulínu
CVOTs	štúdie kardiovaskulárnych výsledkov z angl. Cardiovascular outcomes trials
DCCT	klinické skúšanie pre kontrolu a komplikácie diabetu z angl. Diabetes Control and Complication Trial
DM1T	Diabetes mellitus 1. typu
DM2T	Diabetes mellitus 2. typu
DOT	dni na liečbe z angl. days of treatment
DPP4	dipeptidylpeptidáza 4
DPP4i	inhibítory dipeptidylpeptidázy 4
DTK	diastolický tlak krvi
DTSQ	Dotazník spokojnosti s liečbou cukrovky z angl. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
DULA	dulaglutid
EADS	Európska asociácia pre štúdium diabetu z angl. European Association for the study of Diabetes
EAG	Externá hodnotiaca skupina z angl. External Assessment Group
eGF	odhadovaná glomerulárna filtrácia z angl. estimated glomerular filtration
eGFR	odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie z angl. estimated glomerular filtration rate
EMA	Európska lieková agentúra z angl. European Medicines Agency
EQ-5D-5L	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovní odpovede z angl. The EuroQol five-dimensions
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FPG	Glukóza v plazme po hladovaní z angl. fasting plasma glucose
FSG	sérová glukóza nalačno z angl. fasting serum glucose
GADA	protilátky proti dekarboxyláze z angl. Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies
GIP	glukózo-dependný inzulínotropný polypeptid z angl. glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GLP1	glukagónu podobný peptid-1 z angl. glucagon-like peptide-1
GLP1-RA	agonisty receptora pre peptid-1 podobný glukagónu z angl. Glucagon Like Peptid 1 Receptor Agonists
HAS	Vysoký úrad pre zdravie z fran. La Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobín A1c
HDL	lipoproteíny s vysokou hustotou z angl. high-density lipoprotein

IA2A	protilátky proti tyrozinovým fosfatázam
ICH5	ischemická choroba srdca
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov z angl. Incremental cost-utility ratio
IDF	Medzinárodná diabetická federácia z angl. International Diabetes Federation
IFCC	Medzinárodná federácia pre klinickú chémiu a laboratórnu medicínu z angl. International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IFG	hraničná glykémia nalačno z angl. impaired fasting glucose
IgG4	Imunoglobulín G4
IGT	porucha glukózovej tolerancie z angl. impaired glucose tolerance
IM	infarkt myokardu
IO	indikačné obmedzenie
ITC	nepriame porovnanie z angl. Indirect treatment comparison
IWQOL-Lite-CT	Vplyv hmotnosti na kvalitu života zjednodušená verzia pre klinické štúdie z angl. Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version
IW-SP	Dotazník vplyvu hmotnosti na sebnávanie z angl. Impact of Weight on Self-Perceptions Questionnaire
KI	kontraindikácia
KP	koronárna príhoda
KV	kardiovaskulárne
KVO	kardiovaskulárne ochorenia
LADA	neskorý autoimunitný diabetes dospelých (z angl. Latent Autoimmune Diabetes of Adults)
LDL	lipoproteíny s nízkou hustotou z angl. low-density lipoprotein
ĽK	ľavá komora
LOCF	posledné prenesené pozorovanie z angl. last observation carried forward
LSM	metóda najmenších štvorcov LSM (z angl. least squares mean)
LSM	priemer zistený metódou najmenších štvorcov z angl. least squares mean
MACE	závažná nežiaduca kardiovaskulárna udalosť z angl. major adverse cardiovascular event
MCMC	Monte Carlo pomocou Markovho reťazca z angl. Markov chain Monte Carlo
MeSH	Nadpisy medicínskych pojmov z angl. Medical Subject Headings
METF	metformín
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MMRM	zmiešaný model pre opakované merania z angl. mixed-model for repeated measures
MODY	Maturity - Onset Diabetes of the Young
MR	riadené uvoľňovanie z angl. modified-release
NAFLD	nealkoholová tuková choroba pečene z angl. nonalcoholic fatty liver disease
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NGSP	Národný program pre štandardizáciu glykovaného hemoglobínu HbA1c z angl. National Glycohemoglobin Standardization Program
NHS	Národná zdravotnícka služba z angl. The National Health Service
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva z angl. The National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Sieťová meta-analýza z angl. Network meta-analysis
NPH-inzulín	Neutral Protamine Hagedorn insulin
NÚ	nežiaduce účinky
oGTT	orálny glukózový tolerančný test
OR	pomer šancí z angl. odds ratio
OS	celkové prežívanie z angl. overall survival
p.o.	cez ústa z lat. per os
PAD	perorálne antidiabetiká
PAO	Periférne artériové ochorenie
PBVL	pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu

PCOS	syndróm polycystických vaječníkov z angl. Polycystic Ovary Syndrome
PG	glukóza v plazme z angl. plasma glucose
PPAR γ -A	PPAR γ agonista
PPG	postprandiálna glykémia
PSVL	pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	Quality-adjusted life year - rok života v štandardizovanej kvalite
QoL	kvalita života z angl. quality of life
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia z angl. randomized controlled trial
RD	rozdiel rizík z angl. risk difference
RNG	generátor náhodných čísel z angl. random number generator
RR	relatívne riziko z angl. relative risk
SD	štandardná odchýlka z angl. standard deviation
SEMA	semaglutid
SGLT2i	inhibítory coTransportéra 2 pre sodík a glukózu z angl. Sodium/Glucose coTransporter 2 inhibitors
SMBG	samostatné monitorovanie glukózy z angl. self-monitored blood glucose
ŠP	Štandardné postupy
SPSL	závažná strata vnímania tlaku z angl. severe pressure sensation loss
STK	systolický tlak krvi
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SZ	srdcové zlyhanie
tbl	tableta
TEAE	nežiaduce udalosti vznikajúce pri liečbe z angl. treatment-emergent adverse events
TIRZ	tirzepatid
ToT	čas na liečbe z angl. time on treatment
VLDL	lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou z angl. very low-density lipoprotein
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZIN	Zorginstituut Nederland - Holandský inštitút zdravotnej starostlivosti
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Mounjaro v indikácii liečba dospelých pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu, **pokiaľ**:

- **v zmluve s držiteľom registrácie (DR) o podmienkach úhrady nebude dostatočne adresovaná extrémna neistota**, že kritériá nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z. nebudú splnené. Neistota vyplýva predovšetkým z neporovnania sa s potenciálnym komparátorom a z využitia surrogátnych ukazovateľov pre modelovanie prínosov v oblasti morbidity.

S prihladením na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. preto požadujeme adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec DR navrhovanej zľavy ■■■ % - ■■■ %) alebo iným spôsobom adresovať túto neistotu v zmluve s DR o podmienkach úhrady.

Odporúčame zvážiť

- **zníženie dopadu na rozpočet pomocou mechanizmov v zmluve s DR o podmienkach úhrady,**
- **zavedenie spoločného limitu úhrady pre všetky lieky zo skupiny GLP1-RA** (agonisty receptora pre peptid-1 podobný glukagónu z angl. Glucagon Like Peptid 1 Receptor Agonists) a
- **doplnenie indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie** (pridaný text vyznačený podčiarknutím):

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov s diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s:

1. jedným (dvojkombinačná liečba) alebo dvomi (trojkombinačná liečba) orálnymi/neinzulínovými antidiabetikami alebo

2. inzulínom (±orálne/neinzulínové antidiabetiká)

ak predchádzajúca minimálne polročná liečba maximálnymi tolerovanými dávkami orálneho antidiabetiká alebo inzulínu nevedla k uspokojivej metabolickej kompenzácii (HbA1c > 7 % podľa štandardu DCCT).

Hradené je maximálne jedno balenie lieku na jeden mesiac liečby.

Navrhuje sa preskripčné obmedzenie: DIA

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Diabetes mellitus (DM) je metabolické a nevyliciteľné ochorenie charakterizované neschopnosťou organizmu produkovať alebo efektívne využívať inzulín na periférii. Pri DM je u pacienta detekovateľná hyperglykémia, ktorá spôsobuje multisystémové poškodenie organizmu. 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 je často nutná amputácia. DM 2. typu (DM2T) je úzko spojený s viscerálnou obezitou, endokrinnou dysfunkciou tukového tkaniva, chronickým subklinickým zápalom, inzulínovou rezistenciou a oxidačným stresom. Všetky tieto skutočnosti sa u pacienta s DM2T podieľajú na rozvoji kardiovaskulárnych, renálnych, onkologických a iných pridružených ochoreniach, ktoré súhrne označujeme ako metabolický syndróm.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **TIRZ** = tirzepatid
- Komparátormi sú režimy:
 - **DULA** = dulaglutid
 - **SEMA** = semaglutid

Výber komparátorov je podľa NIHO spojený s extrémnou mierou neistoty, nakoľko podľa NIHO DR dostatočne nepreukázal, že TIRZ nebude v klinickej praxi nahrádzať aj liečivá zo skupiny SGLT2i (inhibítory coTransportéra 2 pre sodík a glukózu z angl. Sodium/Glucose coTransporter 2 inhibitors). Zovšeobecniteľnosť výsledkov na klinickú prax na Slovensku je preto spojená s neistotou.

Klinický dôkaz a jeho limitácie

Keďže pre TIRZ nie sú dostupné výsledky v kľúčových ukazovateľoch mortality a morbidoty, hodnotíme klinický prínos na základe surogátnych ukazovateľov, ktorými sú zmena hladiny glykovaného hemoglobínu A1c (HbA1c), hmotnosti, lipidového profilu a tlaku krvi.

- **TIRZ preukázal štatisticky významný a klinicky relevantný prínos v znižovaní hladiny HbA1c a hmotnosti u pacientov s DM2T oproti liečivám SEMA a DULA.**
- **TIRZ v primárnom ukazovateli znižovanie hladiny HbA1c preukázal vyššiu účinnosť:**
 - V štúdií **SURPASS-2** TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne preukázal štatisticky významné zníženie hladín HbA1c voči SEMA v dávke 1 mg týždenne vo všetkých vykonaných porovnaníach.
V ekvipotentnom porovnaní TIRZ 10 mg vs. SEMA 1 mg týždenne, TIRZ preukázal zníženie HbA1c o 0,51 % (95 % CI: -0,64; -0,38).
 - V **ITC1** (nepriame porovnanie z angl. Indirect treatment comparison) TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne [redacted] hladín HbA1c voči SEMA v dávke 0,5 mg týždenne vo všetkých vykonaných porovnaníach.
V ekvipotentnom porovnaní TIRZ 5 mg vs. SEMA 0,5 mg týždenne, [redacted].
 - V **ITC2** TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne [redacted] hladín HbA1c voči DULA v dávke 1,5 mg týždenne vo všetkých vykonaných porovnaníach.
V ekvipotentnom porovnaní TIRZ 5 mg vs. DULA 1,5 mg týždenne, TIRZ [redacted].
 - V **NMA1** (sieťová meta-analýza angl. Network meta-analysis) TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne [redacted] hladín HbA1c voči SEMA a DULA v ekvipotentných dávkach.
 - V **NMA2** TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne [redacted] hladín HbA1c voči DULA 1,5 mg týždenne.
- **TIRZ [redacted] v znižovaní BMI vo všetkých vykonaných porovnaníach so SEMA a DULA.**
- Rozdiely v úprave **lipidového profilu** TIRZ v porovnaní so SEMA/DULA [redacted] naprieč všetkými parametrami lipidového spektra.
- Rozdiely v úprave **tlaku krvi** (TK) TIRZ v porovnaní so SEMA/DULA tiež [redacted].
- **TIRZ vykazuje podobný bezpečnostný profil ako SEMA/DULA.** Najčastejšími AE boli **gastrointestinálne AE**, ktorých intenzita sa zvyšovala s dávkou. Najvyššia miera ukončenia liečby z dôvodu AE bola v štúdií SURPASS-2 v ramene TIRZ 15 mg týždenne. [redacted].
- Rozdiely v **kvalite života** TIRZ v porovnaní so SEMA **nie sú podľa dotazníkov v štúdií SURPASS-2 klinicky významné.** ITC1, ITC2 a NMA1, NMA2 kvalitu života nehodnotili.

Validitu štúdie SURPASS-2 a aj oboch ITC a NMA ohrozuje zloženie background terapie, hladinové podávanie TIRZ, ktoré je v nesúlade s predpokladaným dávkovaním podľa SPC a obmedzené porovnanie ekvipotentných dávok. DR nepredložil dôkaz o klinickom prínose TIRZ voči SEMA na pozadí inzulínovej liečby. Validitu štúdie SURPASS-2 znižuje aj otvorený dizajn štúdie.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Tirzepatid pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti voči komparátorom DULA a SEMA.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR splnil TIRZ podmienku nákladovej efektívnosti vo všetkých vykonaných porovnaníach, pričom prahová hodnota bola 40 415 €/QALY.

DR vykonal spolu 15 porovnaní TIRZ v rôznych koncentráciách vs. SEMA/DULA (6 porovnaní v dvojkombinačnej liečbe, 6 porovnaní v trojkombinačnej liečbe a 3 porovnaní v kombinácii s inzulínom). Najnižšiu hodnotu ICUR DR reportuje pre porovnanie [redacted].

liečbe vo výške [redacted] €/QALY. Najvyššiu hodnotu ICUR DR reportuje pre porovnanie [redacted] liečbe vo výške [redacted] €/QALY.

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, nie všetky však bolo z časových a technických dôvodov možné do NIHO nastavenia zapracovať. Tieto nezpracované nedostatky považujeme za zdroje neistoty.

- **V NIHO nastavení TIRZ pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** Najnižšiu hodnotu ICUR v NIHO nastavení dosiahlo porovnanie TIRZ 15 mg vs. DULA 1,5 mg na pozadí inzulínovej liečby vo výške 17 479 €/QALY. Najvyššiu hodnotu ICUR malo porovnanie TIRZ 10 mg vs. SEMA 1 mg na pozadí dvojkombinačnej liečby vo výške 33 056 €/QALY. Prahová hodnota je 40 415 €/QALY.
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri navrhovanej dôvernej úhrade spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.** S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec DR navrhovanej zľavy [redacted] %). Neistota vyplýva z neporovnania sa s potenciálnym komparátorom a využitia surogátnych ukazovateľov pre modelovanie prínosov v oblasti morbidity.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Mounjaro v tretí rok od kategorizácie vo výške [redacted] €, ak by s DR bola dohodnutá zľava vychádzajúca z navrhovanej dôvernej úhrady DR. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške [redacted] €.**

Odhad dopadu na rozpočet je spojený s veľmi vysokou mierou neistoty, ktorá vyplýva najmä z odhadu medziročného nárastu cieľovej populácie. V NIHO predpokladom nastavení je počet pacientov liečených TIRZ len malým podielom z celkového počtu dispenzarizovaných pacientov s DM 2T. Nevieme preto vylúčiť, že v klinickej praxi bude TIRZ liečených výrazne viac pacientov ako odhadujeme. Informatívne uvádzame, že DR vo svojom odhade dopadu na rozpočet odhadoval sumárnu úhradu VZP vo výške [redacted] € a čistý dopad na [redacted] €.

- **Odporúčame zvážiť zníženie dopadu na rozpočet pomocou mechanizmov v zmluve s DR o podmienkach úhrady. Odporúčame zvážiť zavedenie spoločného limitu úhrady pre všetky lieky zo skupiny GLP1-RA.** Máme za to, že dopad na rozpočet kategorizácie lieku Mounjaro má potenciál ohroziť finančnú stabilitu systému verejného zdravotného poistenia (VZP) podľa § 7 ods. 5, písm. e zákona 363/2011 Z.z.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

NIHO navrhuje zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia v súlade v súčasne kategorizovanými SEMA a DULA, pri ktorých je hradené maximálne jedno balenie lieku na jeden mesiac liečby.

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 zaoštvaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Prvé začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	27.02.2024
Rozhodné začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	10.05.2024 ¹
Zverejnenie projektového protokolu	15.04.2024
Prerušenie konania č. 1	31.05.2024 - 24.06.2024 (30.05.2024 bola zverejnená Výzva č. 1, DR odpovedal na výzvu 24.06.2024)
Vydanie odporúčania	15.08.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	72 dní

¹ DR v odpovedi na výzvu na doplnenie návrhu č.1 z 03.05.2024 sprístupnil chýbajúce aspekty modelu. Keďže išlo o doplnenie nových podkladov, ktoré neboli predmetom žiadosti, táto úprava sa považuje za doplnenie žiadosti, následkom čoho dochádza k resetu lehoty.

1. Predmet hodnotenia

1.1 Výskumné otázky

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

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>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 kombinácii s: <ol style="list-style-type: none"> 1. jedným (dvojkombinačná liečba) alebo dvomi (trojkombinačná liečba) orálnymi/neinzulínovými antidiabetikami alebo 2. inzulínom (±orálne/neinzulínové antidiabetiká) ak predchádzajúca minimálne polročná liečba maximálnymi tolerovanými dávkami orálneho antidiabetiká 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 (TIRZ)</p> <ul style="list-style-type: none"> • TIRZ je dlhodobý účinkujúci agonista receptora pre glukózo-dependný inzulínotropný polypeptid (GIP z angl. glucose-dependent insulinotropic polypeptide) a receptora pre glukagónu podobný peptid-1 (GLP-1 z angl. glucagon-like peptide-1). TIRZ má zlepšovať hladinu glykémie a znižovať telesnú hmotnosť v dôsledku zvýšeného pocitu sýtosti a zníženého pocitu hladu. • Počiatočná dávka TIRZ 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

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

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

	<p>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> <p>MeSH: tirzepatide</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Semaglutid (SEMA)</p> <ul style="list-style-type: none"> SEMA pôsobí ako agonista GLP-1 receptora, čím má stimulovať sekréciu inzulínu, mierne spomaľovať 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 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>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>MeSH: semaglutide, dulaglutide</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> Kontrola glykémie Redukcia/zmena hmotnosti Lipidový profil Tlak krvi <p>Kvalita života</p> <p>HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie – DTSQ (Dotazník spokojnosti s liečbou cukrovky z angl. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire).</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 nežiaduce udalosti špeciálneho záujmu nežiaduca udalosť vznikajúca pri liečbe z angl. Treatment-emergent adverse event <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	

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

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

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 vypracované ADA (z angl. American Diabetes Association), EADS (z angl. European Association for the study of Diabetes) a Slovenské štandardné postupy.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií (organizácia Diabetes UK pre agentúru NICE) a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií NICE⁵, SMC⁶, ZIN⁷, SÚKL⁸, HAS⁹. Nakoľko v úvode písania NIHO hodnotenia nebolo publikované hodnotenie SÚKL, uvádzame aj iné HTA agentúry.
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií (Diabetes UK); SPC 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).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií (Diabetes UK); SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií (Diabetes UK); výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁶ SMC z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁷ ZIN z hol. Zorginstituut Nederland.

⁸ SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁹ HAS z fran. La Haute Autorité de Santé.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3 Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 19.05.2024 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 19.05.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). 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 autormi (KG, IP) a kontrolované supervízormi (MP, DK).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie bolo prebrané z hodnotenia NICE. Hodnotenie kvality nepriamych porovnaní bolo uskutočnené autormi na základe dotazníka ISPOR.

2.4 Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 15.04.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (15.04.2024) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej diabetologickej spoločnosti a hlavného odborníka MZ SR pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy. Na základe odporúčania patientskej organizácie sme dodatočne (17.04.2024) kontaktovali ďalšieho diabetológa. Do hodnotenia sa formou dotazníka zapojil jeden odborník, ktorého vstup pre hodnotenie je súčasťou appendixu. Formou dodatočnej e-mailovej komunikácie sme dodatočne komunikovali aj s prezidentom Slovenskej diabetologickej asociácie.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 25.03.2024. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 5 organizácií (Asociácia na ochranu práv pacienta, Slovenská diabetologická asociácia, Asociácia diabetikov Slovenska, Zväz diabetikov Slovenska, Diatyrnavia Trnava). Do hodnotenia sa nezapojilo žiadne oslovené občianske združenie. V nasledujúcom texte sme vychádzali z vyjadrenia organizácie Diabetes UK pre agentúru NICE [63, str.458].

Vysvetlenie ku používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčiernovanie 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 verejné a neverejné informácie 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 príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť 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 začernenie 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 odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začiernovanie 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	Aká 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 [1, 2,3, 4, 5]

Diabetes mellitus (DM, cukrovka) je metabolické a nevyliciteľné ochorenie charakterizované neschopnosťou organizmu produkovať alebo efektívne využívať inzulín na periférii. Inzulín je peptidový hormón produkovaný β -bunkami Langerhansových ostrovčekov, ktoré sú súčasťou pankreasu. Pri DM je u pacienta detekovateľná zvýšená hladina glukózy v krvi tzv. hyperglykémia, ktorá spôsobuje multisystémové poškodenie organizmu. Hyperglykémia vzniká na podklade neschopnosti glukózy vstúpiť do bunky. Bunky majú intracelulárny nedostatok glukózy, ktorý je kompenzovaný lipolytickým štiepením triacylglycerolov na mastné kyseliny a glycerol. Na konci tohto metabolického procesu stoja ketolátky. V prípade, ak je produkcia ketolátok v prevahe nad ich utilizáciou, vzniká patologický stav často asociovaný s diabetom tzv. ketoacidóza.

DM možno označiť za veľmi časté ochorenie. Podľa Medzinárodnej diabetickej federácie (IDF z angl. International Diabetes Federation) trpí ochorením DM 10,5 % dospeljej populácie (20 -79 rokov), pričom približne polovica si nie je svojho stavu vedomá. Viac ako 90 % pacientov s DM trpí DM 2 typu (DM2T). Podľa údajov IDF bol v roku 2021 počet diabetikov v európskom regióne 61 miliónov. Odhaduje sa, že v roku 2030 tento počet stúpne na 67 miliónov. Do roku 2045 je predpoklad nárastu počtu diabetikov na 69 miliónov. Slovenská republika patrí medzi krajiny s vysokou prevalenciou DM, pričom trend počtu chorých je dlhodobo stúpajúci.

Jednoduché delenie DM zahŕňa DM 1 typu, DM 2 typu a gestačný DM u tehotných žien (viac ku klasifikácii v časti 3.2). DM2T (MKCH kód E11) sa vyznačuje relatívnym (nie absolútnym) deficitom inzulínu a inzulínovou rezistenciou. Na začiatku chorenia (u niektorých jedincov aj po celý život) je produkcia inzulínu do určitej miery zachovaná, spočiatku môže byť dokonca zvýšená. Zvýšená sekrécia inzulínu v počiatkových štádiách ochorenia je prejavom snahy organizmu kompenzovať inzulínovú rezistenciu v periférnych tkanivách. Zlyhanie β -buniek však postupne progreduje, bunky strácajú schopnosť produkovať adekvátne množstvo inzulínu.

DM2T je úzko spojený s viscerálnou obezitou, endokrinnou dysfunkciou tukového tkaniva, chronickým subklinickým zápalom, inzulínovou rezistenciou a oxidačným stresom. Všetky tieto skutočnosti sa u pacienta s DM2T podieľajú na rozvoji kardiovaskulárnych, renálnych, onkologických a iných pridružených ochoreniach, ktoré súhrne

označujeme ako metabolický syndróm. Hlavnou príčinou morbidity a mortality pacientov s DM2T typu sú práve kardiovaskulárne (KV) príhody a ochorenia. Klinické štúdie ukázali, že zníženie KV rizika z dlhodobého hľadiska je možné dosiahnuť intenzívnou glykemickou kompenzáciou a to čo najskôr po stanovení diagnózy DM2T.

HbA1c poskytuje spätný pohľad na hladiny glykémie v priebehu posledných 2 – 3 mesiacov.

Hodnoty HbA1c sa udávajú v % podľa DCCT (klinické skúšanie pre kontrolu a komplikácie diabetu z angl. Diabetes Control and Complication Trial) alebo novšie v mmol/mol podľa IFCC (Medzinárodná federácia pre klinickú chémiu a laboratórnu medicínu z angl. International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine). U dobre kontrolovaných pacientov dosahujú hodnoty HbA1c < 7,3 % DCCT. U chorých so zlou metabolickou kompenzáciou sa dosahujú hodnoty HbA1c > 10,2 % DCCT. Hodnoty HbA1c sú pre lekára dobrým indikátorom pre rozvoj mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií.

Rizikové faktory ochorenia [6, 7, 4]

Medzi rizikové faktory DM2T patrí:

- vek – riziko rozvoja DM2T sa zvyšuje s vekom a je hlavným rizikovým faktorom,
- etnicita – príslušníci inej ako bielej rasy majú vyššie riziko rozvoja DM2T, KV a iných komorbidít,
- výskyt v rodine – riziko rozvoja DM2T je 2x – 6x krát vyššie v prípade, ak sa ochorenia vyskytlo u rodiča, súrodenca alebo dieťaťa,
- hypertenzia ($\geq 140/90$ mmHg/užívanie antihypertenzív),
- HDL cholesterol < 35 mg/dl (0,90 mmol/l) a/alebo hladina triglyceridov >250 mg/dl (2,82 mmol/l),
- väčšina pacientov s DM2T má nadváhu resp. obezitu alebo trpí abdominálnou obezitou, kedy je tuk dominantne distribuovaný v oblasti brucha,
- mužské pohlavie,
- fajčenie,
- alkohol,
- gestačný diabetes – ženy, u ktorých sa počas gravidity vyskytol gestačný diabetes majú zvýšené riziko rozvoja DM2T,
- anamnéza kardiovaskulárneho ochorenia – prekonanie srdcového infarktu, porážky,
- syndróm polycystických vaječníkov (PCOS z angl. Polycystic Ovary Syndrome),
- niektoré psychiatrické diagnózy (schizofrénia, depresia, bipolárna porucha),
- dlhodobá liečba kortikosteroidmi, tiazidovými diuretikami, niektorými anti-HIV liečivami, atypickými antipsychotikami,
- porušený spánkový režim.

Medzi rizikové faktory pre rozvoj DM2T možno zaradiť aj hraničné stavy glukózovej homeostázy tzv. prediabetes. O prediabete hovoríme v prípade, kedy namerané hladiny glykémie nespĺňajú kritériá pre diagnostiku DM, ale sú hraničné. Americké asociácie pre diabetes (ADA z angl. American Diabetes Association) uvádza aj nasledovné kritériá definujúce prediabetes:

- hraničná glykémia nalačno (IFG z angl. Impaired Fasting Glucose) s glykémiou nalačno medzi 5,6 – 6,99 mmol/l,
- porucha glukózovej tolerancie (IGT z angl. Impaired Glucose Tolerance), kedy je po vykonaní orálneho glukózového tolerančného testu (oGTT) hladina glykémie v 120. minúte medzi 7,8 – 11,1 mmol/l,
- HbA1c 5,7 – 6,4 % (39 – 47 mmol/mol).

Liečba metabolického syndrómu (obezity a hyperlipidémie), kontrola glykémie zdravý životný štýl sú hlavným predpokladom pre zlepšenie prognózy DM2T.

Závažnosť a symptómy [8, 9, 5, 10]

Diagnóza DM2T často prebieha až v neskoršom štádiu ochorenia, ochorenie môže prebiehať mesiace až roky skryté a často sa manifestuje až komplikáciami (napr. príznakmi neuropatie). Symptómy DM2T môžu zahŕňať časté močenie, pocit smädu, únavu, stratu hmotnosti, suchú svrbivú pokožku, zhoršené hojenie rán a rozmazané videnie. Častými komorbiditami bývajú recidivujúce kožné či urogenitálne infekcie. U nediagnostikovaných pacientov alebo nedostatočne kompenzovaných pacientov sa vplyvom hyperglykémie postupne rozvíjajú mikro a makrovaskulárne poškodenia tkanív. Neskorý čas diagnózy a nekontrolovanie hladín glykémie tak zhoršuje možnosť

prevencie komplikácií DM a ich následnú liečbu. DM sa často diagnostikuje počas hospitalizácie pre iné ochorenie. Nadmerné močenie, pocit smädu a strata hmotnosti patria síce k typickým príznakom, ale väčšinou až rozvinutého ochorenia.

Medzi chronické komplikácie DM zaraďujeme:

- **Retinopatia** – je vaskulárna komplikácia DM postihujúca sietnicu, vo vyspelých krajinách je najčastejšou príčinou nových prípadov slepoty u dospelých vo veku 20 – 74 rokov. K odhalienu DM preto môže dôjsť aj pri oftalmologickom vyšetrení pre poruchu zraku.
- **Diabetická nefropatia** – je chronická choroba obličiek pri DM. V niektorých prípadoch prechádza do štádia chronickej renálnej insuficiencie s nutnosťou hemodialýzy resp. transplantácie obličiek.
- **Diabetická neuropatia** – je chronické poškodenie nervových vlákien, ktoré asociované s bolesťou, pocitmi pálenia, brnenia v prípade poškodenia tenkých nervových vlákien. V prípade poškodenia hrubých nervových vlákien môže pacient pociťovať znecitlivenie a stratu citlivosti, čo je hlavným rizikovým faktorom pre rozvoj diabetickej nohy.
- **Periférne artériové ochorenie (PAO)** – DM patrí (spolu s fajčením) k najzávažnejším rizikovým faktorom pre rozvoj PAO. PAO je obštrukčné aterosklerotické ochorenie tepien asociované so zápalom, endotelovou dysfunkciou a zvýšenou zrážanlivosťou krvi. Zhoršená perfúzia v prípade dolných končatín má za následok bolestivé stavy, spočiatku hlavne pri zvýšenej námahe ako je chôdza. V neskorších štádiách sa bolesť prejavuje aj v stoji a ľahu, pridávajú sa zle hojace rany, neskôr nekróza riešená amputáciou končatiny.
- **Diabetická noha** – opisuje sa ako prítomnosť ulcerácií alebo gangrény na nohe v dôsledku neuropatie alebo ischémie alebo iných dôsledkov postihnutia tkanív nohy v súvislosti s DM, ktoré môžu byť komplikované infekciou. Správnymi preventívnymi opatreniami (kontrola stavu nôh, čo sa týka zranení a otlakov, opatrnosť pri manikúre, správna hygiena...) dokáže diabetik zredukovať riziko rozvoja ulcerácií a následných amputácií.

DM2T je chronické a komplexné ochorenie, ktorého manažment si vyžaduje zodpovedný a dôsledný prístup zo strany pacienta. V prípade dostatočnej kontroly glykémie, edukácie zo strany lekára, zmeny životného štýlu a pravidelných lekárskeho kontrol dokáže pacient s DM2T zabrániť (alebo aspoň oddialiť) mnohým komplikáciám súvisiacim s ochorením. Nakoľko je DM2T silno asociovaný s nezdravým životným štýlom a diagnostika ochorenia prebieha zvyčajne neskôr – v porovnaní s DM1T, majú pacienti s DM2T horšiu štartovaciu pozíciu z pohľadu kompenzácie ochorenia. V prípade progresie chronických komplikácií DM, sa pacient môže stať odkázaným na pomoc druhých, príkladom je strata/poškodenie zraku alebo amputácia dolnej končatiny v dôsledku diabetickej nohy. Závažná hypoglykémia, diabetická ketoacidóza, či diabetická hyperosmolárna kóma bezprostredne ohrozujú život diabetika. Infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda vedú ku zvýšenej morbidite a mortalite pacientov s DM. S DM je často asociované aj chronické srdcové zlyhávanie.

Podľa anglickej patientskej organizácie Diabetes UK sú diabetické komplikácie život ohrozujúce. Nedostatočná kontrola glykémie je podľa pacientov zdrojom úzkosti a strachu z budúcich komplikácií DM.

3.2 Diagnostika ochorenia (A0024) [4]

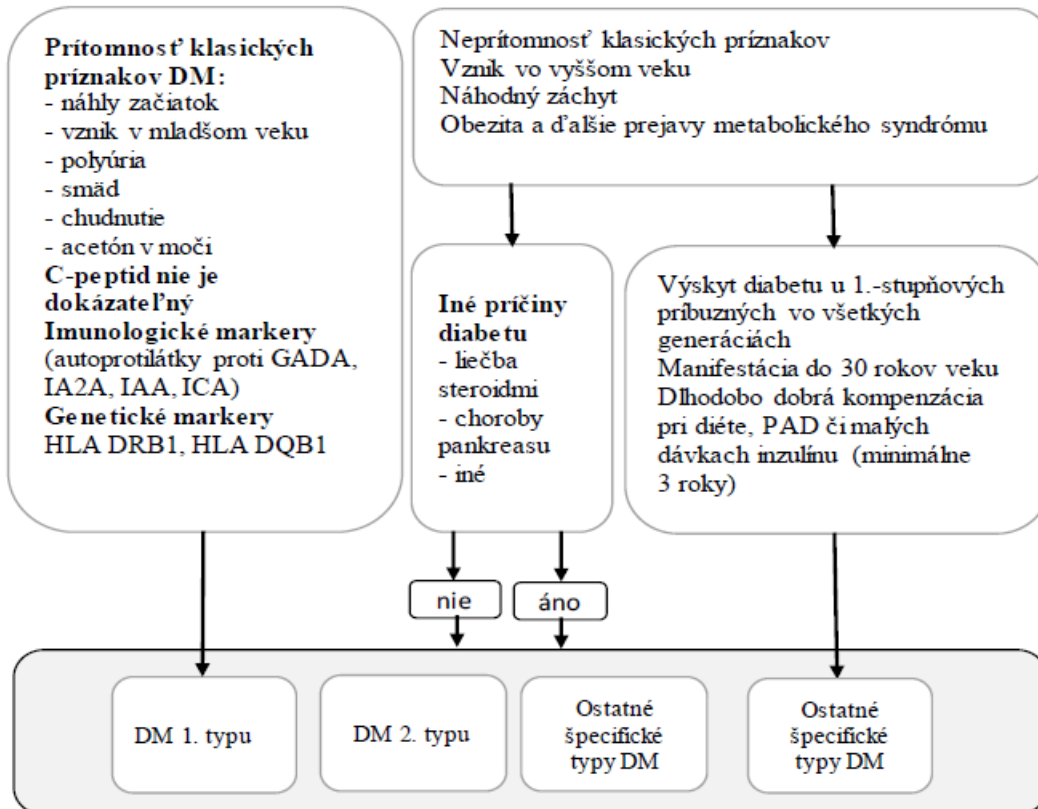
Klasifikácia DM

- **Diabetes mellitus 1. typu (DM1T)** – vzniká ako dôsledok autoimunitnej deštrukcie β -buniek pankreasu, vyznačuje sa absolútnym deficitom inzulínu.
 - **LADA** -neskorý autoimunitný diabetes dospelých (z angl. Latent Autoimmune Diabetes of Adults) - forma diabetes mellitus 1. typu, ktorá sa vyvinie neskôr v dospelosti.
- **Diabetes mellitus 2. typu (DM2T)** – β -bunky postupne. Často vzniká na podklade inzulínovej rezistencie, je asociovaný s metabolickým syndrómom. V minulosti sa pripisoval skôr dospeljej populácii.
- **Špecifické typy DM:**
 - Monogénne syndrómy DM
 - Novorodenecký DM
 - MODY diabetes (Maturity - Onset Diabetes of the Young)
 - Choroby exokrinnnej časti pankreasu (cystická fibróza a pankreatitída)
 - DM vyvolaný liečivom alebo chemikáliou
 - DM vyvolaný endokrinopatiou – pri Cushingovom syndróme, feochromocytóme, hypertyreóze, somatostatínóm, aldosteronóm
 - DM vyvolaný infekciou – kongenitálna rubeola, Cytomegalovírus

- zriedkavé formy autoimunitne podmieneného DM
- iné genetické syndrómy s výskytom DM – Downov syndróm, Klineferterov syndróm, Turnerov syndróm, porfýria
- **Gestačný (tehotenský) diabetes** – diagnostikovaný v 2. alebo 3. trimestri gravidity, pričom DM nebol u pacientky doteraz zjavný.

Postup pri klasifikácii DM znázorňuje Obrázok 1. Na rozlíšenie DM1T od DM2T sa používa stanovenie hladiny C-peptidu, ktorý je indikátorom produkcie inzulínu a autoprotílátok proti β -bunkám pankreasu napr. GADA (protílátky proti dekarboxyláze z angl. Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies) alebo IA2A (protílátky proti tyrozínovým fosfatázam).

Obrázok 1: Postup pri klasifikácii DM



Zdroj: [5]

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Odporúčanie Americkej asociácie pre diabetes 2022 (ADA z angl. American Diabetes Association) [4]

Diagnostika prebieha na základe stanovenia hladiny glukózy v plazme (PG) alebo glykovaného hemoglobínu HbA1c. Glukóza v plazme (PG z angl. plasma glucose) sa stanovuje po min. 8 hodinovom hladovaní (FPG z angl. fasting plasma glucose) alebo v 2. hodine od vykonania orálneho glukózového tolerančného testu (oGTT). HbA1c je zároveň aj indikátorom dlhodobej metabolickej kompenzácie DM. Kritéria pre diagnostiku DM sumarizuje Tabuľka 2, pričom pre potvrdenie diagnózy DM sú potrebné minimálne 2 abnormálne výsledky meraní (kritériá A-C). U pacienta s hyperglykemickou krízou / príznakmi hyperglykémie, u ktorého je stanovená hodnota glykémie nad 11,1 mmol/l (kritérium D), nie je potrebné vykonať ďalšie meranie pre potvrdenie diagnózy DM. Stanovenie HbA1c je v takomto prípade možno vykonať s cieľom určiť chronicnosť hyperglykémie.

Tabuľka 2: Kritéria pre diagnostiku DM

	Kritérium	Hodnota
A	FPG po min 8. hodinách bez kalorického príjmu	≥ 7 mmol/l
B	PG po 2 hodinách od vykonania oGTT	≥ 11,1 mmol/l
C	HbA1c podľa DCCT štandardu a certifikácie NGSP*	≥ 6,5 % (48 mmol/mol)
D	U pacienta s hyperglykemickou krízou / príznakmi hyperglykémie, kde je náhodne stanovená hladina PG	≥ 11,1 mmol/l

* Národný program pre štandardizáciu HbA1c v USA z angl. National Glycohemoglobin Standardization Program

Zdroj: [4]

Slovenské štandardné postupy – Komplexný manažment diabetikov 2. typu 2023 [5]

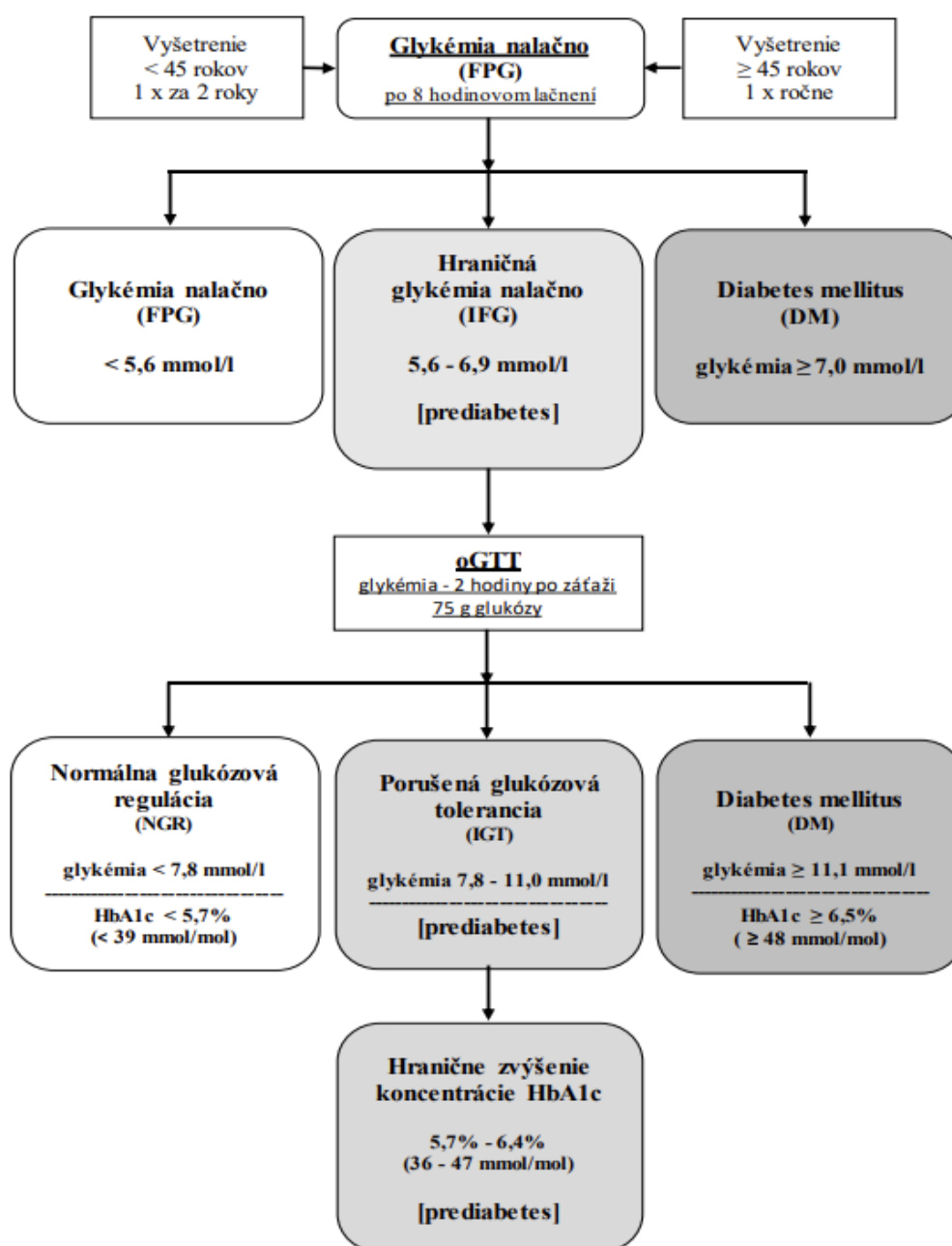
Pri stanovovaní diagnózy sa má podľa štandardných postupov (ŠP) vychádzať z klinických príznakov, laboratórnych vyšetrení a komplexného zhodnotenia zdravotného stavu pacienta. Schematicky znázornené kritéria pre stanovenie DM a prediabetických stavov uvádza Obrázok 2. Z hľadiska stratégie liečby a prognózy ochorenia je dôležité stanoviť čo najpresnejšiu diagnózu jednotlivých typov DM. ŠP sa pri diagnostike odvolávajú na postupy ADA (Tabuľka 2). ŠP navyše zdôrazňujú, že každá možnosť diagnostiky musí byť potvrdená opakovaným vyšetrením v rôznych dňoch, ktorýmkoľvek z uvedených spôsobov. Na stanovenie diagnózy je nutné vyšetrenie v laboratóriu, diagnózu DM nie je možné stanoviť na základe glykémie nameranej pomocou glukometra a glykozúrie.

DM môže byť diagnostikovaný v rôznych situáciách – náhodne v rámci preventívnej prehliadky nízko rizikového bezpríznakového jedinca, skríningu rizikového pacienta alebo na základe testovania symptomatického jedinca. Vzhľadom na skutočnosť, že vek je hlavným rizikovým faktorom rozvoja DM2T, testovanie glykémie by malo byť samozrejmosťou u pacientov nad 35 rokov. Cielový skríning by sa mal vykonávať u všetkých dospelých pacientov (bez ohľadu na vek) s nadváhou /obezitou, u ktorých je prítomný min. jeden ďalší rizikový faktor. Uvádza sa 3 ročný interval testovania glykémie, u rizikových jedincov sa má zvážiť aj kratší interval.

Závažový oGTT

Najmenej tri dni pred testom pacient konzumuje bežnú stravu s dostatočným obsahom sacharidov (150 g) a vykonáva obvyklú telesnú záťaž. Po minimálne osem hodinovom lačnení a po dostatočnom pití čistej vody sa odoberie pacientovi venózna krv, následne počas jednej minúty vypije roztok 75g bezvodnej glukózy rozpustenej v 300 ml čistej vody. Následne sa naberie krv po 120 minútach, v prípade tehotnej pacientky aj po 60 minútach. V priebehu testu pacient nemá mať fyzickú a psychickú záťaž.

Obrázok 2: Diagnostické kritériá pre DM a prediabetické stavy podľa ŠP



Zdroj: [5]

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa vyjadrenia odborníka je na Slovensku DM diagnostikovaný 3 spôsobmi, ktoré korešponujú s kritériami A, B, a D, ktoré uvádza Tabuľka 2. Potrebu potvrdenia diagnózy opakovaným vyšetrením v rôznych dňoch odborník vo svojom vyjadrení nezmieňuje. Uvedený odborník zmieňuje existenciu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR pre manažment diabetikov 2. typu.

3.3 Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania [2, 5, 11]

Slovenské štandardné postupy pre komplexný manažment diabetikov 2. typu (2023) a aj ADA a EADS (Európska asociácia pre štúdium diabetu z angl. European Association for the study of Diabetes) vo svojom konsenzuálnom reporte pre manažment hyperglykémie u pacientov s DM2T z roku 2022 rozdeľujú liečbu DM2T na

- farmakologickú
- nefarmakologickú.

Farmakologickú liečbu na Slovensku definujú aj Odporúčané postupy pre liečbu diabetes mellitus 2. typu z roku 2023 (Forum Diabetologicum).

Cieľom liečby pacienta s DM2T má byť dlhodobé dosiahnutie individuálnych cieľových hladín HbA1c. Za optimálnu hodnotu sa považuje HbA1c < 7,0 % DCCT. Táto hodnota môže byť iná v závislosti od veku pacienta, prítomnosti kardiovaskulárnych ochorení (KVO) a uplynutého času diagnózy, napr. u pacienta vo vyššom veku s anamnézou ťažkých hypoglykémii a s početnými komorbiditami je cieľová hodnota HbA1c < 8,0 % DCCT. Cieľové kritériá glykemickej kontroly je preto potrebné individualizovať (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Odporúčania pre cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly podľa ŠP

Parameter	Hodnota	Charakteristika
HbA1c (%)	< 6,5	novozistený resp. krátkotrvajúci (< 4-6 rokov) DM, mladší pacienti bez KVO, bez významnejších komorbidít, ak sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	< 7	bez závažných komorbidít, bez významného rizika hypoglykémie, pri ktorom sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	< 7,5	stredne dlhé (8-12) rokov až dlhšie trvanie DM, starší pacient, prekonané KVO, komorbidity
	< 8,0	pacient vo vyššom veku, dlhotrvajúci DM (>15 rokov), anamnéza ťažkých hypoglykémii, pokročilé mikro a makrovaskulárne komplikácie, prekonané KVO s klinickými prejavmi, početné komorbidity, ak sa prísnejší cieľ dosahuje ťažko alebo s rizikom hypoglykémii a nadmernej variability
	< 8,5	pacient vo vysokom veku, vysoké riziko ťažkej hypoglykémie alebo syndróm nevedomovania si hypoglykémie, početné závažné komorbidity, so symptomatickým KVO, pacient, u ktorého sa cieľ do 8% dosahuje ťažko, krátka očakávaná dĺžka života, funkčná obmedzenosť (závislosť) osoby
FPG (mmol/l)	4 – 8	podľa kritéria HbA1c
PPG (mmol/l)*	4 – 10	podľa kritéria HbA1c

* postprandiálna glykémia

Zdroj: [5]

Nefarmakologická liečba a opatrenia

Medzi nefarmakologické liečebné opatrenia patria racionálna výživa, primeraná fyzická aktivita, redukcia obezity, eliminácia stresu, zmena životného štýlu, adherencia, edukácia a spolupráca pacienta a selfmonitoring glykémie, ktorý umožňuje pacientovi regulovať dávku podaného inzulínu. ADA a EADS zdôrazňuje aj dôležitosť správnej spánkovej hygieny, nakoľko kvalita a kvantita spánku má vplyv na kardio-metabolické zdravie pacientov s DM2T. Nefarmakologickou možnosťou liečby je aj bariatrická operácia, ktorá zahŕňa napr. zmenšenie, bandáž alebo bypass žalúdka. Je metódou voľby u pacientov s DM2T a obezitou 3. stupňa (BMI > 40kg/m²), prípadne obezitou 2. stupňa (BMI: 35,0 – 39,9 kg/m²), u ktorých boli všetky konzervatívne možnosti vrátane farmakoterapie vyčerpané a zároveň vzhľadom k progresii sprievodných ochorení sa zhoršuje kvalita života.

Farmakologická liečba

Farmakologická liečba by sa mala začať v čase stanovenia diagnózy, pričom za odporúčanú iniciálnu farmakologickú liečbu je dlhodobo označované podávanie metformínu (METF). METF má nízke riziko hypoglykémie, neutrálny vplyv na hmotnosť, dobrý bezpečnostný profil, nízku cenu a potenciálny makrovaskulárny prínos. V najnovších odporúčaniach ADA/EADS z roku 2022 už nie je pozícia METF taká vyhranená, okrem dôrazu na kontrolu glykémie (bez rizika hypoglykémii) sa kladie dôraz aj na redukciu hmotnosti pacienta, kardiovaskulárny, cerebrovaskulárny a renálny benefit. Podľa postupov pre liečbu DM2T uvedený profil spĺňajú najmä:

- GLP1-RA (agonisty receptora pre peptid-1 podobný glukagónu z angl. Glucagon Like Peptid 1 Receptor Agonists – semaglutid a dulaglutid)
- kombinované agonisty receptora GIP a GLP1 (GIP/GLP1-RA – tirzepatid)
- SGLT2 inhibítory coTransportéra 2 pre sodík a glukózu z angl. Sodium/Glucose coTransporter 2 inhibitors

Podávanie ostatých antidiabetík je odporúčané až v prípade intolerancie alebo kontraindikácie voči uvedeným skupinám, nakoľko majú slabší efekt na úpravu glykémie (gliptíny), vysoké riziko hypoglykémie (inzulín, deriváty sulfonylmočoviny), alebo len neutrálny (gliptíny, metformín), resp. nepriaznivý (inzulín, SU, glitazóny) efekt na telesnú hmotnosť, alebo sú zatažené väčším rizikom nežiaducich účinkov (glitazóny). Nakoľko hlavnou príčinou morbiditu a mortality pacientov s DM2T sú KVO a chronická choroba obličiek (CKD z angl. Chronic kidney disease), KV riziko pacienta a prítomnosť CKD vstupujú do rozhodovacieho procesu individuálnej voľby farmakoterapie. Klasifikáciu pacienta s DM2T podľa KV rizika uvádza Obrázok 3. Odporúčané terapeutické postupy v závislosti od úrovne KV rizika a prítomnosti/neprítomnosti CKD uvádza Obrázok 4 a Obrázok 5. Výber liečiva do 2-kombinácie spolu s METF má svoju hierarchiu, preferované liečivo je umiestnené v schéme vyššie. Pri tvorbe hierarchie bol zohľadnený priaznivý vplyv liečiva na hmotnosť pacienta, riziko hypoglykémii a priaznivý vplyv liečiva na tlak krvi a lipidémiu. Iniciálna liečba inzulínom (možná kombinácia s perorálnymi antidiabetikami) sa odporúča u:

- Novodiagnostikovaných pacientov s HbA1c 10 %, resp. s hladinami glykémie nalačno > 14 mmol/l a/alebo > 16 mmol/l kedykoľvek v priebehu dňa alebo s klinickými prejavmi hyperglykémie (polyúria, polydipsia), alebo katabolizmu (úbytok hmotnosti, ketonúria).
- Pri nejasnej klasifikácii typu DM, kedy nemožno vylúčiť DM1T (LADA) alebo deficit uvoľňovania inzulínu na podklade ochorenia pankreasu.

Obrázok 3: Kategórie KV rizika pri DM

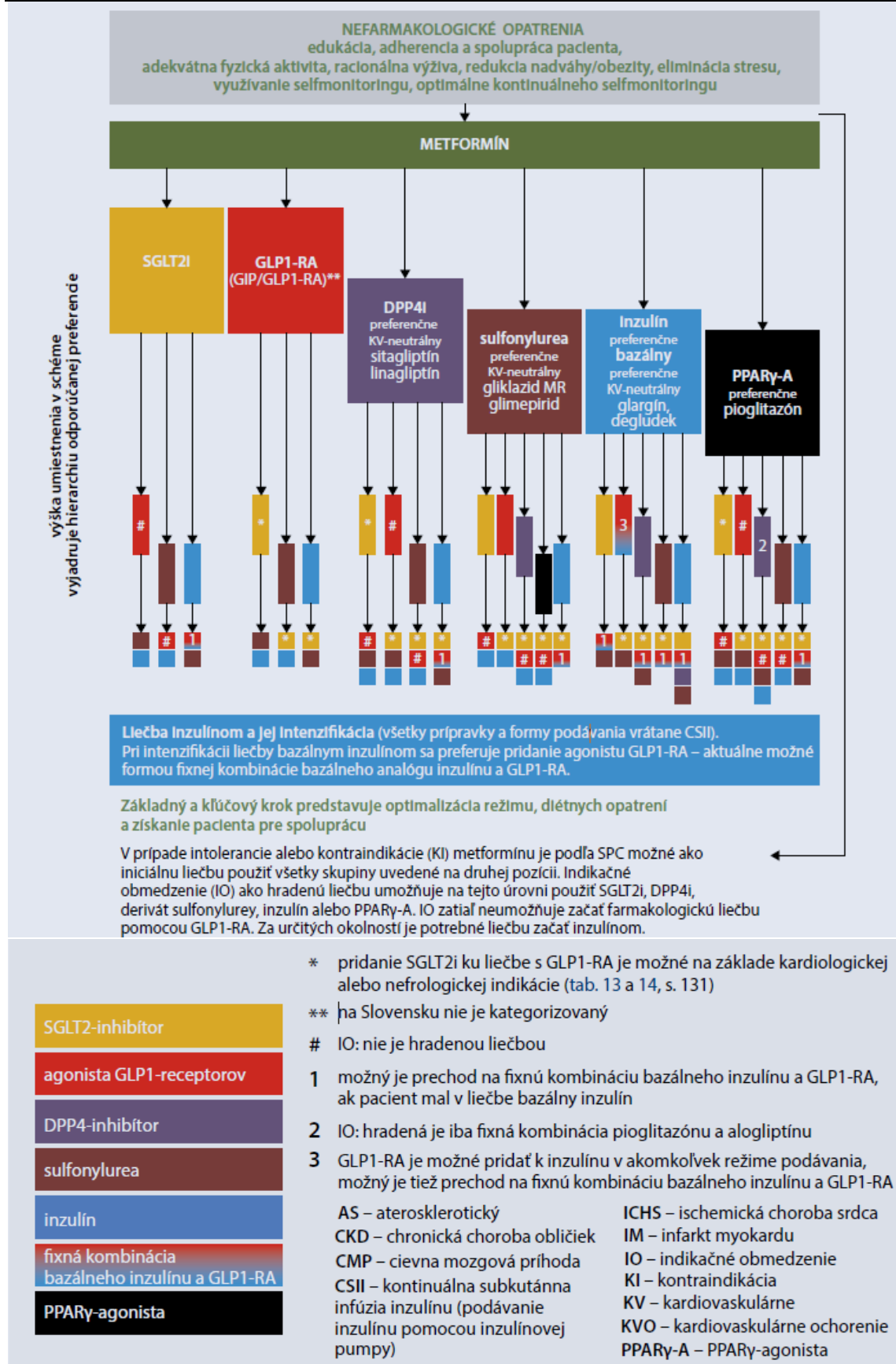
veľmi vysoké riziko	pacienti s DM a preukázaným KVO <i>alebo</i> iným orgánovým poškodením (proteinúria, eGF < 30 ml/min/1,73 m ² , hypertrofia LK, retinopatia), <i>alebo</i> ≥ 3 závažnými rizikovými faktormi (vek, fajčenie, artériová hypertenzia, dyslipidémia, obezita), <i>alebo</i> skorý začiatok dlhotrvajúceho DM1T (> 20 rokov)
vysoké riziko	pacienti s DM trvajúcim > 10 rokov (bez orgánového poškodenia) + iný závažný rizikový faktor (vek, fajčenie, artériová hypertenzia, dyslipidémia, obezita)
stredné riziko*	mladí pacienti (DM1T < 35-roční, DM2T < 50-roční) s trvaním DM < 10 rokov bez iných rizikových faktorov

*všetci pacienti s DM2T majú prinajmenšom stredne zvýšené kardiovaskulárne riziko!!!

eGF – odhadovaná glomerulárna filtrácia/estimated Glomerular Filtration KVO – kardiovaskulárne ochorenie LK – ľavá komora

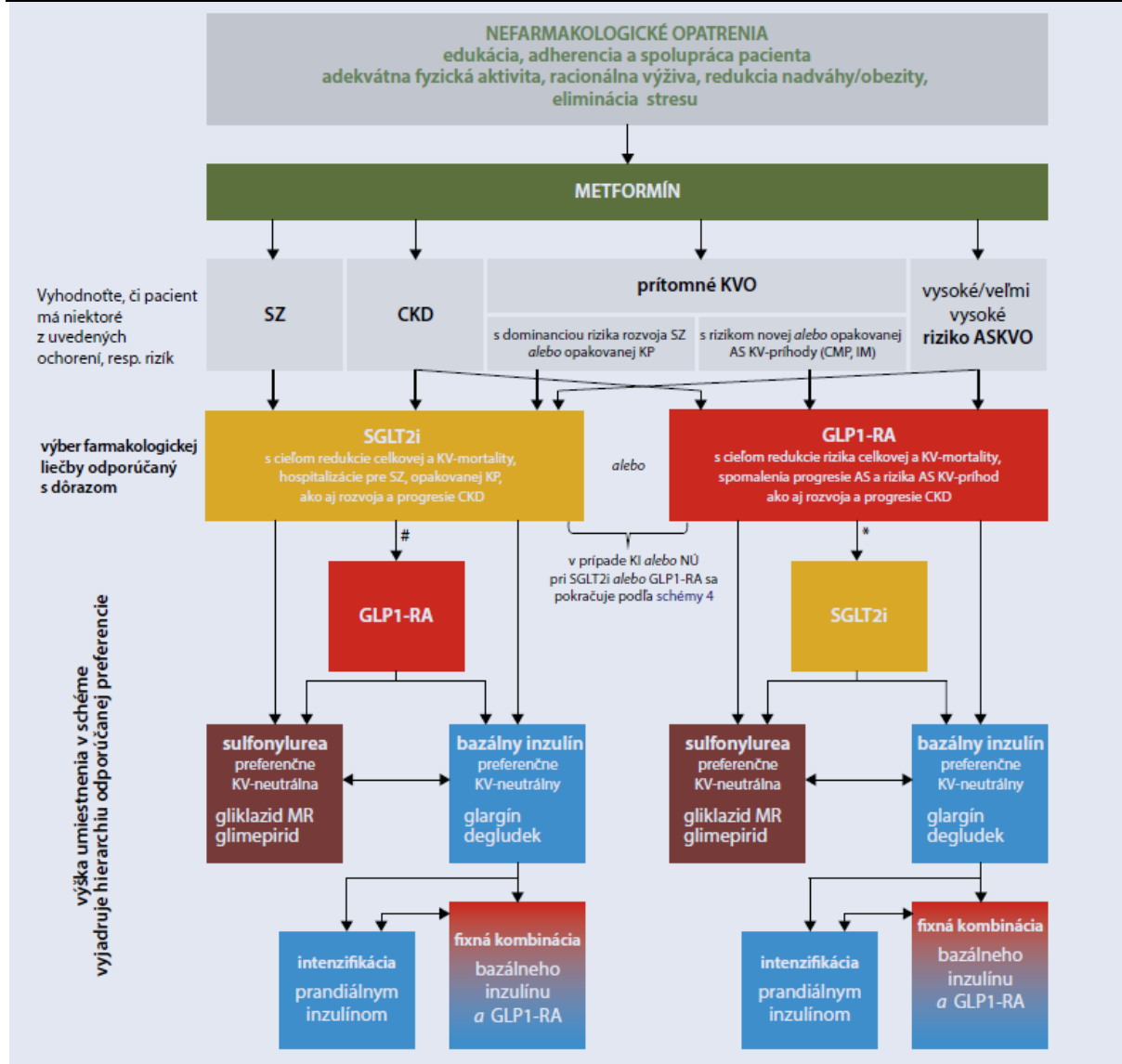
Zdroj: [2]

Obrázok 4: Odporúčaný terapeutický postup u pacientov s DM2T



Zdroj: [2]

Obrázok 5: Odporúčaný terapeutický postup u pacientov s DM2T s vysokým KV rizikom alebo prítomným CKD



KP – koronárna príhoda

NÚ – nežiaduce účinky

MR – riadené uvoľňovanie z angl. modified-release

SZ – srdcové zlyhanie

*pridane SGLT2i je možné k liečbe s GLP1-RA je možné na základe kardiologickej alebo nefrologickej indikácie

Zdroj: [2]

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Odborník zdôraznil potrebu liečiť pacientov s DM2T v súlade s medzinárodnými aj domácimi odporúčaniami s prihliadnutím na ich konkrétne charakteristiky. Konkrétne zmieňuje existenciu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR pre manažment diabetikov 2. typu. TIRZ bude podľa názoru odborníka v klinickej praxi najčastejšie používané v tých klinických situáciách, kde aktuálne lekár uvažuje nad preskripciou SEMA a DULA. Ako následnú liečbu docent Schroner identifikoval pridanie inzulínu k liečbe TIRZ – období ako je to momentálne pri zlyhaní GLP1-RA.

Podľa vyjadrenia organizácie Diabetes UK by mala byť liečba DM2 individuálne nasadená diabetológom na základe potrieb a preferencií pacienta. V prípade, ak zmena životného štýlu nie je dostatočná v dosahovaní cieľových hodnôt glykémie, METF je zvyčajne liekom 1. voľby. Podľa Diabetes UK majú pacienti k dispozícii široké spektrum antidiabetík, čo pacientom zhoršuje orientáciu v dostupných možnostiach liečby.

3.4 Opis intervencie (B0001)

Tirzepatid (TIRZ) je dlhodobý účinný agonista receptora pre glukózo-dependný inzulínotropný polypeptid (GIP z angl. glucose-dependent insulinotropic polypeptide) a receptora pre glukagónu podobný peptid-1 (GLP-1 z angl. glucagon-like peptide-1). GIP a GLP-1 sú inkretínové hormóny produkované črevnými enteroendokrinnými bunkami, ktoré tak po príjme potravy per os stimulujú sekréciu inzulínu. Receptory pre oba hormóny sú prítomné na pankreatických α - a β -endokrinných bunkách, v srdci, cievach, imunitných bunkách (leukocytoch), v čreve, obličkách, adipocytoch a v oblastiach mozgu dôležitých pre reguláciu chuti do jedla. Agonizáciou receptorov GIP a GLP-1 má TIRZ zlepšovať hladinu glykémie u pacientov s DM2T a znižovať telesnú hmotnosť/množstvo telesného tuku v dôsledku zvýšeného pocitu sýtosti a zníženého pocitu hladu. Kontrola glykémie má byť dosiahnutá na základe zlepšenej citlivosti na inzulín, zvýšenej sekrécie inzulínu a zníženej sekrécie glukagónu.

TIRZ je zástupcom novej skupiny liečiv tzv. duálnych agonistov GIP a GLP-1. Doteraz dostupné liečivá semaglutid a dulaglutid vykazujú agonistický účinok len na receptore GLP-1.

TIRZ sa má podávať subkutánnou injekciou do brucha, stehna alebo ramena. Injekčný roztok sa dodáva v naplnenom pere, pričom dostupné sú sily od 2,5 – 15 mg (navýšenie vždy o 2,5 mg) umožňujúce postupnú titráciu dávky. Počiatková dávka TIRZ 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. Dávka sa môže podávať kedykoľvek počas dňa, s jedlom alebo bez jedla. Miesto vpichu sa má striedať [12]. DR vo farmako-ekonomickom rozbere lieku (FER) Mounjaro uvádza dávkovanie lieku v súlade s SPC.

3.5 Registrácia technológie (A0020)

Mounjaro bolo registrované na európskej úrovni v 09/2022 na základe odporúčania Výboru EMA pre lieky na humánne použitie (CHMP z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use), ktoré bolo vydané 07/2022 pre indikáciu liečba dospelých pacientov s nedostatočne kontrolovaným DM2T [13, 14]. K dátumu 12/2023 európska komisia rozhodla o rozšírení indikácie lieku Mounjaro o podávanie lieku obéznym pacientom s cieľom regulovať ich hmotnosť [15].

Liek Mounjaro nie je určený na liečbu ojedinelého ochorenia t.j. nemá orphan dezináciu.

Podľa aktuálneho znenia indikácie v SPC [12] je Mounjaro indikované:

- na liečbu dospelých s nedostatočne kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu ako doplnok k diéte a cvičeniu:
 - ako monoterapia, ak sa metformín považuje za nevhodný z dôvodu intolerancie alebo kontraindikácií,
 - v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu.
- ako doplnok nízko kalorickej diéty a zvýšenej fyzickej aktivity na reguláciu hmotnosti vrátane znižovania a udržiavania hmotnosti u dospelých s počiatkovým indexom hmotnosti (BMI) s hodnotou:
 - ≥ 30 kg/m² (obezita) alebo
 - ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m² (nadváha) pri výskyte najmenej jednej komorbidity súvisiacej s hmotnosťou (napr. hypertenzia, dyslipidémia, obštrukčné spánkové apnoe, kardiovaskulárne ochorenie, prediabetes alebo diabetes mellitus 2. typu).

3.6 Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Mounjaro nie je kategorizovaný a DR pred tým o kategorizáciu nežiadal.

3.7 Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Anglicko [16]

NICE v 10/2023 vydal pozitívne odporúčanie na štandardné hradenie lieku Mounjaro na liečbu dospelých pacientov s nedostatočne kontrolovaným DM2T ako doplnok k diéte a cvičeniu, ak:

- Trojkombinácia METF a ďalších 2 perorálnych antidiabetík (PAD) je neefektívna, netolerovaná alebo kontraindikovaná **a**
- pacient má index telesnej hmotnosti BMI (z angl. Body mass index) 35 kg/m² alebo viac a špecifické psychologické alebo iné medicínske problémy asociované s obezitou **alebo**

- pacient má BMI menej ako 35 kg/m² **a**:
 - inzulínová terapia by mala značné následky na pracovný život pacienta **alebo**
 - strata hmotnosti by predstavovala značný prínos v kontexte iných, s obezitou súvisiacich, komplikácií.

NICE odporúča použiť nižšie prahové hodnoty BMI (zväčša znížené o 2,5 kg/m²) pre ľudí s rizikovým etnickým zázemím.

Česko

V hodnotiacej správe zo dňa 08.07.2024 SÚKL navrhol lieku Mounjaro úhradu v požadovanej indikácii nepriznať. Nakoľko podľa SÚKL DR nepredložil relevantné a metodicky správne scenáre a nákladovú efektívnosť a dopad na rozpočet, tak SÚKL nedokáže s akceptovateľnou mierou neistoty vyhodnotiť [17]. SÚKL v hodnotiacej správe ako hlavné problematické body identifikoval:

- Prechod na následnú liečbu.
SÚKL požadoval od DR aplikovať vyššiu hranicu HbA1c (konkrétne 9,2 %) pre prechod na následnú liečbu podľa dát z klinickej praxe z registra POET 2. DR odmietol požiadavku SÚKL zapracovať s odôvodnením, že dáta v registri POET 2 sú staré a súčasné odporúčania udávajú prechod na následnú liečbu inzulínom pri hodnote HbA1c 7 %. SÚKL argumentáciu DR neakceptoval, nakoľko odporúčania sa od doby, kedy prebiehal zber dát do registra POET 2, nezmenili. SÚKL uvádza, že hodnota HbA1c pre prechod na inzulínovú liečbu je zásadným nedostatkom, kvôli ktorému SÚKL nedokázal vyhodnotiť základné scenáre DR. NIHO problematiku prechodu na následnú liečbu bližšie diskutuje v časti 5.2.2.
- Dopad na rozpočet.
SÚKL v hodnotiacej správe uvádza, že mu nebol predložený metodicky správny scenár dopadu na rozpočet, nakoľko vychádzal z FEM, voči ktorému mal SÚKL vyššie zmienené výhrady.

Hodnotiaca správa SÚKL nebola v úvode písania NIHO hodnotenia k dispozícii.

Holandsko [18]

ZIN v 08/2023 vydal pozitívne odporúčanie na štandardné hradenie lieku Mounjaro na liečbu dospelých poistencov:

- s DM2T a BMI ≥ 30 kg/m², u ktorých nie je možné primerane regulovať hladinu glukózy v krvi pomocou kombinácie METF a derivátu sulfonylurey v maximálnom rozsahu tolerovaných dávok, pričom neužívajú inzulín,
- ako doplnok k METF a bazálnemu inzulínu (NPH-inzulín¹⁰/dlhodobo pôsobiaci inzulínový analóg) u poistenca s DM2T a BMI ≥ 30 kg/m², ktorých hladina glukózy v krvi nie je dostatočne upravená po ≥ 3 mesiacoch liečby optimálne titrovaným bazálnym inzulínom v kombinácii s METF (s alebo bez derivátu sulfonylurey) v maximálne tolerovanej dávke.

Škótsko [19]

SMC vydalo obmedzené odporúčanie pre podávanie lieku Mounjaro u pacientov s DM2T, podľa ktorého má byť TIRZ podávaný súbežne s inými PAD v prípadoch, kedy je zvažovaný liek zo skupiny GLP1-RA.

Kanada [20]

Hodnotenie agentúry CADTH nie je k dispozícii, konanie je pozastavené.

Francúzsko [21]

Hodnotenie agentúry HAS nie je k dispozícii.

3.8 Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu 6 balení lieku Mounjaro injekčného roztoku v naplnenom pere určeného na subkutánne podanie v indikácii DM2T. DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje dôvernú úhradu za jednotlivé balenia lieku Mounjaro. Navrhované dôverné úhrady a príslušné zľavy z maximálnej úhrady vo verejnej lekární odvodené z úradne určenej ceny uvádza (pre všetky veľkosti balenia) Tabuľka 4.

¹⁰ NPH-inzulín z angl. Neutral Protamine Hagedorn insulin je stredne dlho pôsobiaci inzulín, pomenovaný po jeho objaviteľovi Hansovi Christianovi Hagedornovi

Tabuľka 4: Navrhovaná dôverná úhrada pre liek Mounjaro

ŠUKL kód	Liek	Navrhovaná dôverná úhrada	Maximálna úhrada vo verejnej lekární	Navrhovaná zľava
4904E	Mounjaro 2,5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke, sol inj 4x0,5 ml/2,5 mg	■	296,28 €	■
4908E	Mounjaro 5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke, sol inj 4x0,5 ml/5 mg	■	358,80 €	■
4912E	Mounjaro 7,5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke, sol inj 4x0,5 ml/7,5 mg	■	378,14 €	■
4916E	Mounjaro 10 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke, sol inj 4x0,5 ml/10 mg	■	421,54 €	■
4920E	Mounjaro 12,5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke, sol inj 4x0,5 ml/12,5 mg	■	421,54 €	■
4924E	Mounjaro 15 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke, sol inj 4x0,5 ml/15 mg	■	421,54 €	■

Zdroj: [22]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov s diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s:

1. jedným (dvojkombinačná liečba) alebo dvomi (trojkombinačná liečba) orálnymi/neinzulínovými antidiabetikami alebo

2. inzulínom (±orálne/neinzulínové 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

Navrhovaná indikácia je v populácii pacientov s DM2T zúžená oproti indikácii v SPC, pretože nezahŕňa podávanie lieku Mounjaro v monoterapii a špecifikuje, že liečba má byť indikovaná len v prípade zlyhania predchádzajúcej liečby.

Podľa vyjadrenia odborníka nie je liečba TIRZ v súčasnosti na Slovensku dostupná, liečivo tak nie je používané ani nad rámec SPC (tzv. off-label použitie).

IO neobsahuje podmienku hradenia maximálne jedného balenia lieku na jeden mesiac liečby. Táto podmienka je súčasťou IO iným GLP1-RA.

3.9 Relevantné komparátory (B0001)

Akceptujeme výber komparátorov podľa návrhu DR. Za relevantné komparátory považuje GLP1-RA (semaglutid a dulaglutid). Výber komparátorov je však podľa NIHO spojený s extrémnou mierou neistoty, nakoľko podľa NIHO DR dostatočne nepreukázal, že TIRZ nebude v klinickej praxi nahrádzať aj liečivá zo skupiny SGLT2i.

Semaglutid (SEMA) - injekčná lieková forma [23, 24]

Semaglutid je analóg ľudského peptidového hormónu – inkretínu GLP-1, ktorý zohráva viacero úloh pri regulácii hladín glukózy, chuti do jedla a v KV systéme. SEMA pôsobí ako agonista GLP-1 receptora, čím má stimulovať sekréciu inzulínu, mierne spomaľovať vyprázdňovanie žalúdka a znižovať chuť do jedla. Uvedeným mechanizmom účinku má znižovať hladinu glykémie a telesnú hmotnosť pacienta. Vzhľadom na prítomnosť GLP-1 receptorov v KV systéme, má mať SEMA aj priaznivý účinok na rozvoj aterosklerózy.

SEMA je dostupný vo forme injekčného roztoku v naplnenom pere na subkutánne podanie, kategorizovaný je v 3 silách (Ozempic 0,25 mg/0,5 mg/ 1 mg). 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 má podporiť zlepšenie glykemickej kontroly. Najmenej po 4 týždňoch s dávkou 1 mg jedenkrát týždenne sa

môže dávka zvýšiť na 2 mg jedenkrát týždenne, čím sa má podporiť zlepšenie glykemickej kontroly. Dávka 0,25 mg SEMA nie je udržiavacia dávka. Dávky vyššie ako 2 mg týždenne sa neodporúčajú. Dávkovanie SEMA vo FER je v súlade s dávkovaním podľa SPC lieku Ozempic. Dávkovanie uvedené vo FER nezmieňuje 2 mg jedenkrát týždenne, nakoľko liek Ozempic nie je v tejto sile kategorizovaný [59].

SEMA je na Slovensku kategorizovaný a podľa IO sa môže indikovať u pacientov s diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s METF alebo v kombinácii s METF a sulfonylmočovinou alebo v kombinácii s inzulínom (\pm METF a/alebo sulfonylurea), ak predchádzajúca minimálne polročná liečba maximálnymi tolerovanými dávkami orálnych antidiabetík alebo inzulínu nevedla k uspokojivej metabolickej kompenzáci (HbA1c > 7 % podľa štandardu DCCT). Hradené je maximálne jedno balenie lieku na jeden mesiac liečby.

Dulaglutid (DULA) - injekčná lieková forma [23, 25]

Dulaglutid je agonista receptora GLP-1 s dlhodobým účinkom. Jedna molekula DULA obsahuje 2 identické časti spojené disulfidovým mostíkom, pričom každá časť pozostáva z GLP-1 analógu spojeného s fragmentom ťažkého reťazca modifikovaného ľudského imunoglobulínu G4 (IgG4). Prirodzený GLP-1 má polčas rozpadu 1,5-2 minúty ako následok degradácie prostredníctvom dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4) a renálneho klírensu. Na rozdiel od prirodzeného GLP-1 je DULA rezistentný voči degradácii prostredníctvom DPP4 a jeho objemnosť spomaľuje absorpciu a znižuje renálny klírens. Mechanizmus účinku DULA je porovnateľný s mechanizmom účinku SEMA.

DULA je kategorizovaný len vo forme 1,5 mg injekčného roztoku v naplnenom injekčnom pere na subkutánne podanie (Trulicity 1,5 mg). Ako prídavná terapia je podľa SPC 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. FER uvádza odporúčanú dávku lieku Trulicity v prídavnej liečbe 1,5 mg raz týždenne, vyššie dávky neuvádza, nakoľko liek Trulicity nie je vo vyšších silách kategorizovaný.

DULA je na Slovensku kategorizovaný a podľa IO sa môže indikovať u pacientov s diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s METF alebo v kombinácii s METF a sulfonylmočovinou alebo v kombinácii s inzulínom (\pm METF a/alebo sulfonylurea), ak predchádzajúca minimálne polročná liečba maximálnymi tolerovanými dávkami orálnych antidiabetík alebo inzulínu nevedla k uspokojivej metabolickej kompenzáci (HbA1c > 7 % podľa štandardu DCCT). Hradené je maximálne jedno balenie lieku na jeden mesiac liečby.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

S komparátormi navrhnutými DR (SEMA, DULA) súhlasíme. Výber komparátorov je však spojený s extrémnou mierou neistoty. NIHO za potenciálnych komparátorov považuje aj liečivá zo skupiny SGLT2i (dapagliflozín, kanagliflozín a empagliflozín). Správnosť výberu komparátorov nebola podľa NIHO zo strany DR dostatočne preukázaná. Širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Predpoklad DR, že TIRZ bude v klinickej praxi nahrádzať predovšetkým súčasne používané GLP1-RA by NIHO akceptovalo v prípade, kedy by bol trh s aktuálne kategorizovanými GLP1-RA nasýtený. Nedostatočné nasýtenie trhu bolo pre NIHO potvrdené niekoľkými cestami:
 - DR vo FER uvádza, že počet pacientov vhodných na liečbu je v porovnaní so skutočnou spotrebou GLP1-RA omnoho vyšší.
 - Oslovený odborník v dotazníku uviedol, že počty liečených pacientov (pomocou moderných liekov zo skupiny GLP1-RA) sú na Slovensku nižšie, než v iných krajinách Európy. Zároveň uviedol, že TIRZ v klinickej praxi bude najčastejšie používaný v tých klinických situáciách, kde aktuálne lekári uvažujú nad preskripciou GLP1-RA (SEMA/DULA).
 - DR v dopade na rozpočet pracuje s postupne zvyšujúcim sa počtom pacientov vhodných na liečbu. Tento zvyšujúci sa počet nie je len odrazom zvyšujúcej sa incidencie ochorenia, ale aj zvyšujúceho sa podielu GLP1-RA na trhu – pravdepodobne na úkor skupiny SGLT2i, vzhľadom na ich podobné postavenie v odporúčaníach pre liečbu DM2T [2].

Dôvodom nedostatočného nasýtenia trhu je, podľa názoru NIHO, len nedávny vstup GLP1-RA do klinickej praxe a nízka dostupnosť liekov s obsahom SEMA/DULA z dôvodu vysokého dopytu/reexportu.

Z uvedeného vyplýva, že počet pacientov na liečbe GLP1-RA bude v budúcnosti rásť na úkor pacientov na liečbe inými antidiabetikami. Potenciálne množstvo vhodných pacientov je tak omnoho väčšie ako len pacienti doteraz užívajúci SEMA/DULA.

- SGLT2i a aj GLP1-RA majú v odporúčaných terapeutických postupoch liečby DM2T podobné postavenie. Obe skupiny liečiv sú podávané v 2. línii po METF:

- SGLT2i a aj GLP1-RA sú podobné z pohľadu efektivity v úprave glykémie (pri nízkom riziku hypoglykémie) a súčasne obe skupiny liečiv majú priaznivý efekt na telesnú hmotnosť, hoci SGLT2i účinok je miernejší.
- GLP1-RA a aj SGLT2i majú dokázaný kardioprotektívny a nefropotektívny účinok.
- Pozícia SGLT2i je z pohľadu platného IO rovnaká ako požadovaná pozícia z pohľadu IO pre TIRZ.
- Komisia NICE akceptovala GLP1-RA ako relevantné komparátory v kontexte DR požadovanej pozície TIRZ. Podľa návrhu DR v podaní pre NICE mal byť TIRZ podávaný len ako alternatívne liečivo k ostatným GLP1-RA [26]. Externá hodnotiacia skupina (EAG z angl. External Assessment Group) uviedla, že výber GLP1-RA ako komparátorov možno označiť za vhodný v prípade, ak by bol TIRZ predpisovaný len ako alternatíva ku GLP1-RA. Zdôraznila však, že v prípade, ak by DR žiadal o podávanie TIRZ po zlyhaní jedného (t.j. navrhované IO na Slovensku), alebo dvoch antidiabetík, vhodnými komparátormi by boli aj ostatné antidiabetiká a inzulín [str. 512, 63].

NIHO predpokladá, že pacienti, ktorí by boli aktuálne vhodní na liečbu GLP1-RA, ale z nešpecifikovaných dôvodov nimi liečení nie sú, nezostávajú bez farmakoterapie, ale sú liečení inými v súčasnosti dostupnými antidiabetikami. NIHO na základe odporúčaní identifikovalo ako najpravdepodobnejšiu alternatívnu liečbu liečivá zo skupiny SGLT2i. Na základe vyššie zmienených predpokladov, NIHO vo výzve na opravu č.1 požiadalo DR o porovnanie TIRZ voči liečivám zo skupiny SGLT2i. DR toto porovnanie odmietol. Hlavnú argumentáciu DR uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Profil pacienta, u ktorého je vhodné iniciovať liečbu GLP1-RA, nie je rovnaký ako profil pacienta, u ktorého je vhodné zahájiť liečbu liečivom zo skupiny SGLT2i. Neočakáva sa, že by bol TIRZ indikovaný u tých pacientov, u ktorých by bolo v prípade jeho nedostupnosti indikované niektoré z liečiv patriacich do skupiny SGLT2i. Skôr sa očakáva, že indikovanie TIRZ sa bude zvažovať v tých klinických situáciách, kde sa v súčasnosti indikujú liečivá zo skupiny GLP1-RA. Ako prílohu k odpovedi na výzvu DR dodal:
 - Stanovisko predsedníčky Slovenskej diabetologickej spoločnosti a hlavného odborníka pre odbor diabetológia a poruchy látkovej premeny a výživy,
 - Stanovisko prezidenta Slovenskej diabetologickej asociácie.
 Oslovení odborníci potvrdili stanovisko DR, nakoľko však nešpecifikovali farmakoterapeutický postup v prípade nedostupnosti SEMA/DULA, NIHO odborníkov opätovne oslovilo. Odpoveď sme obdržali len od prezidenta Slovenskej diabetologickej asociácie – doc. Martinku, ktorý uviedol, že neviduje problémy s nedostupnosťou GLP1-RA Vyjadrenia odborníkov boli pre NIHO kľúčové pre akceptovanie komparátorov podľa návrhu DR.
- Zvyšujúci sa počet pacientov vhodných na liečbu v dopade na rozpočet DR odôvodnil zmenou IO GLP1-RA, ktoré od 01.03.2024 neobsahuje podmienku týkajúcu sa hodnoty BMI. Druhým argumentom, ktorým DR odôvodnil zvyšujúci sa počet vhodných pacientov, je predpokladaná zmena preskripčných návykov lekárov v budúcnosti (predpokladá zvýšenie predpisovania SGLT2i a GLP1-RA a zníženie predpisovania derivátov SU). DR zmienil aj zvýšenie výrobných kapacít v segmente GLP1-RA. V rozhodnutí MZ SR [str. 11, 79] o zrušení BMI podmienky sa uvádza, že pri jej úplnom zrušení je predpokladaný nárast v počte pacientov maximálne 1450 – 1500. Z uvedeného vyplýva, že DR trend medziročného nárastu odvodzuje hlavne na základe zmeny v preskripčných návykoch lekárov a nasýtenia trhu. Zmena preskripčných návykov lekárov podľa NIHO indikuje, že GLP1-RA budú nahrádzať niektoré z doteraz podávaných antidiabetík. Nemožno však s istotou povedať, že nahrádzanou skupinou budú práve SGLT2i. (Problematika je podrobne diskutovaná aj v časti 6.3.1.)
- SEMA a DULA boli porovnávané len voči vtedy kategorizovaným liečivám zo skupiny GLP1-RA, nie voči SGLT2i. Podľa DR je vyžadovanie porovnania so skupinou SGLT2i nekonzistentné a v rozpore s § 70 ods. 4 zákona 363/2011. NIHO považuje za opodstatnené uviesť, že liek Rybelsus (tabletová forma SEMA) bol podľa návrhu DR porovnaný s liečivami zo skupiny GLP1-RA, SGLT2i a so sitagliptínom zo skupiny DPP4i. MZ SR komparátory v konaní akceptovalo [27]. Argument DR preto nepovažujeme za opodstatnený.

3.10 Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantné komparátory:

Semaglutid (SEMA) – tabletová lieková forma

V čase NIHO hodnotenia lieku Mounjaro bola zo strany MZ SR hodnotená žiadosť o zaradenie lieku Rybelsus do ZKL a úradné určenie ceny lieku Rybelsus (ID návrhu 25936) [28]. V uvedenom konaní MZ rozhodlo pozitívne vo veci kategorizácie lieku Rybelsus. NIHO uvedený liek nepovažuje za komparátora, nakoľko predpokladá kategorizáciu so znením IO, podľa ktorého bude Rybelsus indikovaný len v prípade nemožnosti podania injekčného GLP1-RA.

Liraglutid

V ZKL nie je v čase hodnotenia lieku Mounjaro uvedený žiadny liek s obsahom účinnej látky liraglutid (bez fixnej kombinácie s inzulínom) [23]. Liraglutid z uvedeného dôvodu nepovažuje za komparátora.

Inzulín + GLP1-RA

ZKL k 03/2024 obsahuje niekoľko fixných kombinácií inzulínu s GLP1-RA:

- Liek Xultophy (inzulín degludek a GLP1-RA liraglutid)
- Liek Suliqua (inzulín glargín a GLP1-RA lixisenatid)

Liečba fixnou kombináciou inzulínu a GLP1-RA je podľa IO hradená u pacientov s nedostatočne kompenzovaným diabetom 2. typu (HbA1C > 7 %), ktorí sú liečení akoukoľvek kombinovanou liečbou obsahujúcou bazálny inzulín alebo agonistu GLP-1 receptorov.

Uvedené fixné kombinácie inzulínu s GLP1-RA nepovažujeme za relevantné komparátory, nakoľko podľa IO je liečba kombinovanými prípravkami (inzulín + GLP1-RA) hradená až v nasledujúcej línii - po zaradení agonistu GLP-1/inzulínu do liečby. Liečba DM2T inzulínom je podľa odporúčaní pacientom podávaná až v prípade, kedy nastalo zlyhanie liečby GLP1-RA (bez inzulínu), fixná kombinácia inzulínu a GLP1-RA tak nebude komparátorom po zaradení lieku Mounjaro do ZKL.

DPP4i, deriváty sulfonylurey, PPAR γ -A, inzulíny nepovažujeme za komparátory, z dôvodu líniovosti a ich možnej kombinácie s GIP/GLP1-RA s cieľom dosiahnuť optimálne hladiny glykémie.

Nezahrnutie **SGLT2i** medzi komparátory považujeme za zdroj neistoty, čo diskutujeme v časti 3.9.

3.11 Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR predpokladá prínos TIRZ na základe výsledkov štúdií SURPASS 2-5 (NCT03987919, NCT03882970, NCT03730662, NCT04039503, NCT04039503) ktoré porovnávali účinnosť TIRZ v kombinácii s PAD/inzulínom voči semaglutidu (GLP1-RA), inzulínu (degludek, glargine) alebo placebo. Klinická štúdia SURPASS 1 (NCT03954834) hodnotila účinnosť TIRZ v monoterapii, čo je nie predmetom požadovaného IO. Podľa DR, má prínos lieku Mounjaro na základe štúdií SURPASS 1-5 spočívať v:

- zlepšení glykemickej kontroly v porovnaní s komparátormi/placebom,
- významnom znížení priemernej telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote v porovnaní s komparátormi/placebom,
- dobrom bezpečnostnom profile, ktorý je porovnateľný s GLP1-RA,
- v nízkom výskyte hypoglykémii,
- v jeho jedinečnom duálnom mechanizme účinku (nový ATC kód A10BX16), kedy TIRZ okrem GLP1 receptoru ovplyvňuje aj GIP receptor, vďaka čomu má mať TIRZ vyššiu účinnosť v porovnaní s GLP1-RA.

Odborník za relevantný klinický ukazovateľ určil štandardné glykemické ukazovatele (pokles HbA1c, bez výskytu hypoglykemických udalostí), ale aj metabolické efekty liečby ako je zníženie hmotnosti, nakoľko pokles hmotnosti vedie k lepšej kompenzácii DM2T. Za klinicky významnú odpoveď na liečbu odborník označil zníženie HbA1c o viac ako 0,4 a pokles hmotnosti o 5 – 7 %.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
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 s 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 frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1 Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

TIRZ preukázal štatisticky významný a klinicky relevantný prínos v znižovaní hladiny HbA1c a hmotnosti u pacientov s DM2T oproti liečivám zo skupiny GLP1-RA SEMA a DULA. V súčasnosti **nie sú dostupné štúdie hodnotiace ukazovatele morbidita a mortality** u pacientov s DM2T na liečbe TIRZ. Mortalita bola v štúdiu SURPASS-2 hodnotená len v rámci bezpečnosti. Klinický prínos hodnotíme na základe surogátnych ukazovateľov, ktorými sú zmena hladiny HbA1c, hmotnosti, lipidového profilu a tlaku krvi.

TIRZ v primárnom ukazovateli znižovanie hladiny HbA1c preukázal vyššiu účinnosť:

- V štúdiu **SURPASS-2** TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne preukázal štatisticky významné zníženie hladín Hb1Ac voči SEMA v dávke 1 mg týždenne vo všetkých vykonaných porovnaníach. V ekvipotentnom porovnaní TIRZ 10 mg vs. SEMA 1mg týždenne, TIRZ preukázal zníženie HbA1c o 0,51 % (95 % CI: -0,64; -0,38).
- V **ITC1** TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne [redacted] hladín Hb1Ac voči SEMA v dávke 0,5 mg týždenne vo všetkých vykonaných porovnaníach. V ekvipotentnom porovnaní TIRZ 5 mg vs. SEMA 0,5 mg týždenne, TIRZ [redacted].
- V **ITC2** TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne [redacted] hladín Hb1Ac voči DULA v dávke 1,5 mg týždenne vo všetkých vykonaných porovnaníach. V ekvipotentnom porovnaní TIRZ 5 mg vs. DULA 1,5 mg týždenne, TIRZ [redacted].
- V **NMA1** TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne [redacted] hladín Hb1Ac voči SEMA a DULA v ekvipotentných dávkach.
- V **NMA2** TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne [redacted] hladín Hb1Ac voči DULA 1,5 mg týždenne.

TIRZ [redacted] v znižovaní BMI vo všetkých vykonaných porovnaníach so SEMA a DULA.

Rozdiely v úprave **lipidového profilu** TIRZ v porovnaní so SEMA/DULA [redacted] naprieč všetkými parametrami lipidového spektra.

Rozdiely v úprave **tlaku krvi** (TK) TIRZ v porovnaní so SEMA/DULA [redacted]

TIRZ vykazuje podobný bezpečnostný profil ako SEMA/DULA. Najčastejšími AE boli **gastrointestinálne AE**, ktorých intenzita sa zvyšovala s dávkou. Najvyššia miera ukončenia liečby z dôvodu AE bola v štúdiu SURPASS-2 v ramene TIRZ 15 mg týždenne.

Rozdiely v **kvalite života** TIRZ v porovnaní so SEMA **nie sú podľa dotazníkov v štúdiu SURPAS-2 klinicky významné**. ITC1, ITC2 a NMA1, NMA2 kvalitu života nehodnotili.

Výber komparátorov je podľa NIHO spojený s extrémnou mierou neistoty, nakoľko podľa NIHO DR dostatočne nepreukázal, že TIRZ nebude v klinickej praxi nahrádzať aj liečivá zo skupiny SGLT2i. Zovšeobecniteľnosť výsledkov na klinickú prax na Slovensku je preto spojená s neistotou.

Validitu štúdie SURPASS-2 a aj oboch ITC a NMA ohrozuje zloženie background terapie, hladinové podávanie TIRZ, ktoré je v nesúlade s predpokladaným dávkovaním podľa SPC a obmedzené porovnanie ekvipotentných dávok. DR nepredložil dôkaz o klinickom prínose TIRZ voči SEMA na pozadí inzulínovej liečby. Validitu štúdie SURPASS-2 znižuje aj otvorený dizajn štúdie.

4.2 Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie (randomised clinical trials, RCTs), ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s DM2T, u ktorých bol podávaný TIRZ a niektorý z komparátorov. Kritériám zodpovedala jedna štúdia – viď Tabuľka 5.

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03987919	SURPASS-2	TIRZ	SEMA (1mg)	1 879	ukončená

Zdroj: [29]

DR v predloženej farmako-ekonomickom rozbere (FER) na reportovanie účinnosti a bezpečnosti predložil (okrem štúdie SURPASS-2) aj štúdie:

- SURPASS-1 (NCT03954834) je randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť TIRZ v 3 rôznych dávkach voči placebo u pacientov s nekontrolovaným DM2T [30].
- SURPASS-3 (NCT03882970) je randomizovaná, nezaslepená štúdia fázy 3 porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť TIRZ voči inzulínu degludeku u pacientov s DM2T [31].
- SURPASS-4 (NCT03730662) je randomizovaná, nezaslepená štúdia fázy 3 porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť TIRZ voči inzulínu glargínu u pacientov s DM2T so zvýšeným KV rizikom [32].
- SURPASS-5 (NCT04039503) je randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy 3 porovnávajúca TIRZ ako prídavnú liečbu voči placebo u pacientov s DM2T na liečbe inzulínom glargín (s/bez METF) [33].

Vzhľadom na použitie komparátorov, ktoré nie sú v súlade s naším PICO, sme tieto štúdie nezahrnuli do hodnotenia klinickej účinnosti ani bezpečnosti.

DR taktiež predložil ITC a NMA, ktoré sumarizuje Tabuľka 6:

- ITC1 – má porovnávať TIRZ 5/10/15 mg voči SEMA 0,5 mg v dvojkombinácii s METF u pacientov s DM2T.
- ITC2 – porovnáva TIRZ 5/10/15 mg vs DULA 1,5 mg v dvojkombinácii s METF u pacientov s DM2T
- NMA1¹¹ – porovnáva TIRZ 5/10/15 mg voči SEMA a DULA v rôznych dávkach v dvoj-/trojkombinácii u pacientov s DM2T.
- NMA2¹¹ – porovnáva TIRZ 5/10/15 mg voči DULA 1,5 mg v trojkombinácii u pacientov s DM2T na liečbe inzulínom a PAD.

¹¹ DR vo FER NMA1 označuje ako NMA2, NMA2 ako NMA3, NMA1 neuvádza

Tabuľka 6: Charakteristika štúdie SURPASS-2, ITC1/ITC2 a NMA1/NMA2

Zdroj klinického dôkazu	Intervencia (dávka)	Komparátor (dávka)	Typ liečby
SURPASS-2	TIRZ 5 mg	SEMA 1 mg	V kombinácii s METF (dvojkombinácia)
	TIRZ 10 mg		
	TIRZ 15 mg		
ITC1	TIRZ 5 mg	SEMA 0,5 mg	V kombinácii s METF (dvojkombinácia)
	TIRZ 10 mg		
	TIRZ 15 mg		
ITC2	TIRZ 5 mg	DULA 1,5 mg	V kombinácii s METF (dvojkombinácia)
	TIRZ 10 mg		
	TIRZ 15 mg		
NMA1	TIRZ 5 mg	SEMA 0,5/1/2 mg	V kombinácii s 1 alebo 2 PAD (dvoj-/trojkombinácia)
		DULA 1,5/3/4,5 mg	
	TIRZ 10 mg	SEMA 0,5/1/2 mg	
		DULA 1,5/3/4,5 mg	
	TIRZ 15 mg	SEMA 0,5/1/2 mg	
		DULA 1,5/3/4,5 mg	
NMA2	TIRZ 5 mg	DULA 1,5 mg	V kombinácii s bazálnym inzulínom a PAD (trojkombinácia)
	TIRZ 10 mg	DULA 1,5 mg	
	TIRZ 15 mg	DULA 1,5 mg	

Zdroj: [22]

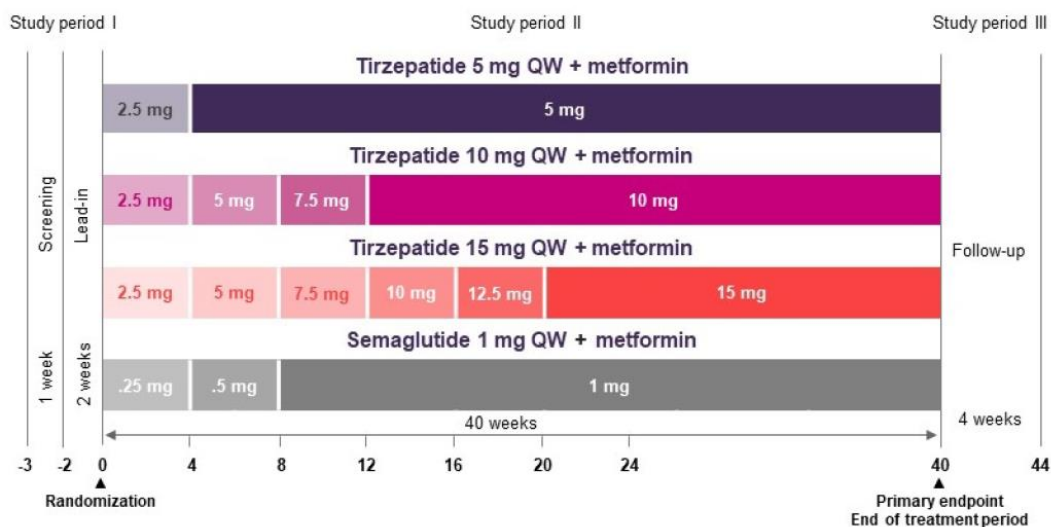
4.2.1 Základná charakteristika štúdií

Štúdia SURPASS-2 [29]

Štúdia SURPASS-2 je nezaslepená, randomizovaná štúdia fázy 3 porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť TIRZ voči SEMA ako prídavnej terapie k METF u pacientov s DM2T. Spolu 1 879 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1:1:1. V 3 intervenčných ramenách bol podávaný TIRZ týždenne v dávkach 5/10/15 mg (dvojito zaslepené dávkovanie), v 4. komparačnom ramene účastníci užívali SEMA v dávke 1 mg týždenne. Pacienti boli stratifikovaní podľa krajiny pôvodu a východiskovej hladiny HbA1c do dvoch skupín $\leq 8,5\%$ alebo $> 8,5\%$, resp. ≤ 69 alebo > 69 mmol/mol. Primárnym ukazovateľom štúdie bola zmena v hodnotách HbA1c. Dizajn štúdie graficky znázorňuje Obrázok 6. Sponzorom štúdie bola farmaceutická firma Eli Lilly and Company.

DR reportuje výsledky pre populáciu mITT (modifikovaná populácia s úmyslom liečiť z angl. modified intent-to-treat), ktorú definuje ako populáciu pozostávajúcu z randomizovaných pacientov, ktorým bola podaná minimálne 1 dávka študovaného liečiva [53]. Kontinuálne ukazovatele boli reportované prostredníctvom zmeny LSM (priemer zistený metódou najmenších štvorcov z angl. least squares mean), porovnanie voči SEMA bolo vykonané prostredníctvom rozdielu v LSM. V prípade binomických ukazovateľov DR reportoval percentuálny podiel pacientov, u ktorých bol definovaný ukazovateľ dosiahnutý.

Obrázok 6: Dizajn štúdie SURPASS-2



Zdroj: [22]

ITC1 [34]

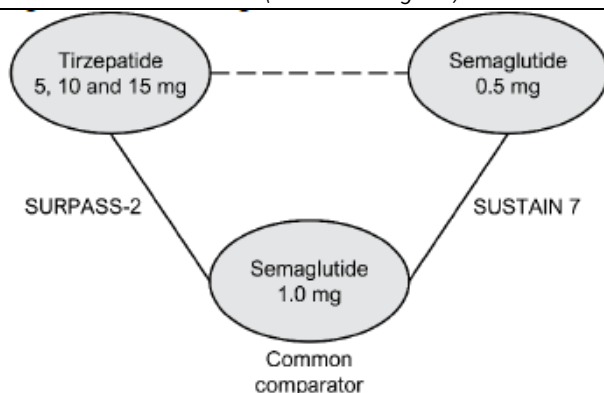
ITC1 porovnáva účinnosť a bezpečnosť TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne voči SEMA v dávke 0,5 mg týždenne v dvojkombinácii u pacientov s DM2T. ITC1 využíva Bucherovu metódu upraveného nepriameho porovnania, ktorá umožňuje porovnanie dvoch liečebných postupov prostredníctvom zakotveného spoločného komparátora, ktorým je SEMA 1 mg týždenne. V ITC1 boli identifikované dve relevantné klinické štúdie porovnávajúce TIRZ a SEMA v 2. línii liečby u pacientov s DM2T s východiskovou terapiou pozostávajúcou výhradne z monoterapie METF. Obe RCT sumarizuje Tabuľka 7. Porovnávacia sieť vo forme Bucherovho diagramu znázorňuje Obrázok 7, pričom súvislé čiary reprezentujú klinické štúdie SURPASS-2 a SUSTAIN 7 a prerušovaná čiara reprezentuje nepriame porovnanie. Pre každú silu TIRZ bolo vykonané separátne porovnanie. ITC1 reportuje výsledky získané modelom fixných efektov.

Tabuľka 7: Prehľad klinických štúdií, ktoré boli zahrnuté v ITC1

Číslo klinickej štúdie	poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov
NCT03987919	SURPASS-2	TIRZ	SEMA	1 879
NCT02648204	SUSTAIN 7	SEMA	DULA	1 201

Zdroj: [29, 46]

Obrázok 7: Porovnávacia sieť (Bucherov diagram) – TIRZ vs SEMA v ITC1



Zdroj: [34]

ITC2 [35]

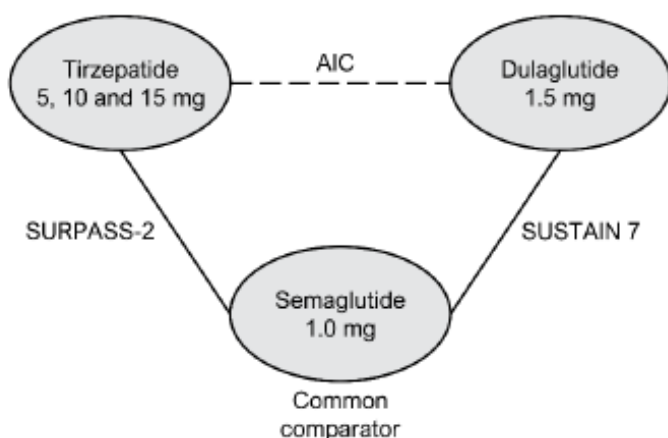
ITC2 porovnáva účinnosť a bezpečnosť TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne voči DULA v dávke 1,5 mg týždenne v dvojkombinácii u pacientov s DM2T. ITC2 tiež využíva Bucherovu metódu, kedy porovnáva TIRZ s DULA prostredníctvom spoločného zakotveného komparátora, ktorým je aj v tomto prípade SEMA 1 mg. V ITC2 boli identifikované dve relevantné klinické štúdie porovnávajúce TIRZ a SEMA v 2. línii liečby u pacientov s DM2T s východiskovou terapiou pozostávajúcou výhradne z monoterapie METF. Obe RCT sumarizuje Tabuľka 8. Porovnávaciu sieť vo forme Bucherovho diagramu znázorňuje Obrázok 8, pričom súvislé čiary reprezentujú klinické štúdie SURPASS-2 a SUSTAIN 7 a prerušovaná čiara reprezentuje nepriame porovnanie. Pre každú silu TIRZ bolo vykonané separátne porovnanie. ITC1 reportuje výsledky získané modelom fixných efektov.

Tabuľka 8: Prehľad klinických štúdií, ktoré boli zahrnuté v ITC2

Číslo klinickej štúdie	poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov
NCT03987919	SURPASS-2	TIRZ	SEMA	1 879
NCT02648204	SUSTAIN 7	SEMA	DULA	1 201

Zdroj: [29, 46]

Obrázok 8: Porovnávací sieť (Bucherov diagram) – TIRZ vs DULA v ITC2



Zdroj: [35]

V ITC1 a ITC2 boli použité výsledky zo štúdie SURPASS-2 a SUSTAIN 7 vyjadrené v prípade kontinuálnych ukazovateľov ako rozdiel priemerov spracovaný metódou najmenších štvorcov. V prípade binomických ukazovateľov sa v ITC1 a ITC2 použili priamo počty vyjadrujúce počet udalostí (napr. počet pacientov, ktorí ukončili liečbu) v 40. týždni, ktoré boli prepočítané na OR (pomer šancí z angl. odds ratio), RR (relatívne riziko z angl. relative risk) a RD (rozdiel rizík z angl. risk difference).

NMA1 [36]

NMA1 porovnáva účinnosť a bezpečnosť TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne voči komparátorm v dvoj/trojkombinácii na pozadí neinzulínovej liečby dospelých pacientov s DM2T (do NMA1 boli zahrnuté štúdie s background terapiou pozostávajúcou z 1 alebo 2 PAD). Komparátormi v NMA1 sú všetky registrované GLP1-RA v rôznych dávkach. Relevantnými komparátormi z NMA1 sú SEMA a DULA, ktoré NMA1 hodnotila v nasledujúcich dávkovacích schémach:

- DULA 0,75 mg týždenne
- DULA 1,5 mg týždenne
- DULA 3,0 mg týždenne
- DULA 4,5 mg týždenne
- SEMA 0,5 mg týždenne
- SEMA 1,0 mg týždenne
- SEMA 2,0 mg týždenne

Výsledky voči DULA 0,75 mg týždenne nereportujeme, nakoľko sa nejedná o udržiavaciu dávku, ale úvodnú dávku. Do NMA1 bolo zahrnutých 72 štúdií, z čoho 53 bolo hodnotených pre potreby hlavnej analýzy a 19 bolo použitých v analýze senzitivity. Z 53 štúdií, ktoré vyhovovali inklúznym kritériám NMA1 bolo 8 štúdií vyradených, nakoľko neboli

súčasťou siete. Do hlavnej analýzy NMA1 tak bolo celkovo zahrnutých 45 štúdií. Tabuľka 9 sumarizuje klinické štúdie zahrnuté do NMA1, ktoré sú z pohľadu komparátorov relevantné pre toto hodnotenia.

NMA1 využíva dvojstupňový analytický prístup, kedy bola na dátach najprv vykonaná frekventistická meta-analýza s cieľom porozumieť dátam a určiť ich heterogenitu. Samotné porovnanie v NMA bolo vykonané s použitím Bayesianského modelu. Bayesianské modely boli počítané simulačnou metódou Monte Carlo pomocou Markovho reťazca (MCMC z angl. Markov chain Monte Carlo). NMA1 reportuje výsledky získané modelom náhodných alebo fixných efektov podľa heterogenity vstupných dát. Pre každý analyzovaný ukazovateľ NMA1 vytvára osobitnú sieť. Pre ilustráciu uvádzame sieť hlavnej analýzy pre ukazovateľ zmeny HbA1c v porovnaní s východiskovou hodnotou (Obrázok 9), pričom hrúbka čiary indikuje počet porovnávajúcich štúdií.

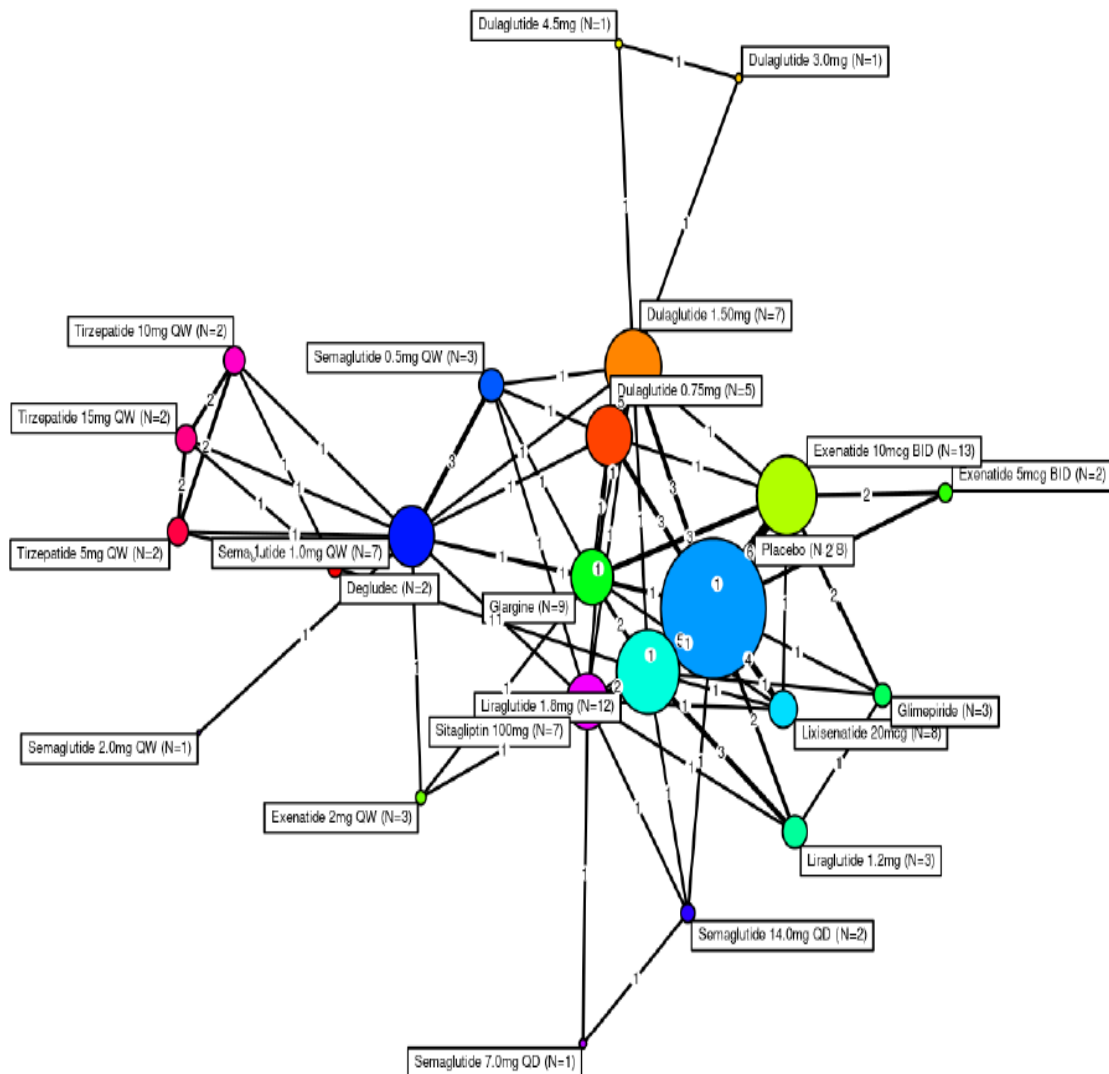
V prípade kontinuálnych ukazovateľov NMA1 reportuje výsledky vzájomného porovnania ako rozdiel mediánov aj s príslušnou hodnotou 95 % CrI (interval kredibility z angl. Credible interval). V prípade binomických ukazovateľov je porovnanie reportované prostredníctvom OR aj s príslušnou hodnotou 95 % CrI.

Tabuľka 9: Prehľad relevantných klinických štúdií s vybranými charakteristikami v NMA1

Číslo klinickej štúdie	poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov
NCT01064687	AWARD-1	DULA 0,75/1,5mg týždenne	exenatid/placebo	978
NCT02597049	AWARD-10	DULA 0,75/1,5mg týždenne	placebo	424
NCT03495102	AWARD-11	DULA 3/4,5mg týždenne	DULA 1,5 mg týždenne	1842
NCT01075282	AWARD-2	DULA 0,75/1,5 mg týždenne	inzulín glargín	810
NCT00734474	AWARD-5	DULA 3/2/1,5mg/1mg/0,75mg/0,5 mg/0,25mg	sitagliptín/placebo +sitagliptín	1 202
NCT01624259	AWARD-6	DULA 1,5 mg	Liraglutid	599
NCT03987919	SURPASS-2	TIRZ	SEMA	1 879
NCT05601752	SURPASS-3	TIRZ 5/10/15 mg	inzulín degludek	1 444
NCT01930188	SUSTAIN 2	SEMA 0,5/1 mg	sitagliptín	1 231
NCT01885208	SUSTAIN 3	SEMA 1 mg	exenatid	813
NCT02128932	SUSTAIN 4	SEMA 0,5/1 mg	inzulín glargín	1 089
NCT02648204	SUSATIN 7	SEMA 0,5/1 mg	DULA 0,75/1,5 mg	1 201
NCT03136484	SUSTAIN 8	SEMA 1 mg	kanagliflozín	788
NCT03086330	SUSTAIN 9	SEMA 1 mg	placebo	302
NCT03989232	SUSTAIN-FORTE	SEMA 2 mg	SEMA1 mg	961

Zdroj: [37,38,39,40,41, 42,29, 31, 43, 44,45 , 46, 47; 48, 49]

Obrázok 9: Sieť pre hlavnú analýzu NMA1 pre ukazovateľ zmeny v hodnotách HbA1c v porovnaní s východiskovou hodnotou



BID = dvakrát denne, QD = raz denne, QW = raz týždenne

Zdroj: [36]

NMA2 [50]

NMA2 porovnáva účinnosť a bezpečnosť TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne voči komparátorom v trojkombinácii na pozadí inzulínovej liečby u dospelých pacientov s DM2T (do NMA2 boli zahrnuté štúdie s background terapiou pozostávajúcou z inzulínu glargín a METF). NMA2 hodnotila TIRZ voči niekoľkým komparátorom zo skupiny GLP1-RA. Relevantným komparátorom pre toto hodnotenie je DULA, ktorý NMA1 hodnotila len v dávke 1,5 mg týždenne. NMA2 nevykonala porovnanie voči SEMA a voči DULA v ostatných dávkach z dôvodu nedostupnosti klinických štúdií na vytvorenie siete. Do NMA2 bolo zahrnutých 7 štúdií. Tabuľka 10 sumarizuje klinické štúdie zahrnuté do NMA2, ktoré sú z pohľadu komparátorov relevantné pre toto hodnotenie.

NMA2 tiež využíva dvojstupňový analytický prístup, kedy bola na dátach najprv vykonaná frekventistická meta-analýza s cieľom porozumieť dátam a určiť ich heterogenitu. Samotné porovnanie v NMA bolo vykonané s použitím Bayesiánskeho postupu. Bayesiánske modely NMA boli počítané pomocou simulačnej metódy MCMC.

NMA2 reportuje výsledky získané modelom náhodných alebo fixných efektov podľa heterogenity vstupných dát. Pre každý analyzovaný ukazovateľ NMA2 vytvára osobitnú sieť. Pre ilustráciu uvádzame sieť hlavnej analýzy pre ukazovateľ zmeny HbA1c v porovnaní s východiskovou hodnotou (Obrázok 10), pričom hrúbka čiary indikuje počet porovnávajúcich štúdií.

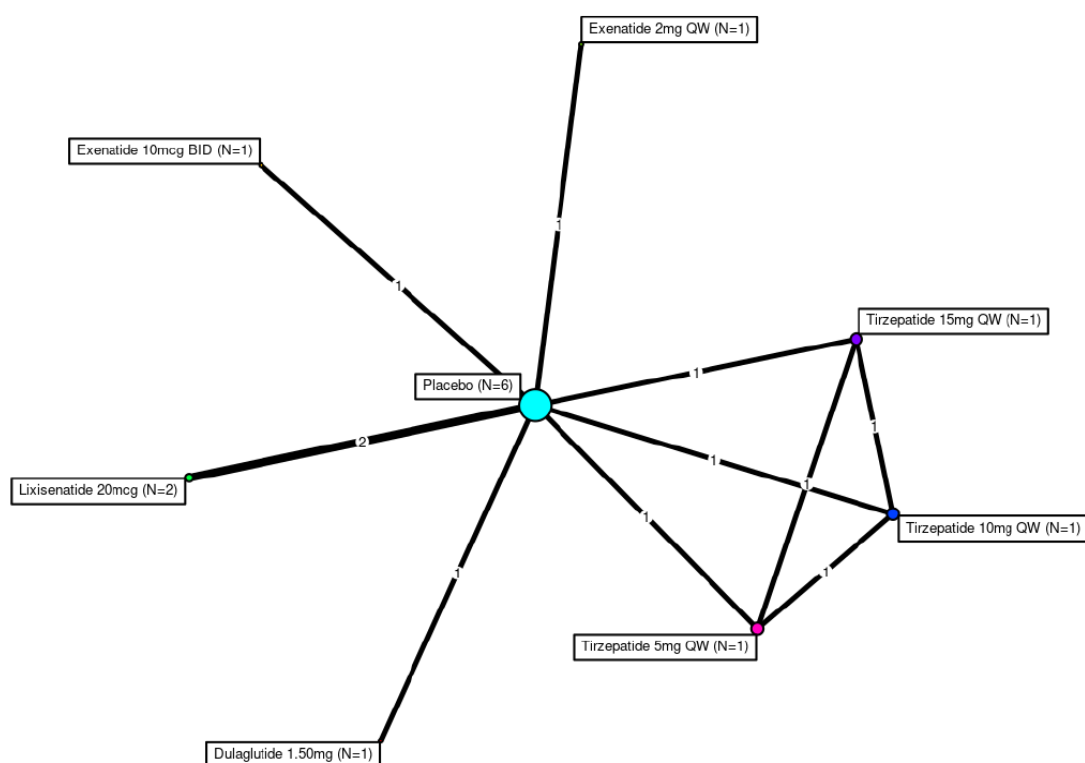
V prípade kontinuálnych ukazovateľov NMA2 reportuje výsledky vzájomného porovnania ako rozdiel mediánov aj s príslušnou hodnotou 95 % CrI. V prípade binomických ukazovateľov je porovnanie reportované prostredníctvom OR aj s príslušnou hodnotou 95 % CrI.

Tabuľka 10: Prehľad relevantných klinických štúdií s vybranými charakteristikami v NMA2

Číslo klinickej štúdie	poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov
NCT02152371	AWARD-9	DULA 1,5 mg týždenne	Placebo	300
NCT04039503	SURPASS-5	TIRZ 5/10/15 mg týždenne	Placebo	475

Zdroj: [51, 52]

Obrázok 10: Sieť pre hlavnú analýzu NMA2 pre ukazovateľ zmeny v hodnotách HbA1c v porovnaní s východiskovou hodnotou



BID = dvakrát denne, QW = raz týždenne

Zdroj: [50]

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Mortalita sa sledovala v zahrnutej štúdií SURPASS-2 len v rámci hodnotenia bezpečnosti. Neboli nájdené štúdie, ktoré by hodnotili mortalitu ako ukazovateľ účinnosti.

Morbidita [53]

Zmena v hodnote HbA1c

Zmena v hodnotách HbA1c od východiskovej hodnoty pomocou MMRM (zmiešaný model pre opakované merania z angl. mixed-model for repeated measures). HbA1c sa používa na určenie priemernej koncentrácie glukózy v plazme počas uplynulého obdobia.

Zmena BMI

Zmena BMI od východiskovej hmotnosti/BMI pomocou MMRM.

Zmena lipidového spektra

Zmena v hladine celkového cholesterolu, HDL (lipoproteíny s vysokou hustotou z angl. high-density lipoprotein), LDL (lipoproteíny s nízkou hustotou z angl. low-density lipoprotein, VLDL (lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou z angl. very low-density lipoprotein) a triglyceridov (TAG) v krvi od východiskovej hodnoty pomocou MMRM. Uvedený ukazovateľ bol definovaný ako exploratívny.

Zmena systolického/diastolického tlaku krvi

Zmena systolického/diastolického tlaku krvi od východiskovej hodnoty pomocou MMRM.

Kvalita života

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je štandardizovaný 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 päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0 (teoreticky je možné aj nižšie skóre reprezentujúce stav horší ako smrť); vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav [53].

DTSQ (Dotazník spokojnosti s liečbou cukrovky z angl. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)

Dotazník DTSQ je dostupný v 2 verziách. DTSQs (z angl. status) hodnotí stav pacienta z pohľadu spokojnosti s liečbou cukrovky, DTSQc (z angl. change) sa používa na určenie zmeny spokojnosti s liečbou cukrovky. Oba dotazníky DTSQ obsahujú 8 oblastí, pričom každá je pacientom hodnotená na 7 bodovej stupnici. Body získané zo 6 oblastí sa sčítavajú s cieľom určiť spokojnosť pacienta s liečbou cukrovky od 0 (veľmi nespokojný) po 6 (veľmi spokojný). Zvyšné 2 oblasti dotazníka sa vyhodnocujú samostatne a sú zamerané na frekvenciu hyperglykémie a hypoglykémie, kde 0 znamená „žiadna“ a 6 „väčšinu času“. Vo verzii DTSQc sú dostupné možnosti od 3 (omnoho spokojnejší) po -3 (omnoho nespokojnejší) s cieľom merať relatívnu zmenu v spokojnosti s liečbou. [53]

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií [29]

Do štúdie SURPASS-2 boli zaradení dospelí pacienti, ktorí:

- mali diagnostikované ochorenie DM2T,
- hladiny HbA1c v rozmedzí $\geq 7,0$ % až $\leq 10,5$ %,
- užívali stabilnú liečbu DM2T zahŕňajúcu METF v dávke $\geq 1\,500$ mg/deň min. 3 mesiace pred skrúingom,
- majú stabilnú hmotnosť (± 5 %) min. 3 mesiace pred skrúingom,
- majú počas skrúingu BMI ≥ 25 kg/m².

Do štúdie SURPASS-2 neboli zaradení pacienti, ktorí:

- majú DM1T,
- majú v anamnéze chronickú alebo akútnu pankreatitídu,
- majú diabetickú retinopatiu alebo diabetickú makulopatiu,
- majú poruchu spojenú so spomaleným vyprázdňovaním žalúdka alebo majú v anamnéze operáciu žalúdka s cieľom redukcie hmotnosti,
- majú špecifikované ochorenie pečene,
- mali IM, cievnu mozgovú príhodu alebo kongestívne srdcové zlyhávanie v posledných 2 mesiacoch,

- užívali akúkoľvek inú antihyperglykemickú liečbu v období posledných 3 mesiacov (okrem METF),
- užívali lieky na stratu hmotnosti v období posledných 3 mesiacov (vrátane voľnopredajných).

Do ITC1 a ITC2 boli zaradené štúdie porovnávajúce 2. líniovú liečbu dospelých pacientov s DM2T s východiskovou terapiou pozostávajúcou výhradne z monoterapie METF.

Do NMA1 boli zaradené štúdie porovnávajúce 2. a 3. líniovú liečbu dospelých pacientov s DM2T s východiskovou terapiou pozostávajúcou z 1 alebo 2 PAD. Zahrnuté boli štúdie bez ohľadu na priemerný vek, podiel žien, priemerné BMI a telesnú hmotnosť, trvanie DM2T, hodnotu HbA1c a trvanie štúdie.

Do NMA2 boli zaradené štúdie, v ktorých 100 % podiel pacient mal v background terapii zahrnutý bazálny inzulín s titračnou schémou podobnou schéme v štúdiu SURPASS-5. Zahrnuté boli štúdie bez ohľadu na priemerný vek, podiel žien, priemerné BMI a telesnú hmotnosť, trvanie DM2T, hodnotu HbA1c a trvanie štúdie.

Opis populácie zo štúdií

V štúdiu SURPASS-2 bol priemerný vek 56,6 rokov. Zastúpenie žien bolo 53 %. Pacienti v priemere trpeli ochorením DM2T 8,6 roka, priemerná hodnota HbA1c bola 8,28 %, priemerná hmotnosť bola 93,7 kg. Demografické a klinické východiskové charakteristiky pre populáciu mITT v štúdiu SURPASS-2 sumarizuje Obrázok 11. Východiskové charakteristiky pacientov z pohľadu ich BMI hodnôt uvádza Obrázok 12. Priemerná východisková hodnota BMI bola 34 kg/m² [54].

Vybrané východiskové charakteristiky pacientov v štúdiách SURPASS-2 a SUSTAIN 7 zahrnutých do ITC1 a ITC2 sumarizuje Obrázok 13 a Obrázok 14. Pacienti v uvedených štúdiách mali podobné charakteristiky, čo sa týka veku, tlaku krvi a eGFR (tlak krvi bol len mierne vyšší v štúdiu SUSTAIN 7). Východisková hodnota HbA1c bola len mierne nižšia v štúdiu SUSTAIN 7. Priemerná dĺžka trvania ochorenia DM2T bola kratšia v štúdiu SUSTAIN 7. Nižšia východisková hodnota BMI bola zaznamenaná v štúdiu SUSTAIN 7, čo súvisí s nastavením inklúzneho kritéria týkajúceho sa hodnoty BMI. Podľa inklúzneho kritéria v štúdiu SURPASS-2 mohli byť do štúdie zahrnutí len pacienti s BMI hodnotami ≥ 25 kg/m², štúdia SUSTAIN 7 nemala kritérium týkajúce sa BMI. V štúdiu SURPASS-2 bol zahrnutý vyšší podiel pacientov hispánskeho pôvodu a nižší podiel pacientov ázijského pôvodu v porovnaní so štúdiu SUSTAIN 7.

Východiskové charakteristiky účastníkov štúdií zahrnutých do NMA1 sumarizuje Tabuľka 11. Uvedené sú len štúdie vstupujúce do porovnania TIRZ s relevantnými komparátormi pre toto hodnotenie. Priemerný podiel žien v relevantných štúdiách bol 47,3 %. Hodnoty HbA1c sa pohybovali v jednotlivých ramenách v rozpätí 8,0 – 8,9, pričom priemerná hodnota v relevantných štúdiách bola 8,22 %. Priemerná hodnota trvania ochorenia v relevantných štúdiách bola 8,24 roka. Priemerný vek v relevantných štúdiách bol 56,3 rokov. Priemerné počiatkové BMI v relevantných štúdiách bolo 33,0 kg/m², hmotnosť 92,7 kg.

Východiskové charakteristiky účastníkov štúdií zahrnutých do NMA2 sumarizuje Tabuľka 12. Uvedené sú len štúdie vstupujúce do porovnania TIRZ s relevantnými komparátormi pre toto hodnotenie. Priemerný podiel žien v relevantných štúdiách bol 43,8 %. Hodnoty HbA1c sa pohybovali v jednotlivých ramenách v rozpätí 8,2 – 8,4, pričom priemerná hodnota v relevantných štúdiách bola 8,33 %. Priemerná hodnota trvania ochorenia v relevantných štúdiách bola 13,3 roka. Priemerný vek v relevantných štúdiách bol 60,5 rokov. Priemerná počiatková hmotnosť 94,4 kg.

Obrázok 11: Východiskové charakteristiky pacientov v štúdiu SURPASS-2 pre populáciu mITT (\pm SD)

Characteristic	Tirzepatide			Semaglutide	Total (N = 1878)
	5 mg (N = 470)	10 mg (N = 469)	15 mg (N = 470)	1 mg (N = 469)	
Age — yr	56.3 \pm 10.0	57.2 \pm 10.5	55.9 \pm 10.4	56.9 \pm 10.8	56.6 \pm 10.4
Female sex — no. (%)	265 (56.4)	231 (49.3)	256 (54.5)	244 (52.0)	996 (53.0)
Race or ethnic group — no. (%) [†]					
American Indian or Alaska Native	53 (11.3)	53 (11.3)	57 (12.1)	45 (9.6)	208 (11.1)
Asian	6 (1.3)	11 (2.3)	5 (1.1)	3 (0.6)	25 (1.3)
Black	28 (6.0)	21 (4.5)	15 (3.2)	15 (3.2)	79 (4.2)
White	382 (81.3)	376 (80.2)	392 (83.4)	401 (85.5)	1551 (82.6)
Hispanic	325 (69.1)	322 (68.7)	334 (71.1)	336 (71.6)	1317 (70.1)
Non-Hispanic	145 (30.9)	147 (31.3)	136 (28.9)	133 (28.4)	561 (29.9)
Glycated hemoglobin level					
Glycated hemoglobin level — % [‡]	8.32 \pm 1.08	8.30 \pm 1.02	8.26 \pm 1.00	8.25 \pm 1.01	8.28 \pm 1.03
≤8.5% — no. (%)	293 (62.3)	294 (62.7)	303 (64.5)	302 (64.4)	1192 (63.5)
>8.5% — no. (%)	177 (37.7)	175 (37.3)	167 (35.5)	167 (35.6)	686 (36.5)
Glycated hemoglobin level — mmol/mol	67.46 \pm 11.84	67.20 \pm 11.20	66.78 \pm 10.97	66.69 \pm 10.99	67.03 \pm 11.25
Fasting serum glucose level					
In mg/dl	173.8 \pm 51.87	174.2 \pm 49.79	172.4 \pm 54.37	171.4 \pm 49.77	172.9 \pm 51.46
In mmol/liter	9.65 \pm 2.88	9.67 \pm 2.76	9.57 \pm 3.02	9.51 \pm 2.76	9.60 \pm 2.86
Duration of diabetes — yr	9.1 \pm 7.16	8.4 \pm 5.90	8.7 \pm 6.85	8.3 \pm 5.80	8.6 \pm 6.46
BMI [‡]	33.8 \pm 6.85	34.3 \pm 6.60	34.5 \pm 7.11	34.2 \pm 7.15	34.2 \pm 6.93
Weight — kg	92.5 \pm 21.76	94.8 \pm 22.71	93.8 \pm 21.83	93.7 \pm 21.12	93.7 \pm 21.86
Waist circumference — cm	108.06 \pm 14.81	110.55 \pm 16.05	109.55 \pm 15.60	109.04 \pm 14.90	109.30 \pm 15.36
Estimated GFR [§]					
Mean value — ml/min/1.73 m ²	96.6 \pm 17.51	95.5 \pm 16.62	96.3 \pm 16.92	95.6 \pm 17.25	96.0 \pm 17.07
Value <60 ml/min/1.73 m ² — no. (%)	19 (4.0)	15 (3.2)	11 (2.3)	19 (4.1)	64 (3.4)
Value ≥60 ml/min/1.73 m ² — no. (%)	451 (96.0)	454 (96.8)	459 (97.7)	450 (95.9)	1814 (96.6)
Urinary albumin-to-creatinine ratio — no. (%) [¶]					
<30	340 (72.3)	353 (75.3)	357 (76.0)	364 (77.6)	1414 (75.3)
30 to ≤300	111 (23.6)	87 (18.6)	85 (18.1)	90 (19.2)	373 (19.9)
>300	18 (3.8)	29 (6.2)	27 (5.7)	15 (3.2)	89 (4.7)
Use of metformin — no. (%)	470 (100.0)	469 (100.0)	470 (100.0)	469 (100.0)	1878 (100.0)
Blood pressure — mm Hg					
Systolic	130.53 \pm 14.11	131.47 \pm 13.77	130.45 \pm 14.32	129.96 \pm 12.99	130.60 \pm 13.81
Diastolic	78.61 \pm 8.89	80.03 \pm 9.59	78.97 \pm 8.97	79.33 \pm 8.61	79.23 \pm 9.03
Pulse rate — bpm	74.88 \pm 9.37	74.55 \pm 10.75	74.46 \pm 9.86	75.10 \pm 10.25	74.75 \pm 10.07

[†]rasa alebo etnická skupina uvedená pacientom

[‡] BMI počítané ako hmotnosť v kilogramoch/(výška v metroch)²

[§] eGFR počítané podľa rovnice CKD-EPI (spolupráca pre epidemiológiu chronického ochorenia obličiek z angl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

[¶] počítané ako množstvo nameraného albumínu v mg/dl vydelené množstvom kreatinínu v g/dl

Zdroj: [54]

Obrázok 12: Východiskové BMI kategórie v štúdií SURPASS-2

Demographic Parameter	Tirzepatide 5 mg N=470	Tirzepatide 10 mg N=469	Tirzepatide 15 mg N=470	Semaglutide 1mg N=469	Overall Population N=1878
Baseline BMI Group 1					
<27 kg/m ²	55 (11.7)	52 (11.1)	54 (11.5)	47 (10.0)	208 (11.1)
≥27 kg/m ²	415 (88.3)	417 (88.9)	416 (88.5)	422 (90.0)	1670 (88.9)
Baseline BMI Group 2					
<30 kg/m ²	140 (29.8)	133 (28.4)	135 (28.7)	144 (30.7)	552 (29.4)
≥30 to <35 kg/m ²	168 (35.7)	155 (33.0)	156 (33.2)	157 (33.5)	636 (33.9)
≥35 kg/m ²	162 (34.5)	181 (38.6)	179 (38.1)	168 (35.8)	690 (36.7)

Data are n (%) at baseline; mITT population. Abbreviations: BMI=body mass index; mITT=modified intent-to-treat

Zdroj: [53]

Obrázok 13: Východiskové charakteristiky účastníkov štúdií zahrnutých do ITC1

Trial name	SURPASS-2 ^{28,43}				SUSTAIN 7 ³⁶	
	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	Semaglutide 1.0 mg	Semaglutide 0.5 mg	Semaglutide 1.0 mg
Number of patients	470	469	470	469	301	300
Mean age (SD), years	56.3 (10.0)	57.2 (10.5)	55.9 (10.4)	56.9 (10.8)	56.0 (10.9)	55.0 (10.6)
Female, %	56.4	49.3	54.5	52.0	44.0	46.0
Mean baseline HbA1c (SD), %	8.3 (1.1)	8.3 (1.0)	8.3 (1.0)	8.3 (1.0)	8.3 (0.9)	8.2 (0.9)
Mean baseline duration of diabetes (SD), years	9.1 (7.2)	8.4 (5.9)	8.7 (6.9)	8.3 (5.8)	7.7 (5.9)	7.3 (5.7)
Mean baseline body weight (SD), kg	92.5 (21.8)	94.8 (22.7)	93.8 (21.8)	93.7 (21.1)	96.4 (24.4)	95.5 (20.9)
Mean baseline BMI (SD), kg/m ²	33.8 (6.9)	34.3 (6.6)	34.5 (7.1)	34.2 (7.2)	33.7 (7.1)	33.6 (6.5)
Mean baseline SBP (SD), mmHg	130.5 (14.1)	131.5 (13.8)	130.5 (14.3)	130.0 (13.0)	134.0 (14.8)	133.0 (14.5)
Mean baseline DBP (SD), mmHg	78.6 (8.9)	80.0 (9.6)	79.0 (9.0)	79.3 (8.6)	81.0 (9.0)	82.0 (9.7)
Mean baseline eGFR (SD), mL/min/1.73m ²	96.6 (17.5)	95.5 (16.6)	96.3 (16.9)	95.6 (17.3)	96.0 (16.7)	97.0 (17.2)

Footnotes: Baseline characteristics for the dulaglutide 0.75 mg and dulaglutide 1.5 mg arms from SUSTAIN 7 are not presented as they did not contribute to the analysis.

Abbreviations: AIC: adjusted indirect comparison; BMI: body mass index; DBP: diastolic blood pressure; eGFR: estimated glomerular filtration rate; FPG: fasting plasma glucose; HbA1c: haemoglobin A1c; SBP: systolic blood pressure; SD: standard deviation; TZP: Tirzepatide.

Zdroj: [34]

Obrázok 14: Východiskové charakteristiky účastníkov štúdií zahrnutých do ITC2

Trial name	SURPASS-2 ^{36,37}				SUSTAIN 7 ³⁸	
	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	Semaglutide 1.0 mg	Dulaglutide 1.5 mg	Semaglutide 1.0 mg
Number of patients	470	469	470	469	299	300
Mean age (SD), years	56.3 (10.0)	57.2 (10.5)	55.9 (10.4)	56.9 (10.8)	56.0 (10.6)	55.0 (10.6)
Female, %	56.4	49.3	54.5	52.0	43.0	46.0
Mean baseline HbA1c (SD), %	8.3 (1.1)	8.3 (1.0)	8.3 (1.0)	8.3 (1.0)	8.2 (0.9)	8.2 (0.9)
Mean baseline duration of diabetes (SD), years	9.1 (7.2)	8.4 (5.9)	8.7 (6.9)	8.3 (5.8)	7.6 (5.6)	7.3 (5.7)
Mean baseline body weight (SD), kg	92.5 (21.8)	94.8 (22.7)	93.8 (21.8)	93.7 (21.1)	93.4 (21.8)	95.5 (20.9)
Mean baseline BMI (SD), kg/m ²	33.8 (6.9)	34.3 (6.6)	34.5 (7.1)	34.2 (7.2)	33.1 (6.6)	33.6 (6.5)
Mean SBP (SD), mmHg	130.5 (14.1)	131.5 (13.8)	130.5 (14.3)	130.0 (13.0)	132.0 (13.6)	133.0 (14.5)
Mean DBP (SD), mmHg	78.6 (8.9)	80.0 (9.6)	79.0 (9.0)	79.3 (8.6)	80.0 (8.7)	82.0 (9.7)
Mean eGFR (SD), mL/min/1.73m ²	96.6 (17.5)	95.5 (16.6)	96.3 (16.9)	95.6 (17.3)	95.0 (18.0)	97.0 (17.2)

Footnotes: Baseline characteristics for the semaglutide 0.5 mg and dulaglutide 0.75 mg arms from SUSTAIN 7 are not presented as they did not contribute to the analysis.

Abbreviations: AIC: adjusted indirect comparison; BMI: body mass index; DBP: diastolic blood pressure; eGFR: estimated glomerular filtration rate; SBP: systolic blood pressure; SD: standard deviation; TZP: Tirzepatide.

Zdroj: [35]

Tabuľka 11: Východiskové charakteristiky účastníkov štúdií zahrnutých do NMA1 relevantných pre toto hodnotenie

Štúdia	Rameno	Priemerný vek (roky)	Podiel žien (%)	Priemerná počiatočná váha (kg)	Priemerné počiatočné HbA1c (%)	Priemerné počiatočné BMI (kg/m ²)	Trvanie DM (roky)
AWARD-1	DULA 0,75 mg	55,8	40,0	95,5	8,1	33,0	8,8
	DULA1,5 mg	56,3	41,6	96,2	8,1	33,1	8,8
	exenatid	55,5	43,5	97,4	8,1	33,5	8,8
	placebo	54,6	41,1	94,1	8,1	32,9	8,6
AWARD-10	DULA 0,75 mg	58,6	51,0	91,1	8,0	32,8	10,1
	DULA1,5 mg	56,2	46,0	92,9	8,0	32,9	9,2
	placebo	57,1	53,0	90,5	8,1	32,4	8,9
AWARD-11	DULA 1,5 mg	57,8	51,3	95,5	8,6	34,4	7,6
	DULA 3 mg	56,9	46,8	96,3	8,6	34,3	7,6
	DULA 4,5 mg	56,6	48,2	95,4	8,6	34,0	7,7
AWARD-2	DULA 0,75 mg	56,6	50,0	86,2	8,1	31,5	9,3
	DULA1,5 mg	56,2	47,3	85,1	8,2	31,2	9,1
	inzulín glargín	57,2	48,9	87,7	8,1	31,9	8,9
AWARD-5	DULA 0,75 mg	54,4	55,6	86,2	8,2	31,2	7,3
	DULA 1,5 mg	53,7	52,0	86,7	8,1	31,4	7,0
	Placebo+sitagliptín	54,9	49,2	87,1	8,1	31,4	7,0
	sitagliptín	53,8	52,1	86,0	8,1	31,0	7,2

Štúdia	Rameno	Priemerný vek (roky)	Podiel žien (%)	Priemerná počiatočná váha (kg)	Priemerné počiatočné HbA1c (%)	Priemerné počiatočné BMI (kg/m ²)	Trvanie DM (roky)
AWARD-6	DULA 1,5 mg	56,5	53,8	93,8	8,1	33,5	7,1
	liraglutid	56,8	50,3	94,4	8,1	33,6	7,3
SURPASS-2	SEMA 1mg	56,9	52,0	93,7	8,3	34,2	8,3
	TIRZ 10 mg	57,2	49,3	94,8	8,3	34,3	8,4
	TIRZ 15 mg	55,9	54,5	93,8	8,3	34,5	8,7
	TIRZ 5 mg	56,3	56,4	92,5	8,3	33,8	9,1
SURPASS-3	Inzulín degludek	57,5	41,0	94,0	8,1	33,4	8,1
	TIRZ 10 mg	57,4	46,0	93,8	8,2	33,4	8,4
	TIRZ 15 mg	57,5	46,0	94,9	8,2	33,7	8,5
	TIRZ 5 mg	57,2	44,0	94,4	8,2	33,6	8,5
SUSTAIN 2	SEMA 0,5 mg	54,8	49,0	89,9	8,0	32,4	6,4
	SEMA 1,0 mg	56,0	50,0	89,2	8,0	32,5	6,7
	sitagliptín	54,6	49,0	89,3	8,2	32,5	6,6
SUSTAIN 3	exenatid	56,7	43,7	95,4	8,3	33,6	9,4
	SEMA 1,0 mg	56,4	45,8	96,2	8,4	34,0	9,0
SUSTAIN 4	inzulín glargín	56,2	46,0	92,6	8,1	33,0	8,6
	SEMA 0,5 mg	56,5	46,0	93,7	8,1	33,1	7,8
	SEMA 1,0 mg	56,7	49,0	94	8,3	33,0	9,3
SUSTAIN 7	DULA 0,75 mg	55,0	46,0	95,6	8,2	33,6	7,02
	DULA1,50 mg	56,0	43,0	93,4	8,2	33,1	7,6
	SEMA 0,5 mg	56,0	44,0	96,4	8,3	33,7	7,7
	SEMA 1,0 mg	55,0	46,0	95,5	8,2	33,6	7,3
SUSTAIN 8	kanagliflozín	57,5	49,0	89,8	8,2	32,5	7,2
	SEMA 1,0 mg	55,7	43,0	90,6	8,3	32,2	7,5
SUSTAIN 9	placebo	56,6	42,4	93,8	8,1	32,7	9,6
	SEMA 1,0 mg	57,5	41,1	89,6	8,0	31,1	9,8
SUSTAIN-FORTE	SEMA 1,0 mg	58,2	41,0	98,6	8,8	34,4	9,8
	SEMA 2,0 mg	57,9	42,0	100,1	8,9	34,8	9,2

Zdroj: [36]

Tabuľka 12: Východiskové charakteristiky účastníkov štúdií zahrnutých do NMA2 relevantných pre toto hodnotenie

Štúdia	Rameno	Priemerný vek (roky)	Podiel žien (%)	Priemerná počiatočná váha (kg)	Priemerné počiatočné HbA1c (%)	Trvanie DM (roky)
AWARD-9	DULA 1,5 mg	60,2	43,3	93,3	8,4	13,0
	placebo	60,6	41,3	92,6	8,3	13,3
SURPASS-5	placebo	60,0	45,0	94,1	8,4	12,9
	TIRZ 10 mg	60,4	40,0	94,5	8,4	12,6
	TIRZ 15 mg	60,5	46,0	96,3	8,2	13,7
	TIRZ 5 mg	61,5	47,0	95,8	8,3	14,1

Zdroj: [50]

4.2.4 Čas analýzy dát

Výsledky štúdie SURPASS-2 reportované DR vo FER považujeme za konečné (Obrázok 6). Účastníkom štúdie bola podávaná liečba počas 40 týždňov. DR reportuje zmenu v definovaných ukazovateľoch dosiahnutú v 40. týždni. Po 40. týždňoch liečby nasledoval 4 týždňový follow-up za účelom sledovania bezpečnosti. Štúdia bola vykonaná v období 07/2019 – 02/2021 [54].

V ITC1 a ITC2 boli použité výsledky zo štúdie SURPASS-2 a SUSTAIN 7 získané zo sledovania do 40. týždňa [34, 35].

V NMA1 a NMA2 DR používa výsledky štúdií SURPASS zo 40. týždňa a výsledky z ostatných štúdií získané v okne 26 ± 4 týždne. Dôvodom bola vysoká variabilita v dĺžke štúdií (trvanie v rozmedzí 22.-30. týždňov). Nakoľko štúdie SURPASS hodnotili bezpečnosť aj po uplynutí 40 týždňov ešte navyše 4 týždne, do analýzy bezpečnosti v NMA1 a NMA2 boli zahrnuté aj štúdie, ktoré hodnotili bezpečnosť aj mimo okna 26 ± 4 týždňov.

4.3 Výsledky účinnosti

4.3.1 Mortalita (D0001)

Mortalita sa sledovala v zahrnutej štúdii len v rámci hodnotenia bezpečnosti.

4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Zmena v hodnote HbA1c

Priemernú zmenu v hodnotách HbA1c vyjadrenú metódou najmenších štvorcov v štúdii **SURPASS-2** aj s východiskovými hodnotami a porovnaním voči SEMA sumarizuje Tabuľka 13.

Zníženie hodnôt HbA1c oproti východiskovej hodnote bolo štatisticky významne vyššie v ramenách TIRZ 5/10/15 mg týždenne v porovnaní so SEMA v dávke 1 mg týždenne.

Tabuľka 13: Výsledky pre ukazovateľ zmenu v hodnote HbA1c – porovnanie s východiskovou hodnotou pomocou MMRM

Rameno	TIRZ 5 mg	TIRZ 10 mg	TIRZ 15 mg	SEMA 1 mg
mITT populácia (n)	470	469	469	468
HbA1c (%)				
Východisková hodnota – priemer	8,33	8,31	8,25	8,24
Zmena oproti východiskovej hodnote	- 2,09*	-2,37*	-2,46*	-1,86*
Rozdiel oproti SEMA (95 % CI)	-0,23* (-0,36; -0,10)	-0,51* (-0,64; -0,38)	-0,60* (-0,73; -0,47)	-

* $p < 0,001$

Zdroj: [22]

V ITC1 TIRZ v silách 5/10/15 mg týždenne [redacted] v znižovaní hodnôt HbA1c v porovnaní so SEMA v dávke 0,5 mg týždenne. Rozdiel priemerov v zmenách hodnôt HbA1c, ktoré sú vyjadrené metódou najmenších štvorcov v ITC1 sumarizuje Tabuľka 14 [34].

Tabuľka 14: Rozdiel priemerov v hodnotách HbA1c (%) – porovnanie TIRZ vs SEMA 0,5 mg

Porovnanie	Rozdiel priemerov (95 % CI)
TIRZ 5 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs SEMA 0,5 mg	■

Zdroj: [34]

V **ITC2** TIRZ v silách 5/10/15 mg týždenne ■ v znižovaní hodnôt HbA1c v porovnaní s DULA v dávke 1,5 mg týždenne. Rozdiel priemerov v zmenách hodnôt HbA1c, ktoré sú vyjadrené metódou najmenších štvorcov v ITC2 sumarizuje Tabuľka 15 [35].

Tabuľka 15: Rozdiel priemerov v hodnotách HbA1c (%) – porovnanie TIRZ vs DULA 1,5 mg

Porovnanie	Rozdiel priemerov (95 % CI)
TIRZ 5 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs DULA 1,5 mg	■

Zdroj: [35]

V **NMA1** TIRZ 5 mg dosiahol štatisticky signifikantne ■ výsledky v redukcii HbA1c v porovnaní voči SEMA 0,5 mg, DULA 1,5 mg.

TIRZ 10 mg dosiahol štatisticky signifikantne ■ výsledky v redukcii HbA1c v porovnaní voči SEMA 0,5/1 mg a voči DULA vo všetkých silách.

TIRZ 15 mg dosiahol štatisticky signifikantne ■ výsledky v redukcii HbA1c v porovnaní voči SEMA a DULA vo všetkých silách. Porovnanie TIRZ voči SEMA a DULA pre uvedený ukazovateľ sumarizuje Obrázok 15 [36].

Obrázok 15: Výsledky v hodnotách HbA1c (%) reportované ako rozdiel mediánov (95 % CrI) z NMA1, model náhodných efektov



Zelená vyznačuje porovnanie, ktoré je signifikantne v prospech TIRZ

QW = raz za týždeň

TZP = tirzepatid

Zdroj: [36]

V **NMA2** TIRZ 5/10/15 mg dosiahol štatisticky signifikantne [redacted] výsledky v redukcii HbA1c v porovnaní voči DULA 1,5 mg (Obrázok 16).

Obrázok 16: Výsledky v hodnotách HbA1c (%) reportované ako mediánový rozdiel (95 % CrI) z NMA2, model fixných efektov



Zelená vyznačuje porovnanie, ktoré je signifikantne v prospech TIRZ

TZP = tirzepatid

Zdroj: [50]

Zmena BMI (kg/m²)

Zníženie BMI nastalo vo všetkých ramenách (Obrázok 17). Priemernú zmenu v hodnotách BMI vyjadrenú metódou najmenších štvorcov v štúdiu **SURPASS-2** aj s východiskovými hodnotami a porovnaním voči SEMA sumarizuje Tabuľka 16.

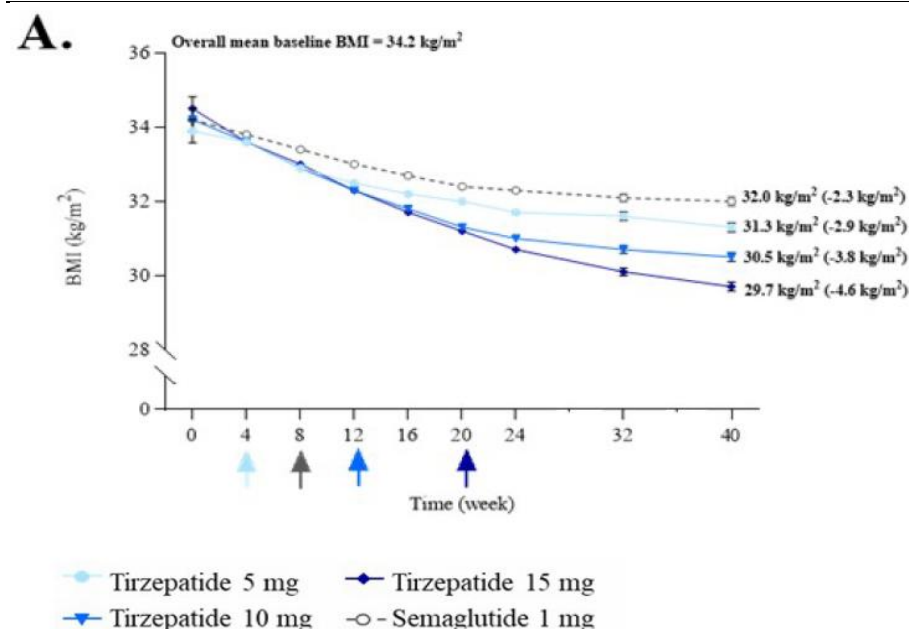
Tabuľka 16: Výsledky pre ukazovateľ zmena v hodnote BMI – porovnanie s východiskovou hodnotou pomocou MMRM

Rameno		TIRZ 5 mg	TIRZ 10 mg	TIRZ 15 mg	SEMA 1 mg
mITT populácia (n)		470	469	469	468
BMI (kg/m ²)	Východisková hodnota – priemer	33,8	34,3	34,5	34,2
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-2,9*	-3,8*	-4,6*	-2,3*
	Rozdiel oproti SEMA (95 % CI)	-0,60* (-0,93; -0,27)	-1,50* (-1,83; -1,17)	-2,30* (-2,63; -1,97)	-

*p < 0,001

Zdroj: [34]

Obrázok 17: Zmena BMI hodnôt počas štúdie SURPASS-2



Zdroj: [55]

V **ITC1** TIRZ v silách 5/10/15 mg týždenne [redacted] v znižovaní hodnôt BMI v porovnaní so SEMA v dávke 0,5 mg týždenne. Rozdiel priemerov v zmenách BMI hodnôt vyjadrených metódou najmenších štvorcov v jednotlivých porovnaníach ITC1 sumarizuje Tabuľka 17 [34].

Tabuľka 17: Rozdiel priemerov BMI hodnôt (kg/m²) – porovnanie TIRZ vs SEMA 0,5 mg

Porovnanie	Rozdiel priemerov (95 % CI)
TIRZ 5 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs SEMA 0,5 mg	■

Zdroj: [34]

V **ITC2** TIRZ v silách 5/10/15 mg týždenne ■ v znižovaní hodnôt BMI v porovnaní s DULA v dávke 1,5 mg týždenne. Rozdiel priemerov v zmenách BMI hodnôt vyjadrených metódou najmenších štvorcov v jednotlivých porovnaníach ITC2 sumarizuje Tabuľka 18 [35].

Tabuľka 18: Rozdiel priemerov BMI hodnôt (kg/m²) – porovnanie TIRZ vs DULA 1,5 mg

Porovnanie	Rozdiel priemerov (95 % CI)
TIRZ 5 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs DULA 1,5 mg	■

Zdroj: [35]

V **NMA1** TIRZ 5/10/15 mg dosiahol štatisticky signifikantne ■ výsledky v znižovaní BMI v porovnaní voči SEMA 0,5/1 mg a DULA 1,5 mg, t.j. vo všetkých vykonaných porovnaníach. Z dôvodu limitovaných dát NMA nevykonala porovnanie voči SEMA a DULA v ostatných silách. Porovnanie TIRZ voči SEMA a DULA pre uvedený ukazovateľ sumarizuje Obrázok 18 [36].

Obrázok 18: Výsledky v zmene BMI (kg/m²) reportované ako rozdiel mediánov (95 % CrI) z NMA1, model náhodných efektov



Zelená vyznačuje porovnanie, ktoré je signifikantne v prospech TIRZ

QW = raz za týždeň

TZP = tizrapatid

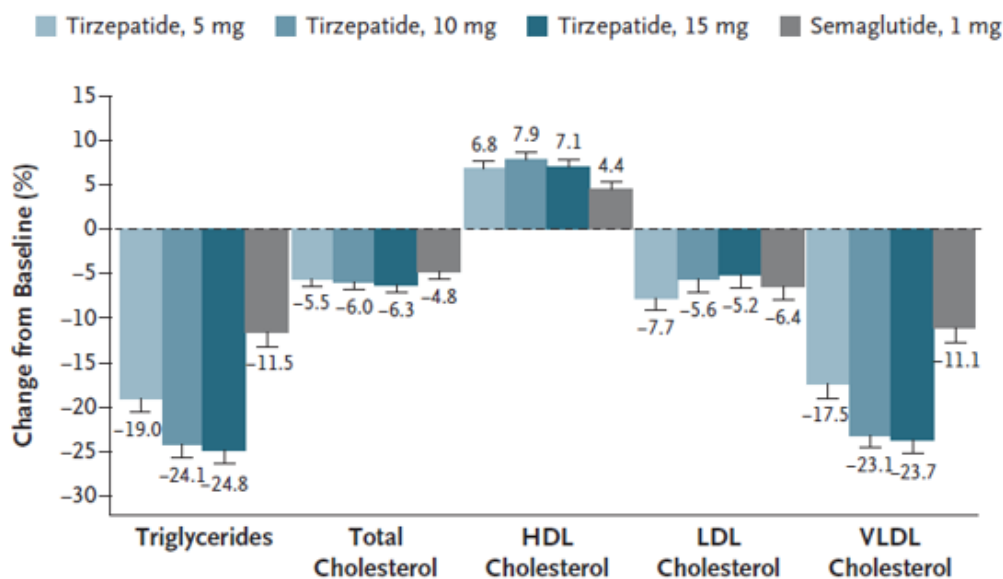
Zdroj: [36]

V **NMA2** nebola vykonaná analýza pre ukazovateľ zmena BMI z dôvodu nedostupnosti dát na vytvorenie siete [50].

Zmena lipidového spektra

Účastníci štúdie **SURPASS-2** v ramenách TIRZ dosiahli v 40. týždni štatisticky signifikantné zvýšenie hladiny HDL cholesterolu ($p \leq 0,05$) v porovnaní s účastníkmi v ramene SEMA. V hladinách LDL cholesterolu nebol medzi SEMA a TIRZ pozorovaný výrazný rozdiel (Obrázok 19).

Obrázok 19: Percentuálne zmeny v lipidovom spektre medzi východiskovou hodnotou a hodnotou v 40. týždni



Zdroj: [54]

ITC1 [34]

TIRZ v silách 5/10/15 mg týždenne [redacted] hladín LDL cholesterolu v porovnaní so SEMA v dávke 0,5 mg týždenne.

TIRZ v silách 5/10/15 mg týždenne [redacted] HDL cholesterolu v porovnaní so SEMA v dávke 0,5 mg týždenne.

Rozdiel priemerov v zmenách lipidového spektra, ktoré sú vyjadrené metódou najmenších štvorcov v jednotlivých porovnaníach ITC1 sumarizuje Tabuľka 19.

Tabuľka 19: Rozdiel priemerov parametrov lipidového spektra (mmol/l) – porovnanie TIRZ vs SEMA 0,5 mg

Porovnanie	Rozdiel priemerov (95 % CI)
LDL	
TIRZ 5 mg vs SEMA 0,5 mg	[redacted]
TIRZ 10 mg vs SEMA 0,5 mg	[redacted]
TIRZ 15 mg vs SEMA 0,5 mg	[redacted]
HDL	
TIRZ 5 mg vs SEMA 0,5 mg	[redacted]
TIRZ 10 mg vs SEMA 0,5 mg	[redacted]
TIRZ 15 mg vs SEMA 0,5 mg	[redacted]

Zdroj: [34]

ITC2

TIRZ v silách 5/10/15 mg týždenne [redacted] hladín LDL cholesterolu v porovnaní s DULA v dávke 1,5 mg týždenne.

TIRZ v silách 5/10/15 mg týždenne [redacted] hladín HDL cholesterolu v porovnaní so DULA v dávke 1,5 mg týždenne [35].

Rozdiel priemerov v zmenách lipidového spektra, ktoré sú vyjadrené metódou najmenších štvorcov v jednotlivých porovnaníach ITC2 sumarizuje Tabuľka 20.

Tabuľka 20: Rozdiel priemerov parametrov lipidového spektra (mmol/l) – porovnanie TIRZ vs DULA 1,5 mg

Porovnanie	Priemerný rozdiel (95 % CI)
LDL	
TIRZ 5 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs DULA 1,5 mg	■
HDL	
TIRZ 5 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs DULA 1,5 mg	■

Zdroj: [35]

NMA1 - zmena v lipidovom spektre [36]:

- **zmena v LDL cholesterole**

TIRZ v silách 5/10/15 mg [redacted] vplyv na zmenu hladín LDL cholesterolu voči SEMA 1 mg a DULA 1,5 mg. Porovnanie voči SEMA a DULA v ostatných dávkach NMA1 nereportuje. Porovnanie TIRZ voči SEMA a DULA pre uvedený ukazovateľ sumarizuje Obrázok 20.

Obrázok 20: Výsledky v zmene hladiny LDL cholesterolu (mmol/l) reportované ako zmena mediánov (95 % CrI) z NMA1, model náhodných efektov



QW = raz za týždeň

TZP = tirzepatid

Zdroj: [36]

- **zmena v HDL cholesterole**

TIRZ v sile 5 mg [redacted] vplyv na zmenu hladín HDL cholesterolu voči SEMA 1 mg a DULA 1,5 mg.

TIRZ v sile 10 mg [redacted] vplyv na zmenu hladín HDL cholesterolu voči SEMA 1 mg (ekvipotentná dávka) a [redacted] vplyv na zmenu hladín HDL cholesterolu voči DULA 1,5 mg.

TIRZ v sile 15 mg [redacted] vplyv na zmenu hladín HDL cholesterolu voči SEMA 1 mg a [redacted] vplyv na zmenu hladín HDL cholesterolu voči DULA 1,5 mg. Porovnanie voči SEMA a DULA v ostatných dávkach NMA1 nereportuje. Porovnanie TIRZ voči SEMA a DULA pre uvedený ukazovateľ sumarizuje Obrázok 21.

Obrázok 21: Výsledky v zmene hladiny HDL cholesterolu (mmol/l) reportované ako rozdiel mediánov (95 % CrI) z NMA1, model náhodných efektov



Zelená vyznačuje porovnanie, ktoré je signifikantne v prospech TIRZ

QW = raz za týždeň

TZP = tirzepatid

Zdroj: [36]

NMA2 - zmena v lipidovom spektre [50]

- **zmena v LDL cholesterolu**

TIRZ v silách 5/10/15 mg [redacted] vplyv na zmenu hladín LDL cholesterolu voči DULA 1,5 mg (Obrázok 22).

Obrázok 22: Výsledky v zmene hladiny LDL cholesterolu (mmol/l) reportované ako rozdiel mediánov (95 % CrI) z NMA2, model fixných efektov



Zelená vyznačuje porovnanie, ktoré je signifikantne v prospech TIRZ

TZP = tirzepatid

Zdroj: [50]

- **zmena v HDL cholesterolu**

TIRZ v silách 5/10/15 mg [redacted] vplyv na zmenu hladín HDL cholesterolu voči DULA 1,5 mg (Obrázok 23).

Obrázok 23: Výsledky v zmene hladiny HDL cholesterolu (mmol/l) reportované ako rozdiel mediánov (95 % CrI) z NMA2, model fixných efektov



Zelená vyznačuje porovnanie, ktoré je signifikantne v prospech TIRZ

TZP = tirzepatid

Zdroj: [50]

Zmena tlaku krvi

SURPASS-2 sledovala ukazovateľ týkajúci sa TK v rámci monitorovania bezpečnosti.

- **systolický tlak krvi (STK)**

Priemernú zmenu v hodnotách STK vyjadrenú metódou najmenších štvorcov v štúdiu SURPASS-2 aj s východiskovými hodnotami a porovnaním voči SEMA sumarizuje Tabuľka 21.

Zníženie hodnôt STK oproti východiskovej hodnote bolo štatisticky nesignifikantné v ramene TIRZ 5 mg týždenne v porovnaní so SEMA v dávke 1 mg týždenne.

Zníženie hodnôt STK oproti východiskovej hodnote bolo štatisticky signifikantné v ramenách TIRZ 10/15 mg týždenne v porovnaní so SEMA v dávke 1 mg týždenne.

Tabuľka 21: Výsledky pre ukazovateľ zmena v hodnote STK – porovnanie s východiskovou hodnotou pomocou MMRM

Rameno		TIRZ 5 mg	TIRZ 10 mg	TIRZ 15 mg	SEMA 1 mg
mITT populácia (n)		449	444	447	
STK (mmHg)	Východisková hodnota – priemer	130,53	131,47	130,45	129,96
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-4,80	-5,30	-6,50	-3,6
	Rozdiel oproti SEMA (95 % CI)	-1,20 (-2,81; 0,41)	-1,70 (-3,31, -0,09)	-2,90 (-4,51; -1,29)	-

Zdroj: [54]

- **diastolický tlak krvi (DTK)**

Priemernú zmenu v hodnotách DTK vyjadrenú metódou najmenších štvorcov v štúdiu SURPASS-2 aj s východiskovými hodnotami a porovnaním voči SEMA sumarizuje Tabuľka 22.

Zníženie hodnôt DTK oproti východiskovej hodnote bolo štatisticky nesignifikantné v ramene TIRZ 5 mg týždenne v porovnaní so SEMA v dávke 1 mg týždenne.

Zníženie hodnôt DTK oproti východiskovej hodnote bolo štatisticky signifikantné v ramenách TIRZ 10/15 mg týždenne v porovnaní so SEMA v dávke 1 mg týždenne.

Tabuľka 22: Výsledky pre ukazovateľ zmena v hodnote DTK – porovnanie s východiskovou hodnotou pomocou MMRM

Rameno		TIRZ 5 mg	TIRZ 10 mg	TIRZ 15 mg	SEMA 1 mg
mITT populácia (n)		449	444	447	
DTK (mmHg)	Východisková hodnota – priemer	78,61	80,03	78,97	79,33
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-1,90	-2,50	2,90	-1,0
	Rozdiel oproti SEMA (95 % CI)	-0,90 (-1,94; 0,14)	-1,50 (-2,55; -0,45)	-1,90 (-2,94; -0,86)	-

Zdroj: [54]

ITC1

TIRZ v silách 5/10/15 mg [REDACTED] STK a DTK voči SEMA 0,5 mg. Porovnanie TIRZ voči SEMA pre uvedený ukazovateľ sumarizuje Tabuľka 23.

Tabuľka 23: Rozdiel priemerov hodnôt STK a DTK (mmHg) – porovnanie TIRZ vs SEMA 0,5 mg

Porovnanie	Rozdiel priemerov (95 % CI)
STK	
TIRZ 5 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs SEMA 0,5 mg	■
DTK	
TIRZ 5 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs SEMA 0,5 mg	■

Zdroj: [34]

ITC2

TIRZ v silách 5/10/15 mg [redacted] STK a DTK voči DULA 1,5 mg. Porovnanie TIRZ voči SEMA pre uvedený ukazovateľ sumarizuje Tabuľka 24.

Tabuľka 24: Rozdiel priemerov hodnôt STK a DTK (mmHg) – porovnanie TIRZ vs DULA 1,5 mg

Porovnanie	Priemerný rozdiel (95 % CI)
STK	
TIRZ 5 mg vs DULA 1,5 mg	[redacted]
TIRZ 10 mg vs DULA 1,5 mg	[redacted]
TIRZ 15 mg vs DULA 1,5 mg	[redacted]
DTK	
TIRZ 5 mg vs DULA 1,5 mg	[redacted]
TIRZ 10 mg vs DULA 1,5 mg	[redacted]
TIRZ 15 mg vs DULA 1,5 mg	[redacted]

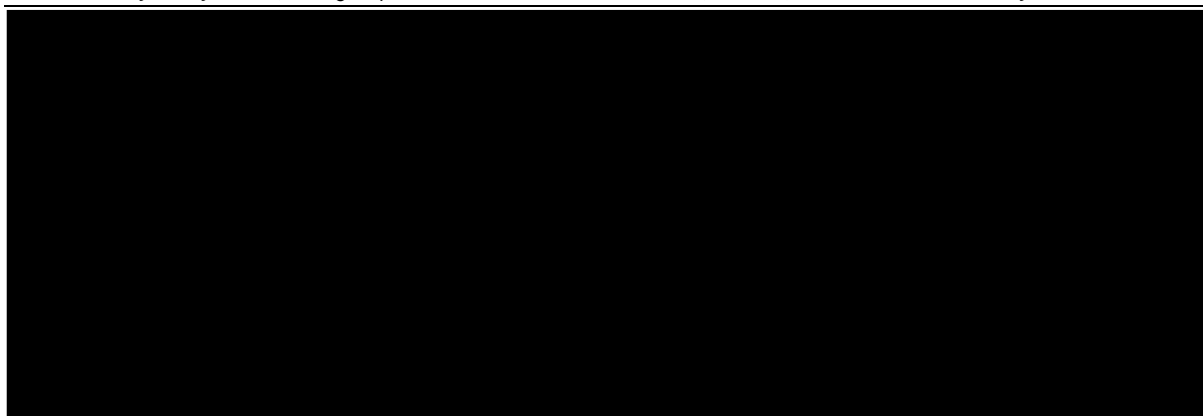
Zdroj: [35]

NMA1

- systolický tlak krvi (STK)**

TIRZ v silách 5/10/15 mg [redacted] vplyv na znižovanie STK voči SEMA a DULA v ekvipotentných dávkach. Porovnanie voči SEMA 2 mg týždenne NMA1 nevykonala. Porovnanie TIRZ voči SEMA a DULA pre uvedený ukazovateľ sumarizuje Obrázok 24.

Obrázok 24: Výsledky v STK (mmHg) reportované ako rozdiel mediánov (95 % CrI) z NMA1, model náhodných efektov



Zelená vyznačuje porovnanie, ktoré je signifikantne v prospech TIRZ

TZP = tirzepatid

Zdroj: [36]

- diastolický tlak krvi (DTK)**

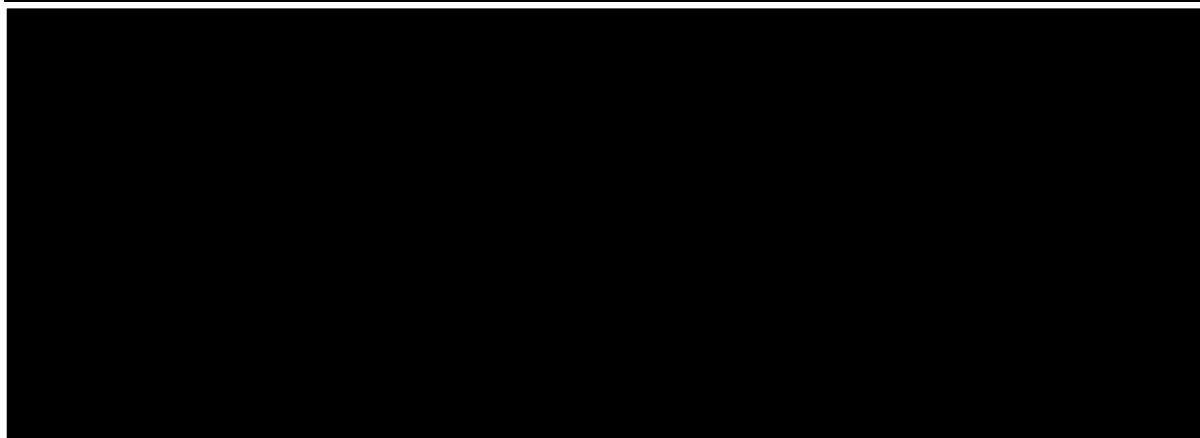
TIRZ v sile 5 mg [redacted] na znižovanie DTK voči žiadnemu z komparátorov.

TIRZ v sile 10 mg [redacted] na znižovanie DTK voči SEMA a DULA v ekvipotentných dávkach.

TIRZ v sile 15 mg [redacted] na znižovanie DTK voči DULA v ekvipotentnej dávke, porovnanie voči SEMA v ekvipotentnej dávke NMA1 nevykonala.

Porovnanie TIRZ voči SEMA a DULA pre uvedený ukazovateľ sumarizuje Obrázok 25.

Obrázok 25: Výsledky v DTK (mmHg) reportované ako rozdiel mediánov (95 % CrI) z NMA1, model náhodných efektov



Zelená vyznačuje porovnanie, ktoré je signifikantne v prospech TIRZ

TZP = tirzepatid

Zdroj: [36]

NMA2 nereportuje porovnanie voči relevantným komparátorom pre ukazovateľ týkajúci sa TK.

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Štatistická analýza týkajúca sa kvality života v štúdiu SURPASS-2 bola vykonaná na populácii mITT. Z tejto populácie boli vylúčení pacienti, ktorí predčasne prerušili liečbu a pacienti, ktorým bola podaná záchranná antihyperglykemická liečba [56]. V štúdiu SURPASS-2 bola hodnotená kvalita života prostredníctvom niekoľkých dotazníkov, pričom každý dotazník hodnotil východiskovú kvalitu života a kvalitu života v 40. týždni. Následne bola porovnávaná zmena v kvalite života TIRZ 5/10/15 mg voči SEMA 1mg. Zmena je vyjadrená metódou najmenších štvorcov LSM (z angl. least squares mean).

Podobná zmena v kvalite života v 40 týždni zistená dotazníkmi DTSQ a EQ-5D vo všetkých ramenách. Zmena kvality života v ramene TIRZ 15 mg nebola štatisticky signifikantná v porovnaní s komparačným ramenom SEMA v zmienených dotazníkoch DTSQ a EQ-5D. V prípade EQ-5D-5L skóre sa za klinicky významný uvádza rozdiel 0,03 – 0,05 [57]. Pre DTSQ dotazník hodnota minimálne klinicky relevantnej zmeny v diagnóze DM2T nebola stanovená [58]. Podrobné výsledky pre oba dotazníky sumarizuje Tabuľka 25.

Tabuľka 25: Kvalita života v štúdiu SURPASS-2

	TIRZ 5 mg	TIRZ 10 mg	TIRZ 15 mg	SEMA 1 mg
DTSQs/ DTSQc - celkové				
n	419	399	398	411
Východisková hodnota DTSQs	27,2	27,8	27,9	27,6
DTSQc v 40. týždni	15,7	15,6	16,1	15,8
Zmena voči SEMA 95 % CI) v 40. týždni	-0,10 (-0,62 – 0,41)	-0,25 (-0,78 – 0,3)	0,26 (-0,3 – 0,79)	-
DTSQs/ DTSQc - hyperglykémia				
n	418	399	398	411
Východisková hodnota DTSQs	3,9	3,9	3,8	3,6
DTSQc v 40. týždni	-1,3	-1,4	-1,5	-1,1
Zmena voči SEMA 95 % CI) v 40. týždni	-0,24 (-0,50 – 0,03)	-0,27 (0,54 – 0,00)	-0,39 (-0,66 – (-0,12))**	-
DTSQs/ DTSQc - hypoglykémia				
n	416	398	398	412
Východisková hodnota DTSQs	1,2	1,1	1,2	1,1
DTSQc v 40. týždni	-0,7	-0,7	-0,8	-0,7

	TIRZ 5 mg	TIRZ 10 mg	TIRZ 15 mg	SEMA 1 mg
Zmena voči SEMA 95 % CI) v 40. týždni	-0,06 (-0,33 – 0,22)	-0,02 (-0,29 – 0,26)	-0,13 (0,40 – 015)	-
EQ-5D-5L				
n	415	401	395	413
Východisková hodnota	0,82	0,82	0,82	0,82
Zmena v 40. týždni voči východiskovej hodnote *	0,04 #	0,04 #	0,04 #	0,04 #
Zmena voči SEMA 95 % CI) v 40. týždni	0,00 (-0,02 – 0,02)	0,01 (-0,01 – 0,03)	0,00 (-0,02 – 0,02)	-
EQ-VAS				
n	418	402	395	414
Východisková hodnota	74,3	75,3	75,8	74,6
Zmena v 40. týždni voči východiskovej hodnote *	8,3 #	8,8 #	8,7 #	7,8 #
Zmena voči SEMA 95 % CI) v 40. týždni	0,5 (-1,2 – 2,2)	1,1 (-0,7 – 2,8)	1,0 (-0,8 – 2,7)	-

*využíva LOCF (posledné prenesené pozorovanie z angl. last observation carried forward) analýzu, kedy sa chýbajúce follow-up dáta nahradia dátami zistenými pri poslednom meraní (návšteve).

p < 0,05 oproti východiskovej hodnote

** p < 0,05 vs SEMA

Zdroj: [56, 22]

4.4 Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť TIRZ bola hodnotená na základe:

- Klinickej štúdie SURPASS-2, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Bezpečnosť v štúdiu SURPASS-2 sa hodnotila v populácii mITT, ktorá je definovaná ako populácia pozostávajúca zo všetkých randomizovaných pacientov, ktorí boli vystavení minimálne jednej dávke študovaného liečiva [53].
- Nepriameho porovnania – ITC1, ktoré je bližšie opísané v podkapitole 4.2.

Hodnotené ukazovatele [54]

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE):

- AE stupňa 3, 4, 5
- AE stupňa 1 a 2
- AE súvisiace s liečbou (TRAE z angl. treatment-related adverse events)
- AE vznikajúce pri liečbe (TEAE z angl. treatment-emergent adverse events)
- AE špeciálneho záujmu
- Závažné AE (SAE z angl. serious AE)

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

TEAE bola definovaná ako AE, ktorá sa objaví počas definovaného obdobia liečby, pričom pred liečbou sa nevyskytovala, alebo sa zhoršuje v porovnaní so stavom pred zahájením liečby. Vyjadruje sa ako percentuálny podiel pacientov s AE. Udalosť nemusí mať príčinnú súvislosť s liečbou.

Medzi AE špeciálneho záujmu patria:

- **Miera hypoglykémie alebo ťažkej hypoglykémie** – Hypoglykémia bola definovaná ako hladina glukózy v krvi < 54mg/dl resp. < 3,0 mmol/l. Ťažká hypoglykémia bola definovaná ako epizóda hypoglykémie spojená s kognitívnym znefunkčnením vyžadujúca pomoc inej osoby, ktorá pacientovi aktívne podala sacharidy, glukagón alebo vykonala iné resuscitačné úkony. Táto epizóda môže byť spojená s neuroglykopéniou (nedostatkou glukózy v nervovom systéme) a následným vznikom záchvatu alebo kómy.
- **Pankreatitída** – Je definovaná ako AE vo všetkých štúdiách s TIR. Akútna pankreatitída je akútny zápalový proces pankreasu, ktorý môže postihovať aj peripankreatické tkanivá a/alebo vzdialené orgány.
- **Zvýšená hladina kalcitonínu.**
- **Hypersenzitívna a alergická reakcia.**
- **Reakcia v mieste vpichu.**
- **Zmena systolického a diastolického tlaku krvi medzi východiskovou hodnotou a hodnotou v 40. týždni.**

SAE je podľa protokolu štúdie SURPASS-2 akákoľvek AE, ktorá:

- má za následok smrť
- má za následok hospitalizáciu alebo jej predĺženie
- je život ohrozujúca
- má za následok trvalé alebo významné zdravotné postihnutie alebo práceneschopnosť
- prejavuje sa vrodenu úchylkou alebo znetvorením
- nemusí bezprostredne ohrozovať život alebo mať za následok smrť alebo hospitalizáciu, ale môže ohroziť pacienta alebo vyžadovať zásah s cieľom predísť niektorým z uvedených bodov vyššie. Príkladom je napr. alergický bronchospazmus, vývoj drogovej závislosti...

4.5 Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C008)

TEAE

Percentuálny podiel pacientov, ktorí nahlásili akúkoľvek AE bol rovnaký vo všetkých 4 ramenách. Najčastejšími nahlásenými AE boli gastrointestinálne AE. Nauzea bola nahlásená v 17-22 % v ramenách TIRZ a v 18 % v ramene SEMA. Hnačka bola nahlásená v 13-16 % v ramenách TIRZ a v 12 % v SEMA ramene. Vracanie sa vyskytlo v 6-10 % v TIRZ ramenách a v 8 % v ramene SEMA. Prehľad konkrétnych AE s výskytom ≥ 5 % sumarizuje Tabuľka 26. Z pohľadu závažnosti bola väčšina prípadov nauzei, hnačky a vracania mierna až stredná (Obrázok 26), pričom väčšina z nich mala len prechodný charakter a vyskytovala sa hlavne počas postupnej titrácie dávky (Obrázok 27) [54].

Celkovo počas štúdie SURPASS-2 nastalo 13 úmrtí (po 4 úmrtia v každom ramene TIRZ a 1 v ramene SEMA). Podľa skúšajúceho, žiadne z úmrtí nemalo súvis s liečbou SEMA/TIRZ. Všetky úmrtia boli posudzované externou komisiou. Spolu 5 úmrtí bolo asociovaných s COVID-19 (z angl. Coronavirus disease), 1 úmrtie bolo pravdepodobne asociované s COVID-19 z KV príčiny, 4 úmrtia boli z KV príčin. V 2 úmrtiach komisia nevedela určiť presnú príčinu smrti [54]. Prehľad AE špeciálneho záujmu v štúdiu SURPASS-2 sumarizuje Tabuľka 27.

Tabuľka 26: Prehľad bezpečnosti v štúdií SURPASS-2

	TIRZ 5 mg (n=470)	TIRZ 10 mg (n=469)	TIRZ 15 mg (n=470)	SEMA 1 mg (n=469)
Účastníci s ≥ 1 AE n (%)	299 (63,6)	322 (68,7)	324 (68,9)	301 (64,2)
úmrtie	4 (0,9)	4 (0,9)	4 (0,9)	1 (0,2)
AE s výskytom ≥ 5 % n (%)				
Všetky gastrointestinálne AE	188 (40,0)	216 (46,1)	211 (44,9)	193 (41,2)
Nauzea	82 (17,4)	90 (19,2)	104 (22,1)	84 (17,9)
Hnačka	62 (13,2)	77 (16,4)	65 (13,8)	54 (11,5)
Vracanie	27 (5,7)	40 (8,5)	46 (9,8)	39 (8,3)
Dyspepsia	34 (7,2)	29 (6,2)	43 (9,1)	31 (6,6)
Znížená chuť do jedla	35 (7,4)	34 (7,2)	42 (8,9)	25 (5,3)
Zápcha	32 (6,8)	21 (4,5)	21 (4,5)	27 (5,8)
Bolesť brucha	14 (3,0)	21 (4,5)	24 (5,1)	24 (5,1)

Zdroj: [54]

Obrázok 26: Gastrointestinálne AE podľa závažnosti v štúdií SURPASS-2

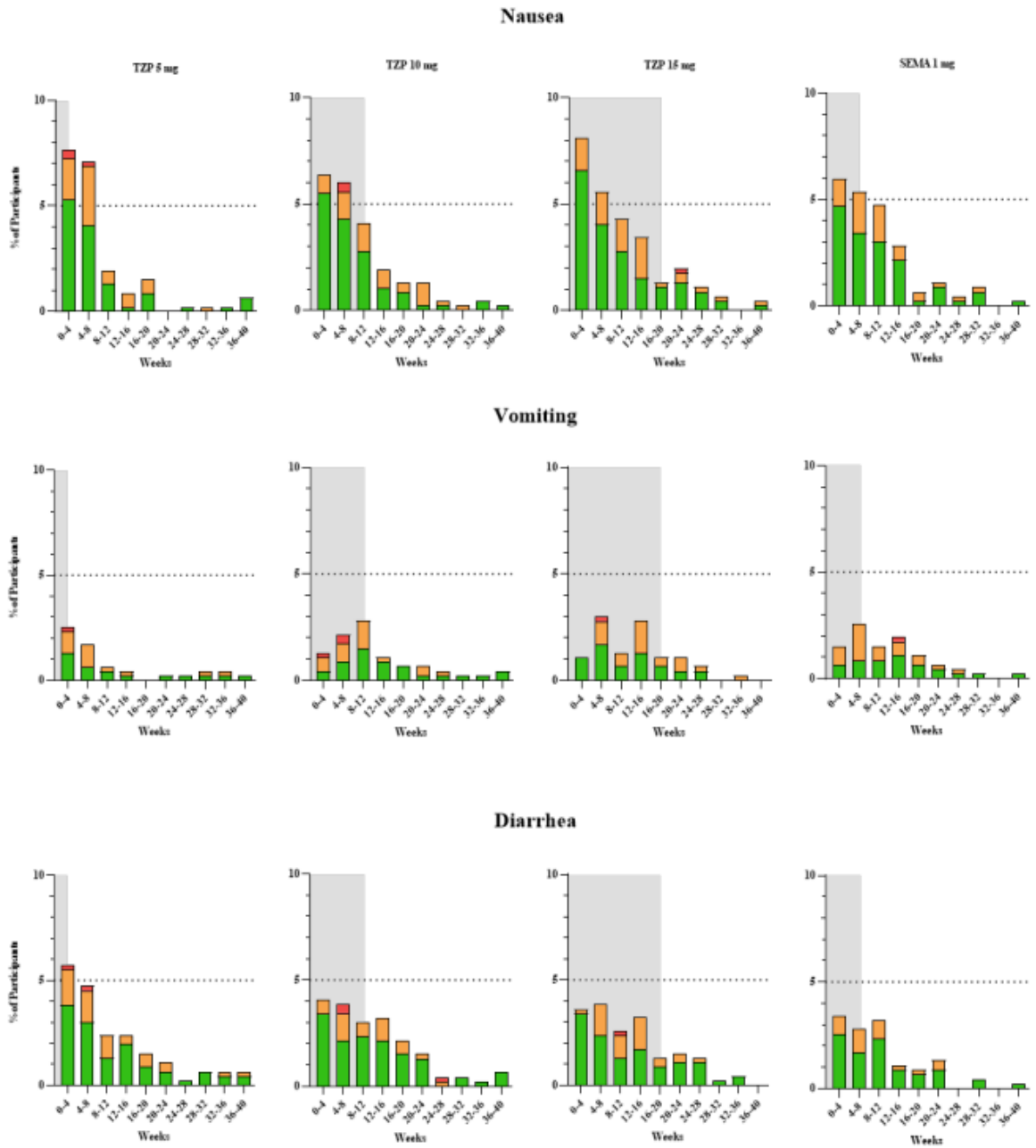
Adverse Event Maximum Severity	Tirzepatide 5 mg N=470	Tirzepatide 10 mg N=469	Tirzepatide 15 mg N=470	Semaglutide 1 mg N=469	Overall Population N=1878
Diarrhea					
Mild	18 (3.8)	16 (3.4)	16 (3.4)	12 (2.6)	62 (3.3)
Moderate	8 (1.7)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.9)	16 (0.9)
Severe	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
Nausea					
Mild	25 (5.3)	26 (5.5)	31 (6.6)	22 (4.7)	104 (5.5)
Moderate	9 (1.9)	4 (0.9)	7 (1.5)	6 (1.3)	26 (1.4)
Severe	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)
Vomiting					
Mild	6 (1.3)	2 (0.4)	5 (1.1)	3 (0.6)	16 (0.9)
Moderate	5 (1.1)	3 (0.6)	0	4 (0.9)	12 (0.6)
Severe	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.1)

Data are n (%), mITT population (safety analysis set). Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat

Zdroj: [55]

Obrázok 27: Indencia nauzei, vracania a hnačky počas štúdie SURPASS-2

■ Mild ■ Moderate ■ Severe



Zdroj: [55]

Tabuľka 27: Prehľad AE špeciálneho záujmu v štúdií SURPASS-2

AE špeciálneho záujmu	TIRZ 5 mg (n=470)	TIRZ 10 mg (n=469)	TIRZ 15 mg (n=470)	SEMA 1 mg (n=469)
Hypoglykémia < 54mg/dl n (%)	3 (0,6)	1 (0,2)	8 (1,7)	2 (0,4)
Ťažká hypoglykémia n (%)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,2)*	0 (0)
Zvýšená hladina kalcitonínu v krvi n (%)	1 (0,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	1 (0,2)
Reakcia v mieste vpichu n (%)	9 (1,9)	13 (2,8)	21 (4,5)	1 (0,2)
Hypersenzitívnosť n (%)	9 (1,9)	13 (2,8)	8 (1,7)	11 (2,3)
Zmena systolického tlaku krvi voči východiskovej hodnote (mmHg)	-4,8	-5,3#	-6,5#	-3,6
Zmena diastolického tlaku krvi voči východiskovej hodnote (mmHg)	-1,9	-2,5#	-2,9#	-1,0

* Zahŕňa AE, ktorú skúšajúci nepovažuje za závažnú, ale hlásenú ako SAE

štatisticky významné

Zdroj:[22]

SAE

Vyšší výskyt SEA bol v štúdií SURPASS-2 zaznamenaný u pacientov užívajúcich TIRZ v porovnaní so SEMA. Percentuálny podiel účastníkov s ≥ 1 SAE sumarizuje Tabuľka 28 Najčastejšie vyskytujúcim sa SAE bola vo všetkých ramenách pneumónia spojená s ochorením COVID-19. SAE zaznamenané v štúdií SURPASS-2 sumarizuje Obrázok 28.

Tabuľka 28: Výskyt SAE v jednotlivých ramenách štúdie SURPASS-2

	TIRZ 5 mg (n=470)	TIRZ 10 mg (n=469)	TIRZ 15 mg (n=470)	SEMA 1 mg (n=469)
Účastníci s ≥ 1 SAE n (%)	33 (7,0)	25 (5,3)	27 (5,7)	13 (2,8)

Zdroj: [54]

Obrázok 28: SEA v štúdií SURPASS-2

Preferred Term	Tirzepatide 5 mg N=470	Tirzepatide 10 mg N=469	Tirzepatide 15 mg N=470	Semaglutide 1 mg N=469	Overall Population N=1878
Serious AEs reported in ≥ 2 participants	13 (2.8)	11 (2.3)	15 (3.2)	7 (1.5)	46 (2.4)
COVID-19 pneumonia	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.9)	10 (0.5)
Cholecystitis acute	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	0	5 (0.3)
Acute myocardial infarction	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	4 (0.2)
Pneumonia	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
Abdominal pain upper	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)
Atrial fibrillation	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)
Bacteremia	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.1)
COVID-19	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.1)
Cardio-respiratory arrest	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)
Cerebrovascular accident	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.1)
Chest pain	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.1)
Hypoglycemia	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)
Nephrolithiasis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.1)
Pleural effusion	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)
Syncope	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.1)
Urinary tract infection	0	2 (0.4)	0	0	2 (0.1)

Data are n (%), mITT population (safety analysis set). Abbreviations: AE=adverse event; COVID-19=coronavirus 19; mITT=modified intent-to-treat

Zdroj: [55]

Predčasné ukončenie liečby z dôvodu AE

Najviac účastníkov štúdie SURPASS-2 predčasne ukončilo liečbu v ramene TIRZ 15 mg (62 účastníkov, čo predstavuje 13,2 %). Najmenšia miera predčasného ukončenia liečby bola v ramene TIRZ s najnižšou dávkou 5 mg (39 účastníkov, čo predstavuje 8,3 %). Najčastejším dôvodom na predčasné ukončenie liečby boli vo všetkých ramenách gastrointestinálne AE. Dôvody pre predčasné ukončenie liečby sumarizuje Obrázok 29.

Obrázok 29: Dôvody predčasného ukončenia liečby v štúdiu SURPASS-2

Parameter	Tirzepatide 5 mg N=471	Tirzepatide 10 mg N=469	Tirzepatide 15 mg N=470	Semaglutide 1 mg N=469
Permanent Discontinuation from Study Drug, n (%)	39 (8.3)	58 (12.4)	62 (13.2)	41 (8.7)
Adverse event	24 (5.1)	36 (7.7)	37 (7.9)	18 (3.8)
Death	4 (0.8)	4 (0.9)	3 (0.6)	1 (0.2)
Failure to meet randomization criteria	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Lost to follow-up	4 (0.8)	4 (0.9)	8 (1.7)	9 (1.9)
Physician decision	0	3 (0.6)	0	2 (0.4)
Protocol deviation	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Withdrawal by subject	6 (1.3)	7 (1.5)	7 (1.5)	7 (1.5)
Pregnancy	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Other	0	3 (0.6)	5 (1.1)	1 (0.2)

Data are n (%); all randomized population.

Zdroj: [55]

ITC1

Predpokladanú mieru výskytu AE TIRZ v dávkach 5/10/15 mg voči SEMA v dávke 0,5 mg vyjadrená prostredníctvom OR, RR a RD v ITC1 sumarizuje Tabuľka 29. Z pohľadu výskytu nevoľnosti, vracania a hnačky [redacted] v porovnaní s pacientami na liečbe SEMA v dávke 0,5 mg.

Tabuľka 29: Výsledky bezpečnosti z ITC1 - porovnanie TIRZ vs SEMA 0,5 mg

Porovnanie	OR (95 % CI)
Ukončenie liečby z dôvodu AE v 40 týždni	
TIRZ 5 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs SEMA 0,5 mg	■
Výskyt ≥ 1 AE	
TIRZ 5 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs SEMA 0,5 mg	■
Výskyt ≥ 1 SAE	
TIRZ 5 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs SEMA 0,5 mg	■
Výskyt ≥ 1 epizódy hypoglykémie* alebo ťažkej hypoglykémie	
TIRZ 5 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs SEMA 0,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs SEMA 0,5 mg	■

*štúdia SURPASS-2 definovala hypoglykémiu ako hladinu glukózy < 54 mg/dl, štúdia SUSTAIN 7 ako < 56 mg/dl

ITC2

Predpokladanú mieru výskytu AE TIRZ v dávkach 5/10/15 mg voči DULA v dávke 1,5 mg vyjadrená prostredníctvom OR, RR a RD v ITC2 sumarizuje Tabuľka 30. Z pohľadu výskytu nevoľnosti, vracania a hnačky [redacted] v porovnaní s pacientami na liečbe DULA v dávke 1,5 mg.

Tabuľka 30: Výsledky bezpečnosti z ITC2 - porovnanie TIRZ vs DULA 1,5 mg

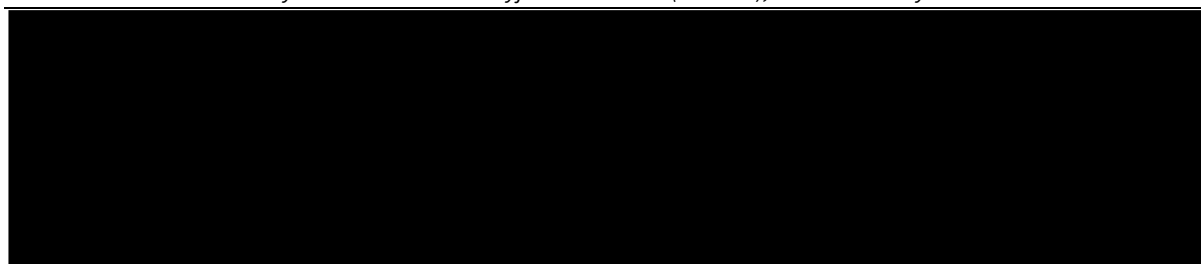
Porovnanie	OR (95 % CI)
Ukončenie liečby z dôvodu AE v 40. týždni	
TIRZ 5 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs DULA 1,5 mg	■
Výskyt ≥ 1 AE	
TIRZ 5 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs DULA 1,5 mg	■
Výskyt ≥ 1 SAE	
TIRZ 5 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs DULA 1,5 mg	■
Výskyt ≥ 1 epizódy hypoglykémie* alebo ťažkej hypoglykémie	
TIRZ 5 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 10 mg vs DULA 1,5 mg	■
TIRZ 15 mg vs DULA 1,5 mg	■

*štúdia SURPASS-2 definovala hypoglykémiu ako hladinu glukózy < 54 mg/dl, štúdia SUSTAIN 7 ako < 56 mg/dl

NMA1

Ukazovateľ bezpečnosti týkajúci sa výskytu hypoglykémii NMA1 nehodnotila. Z pohľadu výskytu nevoľnosti, vracania a hnačky [redacted] v porovnaní s pacientami na liečbe SEMA 0,5/1,0 mg a DULA 1,5 mg. Výsledky pre ukazovateľ ukončenie liečby z dôvodu AE uvádza Obrázok 30 [36]. Štatisticky signifikantne [redacted] miera ukončenia liečby z dôvodu AE sa vyskytovala u pacientov liečených vyššími dávkami TIRZ (10/15 mg) v porovnaní s DULA 1,5 mg. V ekvipotentnom porovnaní DULA 1,5 mg vs TIRZ 5 mg neboli výsledky [redacted].

Obrázok 30: Ukončenie liečby z dôvodu AE v NMA1 vyjadrené ako OR (95 % CrI), model náhodných efektov



Červená vyznačuje porovnanie, ktoré je signifikantne v neprospech TIRZ

QW = raz za týždeň

TZP = tirzepatid

Zdroj: [36]

NMA2

Ukazovateľ týkajúci sa výskytu hypoglykémie NMA2 dokázala vyhodnotiť, výsledky [redacted]. Z pohľadu výskytu nevoľnosti, vracania a hnačky [redacted] v porovnaní s pacientami na liečbe DULA 1,5 mg. Výsledky pre ukazovateľ ukončenie liečby z dôvodu AE uvádza Obrázok 31 [50].



TZP = tirzepatid

Zdroj: [50]

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

Liek Mounjaro si podáva pacient resp. opatrovateľ pacienta v domácom prostredí subkutánnou injekciou do brucha, stehna alebo ramena. Liek sa má pred aplikáciou vizuálne skontrolovať, ak obsahuje častice alebo nastala zmena farby lieku, nemá sa podať. Liek sa má uchovávať v chladničke, pričom nesmie zmraznúť. Liek sa nemá podať, ak zmrazil. Vizuálna kontrola môže byť problematická pre pacientov so zhoršeným zrakom vplyvom diabetickej retinopatie, kedy pacient nemusí byť schopný dôkladne skontrolovať stav pera. Návod na použitie lieku Mounjaro uvádza, že ak má pacient problémy so zrakom, nemá používať pero bez pomoci inej zaškolenej osoby.

Pri podávaní lieku Mounjaro sa môžu obzvlášť v úvode liečby objaviť gastrointestinálne poruchy, ktoré môžu viesť k dehydratácii a následnému zhoršeniu funkcie obličiek. Rizikovní pacienti majú byť na riziko dehydratácie upozornení a majú prijať preventívne opatrenia.

4.6 Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia SURPASS-2

Randomizovanú kontrolovanú štúdiu SURPASS-2 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu TIRZ voči SEMA. EAG považovala štúdiu SURPASS-2 za najrelevantnejšiu spomedzi všetkých SURPASS štúdií [63, str. 522]. NIHO identifikovalo viacero rizík ohrozujúcich internú validitu štúdie SURPASS-2:

- Riziko bias vyvstáva z nezaslepenosti štúdie, čo môže mať vplyv na výsledky subjektívnych sekundárnych ukazovateľov reportovaných pacientom ako je kvalita života.
- Účinnosť TIRZ v troch cieľových silách (5/10/15 mg týždenne) bola v štúdii SURPASS-2 porovnávaná voči SEMA v cieľovej dávke 1 mg týždenne (Obrázok 6). Ekvipotentným porovnaním je v tomto prípade len porovnanie TIRZ 10 mg vs SEMA 1 mg. Porovnanie TIRZ v silách 5/15 mg voči SEMA v ekvipotentných dávkach nebolo vykonané. Porovnanie TIRZ 15 mg vs SEMA 2 mg nepovažujeme za potrebné, nakoľko liek Ozempic (SEMA) nie je v sile 2 mg kategorizovaný. ZKL 06/2024 uvádza, že hrazené je maximálne jedno balenie lieku Ozempic na jeden mesiac liečby, predpis vyššieho počtu balení lieku Ozempic mesačne s cieľom dosiahnuť cieľovú dávku 2 mg nie je možný [59].
- Klinická štúdia SURPASS-2 nemala medzi zahrnutými ukazovateľmi mortalitu a KV/renálne komplikácie DM2T. Podľa EAG štúdia SURPASS-2 nepreukázala prínos TIRZ v mikro- a makrovaskulárnych komplikáciách DM2T [63, str. 515].

ITC1 a ITC2:

DR s cieľom identifikovať relevantné štúdie vykonala systematický prehľad literatúry v súlade s metodikou podľa Cochrane Collaboration [60], PRISMA (z angl. Preferred Reporting Items in Systematic Review and Meta-Analysis) [61] a CRD (z angl. Centre for Reviews and Dissemination) [62]. Nie sú indície, ktoré by nasvedčovali nedostatky na úrovni prehľadu literatúry. Do ITC1 a 2 boli zahrnuté 2 klinické štúdie SURPASS-2 a SUSTAIN 7 prostredníctvom ukotveného porovnania. Obe zahrnuté štúdie považujeme za dostatočne homogénne z pohľadu východiskových charakteristík pacientov. DR obe štúdie ohodnotil pomocou nástroja CRD na hodnotenie rizika bias, pričom ako jediný zdroj možného bias identifikoval počet predčasných ukončení liečby v štúdii SUSTAIN v ramenách SEMA 0,5 mg a 1 mg v porovnaní s ramenami DULA 0,75 mg a 1,5 mg. Nejasné je aj, či bola v štúdii SUSTAIN 7 vykonaná analýza voči ITT populácii, nakoľko štúdia SUSTAIN 7 uvedené nereportuje.

Použitie modelu fixných efektov považujeme za adekvátne. Vo východiskových charakteristikách pacientov sme identifikovali len mierne odlišnosti týkajúce sa východiskovej hodnoty HbA1c, hmotnosti, trvania DM2T a rasového zloženia populácie (popísane v časti Populácia 4.2.3). ITC1 a ITC2 ako potenciálne premenné modifikujúce účinnok liečby identifikovali východiskovú hodnotu HbA1c, hmotnosť a background antidiabetickú liečbu. Inklúznym kritériom v oboch štádiách bolo užívanie METF v monoterapii DM2T, preto nepredpokladáme vplyv východiskovej antidiabetickej liečby na výsledky ITC1 a ITC2. ITC1 a ITC2 uvádza, že rizikom bias v prospech SEMA 0,5/DULA 1,5 mg sú z dôvodu rozdielnosti medzi ramenami SEMA 1 mg v štúdiách SURPASS-2 a SUSTAIN 7 ohrozené 3 binomické ukazovatele bezpečnosti:

- podiel pacientov ukončujúcich liečbu z dôvodu AE,
- podiel pacientov $s \geq 1$ SAE,
- podiel pacientov s výskytom hypoglykémie alebo závažnej hypoglykémie.

Uvedené ukazovatele by preto mali byť interpretované s opatrnosťou.

Obe štúdie analyzovali primárny ukazovateľ v rovnakom časovom bode – v 40. týždni. Neidentifikovali sme indície, ktoré by naznačovali selektívne reportovanie výsledkov týchto štúdií. Obe štúdie reportovali výsledky kontinuálnych ukazovateľov ako priemernú zmenu voči východiskovej hodnote vyjadrenú metódou najmenších štvorcov a výsledky binomických ukazovateľov ako mieru výskytu udalostí. Rovnaký spôsob reportovania zahrnutých štúdií podporuje validitu ITC1.

V prípade ITC1 za problematické hodnotíme porovnanie TIRZ len voči najnižšej udržiavacej dávke SEMA 0,5 mg, ktorá je ekvipotentná s dávkou TIRZ 5 mg. Porovnanie TIRZ 10/15 mg voči ekvipotentným dávkam SEMA ITC1 nevykonala. ITC2 vykonala porovnanie TIRZ tiež len voči DULA v dávke 1,5 mg, čo však nehodnotíme ako problematické, nakoľko DULA vo vyšších silách nie je kategorizovaný [59].

Sponzorom je Eli Lilly and Company, čo predstavuje konflikt záujmov. Zhodnotenie validity pre obe ITC uvádza Tabuľka 45, ktorá je obsahom prílohy hodnotenia.

NMA1

DR s cieľom identifikovať relevantné štúdie vykonal systematický prehľad literatúry v súlade s metodikou podľa Cochrane Collaboration [60], PRISMA [61] a CRD [62]. Nie sú indície, ktoré by nasvedčovali nedostatky na úrovni prehľadu literatúry. Štúdie zahrnuté do NMA1 boli z pohľadu rizika bias hodnotené pomocou nástrojov Cochrane a CRD. Všetky zahrnuté štúdie, ktoré boli z pohľadu použitých komparátorov relevantné pre toto hodnotenie, vykazovali nízke riziko bias z pohľadu randomizácie, zaslepenia, ukončenia liečby a reportovania výsledkov. Výnimkou bola len štúdia SUSTAIN 7, ktorá vykazovala vysoké riziko bias v súvislosti s ukončením liečby. Autori NMA1 uvádzajú ako potenciálny modifikátor background liečbu. V NMA1 bola vykonaná meta-regresia s cieľom upraviť heterogenitu zahrnutých štúdií. Výsledky pre všetky ukazovatele NMA1 boli zisťované modelom náhodných aj fixných efektov, reportované však boli len výsledky modelu, ktoré NMA1 označila štatisticky vhodnejšie pre daný ukazovateľ. Model náhodných efektov bol zvolený pre všetky ukazovatele okrem ukazovateľa týkajúceho sa podielu pacientov dosahujúcich definovanú stratu hmotnosti, kde bol zvolený model fixných efektov. NMA1 reportuje samostatnú sieť pre každý ukazovateľ, nereportuje výsledky jednotlivých zahrnutých štúdií. NMA1 nevytvára hierarchiu intervencií z pohľadu účinnosti na základe výsledkov. DR vykonal aj analýzu senzitivity skúmajúcu vplyv niektorých charakteristík populácie, časového okna analýzy dát a zahrnutia štúdií 2. fázy na výsledky NMA1. Analýza senzitivity bola vykonaná len pre niektoré ukazovatele (zmena HbA1c, hmotnosti a BMI). Ukazovateľ bezpečnosti týkajúci sa výskytu hypoglykémii NMA1 nebola schopná zanalyzovať napriek existencii spojenej siete, z dôvodu vysokej heterogenity tohto ukazovateľa v zapojených štúdiách. Interpretácia sa zdá vyvážená a jasná. Sponzorom je Eli Lilly and Company, čo predstavuje konflikt záujmov. Zhodnotenie validity pre obe ITC uvádza Tabuľka 46, ktorá je obsahom prílohy hodnotenia.

NMA2

DR s cieľom identifikovať relevantné štúdie vykonal systematický prehľad literatúry v súlade s metodikou podľa Cochrane Collaboration [60], PRISMA [61] a CRD [62]. Nie sú indície, ktoré by nasvedčovali nedostatky na úrovni prehľadu literatúry. Štúdie zahrnuté do NMA2 boli z pohľadu rizika bias hodnotené pomocou nástrojov Cochrane a CRD. Všetky zahrnuté štúdie vykazovali nízke riziko bias z pohľadu randomizácie, zaslepenia, ukončenia liečby a reportovania výsledkov. Výsledky pre všetky ukazovatele NMA2 boli zisťované modelom náhodných aj fixných efektov, reportované však boli len výsledky modelu, ktoré NMA2 označila štatisticky vhodnejšie pre daný ukazovateľ. Vzhľadom na homogenitu zahrnutých štúdií, NMA2 reportuje výsledky získané modelom fixných efektov. NMA2 opisuje minimálny vplyv modifikátorov na výsledky. Z dôvodu nedostupnosti dát NMA2 nedokázala

vykonať analýzu niektorých ukazovateľov. NMA2 reportuje samostatnú sieť pre každý ukazovateľ, nereportuje výsledky jednotlivých zahrnutých štúdií. NMA2 nevytvára hierarchiu intervencií z pohľadu účinnosti na základe výsledkov. DR vykonal aj analýzu senzitivity skúmajúcu vplyv niektorých charakteristík populácie a časového okna analýzy dát na výsledky NMA2. Analýza senzitivity bola vykonaná len pre niektoré ukazovatele (zmena HbA1c a hmotnosti). Interpretácia sa zdá vyvážená a jasná. Sponzorom je Eli Lilly and Company, čo predstavuje konflikt záujmov. Zhodnotenie validity pre obe ITC uvádza Tabuľka 47, ktorá je obsahom prílohy hodnotenia.

Externá validita

Klinická štúdia SURPASS-2

Klinickú štúdiu SURPASS-2 považujeme z pohľadu externej validity za dostatočnú, hoci sme identifikovali viacero aspektov, ktoré obmedzujú prenositeľnosť jej výsledkov na klinickú prax na Slovensku. Boli identifikované nasledujúce zdroje neistoty v externej validite štúdie SURPASS-2:

- Populácia v štúdiu SURPASS-2 nezodpovedá populácii, ktorej by podľa požadovaného IO mal byť TIRZ na Slovensku podávaný:
 - Podľa požadovaného IO by mal byť TIRZ podávaný v 2- a 3-kombinačnej liečbe s inými PAD alebo v kombinácii s inzulínom (bez ohľadu na iné PAD v terapii pacienta). V štúdiu SURPASS-2 bol TIRZ podávaný účastníkom štúdie len v kombinácii s METF (2-kombinačná liečba) v dávke min. 1 500mg/deň. Vzhľadom na pozíciu METF ako liečiva podávaného v 1. línii bol TIRZ podávaný pacientom v štúdiu SURPASS-2 prevažne ako 2. líniové liečivo. Prínos TIRZ v ďalších líniiach liečby resp. v kombinácii s inými PAD/inzulínom, nebol v štúdiu SURPASS-2 preukázaný. V klinickej praxi na Slovensku predpokladáme, že TIRZ by bol podľa požadovaného IO, podávaný aj v neskorších líniiach liečby pacientom s horším klinickým obrazom aj v kombinácii s inými PAD/inzulínom. Klinickí experti pre NICE sa vyjadrili, že v klinickej praxi bude injekčná lieková forma podávaná a preferovaná skôr u pacientov s niekoľko ročným ochorením DM2T, ktorí pravdepodobne už majú nasadenú kombinovanú antidiabetickú liečbu pozostávajúcu z viacerých perorálnych liečiv [FA, str.7]. NICE-EAG sa na základe porovnania výsledkov v dosahovaní cieľových hodnôt HbA1c medzi štúdiami SURPASS vyjadrila, že východisková terapia, resp. súbežné užívanie s inými PAD, má pravdepodobne vplyv na účinnosť TIRZ, avšak nie je jasné akým spôsobom (či v prospech TIRZ alebo neprospech TIRZ) [63, str. 528, 548]
 - Požadované IO nešpecifikuje populáciu z pohľadu BMI, v štúdiu SURPASS-2 bol prínos preukázaný len v populácii s BMI ≥ 25 kg/m².
- Nesúlady medzi podávanou dávkou TIRZ v štúdiu SURPASS-2 v porovnaní s predpokladaným dávkovaním v klinickej praxi podľa SPC lieku Mounjaro [12].
 - Podľa SPC lieku Mounjaro sa má dávka postupne titrovať s cieľom dosiahnuť optimálnu kontrolu glykémie po 2,5 mg po minimálne 4 týždňoch užívania aktuálnej dávky. SPC síce uvádza odporúčané udržiavacie dávky 5mg, 10 mg a 15 mg, ale v klinickej praxi je možné, že pacient bude užívať inú dávku – 7,5 mg alebo 12,5 mg. V prípade TIRZ existuje vzťah medzi dávkou liečiva a kontrolou glykémie/hmotnosti. EAG skupina pre NICE na základe uvedeného predpokladá, že účinnosť TIRZ v dávke 5 mg je pravdepodobne podhodnotená a účinnosť TIRZ v dávke 15 mg je pravdepodobne nadhodnotená v porovnaní predpokladanou účinnosťou v klinickej praxi [63, str. 496].

ITC1 a ITC2

Obe ITC prezentujú výsledky o účinnosti a bezpečnosti TIRZ voči SEMA 0,5 mg/DULA 1,5 mg v duálnej terapii DM2T v kombinácii s METF, čo nie je v súlade s požadovaným IO podľa DR. Časť IO podľa DR týkajúca sa duálnej terapie nešpecifikuje súbežne podávané neinzulínové antidiabetikum. Obe ITC zahŕňali štúdie SURPASS-2 a SUSTAIN 7, v ktorých boli pacienti liečení antihyperglykemickou liečbou pozostávajúcou výhradne METF. Charakteristika pacientov týkajúca sa súbežnej antihyperglykemickú liečby tak nezodpovedá populácii, ktorá je predmetom hodnotenia na základe požadovanej časti IO týkajúcej sa duálnej terapie. Napriek uvedenému považujeme populáciu za relevantnú pre hodnotenie, nakoľko METF považujeme z dôvodu liečiva prvej voľby za najrozšírejšie orálne antidiabetikum. Ako problematický hodnotíme nesúlady v spôsobe podávania TIRZ v oboch ITC (podávanie v hladinách) v porovnaní s klinickou praxou (postupná titrácia dávky). Uvedený problém je už diskutovaný vyššie vo validite klinickej štúdie SURPASS-2. Obe ITC sa nezaoberali kvalitou života.

NMA1

DR vo FER lieku Mounjaro uvádza, že NMA1 reportuje klinický dôkaz o účinnosti TIRZ v trojkombinačnej liečbe bez inzulínu (TIRZ + 2 PAD). Do NMA1 však boli zahrnuté aj štúdie, ktoré sledovali GLP1-RA v dvojkombinačnej liečbe pozostávajúcej z GLP1-RA a 1 PAD (v 90 % prípadoch METF). NMA1 v sumári východiskovej terapie v štúdiách zahrnutých do hlavnej analýzy uvádza, že 25/53 štúdií malo ako definovanú východiskovú liečbu monoterapiu METF. Výsledky NMA1 tak nie sú prenositeľné na subpopuláciu pacientov len na 3-kombinačnej liečbe, ale prezentuje účinnosť a bezpečnosť TIRZ pre populáciu zmiešanú z pohľadu 2-/3- kombinácie antidiabetickej liečby (celý bod 1 požadovaného IO).

Zdrojom heterogenity v NMA1 bol čas analýzy ukazovateľov zo zahrnutých štúdií. Zo štúdií SURPASS-2,3,5 boli ukazovatele analyzované k 40. týždňu, v prípade štúdie SURPASS-4 k 42. týždňu. Čas analýzy dát ostatných štúdií bol rôzny (v rozpätí 22. – 30. týždňov).

Zdrojom heterogenity v NMA1 je aj zloženie background liečby, ktorá bola označená ako možný modifikátor účinku. Z dôvodu rozdielnej background liečby DR vykonal v rámci NMA1 analýzu senzitivity, ktorej výsledky boli konzistentné s výsledkami hlavnej NMA1 analýzy. EAG však upozornila, že NMA analýza senzitivity zahŕňala len malé množstvo štúdií, v ktorých mali pacienti 3-zložkovú vychádzajúcu liečbu [26, str. 11].

Ako problematický hodnotíme nesúlad v spôsobe podávania TIRZ v NMA1 (podávanie v hladinách) v porovnaní s klinickou praxou (postupná titrácia dávky). Uvedený problém je už diskutovaný vyššie vo validite klinickej štúdie SURPASS-2.

NMA2

NMA2 reportuje klinický dôkaz o účinnosti TIRZ v trojkombinačnej liečbe s inzulínom a PAD. NMA2 z dôvodu nedostupnosti dát porovnáva TIRZ len voči DULA v dávke 1,5 mg týždenne. Porovnanie TIRZ voči SEMA a DULA v ostatných dávkach nie je dostupné.

Zdrojom heterogenity v NMA2 bol čas analýzy ukazovateľov zo zahrnutých štúdií. V štúdií AWARD-9 boli ukazovatele analyzované v 28. týždni, v štúdií SURPASS-5 v 40. týždni.

Celkovo však hodnotíme zahrnuté štúdie ako homogénne, dokonca aj z pohľadu background terapie. Ako možný modifikátor účinku liečby bola v NMA2 identifikovaná práve background terapia, ktorú v prípade NMA2 možno označiť za homogénnu. V klinických štúdiách nevyhnutných na porovnanie TIRZ voči DULA (štúdie AWARD-9 a SURPASS-5) mali pacienti definovanú background terapiu ako terapiu pozostávajúcu z bazálneho inzulínu glargínu s/bez METF.

Za problematickú považujeme prenositeľnosť výsledkov na pacientov užívajúcich iný ako bazálny inzulín, nakoľko NMA2 nereportuje dôkaz o účinnosti TIRZ v kombinácii s prandiálnym alebo premixovaným inzulínom.

Ako problematický hodnotíme nesúlad v spôsobe podávania TIRZ v NMA2 (podávanie v hladinách) v porovnaní s klinickou praxou (postupná titrácia dávky). Uvedený problém je už diskutovaný vyššie vo validite klinickej štúdie SURPASS-2.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

Identifikovali sme 1 aktuálne prebiehajúcu relevantnú štúdiu, ktorej výsledok nie je v súčasnosti dostupný:

- SURPASS-EARLY (NCT05433584) je randomizovaná, otvorená štúdia fázy 4 porovnávajúca TIRZ s predpísanou antihyperglykemickou liečbou, ktorá podľa inklúzneho kritéria zahŕňala METF u pacientov s HbA1c $\geq 7\%$ až $\leq 9,5\%$. Predpokladaný dátum ukončenia štúdie je rok 2027 [64].
- SURPASS-CVOT (NCT04255433) je randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy 3 porovnávajúca TIRZ voči DULA z pohľadu KV bezpečnosti u pacientov s ASKVO, HbA1c $\geq 7,0\%$ až $\leq 10,5\%$ a BMI ≥ 25 kg/m² [65]. Uvedená štúdia aktuálne prebieha, DR predpokladá ukončenie v roku 2025.

4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k úpravám PICO. Medzi hodnotené ukazovatele bol zaradený aj tlak krvi. V rámci časti 7 nebola vykonaná etická analýza pomocou Hofmannovho dotazníka. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

TIRZ v dávke 5/10/15 mg týždenne preukázal štatisticky významný prínos v znižovaní hodnôt HbA1c a hmotnosti v porovnaní so SEMA a DULA.

Mortalita sa v štúdiu SURPASS-2 sledovala len v rámci hodnotenia bezpečnosti. V systematickom prehľade literatúry sme neidentifikovali klinické štúdie sledujúce mortalitu pacientov užívajúcich TIRZ.

Pacienti v štúdiu SURPASS-2, užívajúci TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne, dosiahli štatisticky významné zníženie hladín Hb1Ac v porovnaní s pacientmi užívajúcimi SEMA v dávke 1 mg týždenne.

Pacienti užívajúci TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne [redacted] hladín HbA1c v porovnaní s pacientmi užívajúcimi SEMA v dávke 0,5 mg týždenne a DULA v dávke 1,5 mg týždenne. Uvedené dávky SEMA a DULA však považujeme za nižšie udržiavacie dávky, ktoré nie sú ekvipotentné TIRZ v dávkach 10/15 mg.

Na základe výsledkov NMA1 [redacted] v znižovaní hodnôt Hb1Ac v porovnaní so SEMA a DULA v ekvipotentných dávkach. TIRZ v nižšej udržiavacej dávke 5 mg týždenne [redacted] v znižovaní hodnôt Hb1Ac voči SEMA a DULA vo vyšších udržiavacích dávkach, čo môže byť prejavom účinku závislého na dávke.

V štúdiu SURPASS-2, ITC1 a ITC2 bol prínos TIRZ preukázaný u pacientov užívajúcich TIRZ na pozadí liečby PAD.

Na základe výsledkov NMA2 TIRZ vo všetkých dávkach [redacted] v znižovaní Hb1Ac voči DULA 1,5 mg u pacientov na liečbe bazálnym inzulínom. V tejto subpopulácii pacientov prínos voči iným komparátorom nebol preukázaný.

Pacienti v štúdiu SURPASS-2, užívajúci TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne, dosiahli štatisticky významné zníženie BMI v porovnaní s východiskovou hodnotou.

Pacienti užívajúci TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne [redacted] BMI v porovnaní s pacientmi užívajúcimi SEMA v dávke 0,5 mg týždenne a DULA v dávke 1,5 mg týždenne.

Na základe výsledkov NMA1 TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne [redacted] v znižovaní BMI v porovnaní so SEMA a DULA vo všetkých dávkach.

V štúdiu SURPASS-2, ITC1 a ITC2 bol prínos TIRZ preukázaný u pacientov užívajúcich TIRZ na pozadí liečby PAD.

Na základe štúdií zaradených do NMA2 nebolo možné analyzovať prínos v znižovaní BMI voči DULA 1,5 mg u pacientov na liečbe bazálnym inzulínom. V tejto subpopulácii pacientov prínos voči iným komparátorom nebol preukázaný.

Pacienti v štúdiu SURPASS-2, užívajúci TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne, dosiahli štatisticky signifikantne lepšie výsledky v zvyšovaní HDL cholesterolu v porovnaní s pacientmi užívajúcimi SEMA v dávke 1 mg týždenne. V hladinách LDL cholesterolu nebol medzi SEMA 1 mg týždenne a TIRZ v dávkach 5/10/15 mg týždenne pozorovaný výrazný rozdiel.

Prínos TIRZ voči SEMA 0,5 mg týždenne a DULA 1,5 mg týždenne v priaznivom ovplyvňovaní hladiny lipidov v krvi reportovaný v ITC1 a ITC2 [redacted].

Jednoznačný prínos TIRZ voči komparátorom v úprave lipidového spektra [redacted] NMA1/NMA2. NMA1 a ani NMA2 z dôvodu nedostupnosti dát nereportuje porovnanie voči všetkým relevantným komparátorom. Navyše prínos TIRZ je pre mnohé lipidové parametre často [redacted].

Pacienti v štúdiu SURPASS-2, užívajúci TIRZ v dávkach 10/15 mg týždenne, dosiahli štatisticky signifikantne lepšie výsledky v znižovaní STK a DTK v porovnaní s pacientmi užívajúcimi SEMA v dávke 1 mg týždenne. Výsledky v ramene TIRZ 5 mg týždenne neboli štatisticky signifikantné v prípade STK a aj DTK.

V ITC1 a ITC2 TIRZ voči SEMA 0,5 mg týždenne a DULA 1,5 mg týždenne [redacted] v priaznivom ovplyvňovaní STK a DTK. Nie je však preukázané, [redacted].

Jednoznačný prínos TIRZ v znižovaní TK NMA1 [redacted]. Štatisticky signifikantný prínos v znižovaní STK TIRZ v NMA1 [redacted] dávke SEMA a DULA. Porovnanie TIRZ v dávke 15 mg týždenne voči ekvipotentnej dávke SEMA 2 mg týždenne NMA1 nevykonala.

NMA2 nereportuje porovnanie voči relevantným komparátorom.

Výsledky týkajúce sa kvality života zistené v štúdií SURPASS-2 sú nejednoznačné. TIRZ v štúdií SURPASS-2 nepreukázal v dotazníkoch EQ-5D-5L a DTSQ štatisticky signifikantný rozdiel v zvyšovaní kvality života v porovnaní so SEMA 1mg týždenne. V prípade indexového skóre kvality života z dotazníka EQ-5D-5L pacienti vo všetkých štyroch ramenách zaznamenali štatisticky signifikantné zvýšenie kvality života v porovnaní s východiskovou hodnotou, rozdiel medzi ramenami TIRZ a SEMA bol však minimálny a štatisticky nesignifikantný.

ITC1/ITC2 a NMA1/NMA2 porovnanie v kvalite života neobsahovali.

TIRZ preukázal dobrú tolerovateľnosť medzi pacientmi. Najčastejšími AE boli gastrointestinálne AE, čo je v súlade s bezpečnostným profilom skupiny GLP1-RA. Z pohľadu závažnosti boli gastrointestinálne AE v štúdií SURPASS-2 mierne až stredné, pričom sa vyskytovali obzvlášť počas úvodnej titrácie dávky.

Najčastejším dôvodom na ukončenie liečby v štúdií SURPASS-2 bol práve výskyt AE. Najvyššia miera ukončenia liečby z dôvodu AE bola v ramene TIRZ 15 mg týždenne (7,9 %), najnižšia v ramene TIRZ 5mg týždenne (5,1 %). Výskyt AE je dávkovo závislý. V ramene SEMA 1 mg týždenne liečbu z dôvodu AE ukončilo 3,8 %.

Vyšší výskyt SEA bol v štúdií SURPASS-2 zaznamenaný u pacientov užívajúcich TIRZ v porovnaní so SEMA. Celkovo počas štúdie SURPASS-2 nastalo 13 úmrtí (po 4 úmrtia v každom ramene TIRZ a 1 v ramene SEMA). Podľa skúšajúceho, žiadne z úmrtí nemalo súvis s liečbou SEMA/TIRZ.

[REDACTED]

Za hlavné zdroje neistoty, ktoré sú prítomné v štúdií SURPASS-2 a aj v oboch ITC a NMA považujeme zloženie background terapie a nesúlad v dávkovaní TIRZ v porovnaní s predpokladanou klinickou praxou.

V prípade štúdie SURPASS-2 a aj oboch ITC je preukázaná účinnosť TIRZ len v kombinácii s METF. Predpokladáme, že užívanie iných PAD môže mať vplyv na výslednú účinnosť TIRZ, pričom nie je jasné, ktorým smerom. Zdrojom neistoty v NMA1 je samotná heterogenita v background terapiách v zahrnutých štúdiách. NMA2 reportuje účinnosť TIRZ na pozadí liečby bazálnym inzulínom a METF, vplyv iných PAD a foriem inzulínu na účinnosť TIRZ je otázna.

V klinickej praxi SPC lieku Mounjaro nevylučuje podávanie aj iných dávok ako je 5/10/15 mg týždenne, čo nie je zohľadnené. Navyše hladinové dávkovanie môže skresľovať výsledky týkajúce sa bezpečnosti, nakoľko dávka nebola pacientom stanovovaná individuálne na základe tolerancie voči liečivu. Ovplyvnené môžu byť aj výsledky týkajúce sa kvality života. Ako problematické hodnotíme aj porovnanie neekvipotentných dávok TIRZ voči SEMA/DULA.

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 komparátory?

5.1 Zhrnutie nákladovej efektívnosti

Tirzepatid pri požadovanej výške úhrady:

- ■■■■■ € za 2,5 mg balenie (zľava ■■■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni 296,28 €),
- ■■■■■ € za 5 mg balenie (zľava ■■■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni 358,80 €),
- ■■■■■ € za 7,5 mg balenie (zľava ■■■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni 378,14 €),
- ■■■■■ € za 10 mg balenie (zľava ■■■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni 421,54 €),
- ■■■■■ € za 12,5 mg balenie (zľava ■■■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni 421,54 €),
- ■■■■■ € za 15 mg balenie (zľava ■■■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni 421,54 €),

spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti pre porovnanie voči DULA a SEMA¹².

V pôvodnom nastavení modelu od DR splnil TIRZ podmienku nákladovej efektívnosti vo všetkých vykonaných porovnaníach, pričom prahová hodnota bola 40 415 €/QALY.

DR vykonal spolu 15 porovnaní TIRZ v rôznych koncentráciách vs. SEMA/DULA (6 porovnaní v dvojkombinačnej liečbe, 6 porovnaní v trojkombinačnej liečbe a 3 porovnaní v kombinácii s inzulínom). Najnižšiu hodnotu ICUR DR reportuje pre porovnanie ■■■■■ vo výške ■■■■■ €/QALY. Najvyššiu hodnotu ICUR DR reportuje pre porovnanie ■■■■■ vo výške ■■■■■ €/QALY.

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, nie všetky však bolo z časových a technických dôvodov možné do NIHO nastavenia zapracovať. Tieto nezpracované nedostatky považujeme za zdroje neistoty.

V NIHO nastavení TIRZ pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Najnižšiu hodnotu ICUR v NIHO nastavení dosiahlo porovnanie TIRZ 15 mg vs. DULA 1,5 mg na pozadí inzulínovej liečby vo výške 17 479 €/QALY. Najvyššiu hodnotu ICUR malo porovnanie TIRZ 10 mg vs. SEMA 1 mg na pozadí dvojkombinačnej liečby vo výške 33 056 €/QALY. Prahová hodnota je 40 415 €/QALY.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri navrhovanej dôvernej úhrade spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec DR navrhovanej zľavy ■■■■■ %). Neistota vyplýva z neporovnania sa s potenciálnym komparátorom a využitia surogátnych ukazovateľov pre modelovanie prínosov v oblasti morbidity.

¹² Pri silách 2,5/7,5/12,5 mg predpokladáme, že by bola dosiahnutá nákladová efektívnosť na základe ostatných výsledkov, hoci tieto silu nevstupovali do porovnaní.

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

Na rozdiel od štandardnej hodnotiacej praxe NIHO, v tomto hodnotení neuvádzame vplyv čiastkových NIHO zmien v nastaveniach modelu na hodnotu ICUR. Dôvodom je časová náročnosť takéhoto reportovania (vzhľadom na štruktúru modelu), neprehľadnosť vzniknutého textu a nízka výpovedná hodnota v prípade reportovania vplyvu zmien len v jednom porovnaní.

5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

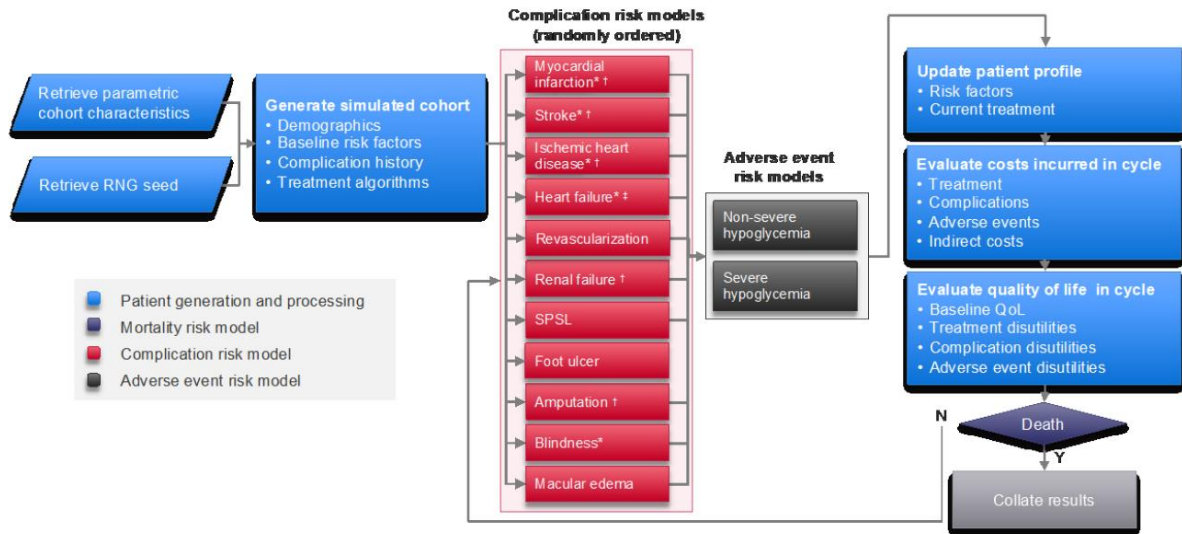
DR predložil farmako-ekonomický model (FEM) PRIME T2D, ktorý využíva simuláciu na úrovni pacienta (PLS z angl. patient-level simulation) s diskretnými udalosťami. FEM na základe východiskových charakteristík pacienta simuluje progresiu ochorenia, výskyt mikro-/makrovaskulárnych komplikácií DM2T, AE a smrť. Pacient je charakterizovaný hladinou HbA1c, STK, BMI hodnotou, eGFR, lipidovým profilom a kumulatívnou incidenciou KV udalostí. Každý pacient je vystavený individuálnemu riziku vzniku udalosti v každom cykle s dĺžkou 1 rok. FEM porovnáva TIRZ v silách 5/10/15 mg voči SEMA a DULA na pozadí dvoj-/trojkombinačnej terapie a na pozadí inzulínovej liečby. Liečebné efekty TIRZ na jednotlivé fyziologické parametre (HbA1c, TK...) boli prevzaté z klinickej štúdie SURPASS-2 (týždeň 40, výsledky pre mITT) a ITC1/2, resp. NMA1/2 (dopočítané ako odhadované rozdiely). Jednotlivé porovnania sumarizuje Tabuľka 31. FEM je vytvorený v programovacom jazyku JAVA 10, pre NIHO bol sprístupnený vo forme online rozhrania. Schému fungovania modelu PRIME T2D znázorňuje Obrázok 32.

Tabuľka 31: Vykonané porovnania vo farmako-ekonomickej analýze

Intervencia	Komparátor
Dvojkombinácia	
TIRZ 5 mg	SEMA 0,5 mg
	DULA 1,5 mg
TIRZ 10 mg	SEMA 1 mg
	DULA 1,5 mg
TIRZ 15 mg	SEMA 1 mg
	DULA 1,5 mg
Trojkombinácia	
TIRZ 5 mg	SEMA 0,5 mg
	DULA 1,5 mg
TIRZ 10 mg	SEMA 1 mg
	DULA 1,5 mg
TIRZ 15 mg	SEMA 1 mg
	DULA 1,5 mg
Kombinácia s inzulínom	
TIRZ 5 mg	DULA 1,5 mg
TIRZ 10 mg	
TIRZ 15 mg	

Zdroj: [22]

Obrázok 32: Schéma PRIME T2D modelu



†Označuje komplikácie so zvýšeným rizikom úmrtia v roku výskytu komplikácie a v nasledujúcich rokoch. ‡Označuje komplikácie, pri ktorých je zvýšené riziko úmrtia ak sa vyskytujú v anamnéze pacienta.

QoL = kvalita života z angl. quality of life

RNG = generator náhodných čísel z angl. random number generator

SPSL = závažná strata vnímania tlaku z angl. severe pressure sensation loss

Zdroj: [22]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený model **akceptujeme**, je však spojený s neistotou. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Model PRIME T2D využívajúci PLS **akceptujeme**, hoci jeho podrobná kontrola nie je možná a jeho akceptovanie je preto spojené s neistotou.
 - Anglická EAG označila PRIME T2D model za veľmi komplexný. Podrobné overenie správneho fungovania modelu bolo podľa nej veľmi náročné, nakoľko použitý software nie je štandardne používaný na hodnotenie zdravotníckych technológií. Komisia NICE predložený model akceptovala po vykonaní niekoľkých dodatočných analýz, ktoré podporili kredibilitu PRIME T2D modelu [26, str. 12].
 - NIHO vo výzve na doplnenie návrhu č. 1 požiadalo DR o zdôvodnenie výberu FEM na úrovni pacienta na úkor štandardného typu modelu (napríklad Markovov model), ktorý by mohol byť pripravený aj v programe Microsoft Excel. DR v odôvodnení použil niekoľko argumentácií:
 - V oblasti diabetológie DR označil modelovanie na úrovni pacienta za obvyklé. Takéto modely sú podľa DR schopné zohľadňovať heterogenitu pacientov a z toho vyplývajúce rôzne riziká rozvoja komplikácií DM. V kohortovom FEM by pre ochorenie DM bolo potrebné vytvoriť veľké množstvo zdravotných stavov, čo by bolo nad rámec možností programu Microsoft Excel.
 - Smernica ISPOR-SMD Modeling Good Research Practices Task Force-1 [66] a dokument DSU NICE 15 [67] uvádzajú, že PLS je možno použiť v odôvodnených prípadoch, ako je napr. heterogenita pacientov alebo potreba zohľadnenia minulých udalostí na riziko výskytu budúcich komplikácií.
 - DR model nastavil tak, aby pri rovnakých nastaveniach model generoval rovnakú hodnotu ICUR, čím je zabezpečená reprodukovateľnosť výsledkov. Výsledky modelu sú však ovplyvnené náhodnou generáciou pacientov pre konkrétne nastavenia. V praxi to znamená, že pri zmene nastavenia netýkajúceho sa nákladov nastane v simulácii aj zmena v nákladoch, hoci tieto by nemali byť ovplyvnené. Nakoľko DR modelované inkrementálne QALY sú nízke, aj malá náhodná zmena nákladov môže mať významnejší dopad na ICUR. Je preto náročné identifikovať, do akej miery je výsledný ICUR ovplyvnený vykonanou zmenou a do akej miery je jeho zmena následkom náhodnej generácie napr. vo východiskových charakteristikách populácie.
- Modelovanie prínosov na základe surogátnych ukazovateľov **akceptujeme**, hoci je výrazným zdrojom neistoty. Modelovanie prínosov na základe surogátnych ukazovateľov NIHO akceptovalo aj v minulosti v

hodnotení č. 61 pre liek Leqvio [68]. Vzhľadom na dlhodobú potrebu sledovania, DR nedisponuje dátami o výskyte KV udalostí ako je napr. IM alebo CMP. Výskyt týchto udalostí je preto modelovaný na základe charakteristík pacientov prostredníctvom váženého rizika (podrobnejšie v 5.2.4). Pre rameno intervencie DR na základe zlepšenia sledovaných parametrov modeluje nižšie riziko rozvoja komplikácií DM a zlepšenie prežívania. Nižší výskyt komplikácií DM je v modeli asociovaný s vyššou kvalitou života, čím intervencia generuje hlavné prínosy.

- Štúdiu SURPASS-2, ITC1/2 a NMA1/2 **akceptujeme** ako zdroje pre modelovanie klinickej účinnosti. Ich validita je bližšie analyzovaná v časti 4.6.1.
- **Hoci akceptujeme porovnanie TIRZ len so SEMA/DULA a neporovnanie so SGLT2i, je to hlavný zdroj neistoty v hodnotení.** DR dostatočne nepreukázal, že TIRZ bude v klinickej praxi nahrádzať len SEMA/DULA (obzvlášť, keď predpokladá expanziu trhu pre GLP1-RA segment v BIA modeli). Problematika voľby komparátorov je podrobne diskutovaná v časti 3.9.
- Hladinové porovnanie TIRZ s komparátormi (Tabuľka 31) **akceptujeme**, hoci je spojené s neistotou. Porovnanie DR vykonal voči SEMA a DULA v silách, ktoré sú zaradené do ZKL, dodané sú aj neekvipotentné porovnania. Za neúplné však považujeme porovnanie na pozadí inzulínovej liečby, ktoré nebolo dodané voči SEMA. Toto neporovnanie sa je spojené s neistotou. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:
 - Porovnanie TIRZ na pozadí inzulínovej liečby DR predložil len voči DULA 1,5 mg, nakoľko DULA je kategorizovaný len v sile 1,5 mg. Porovnanie voči SEMA na pozadí inzulínovej liečby DR nedokázal vykonať, vzhľadom na nedostupnosť dát a z nej plynúcu nemožnosť vykonať NMA. Neporovnanie TIRZ voči SEMA v kombinácii s inzulínom považujeme za ďalší zdroj neistoty, nakoľko SEMA vo všetkých vykonaných porovnaníach s TIRZ dosahoval vyššie hodnoty ako DULA. Nakoľko však DR preukázal nákladovú efektívnosť vo všetkých vykonaných porovnaníach, nepredpokladáme, že pri porovnaní TIRZ voči SEMA na pozadí inzulínovej liečby by bola prekročená prahová hodnota.
- **Akceptujeme** navrhovanú dôvernú úhradu pre balenia o sile 2,5/7,5/12,5 mg, hoci porovnania pre TIRZ v týchto silách neboli vykonané. [REDACTED]. Vzhľadom na dávkovo závislý účinok TIRZ, predpokladáme pri baleniach s menej potentnou dávkou aj menšiu účinnosť. Nakoľko však klinická štúdia SURPASS-2 pracovala s postupnou titráciou dávky po 2,5 mg, je v klinickej účinnosti vstupujúcej do FEM zahrnutá aj účinnosť nižších dávok.

5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Základné charakteristiky pacientov boli prebraté zo štúdií SURPASS-2 (pre dvoj-/trojkombinačnú liečbu) a SURPASS-5 (pre liečbu kombinovanú s inzulínom). V kohorte SURPASS-2 je podiel mužov 47 %, priemerný vek 56,6 rokov a východisková hodnota HbA1c 8,28 %. V kohorte SURPASS-5 je podiel mužov 55,6 %, priemerný vek 60,6 rokov a východisková hodnota HbA1c 8,31 %. Zastúpenie kaukazskej rasy je 82,6 % v kohorte SURPASS-2 a 80,8 % v kohorte SURPASS-5. Podiely pacientov s príslušnou anamnézou komplikácií sú pre každú kohortu odvodené z príslušnej populácie.

FEM pracuje s počtom 300 000 simulovaných pacientov v každom modelovom ramene. Model pracuje s celoživotným časovým horizontom v dĺžke 50 rokov. Diskontácia 5 % je nastavená pre náklady aj prínosy.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**, hoci sú spojené s neistotou. Podrobnú diskusiu k jednotlivým bodom uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** nastavenie DR týkajúce sa intenzifikácie liečby (t.j. prechodu na následnú liečbu inzulínom), hoci je spojené s výraznou neistotou. Komisia NICE akceptovala nastavenie DR týkajúce sa intenzifikácie liečby [26, str. 15]. Diskusiu uvádzame nižšie:
 - S neistotou **akceptujeme** prechod na intenzifikovanú liečbu pri hodnote HbA1c 7,5 %, nakoľko túto hodnotu považujeme za priemernú cieľovú hodnotu podľa ŠP (Tabuľka 3). Zdrojom neistoty je nemožnosť preskúmať scenár, pri ktorom by k intenzifikácii dochádzalo pri vyšších hodnotách HbA1c a ktoré by zvyšovali hodnotu ICUR. Diskusiu uvádzame v bodoch:
 - Nastavenie DR o prechode na následnú liečbu pri hodnote HbA1c 7,5 % považujeme za klinicky hodnovernejšie v porovnaní s prezentovaným alternatívnym scenárom DR, pri ktorom k intenzifikácii dochádza pri hodnote HbA1c 7 %. Za relevantnejšie by sme však považovali preskúmanie alternatívneho scenára, kedy by k intenzifikácii dochádzalo pri hodnotách HbA1c vyšších ako 7,5 %.

Problematiku hodnoty HbA1c, pri ktorej pacient prechádza na inzulín podrobne diskutoval aj SUKL. Podľa SUKL nie je zmysluplné, aby pacienti prechádzali na inzulín pri nižších hodnotách HbA1c, ako boli ich východiskové hodnoty (t.j. prechod na inzulín pri hodnote HbA1c 7,5 %, keď východisková hodnota HbA1c je 8,28%). SUKL trval na tom, aby prechod na inzulín nastával pri hodnote HbA1c 9,2 %, čo je hodnota, pri ktorej podľa registru POET v Českej republike nastáva prechod na liečbu inzulínom [17].

- V klinickej praxi nevyklúčujeme situáciu, kedy by intenzifikácia liečby nastávala až pri vyšších hodnotách HbA1c ako uvádzajú ŠP (t.j. nad 7,5 %). Ukazovateľ HbA1c nemusí byť jediným faktorom, ktorý lekár zvažuje pri prechode na liečbu inzulínom. Zohľadniť môže aj celkový stav pacienta, jeho hmotnosť alebo riziko hypoglykémii na liečbe inzulínom. Mieru výskytu takýchto situácií je však ťažké predpovedať a nakoľko nedisponujeme slovenskými dátami o skutočných hodnotách HbA1c pri prechode na liečbu inzulínom, akceptujeme nastavenie DR, ktoré je v súlade so ŠP.
 - **Akceptujeme** nastavenie DR, kedy intenzifikácia liečby znamená ukončenie liečby TIRZ/GLP1-RA. Uvedené nastavenie však nezohľadňuje situáciu, kedy by pacientovi bola liečba inzulínom pridaná k už existujúcej liečbe GLP1-RA. Podľa odporúčaní NICE na liečbu DM2T dospelých pacientov [26 str. 15] a klinických odborníkov, ktorých NICE oslovil, by liečba GLP1-RA mala pokračovať, ak z nej má pacient prínos v redukcii hmotnosti/hladín HbA1c. V klinickej praxi predpokladáme, že lekári budú preferovať aditívnu liečbu inzulínom k už existujúcej liečbe GLP1-RA/TIRZ. DR pre NICE dodal analýzu scenárov, v ktorej bola liečba inzulínom prídavnou liečbou ku GLP1-RA/TIRZ, dopad na výsledky farmako-ekonomickej analýzy boli zanedbateľné [26, str. 15]. Napriek tomu uvedené nastavenie považujeme za zdroj neistoty (dlhodobé podávanie TIRZ by generovalo aj dlhodobé náklady, pričom prínos TIRZ môže byť v budúcnosti nižší).
 - **Akceptujeme** nastavenie DR, kedy je ukončenie liečby TIRZ/GLP1-RA možné len z dôvodu dosiahnutia hraničných hodnôt HbA1c. V klinickej praxi predpokladáme, že ukončovanie liečby môže prebiehať aj z iných dôvodov (napr. výskyt AE). Predpokladáme malý dopad tohto aspektu na celkové výsledky nákladovej efektívnosti.
- **Akceptujeme** celoživotný časový horizont.
- **Akceptujeme** modelovanie na počte 300 000 pacientov.

5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Liečebné efekty v prvom roku na fyziologické parametre v prípade dvojkombinačnej terapie boli prebraté zo štúdie SURPASS-2. V prípade nedostupnosti liečebných efektov zo štúdie SURPASS-2 (trojkombinačná liečba, liečba s inzulínom), boli liečebné efekty dopočítané na základe odhadovaných rozdielov z ITC1/2 a NMA1/2.

DR vo FEM zohľadňuje AE: mierna/závažná hypoglykémia a nauzea, iné AE nemodeluje. V prípade výskytu AE v dvojkombinačnej terapii boli údaje týkajúce sa výskytu AE prebraté zo štúdie SURPASS-2. V prípade nedostupnosti výskytu AE zo štúdie SURPASS-2 (trojkombinačná liečba, liečba s inzulínom), bol výskyt AE dopočítaný pomocou príslušných relatívnych rizík získaných z ITC1/2, resp. NMA1/2.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme zdroje dát týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Štúdiu SURPASS-2 **akceptujeme** ako zdroj pre dáta týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti pre TIRZ 5/10/15 mg a SEMA 1 mg v dvojkombinačnej liečbe. Hodnoty SD však považujeme za veľké, následkom čoho môžu v rámci modelovania vzniknúť klinicky málo pravdepodobné situácie.
- **Akceptujeme** ITC1/2 a NM1/2 ako zdroj účinnosti v a bezpečnosti v ostatných porovnaníach, nakoľko DR nemá k dispozícii dáta z priameho porovnania.
- **Akceptujeme** postup, kedy DR v prípade nedostupnosti dát o vplyve liečby na fyziologický parameter predpokladal nulový efekt v oboch ramenách.
- **Akceptujeme** modelovanie AE podľa nastavenia DR, hoci je spojené s neistotou, nakoľko nezahŕňa hnačku a vracanie. Nastavenie DR akceptujeme, lebo nepredpokladáme, že zapracovanie hnačky a vracania by malo výrazný vplyv na hodnotu ICUR. Najčastejšie sa vyskytujúce AE v štúdiu SURPASS-2 boli hnačka, nevoľnosť a vracanie, preto by sme preferovali ich zahrnutie do modelovania. Najčastejším dôvodom na predčasné ukončenie liečby boli v štúdiu SURPASS-2 boli práve gastrointestinálne AE, čo indikuje ich zanedbateľný vplyv na kvalitu života účastníkov.

5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

DR modeluje dlhodobý prínos TIRZ v porovnaní s ostatnými GLP1-RA na základe zlepšenia vo fyziologických parametroch, čím je u pacienta predpokladané zníženie rizika pre rozvoj mikro- a makrovaskulárnych komplikácií (t.j. IM, CMP, ICHS, revaskularizácia, srdcové/renálne zlyhávanie, amputácia neuropatia, slepota, makulárny edém a vred predkolenia). Vzhľadom na vyšší liečebný efekt intervencie v úprave fyziologických parametrov je v ramene intervencie nižší výskyt komplikácií a tým vyššia kvalita života a dlhšie prežívanie (hoci prínos v prežívaní je minimálny).

Pri výpočte rizika pre rozvoj komplikácií model pracuje s prístupom váženého rizika, pričom vychádza z modelov:

- UKPDS OM2 – pre pacientov s nízkym rizikom rozvoja komplikácií s krátkym trvaním DM,
- BRAVO Model – pre pacientov s vyšším rizikom rozvoja komplikácií s dlhším trvaním ochorenia.

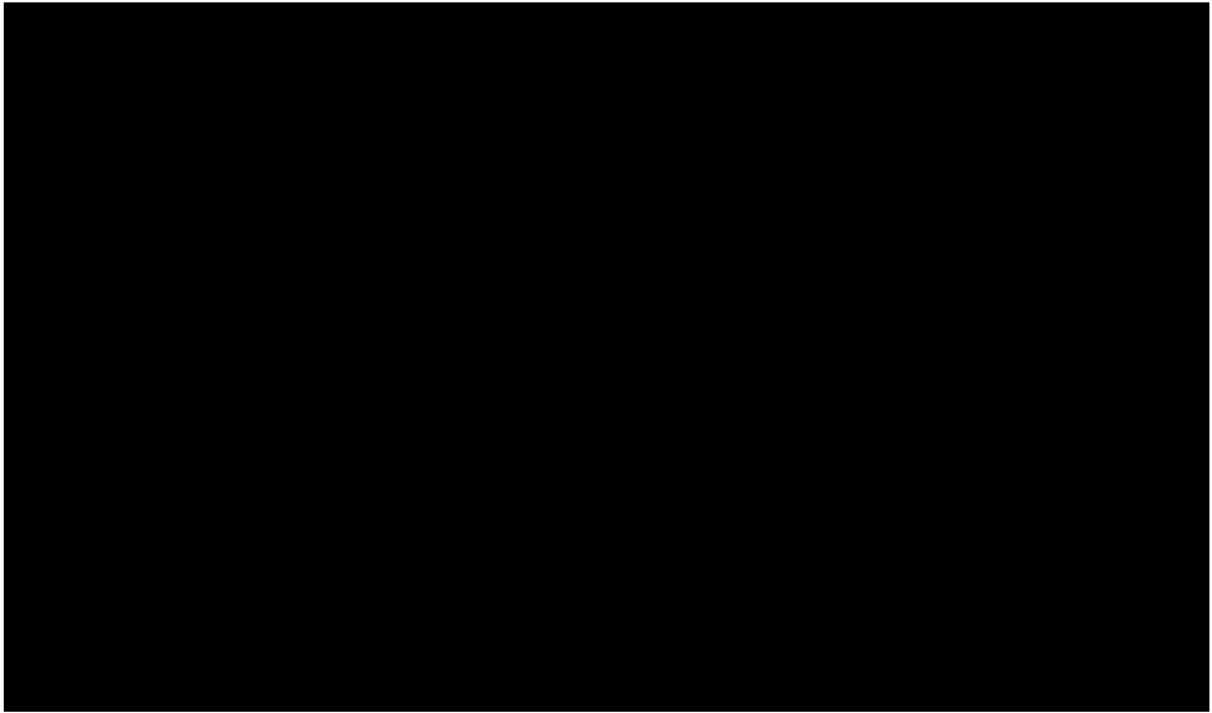
Rovnica váženého rizika v sebe integruje jednotlivé rizikové faktory, ktorými sú okrem fyziologických parametrov aj vek, pohlavie, kompenzácia DM2T... Každému rizikovému faktoru je v rovnici pripísaná váha, ktorá odzrkadľuje relatívny vplyv na celkové riziko výskytu komplikácie.

Fyziologické parametre (napriek liečebnému efektu intervencie/komparátora) počas života pacienta progredujú, Rôzny prístup bol zvolený pre HbA1c a pre zvyšné fyziologické parametre:

- Dlhodobá progresia HbA1c zohľadňujúca liečebný efekt intervencie/komparátora vychádza z rovníc UKPDS Outcomes Model 2 [69]. DR po prvom roku predpokladá dlhodobé zvyšovanie hodnôt HbA1c t.j. hodnota HbA1c sa u pacienta postupne zvyšuje pred a aj po intenzifikácii. Po niekoľkých rokoch hodnota HbA1c prekonáva pôvodné hodnoty zo začiatku analýzy. Priemernú progresiu hladiny HbA1c v simulácii TIRZ 10 mg vs. SEMA 1 mg v duálnej liečbe uvádza Obrázok 33.
- Ostatné fyziologické parametre sú z hľadiska progresie považované za konštantné pred a aj po prechode na následnú liečbu (avšak v momente prechodu na následnú liečbu nastáva skokovité zvýšenie, hodnoty sa vracajú na pôvodné hodnoty zo začiatku analýzy). Priemernú progresiu BMI v simulácii TIRZ 10 mg vs. SEMA 1 mg v duálnej liečbe uvádza Obrázok 34. Výnimkou je eGFR, ktorá je modelovaná podľa údajov zo štúdie Zoppini et al. [70].

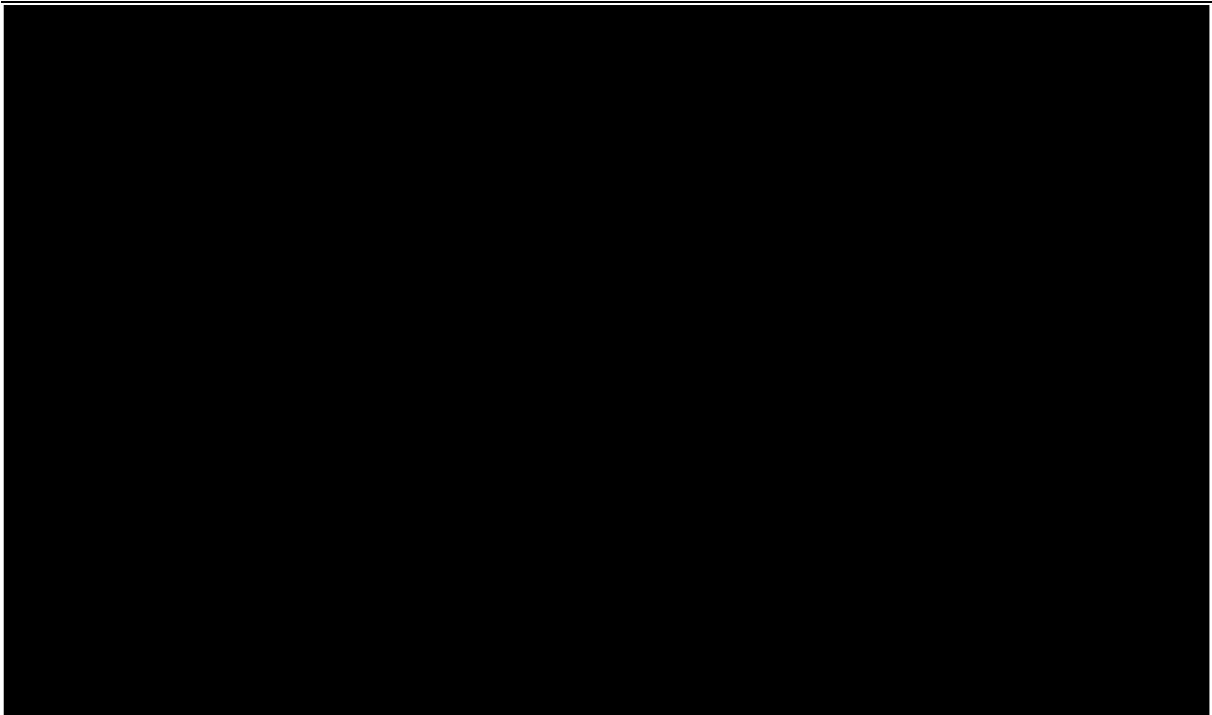
Liečebné efekty na jednotlivé fyziologické parametre aj so SD (štandardná odchýlka z angl. standard deviation) aj s výskytom AE sumarizujú tabuľky nižšie (Tabuľka 32 v dvojkombinačnej terapii, Tabuľka 33 v trojkombinačnej terapii a Tabuľka 34 v kombinácii s inzulínom). V prípade nedostupnosti dát o vplyve liečby na fyziologický parameter, DR predpokladal nulový efekt v oboch porovnávaných liečbach.

Obrázok 33: Progresia HbA1c v simulácii TIRZ 10 mg vs. SEMA 1 mg v duálnej liečbe



Zdroj: [22]

Obrázok 34: Progresia BMI v simulácii TIRZ 10 mg vs. SEMA 1 mg v duálnej liečbe



Zdroj: [22]

Tabuľka 32: Liečebné efekty intervencie/komparátorov na fyziologické parametre v dvojkominačnej terapii

Fyziologický parameter	Liečebné efekty					
	TIRZ 5 mg (SD)	TIRZ 10 mg (SD)	TIRZ 15 mg (SD)	SEMA 0,5 mg (SD)	SEMA 1 mg (SD)	DULA 1,5 mg (SD)
HbA1c (%)	■	■	■	■	■	■
Systolický TK (mmHg)	■	■	■	■	■	■
LDL cholesterol (mmol/l)	■	■	■	■	■	■
HDL cholesterol (mmol/l)	■	■	■	■	■	■
BMI (kg/m ²)	■	■	■	■	■	■
eGFR (ml/min/1,73m ²)	■	■	■	■	■	■
Počet bielych krviniek (10 ⁶ /ml)	■	■	■	■	■	■
Hemoglobín (g/dl)	■	■	■	■	■	■
Miera nezávažnej hypoglykémie (počet udalostí/pacient/rok)	■	■	■	■	■	■
Miera závažnej hypoglykémie (počet udalostí/pacient/rok)	■	■	■	■	■	■
Nauzea (%)	■	■	■	■	■	■

* na základe výsledkov klinického skúšania voči SURPASS-2, hodnoty vstupujú do porovnania voči SEMA 1 mg

† na základe výsledkov ITC2, hodnoty vstupujú do porovnania voči DULA

Zdroj: [22]

Tabuľka 33: Liečebné efekty intervencie/komparátorov na fyziologické parametre v trojkombinačnej terapii

Fyziologický parameter	Liečebné efekty					
	TIRZ 5 mg (SD)	TIRZ 10 mg (SD)	TIRZ 15 mg (SD)	SEMA 0,5 mg (SD)	SEMA 1 mg (SD)	DULA 1,5 mg (SD)
HbA1c (%)	■	■	■	■	■	■
Systolický TK (mmHg)	■	■	■	■	■	■
LDL cholesterol (mmol/l)	■	■	■	■	■	■
HDL cholesterol (mmol/l)	■	■	■	■	■	■
BMI (kg/m ²)	■	■	■	■	■	■
eGFR (ml/min/1,73m ²)	■	■	■	■	■	■
Počet bielych krviniek (10 ⁶ /ml)	■	■	■	■	■	■
Hemoglobín (g/dl)	■	■	■	■	■	■
Miera nezávažnej hypoglykémie (počet udalostí/pacient/rok)	■	■	■	■	■	■
Miera závažnej hypoglykémie (počet udalostí/pacient/rok)	■	■	■	■	■	■
Nauzea (%)	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [22]

Tabuľka 34: Liečebné efekty intervencie/komparátorov na fyziologické parametre v terapii s inzulínom

Fyziologický parameter	Liečebné efekty			
	TIRZ 5 mg (SD)	TIRZ 10 mg (SD)	TIRZ 15 mg (SD)	DULA 1,5 mg (SD)
HbA1c (%)				
Systolický TK (mmHg)				
LDL cholesterol (mmol/l)				
HDL cholesterol (mmol/l)				
BMI (kg/m ²)				
eGFR (ml/min/1,73m ²)				
Počet bielych krviniek (10 ⁶ /ml)				
Hemoglobín (g/dl)				
Miera nezávažnej hypoglykémie (počet udalostí/pacient/rok)				
Miera závažnej hypoglykémie (počet udalostí/pacient/rok)				
Nauzea (%)				

Zdroj: [22]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme

. **Neakceptujeme** tiež nastavenie DR o dlhodobej účinnosti. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Modelovanie prínosu na základe surogátnych ukazovateľov považujeme za neisté. Vzhľadom na nedostupnosť komparatívnych dát týkajúcich sa mikro- a makrovaskulárnych ukazovateľov, **akceptujeme** prístup DR použitý na ich výpočet pomocou váženého rizika v súlade s NICE [26, str. 12].

- **Neakceptujeme**

Podrobnú diskusiu separátne pre HDL/LDL cholesterol a STK uvádzame v nasledujúcich bodoch:

○

▪

▪

○

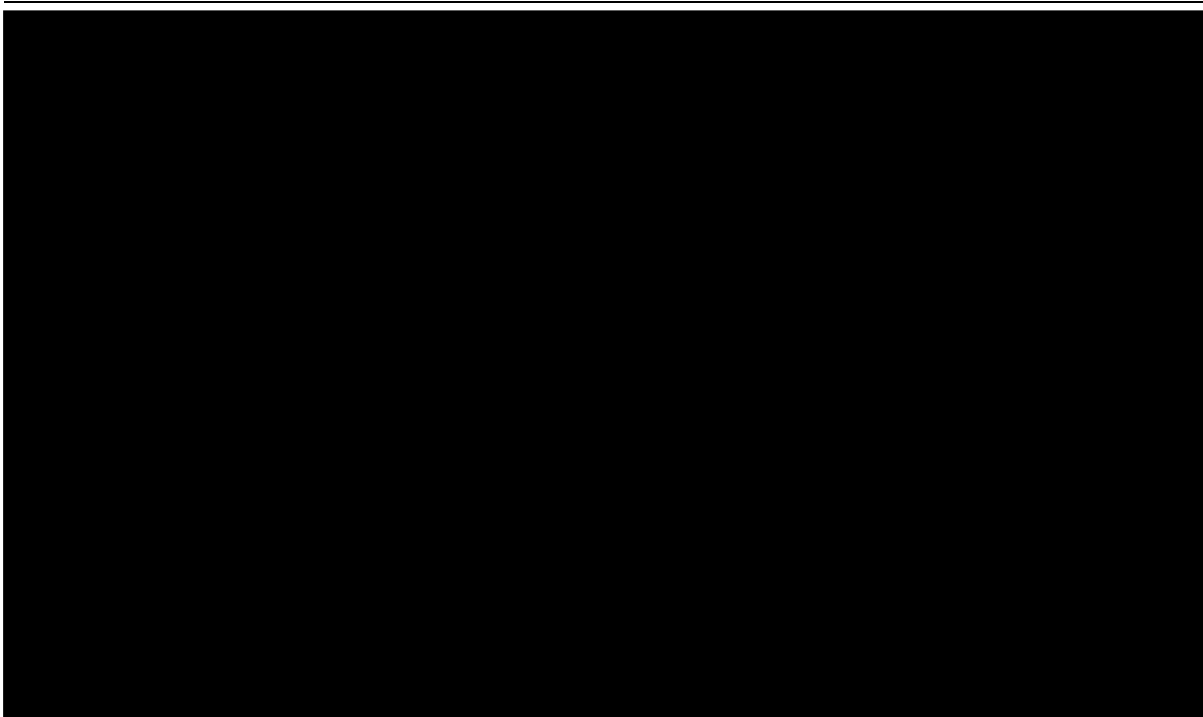
- **Neakceptujeme** modelovanie dlhodobej účinnosti podľa nastavenia DR. Meníme nastavenie týkajúce sa dlhodobej účinnosti v súlade s odporúčaním EAG pre NICE [26, str. 14], kde:

- o počas liečby TIRZ/komparátorom progredujú všetky parametre podľa UKPDS OM2, okrem STK a BMI, pre ktoré DR preukázal konštantné hodnoty počas liečby TIRZ/GLP1-RA.
- o počas následnej liečby všetky parametre progredujú podľa UKPDS OM2.

Celkové prežívanie

DR modeluje celkové prežívanie kombinovaním všeobecnej mortality v Slovenskej republike z roku 2019, ktorú očisťuje o mortalitu z dôvodu komplikácií DM2T, s modelovanou mortalitou vyplývajúcou z komplikácií DM2T. Mortalitu z dôvodu komplikácií modeluje cez rovnicu UKPDS OM2. Krivku prežívania v porovnaní TIRZ 10 mg vs. SEMA 1 mg v duálnej liečbe v nastavení podľa DR znázorňuje Obrázok 35. Na základe vizuálnej inšpekcie možno považovať prínos TIRZ v celkovom prežívaní za nulový, FEM však uvádza číselný prínos v získaných rokoch života na úrovni ■■.

Obrázok 35: Krivka prežívania v porovnaní TIRZ 10 mg vs. SEMA 1 mg v duálnej liečbe



Zdroj: [22]

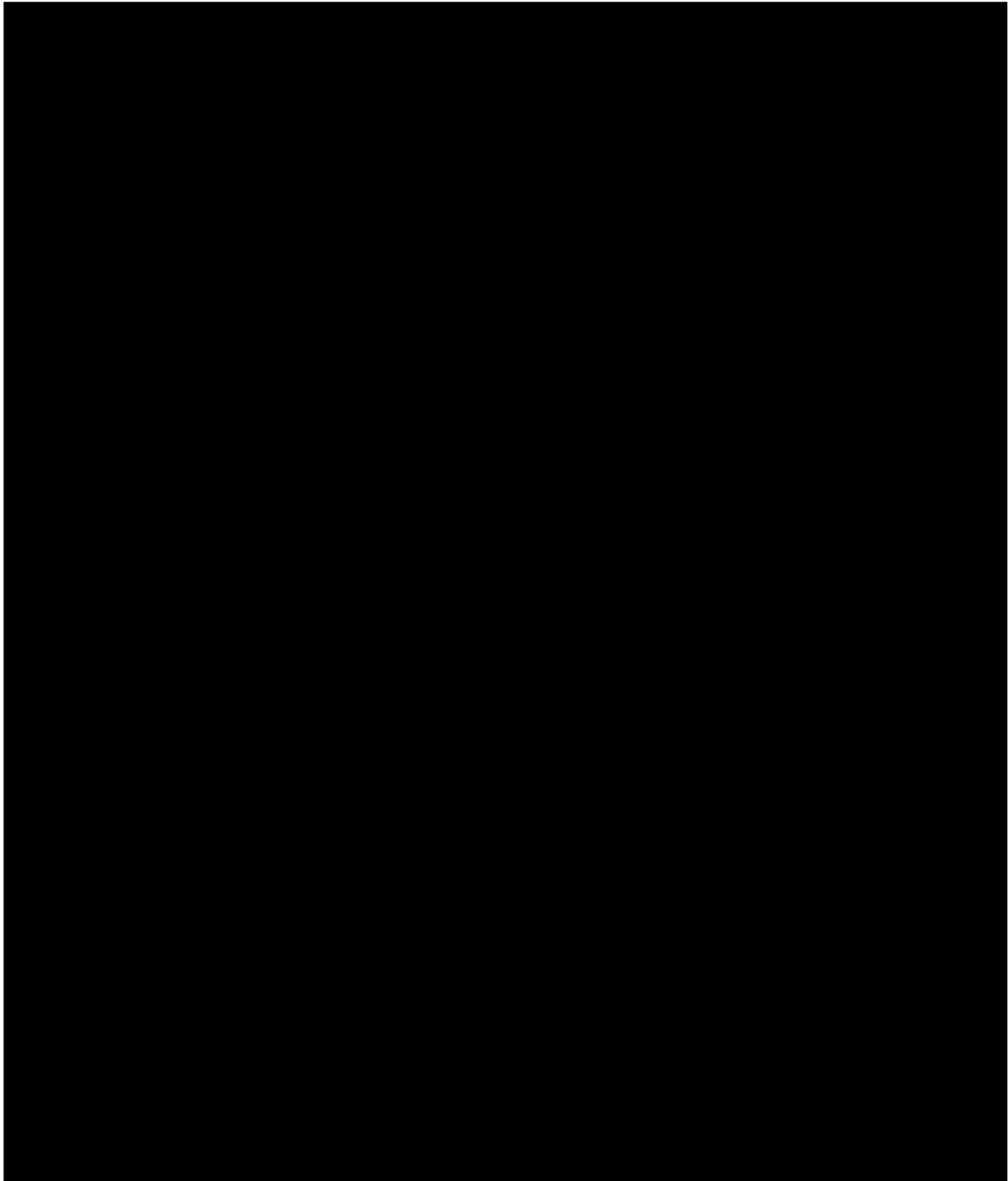
Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Za presnejšie by sme však považovali riadne zapracovanie limitácie všeobecnej mortality. Identifikovali sme, že od veku 84 rokov (v populácii zo SURPASS-2) je vo FEM modelované nižšie riziko úmrtia ako je mortalita všeobecnej populácie. Nakoľko však FEM generuje len zanedbateľný prínos v predĺžovaní života u pacientov na liečbe TIRZ, nastavenie akceptujeme.

ToT (čas na liečbe z angl. time on treatment)

Čas na liečbe je limitovaný hodnotou HbA1c. Ak pacient dosiahne hladinu HbA1c na úrovni 7,5 % (podľa DCCT) prechádza na následnú liečbu. V prípade dvoj-/trojkombinačnej liečby pacienti prechádzajú na následnú liečbu bazálnym inzulínom. V prípade liečby na pozadí s inzulínom, intenzifikácia liečby predstavuje prídanie bolusového inzulínu (tzv. bazál bolusový inzulínový režim). Pacienti na následnej liečbe zotrvávajú do úmrtia. Grafické znázornenie percentuálneho zastúpenia na 1. a 2. línii liečby v čase (z pacientov nažive) znázorňuje Obrázok 36 (1. lúnia je TIRZ/GLP1-RA v závislosti od ramena, 2. lúnia predstavuje následnú liečbu inzulínom).

Obrázok 36: Percentuálne zastúpenie na 1. a 2. línii liečby v porovnaní TIRZ 10 mg vs. SEMA 1 mg v duálnej liečbe



Zdroj: [22]

Vyrchanie prínosu (z angl. waning effect)

Vyrchanie prínosu TIRZ v znižovaní hodnôt HbA1c nastáva v priemere po približne ■■■, kedy sa krivky znázorňujúce hladinu HbA1c v ramene intervencie a komparátora spájajú. V prípade ostatných parametrov k vyrchaniu prínosu TIRZ dochádza po približne ■■■.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme** vzhľadom na štruktúru modelu. Po zapracovaní úprav podľa NIHO, dochádza k vyrchaniu prínosu v rovnakom časovom období ako v nastavení podľa DR.

5.2.5 Údaje o kvalite života

V nastavení podľa DR má každý pacient v každom roku života východiskovú utilitu vo výške 0,82 podľa publikácie Hayes et al [71]. V každom roku sa táto hodnota utility znižuje na základe individuálneho výskytu AE a komplikácií o príslušné disutility, čím FEM modeluje skóre ročnej utility na základe individuálneho profilu pacienta. Disutility sú aplikované podľa charakteru AE na rôzne časové obdobia (napr. disutilita za vred predkolenia je aplikovaná len jednorazovo pri výskyte udalosti, disutilita za amputáciu je aplikovaná celoživotne). V prípade výskytu viacerých AE/komplikácií u jedného pacienta sa hodnoty disutilít aditívne sčítavajú. Hodnoty utilít/disutilít aj s časovými obdobiami, na ktoré sú aplikované, sumarizuje Obrázok 37. FEM zohľadňuje aj vplyv hmotnosti na kvalitu života rôzne v 3 časových obdobiach:

- 1. rok liečby TIRZ/GLP1-RA:

V prvom roku liečby model zohľadňuje súčasne výskyt nauzei a vplyv redukcie hmotnosti na kvalitu života. V prípade výskytu nauzei je aplikovaná disutilita -0,043 v prvom roku liečby, pričom táto hodnota je v každom ramene liečby násobená percentuálnym podielom pacientov s jej výskytom. Pri definovanom percentuálnom znížení hmotnosti je pacientovi pripočítaný ročný inkrement utility v prvom roku liečby, tieto hodnoty uvádza Obrázok 38.

- 2. a následné roky liečby TIRZ/GLP1-RA:

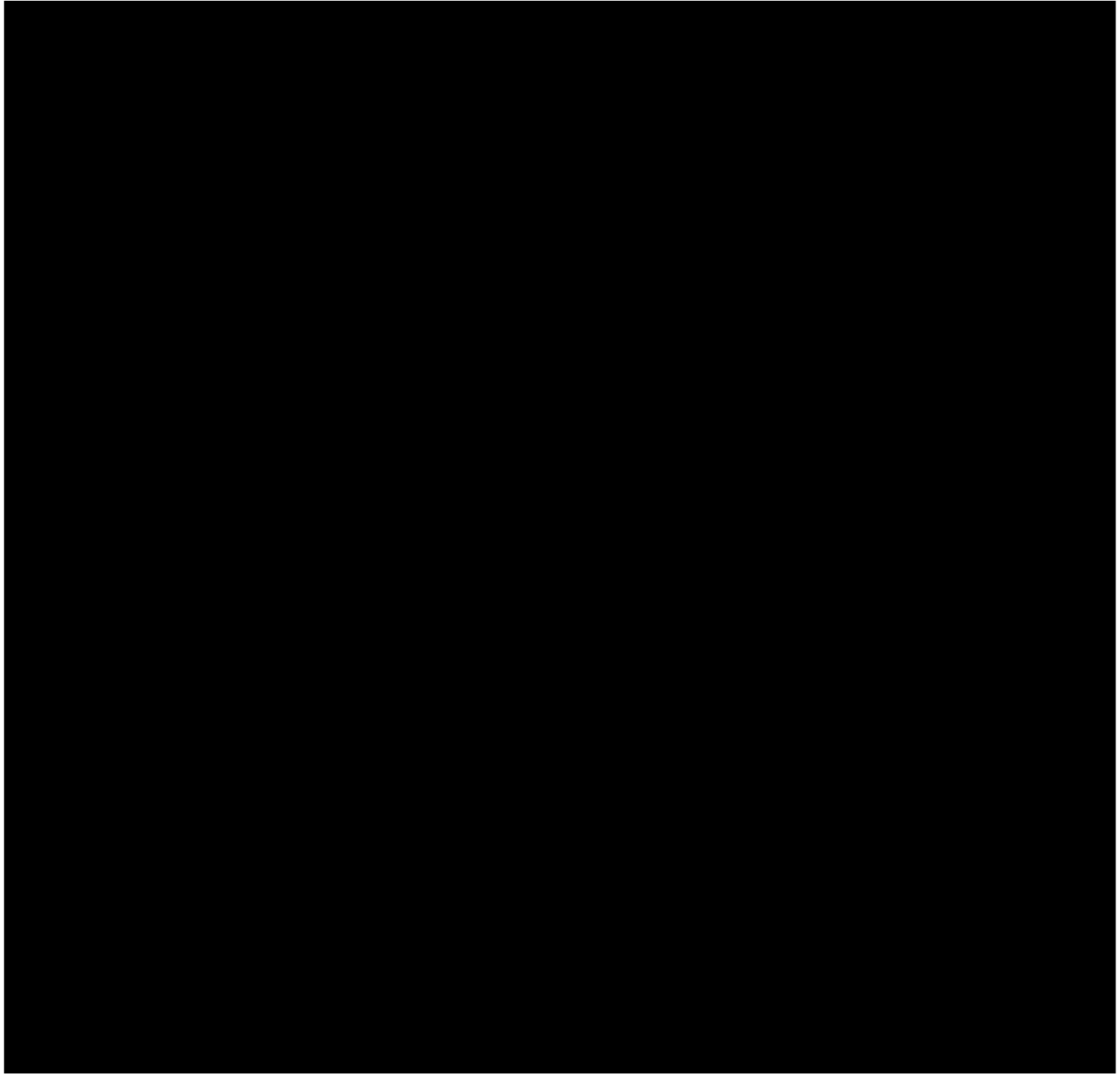
Od 2. roka je vplyv hmotnosti na kvalitu života zohľadnený pomocou disutility -0,0061 za každú jednotku BMI nad 25 kg/m² v každom roku podľa publikácie Bagust a Beale z roku 2015 [72]. Redukcia hmotnosti sa už nepredpokladá. Nepredpokladá sa ani prítomnosť nauzei a príslušná disutilita.

- Následná liečba – po intenzifikácii:

Keďže sa po intenzifikácii liečby predpokladá návrat hmotnosti na počiatočnú hodnotu BMI, FEM modeluje disutility -0,0061 za každú jednotku BMI nad 25 kg/m² podľa publikácie vyššie.

Model nezohľadňuje znižovanie utility vplyvom zvyšujúceho sa veku.

Obrázok 37: Utility a disutility použité vo FEM



Zdroj: [22]

Obrázok 38: Vplyv zmeny hmotnosti na hodnotu utility v 1. roku



Zdroj: [22]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, upravili sme východiskovú hodnotu utility na 0,785. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** východiskovú utilitu, nakoľko ju považujeme za privysokú v porovnaní s hodnotou utility všeobecnej populácie v rovnakom veku. Po vzore NICE komisie preferujeme použitie nižšej hodnoty východiskovej utility [26, str. 16]. V nastavení NIHO používame hodnotu východiskovej utility 0,785 z publikácie Clarke et al. (2022) [73].
- **Akceptujeme** nezpracovanie znižujúcej sa kvality života so zvyšujúcim sa vekom. FEM síce umožňuje zapnúť toto nastavenie, nepúšťame ho však, nakoľko jeho zapracovanie podľa DR nie je v súlade s preferovaným zapracovaním NIHO. DR nastavenie používa utilitu všeobecnej populácie podľa Ara and Brazier [74], nie utilitu pre pacientov s DM. V NIHO preferovanom nastavení sa tiež so zvyšujúcim vekom znižujú aj disutility. Toto nezpracovanie hodnotíme ako zdroj neistoty.
- **Akceptujeme** hodnoty disutilít za mikro-/makrovaskulárne komplikácie a AE použité vo FEM.
- **Akceptujeme** zohľadnenie disutility za nauzeu počas 1. roka liečby, nakoľko výskyt gastrointestinálnych AE je asociovaný s úvodom liečby.
- **Akceptujeme** modelovanie:
 - inkrementu utility za zníženie hmotnosti počas liečby TIRZ/GLP1-RA v prvom roku liečby,
 - dekrementu utility v 2. a nasledujúcich rokoch až do intenzifikácie za každú jednotku BMI nad 25 kg/m².
 - dekrementu utility v následnej liečbe za každú jednotku BMI nad 25 kg/m².

5.2.6 Náklady

Jednotkové náklady na lieky

DR počíta náklady na lieky podľa platného ZKL k 07/2024 pre komparátory a na základe navrhovanej dôvernej úhrady pre Mounjaro. V prípade duálnej terapie je k ročnému nákladu na liek pripočítaný aj náklad na ročnú liečbu METF vo výške 28,15 €. V prípade trojkombinačnej liečby je k ročnému nákladu pripočítaný aj náklad na 3. liek (vypočítaný ako priemer denných nákladov na SGLT2i, DPP-4 a deriváty SU) vo výške 285,07 €. V prípade kombinovanej liečby s inzulínom bol k nákladom pripočítaný aj náklad na bazálny inzulín vo výške 322,69 €. K nákladom na liek Mounjaro sú pripočítané aj ročné náklady na ihly 26,30 €, nakoľko ihly nie sú súčasťou balenia lieku. Náklady na selfmonitoring glykémie neboli v základnom scenári zohľadnené. DR však vykonal analýzu scenárov, kde tieto náklady zohľadnil.

Pre zjednodušenie model nezohľadňuje nižšie dávkovanie počas úvodnej titrácie dávky – náklad na rok liečby je rovnaký v prvom a aj nasledujúcich rokoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, nakoľko podľa ZKL 08/2024 majú nastať zmeny v jednotkových nákladoch na komparátory, náklady sme upravili. Porovnanie nákladov na komparátory podľa ZKL 07/2024 a ZKL 08/2024 porovnáva Tabuľka 13. Aditívne pripočítanie nákladov na METF/iných PAD/inzulínu v prípade dvoj-/trojkombinačnej liečby/kombinovanej liečby **akceptujeme**, hoci ho považujeme za zjednodušenie klinickej praxe.

Tabuľka 13: Náklady na komparátory podľa ZKL 07/2024 a 08/2024

Komparátor	Náklady na balenie podľa ZKL 08/2024 (€)	Náklady na 1 injekciu (€)	Náklady na rok liečby (€)
SEMA 0,5 mg	77,62	19,41	1 012,53
SEMA 1 mg	77,66	19,42	1 013,05
DULA 1,5 mg	86,76	21,69	1 131,75
Komparátor	Náklady na balenie podľa ZKL 07/2024 (€)	Náklady na 1 injekciu (€)	Náklady na rok liečby (€)
SEMA 0,5 mg	77,65	19,41	1 012,92
SEMA 1 mg	82,69	20,67	1 078,66
DULA 1,5 mg	88,38	22,10	1 152,89

Zdroj: [75, 76]

Náklady na následnú liečbu

Náklady na následnú liečbu sú rôzne pre dvoj-/trojkombinačnú liečbu a liečbu na pozadí s inzulínom. V prípade dvoj-/trojkombinačnej liečby je následnou liečbou bazálny inzulín (liek Semglee). V prípade liečby v kombinácii s inzulínom je v rámci následnej liečby pridaný bolusový inzulín (prechod na režim bazál-bolus, t.j. liek Semglee + liek Apidra). V oboch prípadoch je k nákladom na inzulín modelovaný aj náklad na METF vo výške 28,15 € a náklad na ihly. Trvanie následnej liečby je do úmrtia pacienta. Prechod na následnú liečbu inzulínom je spojený s priemerným poklesom HbA1c o 0,78 % v prípade dvoj-/trojkombinačnej liečby a o 0,57 % v prípade liečby na pozadí inzulínom. Fyziologické parametre sa po intenzifikácii vracajú na východiskovú hodnotu. Návrat BMI na východiskovú hodnotu DR považuje za konzervatívne nastavenie, nakoľko zahájenie inzulínovej liečby je spájané s miernym zvýšením hmotnosti.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. V predloženom nastavení sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Zdrojom neistoty je zjednodušený predpoklad DR, kedy je k následnej liečbe modelovaný náklad len na METF.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu cyklu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Použitie korekcie na polovicu cyklu, vzhľadom na charakter modelu, nepovažujeme za potrebné. Výskyt udalostí je u každého pacienta modelovaný náhodne, počas celej dĺžky cyklu, nie na začiatku/na konci cyklu. Výskyt udalostí tak simuluje reálny život, kedy udalosti môžu nastať kedykoľvek.

Ostatné náklady

FEM modeluje náklady na mikro-/makrovaskulárne komplikácie a hypoglykémiu podľa publikácie Ondrušová et al. 2022 [77]. Podkladom pre kalkuláciu nákladov boli dáta NCZI vykázané v účtoch poistenca, ktoré boli následne validované panelom odborníkov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. DR v dodatočnej komunikácii emailom dodal publikáciu Ondrušová et al. 2022 [77] aj s metodikou získavania dát. Náklady na komplikácie tvoria len malý podiel z celkových nákladov. Zároveň výskyt komplikácií medzi ramenami nepovažujeme za výrazne odlišný, náklady na komplikácie tak vstupujú v podobnom pomere do oboch ramien.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR vo FEM uvažuje s odpadom za balenie, nakoľko náklady na liečbu za celý cyklus sa aplikujú na jeho začiatku.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

Model PRIME T2D nebol vytvorený v programe Microsoft Excel, ale v jazyku Java 10. NIHO dostalo prístup k modelu formou online rozhrania. DR kód v jazyku Java sprístupnil NIHO v odpovedi na Výzvu na doplnenie návrhu č. 1. Model hodnotíme ako veľmi komplexný a z pohľadu použitého online rozhrania a programovacieho jazyka rozhrania ako neštandardný, čo je zdrojom dodatočnej neistoty, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť. Podrobné overenie správnosti fungovania modelu hodnotíme ako náročné aj z dôvodu, že DR vykonal 6 porovnaní na pozadí duálnej liečby, 6 porovnaní na pozadí trojkombinačnej liečby a 3 porovnania na pozadí inzulínovej liečby. V prípade niektorých NIHO zmien by bolo potrebné pre dôkladné overenie modelu zmenu vykonať v každom jednom porovnaní, čo považujeme za veľmi časovo náročné. Prechádzanie a kontrolu modelu komplikovala aj skutočnosť, že spustenie simulácie trvalo niekoľko minút, v prípade niekoľkých prebiehajúcich simulácií až desiatok minút. Ako problematické hodnotíme aj nespriístupnenie všetkých simulácií (porovnaní) a záložiek pre účinnosť, ktorých doplnenie bolo predmetom dodatočnej komunikácie emailom s DR.

Pozitívne hodnotíme, že súčasťou žiadosti DR bol aj dokument „Slovakia_PRIME T2D Model Tech Report“, ktorý opisuje fungovania modelu nad rámec FER. Napriek tomuto dokumentu však niektoré nastavenia modelu NIHO konzultovalo s DR formou e-mailovej komunikácie.

5.3 Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme pôvodný ekonomický model dodaný DR. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. TIRZ je v základnom scenári nákladovo efektívny vo všetkých vykonaných porovnaníach. Upozorňujeme, že porovnanie

TIRZ na pozadí inzulínovej liečby bolo vykonané len voči DULA. Výsledky základného scenára podľa DR v jednotlivých porovnaníach sumarizuje tabuľka nižšie. Prahová hodnota je pre všetky porovnaníach pre rok 2024 je 40 415 €¹³.

Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR

Intervencia/ komparátor	Celkové náklady	Celkové QALY	Rozdiel nákladov (€)	Rozdiel QALY	ICUR (€/QALY)
Dvojkombinácia					
TIRZ 5 mg			■	■	■
SEMA 0,5 mg					
TIRZ 5 mg			■	■	■
DULA 1,5 mg					
TIRZ 10 mg			■	■	■
SEMA 1 mg					
TIRZ 10 mg			■	■	■
DULA 1,5 mg					
TIRZ 15 mg			■	■	■
SEMA 1mg					
TIRZ 15 mg			■	■	■
DULA 1,5 mg					
Trojkombinácia					
TIRZ 5 mg			■	■	■
SEMA 0,5 mg					
TIRZ 5 mg			■	■	■
DULA 1,5 mg					
TIRZ 10 mg			■	■	■
SEMA 1 mg					
TIRZ 10 mg			■	■	■
DULA 1,5 mg					
TIRZ 15 mg			■	■	■
SEMA 1mg					
TIRZ 15 mg			■	■	■
DULA 1,5 mg					
Kombinácia s inzulínom					
TIRZ 5 mg			■	■	■
DULA 1,5 mg					
TIRZ 10 mg			■	■	■
DULA 1,5 mg					
TIRZ 15 mg			■	■	■
DULA 1,5 mg					

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

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že TIRZ je nákladovo efektívny voči komparátorom SEMA a DULA vo všetkých vykonaných porovnaníach pri navrhovanej dôvernej úhrade. Identifikovali sme viacero nedostatkov, nie všetky sme však do FEM zapracovali. Tieto nedostatky podrobnejšie diskutujeme v časti 5.2.

V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v častiach spadajúcich pod 5.2):

- upravili sme východiskovú hodnotu utility na 0,785,

¹³ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula s konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z.z.

- odstránili sme prínos TIRZ na hladinu LDL cholesterolu,
- nastavenie týkajúce sa dlhodobej účinnosti upravujeme v súlade s odporúčaním EAG,
- náklady na SEMA a DUA sme upravili podľa ZKL 08/2024.

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, TIRZ je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre všetky porovnania pre rok 2024 je 40 415 € / 1 QALY).

Tabuľka 35: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Intervencia/komparátor	Celkové náklady	Celkové QALY	Rozdiel nákladov (€)	Rozdiel QALY	ICUR (€/QALY)
Dvojkombinácia					
TIRZ 5 mg					
SEMA 0,5 mg			■	■	27 375
TIRZ 5 mg					
DULA 1,5 mg			■	■	21 634
TIRZ 10 mg					
SEMA 1 mg			■	■	33 056
TIRZ 10 mg					
DULA 1,5 mg			■	■	17 521
TIRZ 15 mg					
SEMA 1mg			■	■	32 618
TIRZ 15 mg					
DULA 1,5 mg			■	■	18 737
Trojkombinácia					
TIRZ 5 mg					
SEMA 0,5 mg			■	■	27 786
TIRZ 5 mg					
DULA 1,5 mg			■	■	22 290
TIRZ 10 mg					
SEMA 1 mg			■	■	32 344
TIRZ 10 mg					
DULA 1,5 mg			■	■	18 833
TIRZ 15 mg					
SEMA 1mg			■	■	29 297
TIRZ 15 mg					
DULA 1,5 mg			■	■	19 606
Kombinácia s inzulínom					
TIRZ 5 mg					
DULA 1,5 mg			■	■	22 036
TIRZ 10 mg					
DULA 1,5 mg			■	■	17 486
TIRZ 15 mg					
DULA 1,5 mg			■	■	17 479

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 36: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
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 extrémnu. To znamená, že vnímame extrémne riziko, že ani pri navrhovanej dôvernej úhrade DR nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec zľavy, ktorú poskytuje DR v navrhovanej dôvernej úhrade) a definovať v MEA zmluve strop pre sumárnu úhradu. Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR dostatočne nepreukázal, že TIRZ bude v klinickej praxi nahrádzať len SEMA/DULA (obzvlášť, keď predpokladá expanziu trhu pre GLP1-RA segment v BIA modeli). Najväčším zdrojom neistoty je neporovnanie sa s potenciálnym komparátorom. Problematika voľby komparátorov je podrobne diskutovaná v časti 3.9.
- TIRZ nemá dostupné klinické dáta o účinnosti v relevantných klinických ukazovateľoch morbidity a mortality. Z tohto dôvodu používa DR pre modelovanie dlhodobého klinického prínosu iba surrogátne ukazovatele, pomocou ktorých modeluje pravdepodobnosti výskytu komplikácií.
- Intenzifikácia inzulínom pri hodnotách HbA1c 7,5 % nemusí byť v súlade s klinickou praxou.
- Porovnanie TIRZ so SEMA na pozadí inzulínovej liečby nebolo vykonané.
- Podrobné overenie správneho fungovania modelu považujeme za veľmi náročné, nakoľko použitý software a programovací jazyk Java 10 nie sú štandardne používané na hodnotenie zdravotníckych technológií. Je preto možné, že model obsahuje nedostatky, ktoré NIHO v kontexte časových možností nedokázalo identifikovať.
- [REDACTED]
- Modelovanie AE je spojené s neistotou, nakoľko nezahŕňa hnačku a vracanie.
- Model nezohľadňuje znižovanie utility vplyvom zvyšujúceho sa veku.
- DR pri modelovaní nákladov na lieky a následnú liečbu používa zjednodušujúce predpoklady.
- Pacient v prípade intenzifikácie liečby ukončuje liečbu TIRZ/GLP1-RA, čo nemusí reflektovať klinickú prax. Predpokladáme dlhodobejšie zotrvanie na liečbe. FEM navyše nezohľadňuje ukončenie liečby z iného dôvodu ako je prekročenie definovanej hranice HbA1c.
- Pozitívnou neistotou je, že vo všetkých vykonaných porovnaníach (aj po zapracovaní NIHO úprav) je hodnota ICUR vzdialená od prahovej hodnoty.

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 v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1 Zhrnutie dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Mounjaro v tretí rok od kategorizácie vo výške █████ €, v prípade ak by s DR bola dohodnutá zľava vychádzajúca z navrhovanej dôvernej úhrady DR, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. **Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške █████ €.**

Odhad dopadu na rozpočet je spojený s veľmi vysokou mierou neistoty, ktorá vyplýva najmä z odhadu medziročného nárastu cieľovej populácie v NIHO predpokladom nastavení je počet pacientov liečených TIRZ len malým podielom z celkového počtu dispenzarizovaných pacientov s DM 2T. Nevieme preto vylúčiť, že v klinickej praxi bude TIRZ liečených výrazne vyšší počet pacientov ako odhadujeme. Informatívne uvádzame, že DR vo svojom odhade dopadu na rozpočet odhadoval sumárnu úhradu VZP vo výške █████ € a čistý dopad DR na █████ €.

Odporúčame zvážiť zníženie dopadu na rozpočet pomocou mechanizmov v zmluve s DR o podmienkach úhrady. Odporúčame tiež zvážiť zavedenie spoločného limitu úhrady pre všetky lieky zo skupiny GLP1-RA. Máme za to, že dopad na rozpočet kategorizácie lieku Mounjaro má potenciál ohroziť finančnú stabilitu systému verejného zdravotného poistenia (VZP) podľa § 7 ods. 5, písm. e zákona 363/2011 Z.z.

6.2 Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predpokladá, že liek Mounjaro bude zaradení do ZKL k 01/2025, dopad na rozpočet je počítaný pre roky 2025 – 2029. DR uplatňuje zjednodušujúci predpoklad, že nahrádzanou liečbou bude len SEMA 1 mg a DULA 1,5 mg. DR v modeli BIA predpokladá pomerné rozdelenie populácie na jednotlivých dávkach TIRZ 5/10/15 mg, pričom 100 % pacientov v 1. mesiaci 1. roka začína na sile 5 mg. Zastúpenie na liečbe TIRZ 5 mg s časom klesá, zastúpenie na liečbe TIRZ 10/15 mg sa postupne zvyšuje.

Náklady

Pre liek Mounjaro je v dopade na rozpočet aplikovaná navrhovaná dôverná úhrada. Náklady na nahrádzanú liečbu DR odvodil ako vážený priemer nákladov pre lieky Ozempic a Trulicity a ich podielu na trhu v 2. kvartály roka 2023 podľa NCZI dát. Jednotkové náklady na lieky Ozempic a Trulicity sú v súlade so ZKL 07/2024. Iné náklady (napr. na kontrolu glykémie, podanie liekov, ihly, súbežne podávané antidiabetiká) neboli uvažované. DR BIA do modelovania nákladov zarátava aj náklady na mikro- a makrovaskulárne komplikácie DM. Pre účely modelovania nákladov na komplikácie DR využíva rozdelenie populácie medzi druhy kombinovanej liečby (Tabuľka 37). Údaje o percentuálnom zastúpení DR získal z kvalifikovaného odhadu 3 českých odborníkov/diabetológov.

Tabuľka 37: Percentuálne rozdelenie populácie medzi druhy kombinovanej liečby

Druh liečby	Podiel bez inzulínu vs. s inzulínom	Podiel dvoj- vs. trojkombinácia	Podiel v BIA
Dvojkombinácia	65 %	70 %	45,5 %
Trojkombinácia		30 %	19,5 %
V kombinácii s inzulínom	35 %	-	35,0 %

Zdroj: [22]

Pacienti vhodní na liečbu

DR pri výpočte počtu pacientov vhodných na liečbu TIRZ v dopade na rozpočet vychádza z počtu spotrebovaných balení liekov s obsahom SEMA a DULA za uplynulé roky podľa dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI). Počet spotrebovaných balení prepočítava na celkové dni na liečbe (DOT z angl. days of treatment) násobením číslom 28 (1 balenie lieku s obsahom SEMA/DULA je určené na 28 dní liečby). Do modelu BIA vstupujú paciento-roky, ktoré DR získa ako DOT/365. Počet pacientov vhodných na liečbu GLP1-RA v rokoch 2024 – 2029 DR odvodil pomocou odhadu medziročného nárastu pacientov vhodných na GLP1-RA (Tabuľka 38). Tento nárast bude mať podľa DR [redacted] (nárast o [redacted] %). Takto získaný počet pacientov vhodných na liečbu DR vo "svete s TIRZ" rozdeľuje medzi TIRZ a ostatné GLP1-RA podľa predpokladanej penetrácie (Tabuľka 39). DR predpokladá, že liek Mounjaro sa bude deliť o trh s liekmi s obsahom SEMA/DULA. Cieľová [redacted] % penetrácia je dosiahnutá v 5. roku. V piatom roku je 1/2 pacientov na liečbe TIRZ, druhá 1/2 užíva SEMA/DULA.

BIA neuvažuje o ukončení liečby TIRZ počas 5 ročného časového horizontu.

Tabuľka 38: Predikcia vývoja trhu GLP1-RA podľa DR

Rok	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Počet pacientov (paciento-rokov) na GLP1-RA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Medziročný nárast	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*na základe údajov z NCZI

Zdroj: [22]

Tabuľka 39: Počet pacientov vhodných na liečbu liekom Mounjaro podľa DR

Rok	2025	2026	2027	2028	2029
Počet pacientov (paciento-rokov) na GLP1-RA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Penetrácia TIRZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Počet pacientov (paciento-rokov) na TIRZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zdroj: [22]

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie. Náklady na nahrádzanú liečbu sú rátané iba pre pacientov, u ktorých sa predpokladá liečba novým liekom.

Tabuľka 40: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

Rok	2025	2026	2027	2028	2029
Počet pacientov začínajúcich liečbu liekom Mounjaro v danom roku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady na Mounjaro pri požadovanej úhrade - hrubý dopad	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady na nahrádzanú liečbu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Čistý dopad lieku Mounjaro pri požadovanej úhrade	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Tabuľka 41: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

Rok	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet pacientov začínajúcich liečbu liekom Mounjaro v danom roku	■	■	■
Náklady na Mounjaro pri požadovanej úhrade - hrubý dopad	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Čistý dopad lieku Mounjaro pri požadovanej úhrade	■	■	■

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 odhadované zaradenie do ZKL od 01/2025.

Akceptujeme postup pre výpočet cieľovej populácie vychádzajúci z počtu spotrebovaných balení liekov s obsahom SEMA a DULA podľa dát NCZI [78], konkrétne hodnoty však **neakceptujeme**. V NIHO nastavení sme vychádzali z rovnakých datasetov ako DR. Do NIHO výpočtov sme však nezahrnuli balenia vydané vo verejnej lekárni bez úhrady zdravotnej poisťovne a výdaj verejnej lekárne bez predpisu (evidované ako voľnopredaj). Kritéria pre zistenie počtu spotrebovaných balení zvolené DR nie sú vo FER definované, nie je preto jasné, aký spôsob výdaja spotrebovaných balení DR vo svojich výpočtov aplikoval. Podľa NIHO definovaných kritérií, sme v rokoch 2020 – 2023 identifikovali počet pacientov (paciento-rokov), ktoré uvádza Tabuľka 42. Paciento-roky v rokoch 2020 – 2023 sú porovnateľné s údajmi DR (Tabuľka 38). Pre nemožnosť overenia spôsobu výpočtu počtu pacientov podľa DR, preferujeme v rokoch 2020 – 2023 počty paciento-rokov odvodené NIHO.

Neakceptujeme predpoklad DR týkajúci sa medziročného nárastu, nakoľko ho považujeme za vysoký a nedostatočne podložený dôkazmi. V NIHO nastavení preferujeme nastavenie medziročného nárastu v rokoch 2025 – 2029 fixne pre každý rok vo výške 29 %. Táto hodnota je odvodená z medziročného nárastu zisteného podľa dát NCZI pre rok 2023. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR medziročný nárast odôvodnil:
 - zmenou IO liekov zo skupiny GLP1-RA (kedy od 01.03.2023 bola z IO vypustená podmienka minimálnej hodnoty BMI),
 - racionalizáciou liečby DM2T v posledných 2 rokoch (doterajšie nadmerné predpisovanie derivátov SU sa v budúcnosti bude znižovať v prospech SGLT2i a GLP1-RA),
 - zvýšením výrobných kapacít v segmente GLP1-RA, čo prispeje v budúcich rokoch, čo bude kompenzovať nedostatok zásob liekov s obsahom GLP1-RA
- V rozhodnutí MZ SR [str. 11, 79] o zrušení BMI podmienky sa uvádza, že pri jej úplnom zrušení je predpokladaný nárast v počte pacientov maximálne 1450 – 1500. Z uvedeného vyplýva, že DR trend medziročného nárastu odvodzuje hlavne na základe zmeny v preskripčných návykoch lekárov a nasýtenia trhu.
- Máme za to, že na základe uvedeného nie je možné percentuálne medziročné nárasty trhu s istotou odhadnúť, nakoľko závisia od predpokladov, ktoré nemusia byť naplnené. Preferujeme preto konzervatívnejší odhad. V NIHO nastavení preferujeme nastavenie medziročného nárastu v rokoch 2025 – 2029 fixne v každom roku vo výške 29 %. Aj takéto nastavenie však považujeme za neisté, nakoľko v rokoch 2021 – 2022 pozorujeme klesajúci trend medziročného nárastu. Navyše od roku 2023 by podľa argumentácie DR týkajúcej sa zmeny IO už mal byť prítomný zvyšujúci sa trend medziročného nárastu, ktorý však nepozorujeme.
- Podľa NCZI dát o počte dispenzarizovaných pacientov s DM2T v rokoch 2009 – 2022 [80], NIHO dopočítalo odhadovaný počet dispenzarizovaných pacientov s DM2T v roku 2029 vo výške 344 343.

Tabuľka 42: Predikcia vývoja trhu GLP1-RA podľa NIHO

Rok	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Počet pacientov (paciento-rokov) na GLP1-RA	5 060*	7 865*	10 984*	14 131*	18 178	23 385	30 084	38 701	49 786	64 046
Medziročný percentuálny nárast	-	55%*	40%*	29%*	29%	29%	29%	29%	29%	29%
Medziročný nárast v absolútnom počte pacientov (paciento-rokov)	-	2 805*	3 120*	3 146*	4 048	5 207	6 698	8 617	11 085	14 260

*na základe údajov z NCZI

Hodnoty vyznačené tučným písmom vstupujú do nasledujúcej tabuľky (Tabuľka 43)

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

Neakceptujeme nerozdelenie pacientov na 2 ramená - pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL) a pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL) v scenári DR. V NIHO nastavení považujeme pacientov vhodných na liečbu v roku 2024 za populáciu PSVL pre rok 2025. Za populáciu PBVL považujeme novovzniknutých pacientov v nasledujúcich rokoch. Výpočet PSVL a PBVL sumarizuje Tabuľka 43.

Neakceptujeme cieľovú penetráciu TIRZ pre populáciu PSVL vo výške ■■■, nakoľko nepredpokladáme, že ■■■ pacientov v súčasnosti liečených na DM2T je nekompenzovaných (zmenu liečby u kompenzovaných pacientoch nepredpokladáme). S cieľom identifikovať penetráciu pre PSVL rameno, sme kontaktovali odborníkov. Obaja oslovení odborníci (doc. Schroner a doc. Martinka) potvrdili, že v prípade kompenzovaného pacienta nie je medicínsky dôvod na zmenu liečby. Zároveň potvrdili, že v prípade nekompenzovaných pacientov na liečbe GLP1-RA by lekár mohol indikovať ich zámenu za TIRZ. Doc. Martinka odhadol percentuálny podiel nekompenzovaných pacientov na liečbe GLP1-RA na úrovni 20 – 35 %. Polovica z nich by bola podľa neho následne liečená pridaním napr. inzulínu/SGLT2i a druhej polovici by bol GLP1-RA zamenený za TIRZ. K samotnej zámene by tak mohlo prísť u 10 – 17 % pacientov. Na základe vyjadrenia odborníka NIHO aplikovalo penetráciu PSVL na úrovni 13,5 % (priemer hodnôt 10 % a 17 %). Aplikovanú penetráciu na PSVL uvádza Tabuľka 43.

Akceptujeme cieľovú penetráciu TIRZ pre populáciu PBVL vo výške ■■■. Pre populáciu PBVL je cieľová populácia dosiahnutá už v 3. roku v súlade s postupom, ktorý špecifikuje Metodická príručka [81].

Aplikovanú penetráciu na PBVL uvádza Tabuľka 43.

Tabuľka 43: Výpočet vhodných pacientov na liečbu TIRZ - PSVL/PBVL rameno

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)	18 178				
Penetrácia pre rameno PSVL	14%	14%	14%	14%	14%
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PSVL	2 454	0	0	0	0
Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL)	5 207	6 698	8 617	11 085	14 260
Penetrácia pre rameno PBVL	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PBVL	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Celkový počet pacientov začínajúcich liečbu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

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

Neakceptujeme zohľadnenie nákladov na komplikácie, nakoľko ich zohľadnenie by nebolo konzistentné doterajšími modelmi BIA.

Akceptujeme pomerné rozdelenie populácie na jednotlivých liečebných režimoch. Rozdelenie pacientov medzi dvojkombinačnú/trojkombinačnú a liečbu na pozadí inzulínu v nastavení DR má vplyv len na výpočet nákladov na

mikro- a makrovaskulárne komplikácie. Zohľadnenie nákladov na komplikácie sítě vypíname, ale pomerné rozdelenie populácie používame v NIHO preferovanom nastavení. Neočakávame výrazný vplyv pomerného rozdelenia populácie na jednotlivých liečebných režimoch na výsledok v NIHO scenári.

Akceptujeme pomerné rozdelenie populácie na jednotlivých dávkach TIRZ, hoci v preferovanom NIHO nastavení používame iba zjednodušený predpoklad priemernej hodnoty za celých 5 rokov.

Neakceptujeme, že model BIA nemodeluje ukončenie liečby. V NIHO BIA sme zapracovali ukončenie liečby TIRZ z dôvodu intenzifikácie/úmrtia súlade s FEM, hoci ukončenie liečby pri intenzifikácii považujeme za neisté.

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Ak by bola dohodnutá zľava vychádzajúca z navrhovanej dôvernej úhrady DR, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Mounjaro v tretí rok vo výške ■■■ € a čistý dopad vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený veľmi vysokou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade medziročného nárastu populácie a tým aj cieľovej populácie lieku Mounjaro. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 44: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Predpokladaná spotreba balení	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na TIR pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na TIR pri nákladovo-efektívnej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na nahrádzanú liečbu (SEMA, DULA)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
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?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií 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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
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 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?
Právne aspekty	
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 a 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 TIRZ v klinicky relevantných ukazovateľoch ako je kontrola hladín HbA1c a hmotnosti. Pokles hmotnosti vedie k lepšej kompenzácii DM2T. U diabetika s dobre kompenzovaným ochorením sa znižuje riziko rozvoja komplikácií asociovaných DM. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku užívania TIRZ, možné gastrointestinálne AE mali v štúdiu SURPASS-2 prevažne mierny charakter a vyskytovali sa obzvlášť v úvode liečby. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Oslovený odborník označil TIRZ za najpotentnejšie liečivo zo skupiny GLP1-RA, čím má TIRZ posúvať súčasné hranice liečby DM2T výrazne ďalej. Podľa odborníka by prípadné nekategorizovanie lieku Mounjaro malo zásadný

dopad na zdravie populácie na Slovensku. Odborník ako najväčšiu výzvu označil liečbu kardiovaskulárnych ochorení, kam spadajú aj mikro- a makrovaskulárne komplikácie DM.

7.1.3 Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie TIRZ ukrojí značnú časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6. Pacienti so zrakovým postihnutím môžu mať problémy s vizuálnou kontrolou kvality pred podaním lieku. Podanie môže byť komplikované aj pre pacientov so zhoršenou motorikou. Liek Mounjaro môže byť na Slovensku z legislatívnych dôvodov kategorizovaný len v indikácii DM, hoci liek je podľa EMA registrovaný aj v indikácii na redukciu hmotnosti. V indikácii redukcia hmotnosti bude užívanie lieku Mounjaro naďalej možné len v režime samoplatca.

7.2 Organizačné aspekty

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

TIRZ si podáva pacient sám do brucha, stehna alebo ramena subkutánne pomocou jednorazového pera. Ak má pacient problémy so zrakom, nemá používať pero bez pomoci inej zaškolenej osoby, ktorá má pred podaním vizuálne skontrolovať kvalitu lieku. Podávanie TIRZ je zhodné so spôsobom podávania kategorizovaných GLP1-RA. Podávanie lieku Mounjaro by tak nepredstavovalo dodatočnú záťaž zdravotného systému.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia, má liek Mounjaro predpisovať diabetológ, čo je v súlade s názorom odborníka. Hradenie liečby nemá podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

7.3 Sociálno-pacientske aspekty

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

Podľa vyjadrenia organizácie Diabetes UK pre agentúru NICE si pacienti od TIRZ sľubujú potenciálne zlepšenie glykemických ukazovateľov, kvality života, potenciálnu redukciu hmotnosti, zníženie rizika pre rozvoj DM komplikácií a rozšírenie spektra možností liečby DM. Očakávajú, že prínosom bude aj nižšie riziko hypoglykémii v porovnaní s ostatnými liečebnými alternatívami. Hlavnou nevýhodou TIRZ je podľa nich injekčná lieková forma.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborník sa vyjadril, že počty liečených pacientov modernými liekmi zo skupiny GLP1-RA sú zatiaľ nižšie, než by bolo očakávané. Odborník nešpecifikuje, čo je dôvodom nízkej penetrácie. Predpokladáme, že dôvodom je nízka dostupnosť liekov s obsahom SEMA/DULA z dôvodu vysokého dopytu/reexportu. Je otáznne, do akej miery bude nerovnosť v prístupe prenositeľná aj na TIRZ.

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

Nakoľko TIRZ preukázal prínos v kontrolovaní hladiny HbA1c a v redukcii hmotnosti, predpokladáme jeho potenciálny prínos aj v oddalovaní rozvoja komplikácií súvisiacich s DM2T. Komplikácie DM2T, ako je strata/poškodenie zraku alebo amputácia dolnej končatiny, vedú k predčasnej invalidizácii pacienta a k záťaži rodinných príslušníkov. Pri dobrej kompenzácii DM2T, predpokladáme priaznivý vplyv TIRZ na prácu a každodenný život.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Diabetológ by mal pacienta upozorniť na možný výskyt gastrointestinálnych AE obzvlášť v období úvodnej titrácie TIRZ. Zároveň by mal pacientovi opätovne zdôrazniť, že TIRZ nie je náhradou k zdravému životnému štýlu. Keďže TIRZ znižuje hmotnosť, pacient by mohol nadobudnúť dojem, že diéta a cvičenie už nie sú potrebné.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

TIRZ sa podáva len dospelým pacientom. TIRZ sa neodporúča užívať počas tehotenstva ani u žien vo fertílno m veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Prípadne dojčenie má byť lekárom a pacientom zvažené, keďže liečivo môže prejsť do materského mlieka a riziko pre dieťa sa nedá vylúčiť. U pacientov liečených TIRZ bola hlásená akútna pankreatitída, preto sa má TIRZ u pacientov s pankreatitídou v anamnéze užívať s opatrnosťou. Obzvlášť starších pacientov je potrebné upozorniť na možné riziko dehydratácie, v prípade výskytu vracania alebo hnačky. Podávanie TIRZ sa neskúmalo u pacientov so špecifickými druhmi retinopatie. V kombinácii s inzulínom alebo liečivami, ktoré stimulujú sekréciu inzulínu, môže užívanie TIRZ viesť k hypoglykémii, preto má lekár zvažiť modifikáciu ich dávkovania.

Autori

Mgr. Katarína Gáliková
Mgr. Ivan Piovarči, PhD.
Daniel Kozák, M. Sc.
MUDr. Matej Palenčár

Rola autorov: KG je prvou autorkou hodnotenia, IP je druhým autorom hodnotenia, MP supervízoval medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7); DK supervízoval ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinický odborník: Doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.
Doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.

Pacientske organizácie: Organizácia Diabetes UK z hodnotenia NICE

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Galikova K. , Piovarci I., Palencar M., Kozak D.: Liečivo tirzepatid (Mounjaro) na liečbu dospelých pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 66; 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 s 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 pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. 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). 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] Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018); Martinka E., Uličiansky V., Mokáč M., Tkáč I., Galajda P., Dókušová S., Schroner Z.; dostupné 03/2024 na: <https://diaslovakia.sk/odporucania>
- [2] Odporúčané postupy pre liečbu diabetes mellitus 2. typu – 2023; Emil Martinka, Ivan Tkáč, Marián Mokáč, Ľubomíra Fábryová, Peter Galajda, Zbynek Schroner, Silvia Dókušová, Barbara Martinková, Viera Doničová, Jozef Lacka; dostupné 04/2023 na: <https://www.prolekare.cz/casopisy/forum-diabetologicum/2023-2-23/odporucane-postupy-pre-liecbu-diabetes-mellitus-2-typu-2023-134975/download?hl=cs>
- [3] International Diabetes Federation, Facts and figures; dostupné 04/2023 na: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
- [4] Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022
https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
- [5] Štandardný postup – Komplexný manažment diabetikov 2. typu (2023); dostupné 03/2024 na: <https://www.standardnepostupy.sk/standardy-diabetologia/>
- [6] Diabetes UK, Know diabetes, fight diabetes. Dostupné 03/2024 na: <https://www.diabetes.org.uk/diabetes-the-basics/types-of-diabetes/type-2/diabetes-risk-factors>
- [7] Možnosti prevencie diabetes mellitus 2. typu u jedincov s prediabetickými dysglykémiami; Doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD., MUDr. Vladimír Uličiansky; dostupné 03/2024 na: <https://www.solen.sk/storage/file/article/a0f09602fefb06db391c88a31b847b8b.pdf>
- [8] NHS; Type 2 diabetes, Symptoms; dostupné 03/2024 na: <https://www.nhs.uk/conditions/type-2-diabetes/symptoms/>
- [9] Chronické komplikácie diabetes mellitus a ich manažment; Mária Molnárová, Mária Praženicová et al.; dostupné 03/2024 na: <https://www.prolekare.cz/casopisy/forum-diabetologicum/2021-supplementum-2-2/9-chronicke-komplikacie-diabetes-mellitus-a-ich-manazment-128768/download?hl=cs>
- [10] Syndróm diabetickej nohy – diagnostika, prevencia a liečba; MUDr. Dáša Kmecová, PhD.; dostupné 03/2024 na: <https://www.solen.sk/storage/file/article/b4e618a19064cba7ccc43e229178b3ef.pdf>
- [11] Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD); dostupné 03/2024 na: <https://www.easd.org/guidelines/statements-and-guidelines.html>
- [12] SPC lieku Mounjaro; dostupné 03/2024 na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=2094E
- [13] EMA; CHMP summary of positive opinion for Mounjaro; dostupné 03/2024 na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-mounjaro_en.pdf
- [14] EMA; Mounjaro; dostupné 03/2024 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro>
- [15] EMA; Mounjaro : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation; https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/mounjaro-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
- [16] NICE; Tirzepatide for treating type 2 diabetes - Technology appraisal guidance TA924; dostupné 03/2024 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta924/informationforpublic>
- [17] SÚKL, Hodnotenie lieku Mounjaro; spisová značka: SUKLS26078/2024; dostupné 03/2024 na: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=776472289
- [18] ZIN, GVS-advies tirzepatide (Mounjaro®) voor de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2 zonder zeer hoog risico op hart- en vaatziekten; dostupné 03/2024 na: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/08/14/gvs-advies-tirzepatide-mounjaro-voor-de-behandeling-van-patienten-met-diabetes-mellitus-type-2-zonder-zeer-hoog-risico-op-hart-en-vaatziekten>

- [19] SMC; tirzepatide solution for injection in pre-filled pen (Mounjaro®); dostupné 06/2024 na: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/8229/tirzepatide-mounjaro-final-march-2024-amended-020424-for-website.pdf>
- [20] CADTH; Reimbursement Review – Tirzepatide; dostupné 06/2024 na: <https://www.cadth.ca/tirzepatide>
- [21] HAS La Haute Autorité de santé - Vysoký úrad pre zdravie (francúzska HTA agentúra); dostupné 06/2024 na: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/en/resultat-de-recherche?text=mounjaro&tmpParam=&opSearch=&portal=prd1_2986155
- [22] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Mounjaro a jeho prílohy. ID 31242, ID 31243, ID 31244, ID 31245, ID 31246, ID 31247; dostupné 03/2024 napr. na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31247>
- [23] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.3.2024 – 31.3.2024; dostupné 03/2024 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202404>
- [24] ŠUKL; SPC lieku Ozempic (semaglutid); dostupné 03/2024 na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=8854C
- [25] ŠUKL; SPC lieku Trulicity (dulaglutid); dostupné 03/2024 na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=3236B
- [26] NICE; Final draft guidance - Tirzepatide for treating type 2 diabetes (TA924); dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta924/documents/674>
- [27] MZ SR; konanie o návrhu A1N - Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku lieku Rybelsus - ID 25936; Aktualizovaná hodnotiacia správa Odbornej pracovnej skupiny pre farmakoekonomiku.; dostupné 07/2024 na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25936>
- [28] MZ SR; konanie o návrhu A1N - Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku lieku Rybelsus - ID 25936; dostupné 03/2024 na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25936>
- [29] Clinical Trials; A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Participants With Type 2 Diabetes (SURPASS-2); dostupné 04/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03987919>
- [30] Clinical Trials; A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Not Controlled With Diet and Exercise Alone (SURPASS-1); dostupné 04/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03954834>
- [31] Clinical Trials; A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Insulin Degludec in Participants With Type 2 Diabetes (SURPASS-3); dostupné 04/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03882970>
- [32] Clinical Trials; A Study of Tirzepatide (LY3298176) Once a Week Versus Insulin Glargine Once a Day in Participants With Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk (SURPASS-4); dostupné 04/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03730662>
- [33] Clinical Trials; A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Placebo in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine With or Without Metformin (SURPASS-5); dostupné 04/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04039503>
- [34] Obchodné tajomstvo DR; ITC1; Indirect Treatment Comparison of Tirzepatide 5/10/15 mg vs Semaglutide 0.5 mg at the Second Line of Treatment for Type 2 Diabetes
- [35] Obchodné tajomstvo DR; ITC2; Adjusted Indirect Treatment Comparison of Tirzepatide 5/10/15 mg vs Dulaglutide 1.5 mg in Patients with Type 2 Diabetes
- [36] Obchodné tajomstvo DR; NMA1; Network meta-analysis of tirzepatide with GLP-1 RAs in patients at the second and third line of treatment for type 2 diabetes
- [37] Clinical Trials; A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-1); dostupné 05/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01064687?term=AWARD-1&rank=1>
- [38] Clinical Trials; A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-10); dostupné 05/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02597049?term=AWARD-10&rank=1>
- [39] Clinical Trials; A Study of the Efficacy and Safety of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes (AWARD-11); dostupné 05/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03495102?term=AWARD-11&rank=1>

- [40] Clinical Trials; A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2); dostupné 05/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01075282?term=AWARD-2&rank=1>
- [41] Clinical Trials; A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin; dostupné 05/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00734474>
- [42] Clinical Trials; A Study Comparing the Effect of Dulaglutide With Liraglutide in Type 2 Diabetes (AWARD-6); dostupné 05/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01624259?term=AWARD-6&rank=1#study-plan>
- [43] Clinical Trials; Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN™ 2); dostupné 05/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01930188>
- [44] Clinical Trials; Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Exenatide ER 2.0 mg Once-weekly as add-on to 1-2 Oral Antidiabetic Drugs (OADs) in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN™ 3); dostupné 05/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01885208>
- [45] Clinical Trials; Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as add-on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN™ 4); dostupné 05/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02128932>
- [46] Clinical Trials; Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. (SUSTAIN 7); dostupné 05/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02648204>
- [47] Clinical Trials; Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Canagliflozin as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 8); dostupné 05/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03136484>
- [48] Clinical Trials; Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to SGLT-2i in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (SUSTAIN 9); dostupné 05/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03086330>
- [49] Clinical Trials; A Research Study to Compare Two Doses of Semaglutide Taken Once Weekly in People With Type 2 Diabetes (SUSTAIN FORTE); dostupné 05/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989232>
- [50] Obchodné tajomstvo DR; NM3; Network meta-analysis of tirzepatide with GLP-1 RAs in patients at the third line of treatment with insulin for type 2 diabetes
- [51] Clinical Trials; A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes (AWARD-9); dostupné 05/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02152371?term=AWARD-9&rank=1>
- [52] Clinical Trials; A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Placebo in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine With or Without Metformin (SURPASS-5); dostupné 05/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04039503>
- [53] Protokol k štúdiu SURPASS-2; Frías, J. P., Davies, M. J., Rosenstock, J., Pérez Manghi, F. C., Fernández Landó, L., Bergman, B. K., ... & Brown, K. (2021). Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 385(6), 503-515.;
Dostupný 04/2024 na: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107519/suppl_file/nejmoa2107519_protocol.pdf
- [54] Štúdiá SURPASS-2; Frías, J. P., Davies, M. J., Rosenstock, J., Pérez Manghi, F. C., Fernández Landó, L., Bergman, B. K., ... & Brown, K. (2021). Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 385(6), 503-515; dostupná 04/2024 na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107519>
- [55] **Supplementary Appendix SURPASS-2**; Frías, J. P., Davies, M. J., Rosenstock, J., Pérez Manghi, F. C., Fernández Landó, L., Bergman, B. K., ... & Brown, K. (2021). Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 385(6), 503-515; dostupná 04/2024 na: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107519/suppl_file/nejmoa2107519_appendix.pdf
- [56] Boye, K. S., Thieu, V. T., Sapin, H., Lee, C. J., Landó, L. F., Brown, K., ... & Yu, M. (2023). Patient-reported outcomes in people with type 2 diabetes receiving tirzepatide in the SURPASS clinical trial programme. *Diabetes Therapy*, 14(11), 1833-1852.; dostupné 05/2024 na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10570242/>
- 57 McClure, N. S., Al Sayah, F., Ohinmaa, A., & Johnson, J. A. (2018). Minimally important difference of the EQ-5D-5L index score in adults with type 2 diabetes. *Value in Health*, 21(9), 1090-1097.

- [58] Bradley, C., Plowright, R., Stewart, J., Valentine, J., & Witthaus, E. (2007). The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version (DTSQC) evaluated in insulin glargine trials shows greater responsiveness to improvements than the original DTSQ. *Health and quality of life outcomes*, 5, 1-12.; dostupné 07/2024 na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2170436/>
- [59] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.6.2024 – 30.6.2024; dostupné 06/2024 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202406>
- [60] Cochrane Collaboration; dostupné 04/2024 na: <https://www.cochrane.org/about-us>
- [61] Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372.
- [62] Centre for Reviews and Dissemination. *Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care*. Centre for Reviews and Dissemination, University of York; 2008.
- [63] NICE; Committee Papers – Tirzepatide for treating type 2 diabetes [ID3938]; dostupné 04/2024 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta924/documents/committee-papers>
- [64] Clinical Trials; A Study of Tirzepatide Compared With Intensified Conventional Care in Adult Participants With Type 2 Diabetes (SURPASS-EARLY); dostupné 04/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05433584>
- [65] Clinical Trials; A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared With Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Participants With Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT); dostupné 04/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04255433>
- [66] Caro, J. J., Briggs, A. H., Siebert, U., & Kuntz, K. M. (2012). Modeling good research practices—overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force–1. *Medical Decision Making*, 32(5), 667-677.
- [67] Davis, S., Stevenson, M., Tappenden, P., & Wailoo, A. (2014). NICE DSU Technical support document 15: Cost-effectiveness modelling using patient-level simulation. *Rep BY Decis Support UNIT*.
- [68] Kralovicova K., Galikova K, Kozak D., Palencar M.: Liečivo inkliširan (Leqvio) v sekundárnej prevencii aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení u dospelých pacientov s primárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 61; 2024; Bratislava: NIHO.
- [69] Leal, J., Alva, M., Gregory, V., Hayes, A., Mihaylova, B., Gray, A. M., ... & Clarke, P. (2021). Estimating risk factor progression equations for the UKPDS Outcomes Model 2 (UKPDS 90). *Diabetic Medicine*, 38(10), e14656.
- [70] Zoppini, G., Targher, G., Chonchol, M., Ortalda, V., Negri, C., Stoico, V., & Bonora, E. (2012). Predictors of estimated GFR decline in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(3), 401-408.
- [71] Hayes, A., Arima, H., Woodward, M., Chalmers, J., Poulter, N., Hamet, P., & Clarke, P. (2016). Changes in quality of life associated with complications of diabetes: results from the ADVANCE study. *Value in health*, 19(1), 36-41.
- [72] Bagust, A. & Beale, S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ* 14, 217-230, doi:10.1002/hec.910 (2005).
- [73] Clarke, P., Gray, A., & Holman, R. (2002). Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Medical Decision Making*, 22(4), 340-349.
- [74] Ara, R., & Brazier, J. E. (2010). Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value in Health*, 13(5), 509-518.
- [75] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.7.2024 – 31.7.2024; dostupné 07/2024 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202407>
- [76] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.8.2024 – 31.8.2024 – INFORMATÍVNY MATERIÁL; dostupné 07/2024 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202408>
- [77] Ondrušová, M. Bónová, M. Kyselicová, A. Manažment liečby a nákladovosť u dospelých pacientov s diabetes mellitus. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia č. 06042022461. (2022).
- [78] Datasetsy spotreby humánných liekov v Slovenskej republike; dostupné 07/2024 na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-

[liekov/Spotreba_humannych_liekov_zdravotnickych_pomocok_dietetickych_potraviv_SR/Pages/Datasety-spotreby-humannych-liekov-v-Slovenskej-republike.aspx](#)

[79] Rozhodnutie MZ SR vo veci úpravy znenia indikačného obmedzenia pre liečbu agonistami GLP-1 receptorov (GLP-1RA); ID návrhu 27244; dostupné 07/2024 na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27244>

[80] NCZI; Činnosť diabetologických ambulancií v Slovenskej republike 2022 ; dostupné 07/2024 na: https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Diabetologia/Cinnost_diabetologickych_ambulancii_v_SR_2022.pdf

[81] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné 07/2024 na: https://health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx

9. Apendix

9.1 Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinického odborníka – Doc. MUDr .Zbynek Schroner, PhD.

Liečivo tirzepatid na liečbu dospelých pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlasenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikładajte ho do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta).
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O Vás

Vaše meno	Doc. MUDr .Zbynek Schroner, PhD.
Názov organizácie	LF UPJŠ, Košice
Pracovná pozícia	Prednosta kliniky
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<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):

Zdravotný problém a opis liečiva

B0002	
<p>1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</p> <p>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>1. Ciele v liečbe DM 2. typu sa i vďaka novým terapeutickým možnostiam stále posúvajú. Popri štandardných glykemických ukazovateľoch (pokles HbA1c, bez výskytu hypoglykemických udalostí) sa v súčasnosti kladie veľký dôraz aj na metabolické efekty – ako je zníženie hmotnosti, a ďalšie neglykemické ciele . Pokles hmotnosti vedie k lepšej kompenzácii DM 2. typu</p> <p>2. Zníženie Hb1Ac od viac ako 0,4 (všeobecné doporučenie ako klinicky významné i v klinických štúdiách, podľa regulačných autorít) a pokles hmotnosti o 5 -7 %</p> <p>3. K dispozícii sú aj priame porovnávacie štúdie tirzepatid /TZP/ vs. Agonisty GLP-1 receptorov /GLP1-RA/, ktoré ukazujú tak štatisticky, ako aj klinicky významné zlepšenie s ohľadom na kľúčové parametre – HbA1c a pokles hmotnosti</p>
A0023	

<ol style="list-style-type: none"> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ťažko povedať, ale vidíme, že počty liečených pacientov (pomocou moderných liekov zo skupiny GLP1-RA) sú na Slovensku nižšie, než v iných krajinách Európy. Ale už teraz vidíme veľké medziročné nárasty pacientov na GLP1-RA už aj na Slovensku, a toto je možné očakávať aj do budúcnosti. 2. Toto ukáže až klinická prax, nateraz pozorujeme významné prínosy naprieč študovanými populáciami.
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Doposiaľ bohužiaľ nie je liečba TZP na Slovensku dostupná. Registrované SPC indikácie sú liečba diabetu 2. typu a management hmotnosti. Žiadosť o úhradu je podaná na indikáciu DM 2. typu, avšak je možné prirodzene očakávať použitie TZP i v managemente hmotnosti – v režime ako samoplatca. Obe použitia sú on-label.</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. DM sa v súčasnosti diagnostikuje tromi možnými spôsobmi: <ol style="list-style-type: none"> A. Príznaky cukrovky + náhodne zistená koncentrácia hroznového cukru(glukózy) v žilnej plazme \geq ako 11,1 mmol/l <ul style="list-style-type: none"> - príznaky cukrovky: zvýšený smäd, zvýšené močenie, nevysvetliteľný úbytok hmotnosti - náhodná hladina cukru v krvi (glykémia) : stanovená kedykoľvek v priebehu dňa bez ohľadu na príjem potravy B. Hladina cukru v krvi v stave nalačno \geq 7 mmol/l. -Stav nalačno: bez príjmu jedla minimálne počas 8 hodín C. Hladina cukru v krvi(glykémia) v 120 minúte záťažového testu s glukózou(tzv orálneho glukózového- tolerančného testu) \geq11,1 mmol/l 2. Je potrebné pacientov liečiť v súlade s medzinárodnými aj domácimi odporúčaniami a s prihliadnutím na charakteristiky pacientov. Diskutované liečivo bude podľa môjho názoru v klinickej praxi najčastejšie používané v tých klinických situáciách, kde aktuálne uvažujeme nad preskripciou GLP-1 RA (semaglutidu alebo dulaglutidu). 3. Ano ŠDTP MZSR Komplexný manažment diabetikov 2. typu https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/15-11-2023/DIA_DM2T 4. Po zlyhaní GLP1-RA je možné očakávať kombináciu GLP1-RA + INZ (pokiaľ pacient už nebol liečený kombináciou GLP1-RA + INZ, alebo liečbou za pomoci bazal-bolus INZ V prípade TZP by bol postup podobný.
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Indikované v rámci bežnej diabetologickej ambulantnej starostlivosti, pacienti si následne liečbu podávajú sami jednorázovým perom</p>
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201</p>	<p>Akoje uvedené vyššie, všeobecne je úroveň preliečivosti modernými terapiami DM 2. typu na Slovensku nižší v porovnaní s inými krajinami EÚ</p>

Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	
F0007 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.	Podľa dostupných dát ide o liek, ktorý posúva súčasné hranice liečby DM 2. typu výrazne ďalej v porovnaní so súčasne dostupnou liečbou, a to i voči najviac potentným GLP1-RA. Zároveň predstavujú kardiovaskulárne ochorenia (mikro a makro vaskulárne komplikácie) pravdepodobne najväčšiu výzvu pre populácie v krajinách Európy, Slovensko nevnímajú.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Diabetológ
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: <ul style="list-style-type: none"> • TZP má jedinečný mechanizmus účinku: – jediný registrovaný duálny agonista – GIP a GLP1 • TZP má významný prínos, tak na Hb1AC, ako aj na pokles hmotnosti (ne-glykemické ciele sa v súčasnosti ukazujú ako kľúčové s ohľadom na komplexný management pacientov s DM2 typu) • TZP ukázal klinicky významnú superioritu (na Hb1AC a pokles hmotnosti) v priamom porovnaní s doposiaľ najviac účinným ne-inzulínovým antidiabetikom – semaglutid • Bohužiaľ počty liečených pacientov modernými liekmi zo skupiny GLP1-RA sú zatiaľ nižšie, než by bolo očakávané • Kardiovaskulárne a renálne ochorenia predstavujú najväčšiu výzvu pre populácie v krajinách Európy, Slovensko nevnímajú. 	
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 odborníkov s konfliktom záujmov.

9.3 Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, preto sme vychádzali z vyjadrenia organizácie Diabetes UK pre agentúru NICE [63, str.458].

9.4 Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, preto sme vychádzali z vyjadrenia organizácie Diabetes UK pre agentúru NICE [63, str.458].

9.5 Komunikácia s držiteľom registrácie

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

Výzvy na doplnenie návrhu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 03.05.2024	Odpoveď DR Dátum odpovede: 10.05.2024	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť FEM, v ktorom je možné zobrazíť a upravovať všetky parametre, vzorce a zdrojový kód, ktoré sa podieľajú na správnom fungovaní tohto modelu. Zároveň sprístupniť všetky vstupné dáta využívajúce sa vo FEM a to aj z externých databáz (ako napríklad konkrétne hodnoty použitých úmrtnostných tabuliek a pod.)	DR zrealizoval kroky, ktoré umožnili NIHO prístup k modelu tak, aby bolo pre NIHO možné zobrazíť a upravovať všetky parametre a vstupy do modelu a predpoklady, ktoré sa podieľajú na správnom fungovaní tohto modelu. Zároveň boli sprístupnené tie časti modelu, ktoré obsahujú zdrojové kódy a scripty.	Odpoveď akceptujeme .
Zdôvodniť výber FEM využívajúceho simuláciu na úrovni pacienta (z angl. patent-level simulation).	DR odôvodnil použitie PRIME T2D modelu na úrovni PLS vysokou heterogenitou pacientov, čo je asociované s veľkým množstvom potenciálnych zdravotných stavov. Modelovanie v programe Microsoft Excel by bolo nad rámec jeho možností. DR sa odvolal aj na stanovisko agentúry NICE, ktorá rovnaký typ modelu v konaní TA924 akceptovala v súlade s odporúčaniami uvedenými v dokumente DSU NICE 15 ¹⁴ .	Odpoveď akceptujeme . DR preukázal, že predložený model PRIME T2D prešiel dôkladnou validáciou.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 30.05.2024	Odpoveď DR Dátum odpovede: 24.06.2024	Vyhodnotenie odpovede DR
Porovnať klinickú účinnosť a bezpečnosť TIRZ voči relevantným komparátorom zo skupiny SGLT2i1 (kanagliflozín, dapagliflozín a empagliflozín), zapracovať tieto výsledky do FEM a stanoviť tak nákladovú efektívnosť voči týmto komparátorom.	DR odmietol porovnanie TIRZ s liečivami zo skupiny SGLT2i. DR argumentoval, že podľa odborných odporúčaní je klinický profil pacienta, u ktorého je preferované podanie GLP1-RA iný ako klinický profil pacienta, u ktorého je preferovanou voľbou SGLT2i. Súčasťou odpovede na výzvu boli aj vyjadrenia odborníkov, ktorí potvrdili, že SGLT2i nemôže byť považovaný za alternatívu/komparátora voči TIRZ.	S odpoveďou sa nestotožňujeme. Neporovnanie sa so SGLT2i je hlavným zdrojom neistoty v hodnotení. Viac informácií uvádzame v časti 3.9.

¹⁴ Davis, S. et al. NICE DSU Technical Support Document 15: Cost- effectiveness modelling using patient-level simulation. 2014. Available from <http://www.nicedsu.org.uk>

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 28.06.2024	Dátum odpovede: 04.07.2024	
Sprístupniť/vytvoriť v PRIME Diabetes Modeli záložky pre účinnosť TIRZ, SEMA a DULA aj na pozadí trojkombinačnej/inzulínovej liečby.	DR v odpovedi uviedol, že požadované záložky boli sprístupnené. NIHO však naďalej evidovalo nesprístupnenie pri niektorých záložkách, čo bolo predmetom Žiadosti o súčinnosť č. 2.	Odpoveď čistočne akceptujeme , opätovne sme kontaktovali DR pre sprístupnenie všetkých záložiek (Žiadosť o súčinnosť č. 2).
Doplniť do PRIME Diabetes Modelu chýbajúce porovnania (simulácie) na pozadí trojkombinačnej liečby: o Mounjaro 5 mg vs Ozempic 0,5 mg o Mounjaro 10 mg vs Ozempic 1mg	Požadované simulácie boli sprístupnené.	Odpoveď akceptujeme .
Dodať publikáciu: Ondrušová, M., Bónová, M., Kyselicová, A. Manažment liečby a nákladovosť u dospelých pacientov s diabetes mellitus. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia č. 06042022461.	DR predložil požadovanú publikáciu. Publikácia však neobsahovala použité zdroje.	Odpoveď čistočne akceptujeme , opätovne sme kontaktovali DR pre doplnenie zdrojov (Žiadosť o súčinnosť č. 2).
Vysvetliť, z čoho pozostáva zníženie kvality života počas liečby TIRZ/komparátorom v 2. a nasledujúcich rokoch v PRIME Diabetes Modeli na konkrétnom príklade „SK_SEMA 1 mg FP“.	DR predložil adekvátne vysvetlenie problematiky. Viac informácií o nastavení DR uvádzame v časti 5.2.5.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť, z čoho pozostáva zníženie kvality života počas následnej liečby v 1. roku/ v 2. a nasledujúcich rokoch v PRIME Diabetes Modeli.	DR predložil adekvátne vysvetlenie problematiky. Viac informácií o nastavení DR uvádzame v časti 5.2.5.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť, či je v PRIME Diabetes Modeli zapracovaná korekcia na 1/2 cyklu a akým spôsobom model koriguje dĺžku cyklu 1 rok vzhľadom na výsledky.	DR predložil adekvátne vysvetlenie problematiky. Viac informácií o nastavení DR uvádzame v časti 5.2.6.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť, čím je spôsobená zmena rizikových faktorov v dlhodobom časovom horizonte po intenzifikácii (na následnej liečbe) na simulácii SK_ TZP 10mg vs SEMA 1mg_DT.	DR predložil adekvátne vysvetlenie problematiky.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť diskrepanciu medzi podielom na trhu lieku Mounjaro v roku 2025 uvedeným vo FER a hodnotou použitou v modeli dopadu na rozpočet (BIA z angl. Budget Impact Analysis).	DR predložil adekvátne vysvetlenie problematiky.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť, akým spôsobom DR odvodil pomerne rozdelenie populácie medzi jednotlivé druhy kombinovanej liečby v modeli BIA.	DR predložil adekvátne vysvetlenie problematiky. Viac informácií o nastavení DR uvádzame v časti 6.2.1.	Odpoveď akceptujeme .

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 09.07.2024	Dátum odpovede: 15.07.2024	
Sprístupniť/vytvoriť v PRIME Diabetes Modeli záložky pre účinnosť DULA aj na pozadí inzulínovej liečby.	DR sprístupnil aj zvyšné záložky.	Odpoveď akceptujeme .
Doplniť zdroje pre údaje použité v publikácii: Ondrušová, M., Bónová, M., Kyselíková, A. : Manažment liečby a nákladovosť u dospelých pacientov s diabetes mellitus. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia č. 06042022461 , www.pharmin.sk, 2022.	DR predložil metodiku získavania dát k informáciám v zmienenej publikácii.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť odvodenie medziročného nárastu počtu pacientov v modeli BIA v rokoch 2024 – 2029.	DR objasnil skutočnosti, z ktorých vychádzal pri odhadovaní medziročného nárastu segmentu GLP1-RA.	Odpoveď neakceptujeme . Odhad DR považujeme za neistý, v NIHO nastavení sme preferovali konzervatívnejší scenár. Viac informácií uvádzame v časti 6.3.1.

9.6 Validita nepriamych porovnaní.

Tabuľka 45: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu ITC1 a ITC2.

Study reference	ITC1 a 2 [34, 35]
RELEVANCE	
Is the population relevant?	Partially
Are any relevant interventions missing?	Yes ¹⁵
Are any relevant outcomes missing?	Yes ¹⁶
Is the context (settings and circumstances) applicable?	Yes
CREDIBILITY	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	Yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	No
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	No
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	Yes ¹⁷
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	Not applicable
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	Yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	Not applicable
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	Not applicable
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	Yes
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	Yes
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	Not applicable
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	Not applicable
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	Yes
15. Are the individual study results reported?	Yes
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	Not applicable
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	No
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	Yes
Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	Yes
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	Yes
22. If yes, were steps taken to address these?	No

¹⁵ ITC1 porovnáva intervenciu len voči SEMA v dávke 0,5 mg týždenne, ITC2 porovnávala intervenciu len voči DULA 1,5 mg týždenne

¹⁶ Kvalita života

¹⁷ Diskrepancia vo východiskových charakteristikách (trvanie DM2T, východisková hodnota HbA1C, BMI - hmotnosť, podiel pacientov hispánskeho a ázijskeho pôvodu)

Tabuľka 46: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu NMA1.

Study reference	NMA1 [36]
RELEVANCE	
Is the population relevant?	Partially
Are any relevant interventions missing?	no
Are any relevant outcomes missing?	yes ¹⁸
Is the context (settings and circumstances) applicable?	yes
CREDIBILITY	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	yes
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	no
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	yes ¹⁹
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	yes
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	yes
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	yes
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	yes
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	yes
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	yes
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	yes
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	yes
15. Are the individual study results reported?	no
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	not applicable
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	no
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	yes
Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	yes
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	yes
22. If yes, were steps taken to address these?	no

¹⁸Kvality života, hypoglykémie

¹⁹Východisková terapia

Tabuľka 47: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu NMA2.

Study reference	NMA2 [50]
RELEVANCE	
Is the population relevant?	Partially
Are any relevant interventions missing?	yes ²⁰
Are any relevant outcomes missing?	yes ²¹
Is the context (settings and circumstances) applicable?	yes
CREDIBILITY	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	no
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	no
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	no
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	not applicable
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	not applicable
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	not applicable
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	not applicable
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	yes
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	yes
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	not applicable
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	yes
15. Are the individual study results reported?	no
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	not applicable
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	no
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	no
Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	yes
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	yes
22. If yes, were steps taken to address these?	no

²⁰ Nezahrnutý SEMA vo všetkých dávkach, DULA v dávkach 3/4,5 mg

²¹ Kvality života, niektoré ukazovatele morbidity (zmena BMI, definovaná strata hmotnosti)