

Liečivo dapagliflozín (Forxiga) na liečbu dospelých pacientov s chronickou chorobou obličiek a diabetes mellitus 2. typu, s UACR < 200 mg/g

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

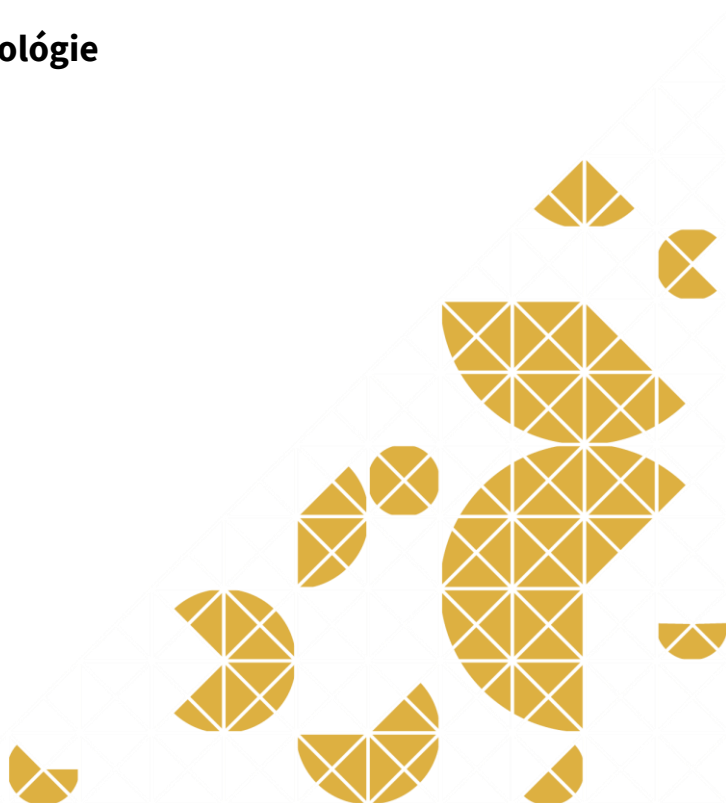
Číslo žiadosti:
29179

ATC skupina:
A10BK01

ŠÚKL kód:
3303A, 3304A

Publikované dňa:
04.03.2025

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: ZHL88A

Obsah

| | |
|--|----|
| Obsah | 3 |
| Použité skratky | 4 |
| Záver odborného hodnotenia | 6 |
| Časový prehľad priebehu hodnotenia | 9 |
| 1. Predmet hodnotenia | 10 |
| 1.1. Výskumné otázky | 10 |
| 1.2. Inklúzne kritériá | 10 |
| 2. Metóda | 12 |
| 2.1. Výskumné podotázky | 12 |
| 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia | 12 |
| 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi | 15 |
| 3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) | 15 |
| 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) | 16 |
| 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) | 16 |
| 3.4. Opis intervencie (B0001) | 17 |
| 3.5. Registrácia technológie (A0020) | 17 |
| 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) | 18 |
| 3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) | 18 |
| 3.8. Relevantné komparátory (B0001) | 18 |
| 3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory | 19 |
| 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti | 20 |
| 4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti | 20 |
| 4.2. Výsledky účinnosti | 21 |
| 4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti | 23 |
| 4.4. Výsledky bezpečnosti | 23 |
| 4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu | 24 |
| 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti | 26 |
| 5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) | 26 |
| 5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) | 28 |
| 5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) | 29 |
| 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet | 31 |
| 6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR | 31 |
| 6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty | 34 |
| 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty | 36 |
| 7.1. Etická analýza | 36 |
| 7.2. Organizačné aspekty | 37 |
| 7.3. Sociálno-pacientske aspekty | 37 |
| 7.4. Právne aspekty | 37 |
| 8. Zdroje | 39 |
| 9. Apendix | 41 |
| 9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami | 41 |
| 9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie | 41 |

Tabuľky

| | |
|--|----|
| Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá | 10 |
| Tabuľka 2: Prognóza CKD na základe GFR a albuminúrie podľa KDIGO | 16 |
| Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií | 20 |
| Tabuľka 4: Úhrady DAPA podľa platného ZKL | 28 |
| Tabuľka 5: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO | 29 |
| Tabuľka 6: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty | 29 |
| Tabuľka 7: Úhrada EMPA podľa MEA zmluvy | 31 |
| Tabuľka 8. Odvodenie cieľovej populácie PSQL a PBVL podľa NIHO | 32 |
| Tabuľka 9: Penetrácia DAPA + SOC a nahrádzaná liečba v cieľovej populácii podľa NIHO | 33 |

| | |
|---|----|
| Tabuľka 10: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky | 34 |
| Tabuľka 11: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia | 35 |

Obrázky

| | |
|--|----|
| Obrázok 1: Odporúčania KDIGO v manažmente pacientov s CKD a DM | 17 |
| Obrázok 2: Výsledky zo štúdie DECLARE-TIMI 58, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC | 21 |
| Obrázok 3: KM krivky pre smrť z akejkoľvek príčiny, výsledky zo štúdie DECLARE-TIMI 58, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC | 21 |
| Obrázok 4: KM krivky pre MACE, výsledky zo štúdie DECLARE-TIMI 58, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC | 22 |
| Obrázok 5: KM krivky pre smrť z KV príčin alebo HHF, výsledky zo štúdie DECLARE-TIMI 58, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC | 22 |
| Obrázok 6: KM krivky pre renálny kompozitný ukazovateľ, výsledky zo štúdie DECLARE-TIMI 58, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC | 23 |
| Obrázok 7: Výsledky bezpečnosti zo štúdie DECLARE-TIMI 58, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC..... | 24 |
| Obrázok 8: Vstupné charakteristiky pacientov zo štúdie DECLARE-TIMI 58 | 25 |

Použité skratky

| | |
|----------|---|
| ACEI | Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, z angl. angiotensin-converting enzyme inhibitor |
| AE | Nežiaduca udalosť, z angl. adverse event |
| AKI | Akútne poškodenie obličiek, z angl. acute kidney injury |
| ARB | Blokátory receptorov pre angiotenzín, z angl. angiotensin-receptor blocker |
| ATC | Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie, z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code |
| ATMP | Liek na inovatívnu liečbu, z angl. advanced therapy medicinal product |
| CCB | Blokátory kalciového kanála, z angl. calcium channel blockers |
| CI | Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval |
| CKD | Chronická choroba obličiek, z angl. chronic kidney disease |
| DAPA | Dapagliflozín |
| DM, DM2 | Diabetes mellitus, diabetes mellitus 2. typu |
| DR | Držiteľ registrácie |
| eGFR | Odhadovaná glomerulárna filtrácia, z angl. estimated glomerular filtration rate |
| EMPA | Empagliflozín |
| EQ-5D | Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, z angl. The EuroQol five-dimensions |
| ESKD | Zlyhanie obličiek, z angl. end-stage kidney disease |
| EUnetHTA | Európska sieť HTA agentúr, angl. European Network for Health Technology Assessment |
| FIN | Finerenón |
| GFR | Glomerulárna filtrácia, z angl. glomerular filtration rate |
| HbA1c | Glykovaný hemoglobín |
| HHF | Hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhania, z angl. hospitalization for heart failure |
| HR | Pomer rizík, z angl. hazard ratio |
| HRQoL | Kvalita života v súvislosti so zdravím, z angl. Health-Related Quality of Life |
| HTA | Hodnotenie zdravotníckych technológií, z angl. Health Technology Assessment |
| ICUR | Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. Incremental Cost-Utility Ratio |
| IO | Indikačné obmedzenie |
| IQR | Medzikvartilové rozpätie, z angl. interquartile range |
| KDIGO | Svetová organizácia, ktorá vypracováva odporúčania v liečbe chorôb obličiek, z angl. Kidney Disease Improving Global Outcomes |
| KM | Kaplan-Meier |
| KV | Kardiovaskulárny |
| MACE | Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti, z angl. Major Adverse Cardiovascular Events |
| MEA | Dohoda o riadenom vstupe, z angl. managed entry agreement |

| | |
|--------|--|
| MRA | Antagonisty mineralokortikoidných receptorov, z angl. mineralocorticoid receptor antagonist |
| MZ SR | Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky |
| | Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence |
| NICE | |
| NIHO | Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve |
| OS | Celkové prežívanie, z angl. Overall survival |
| p.o. | Perorálne podanie |
| PBVL | Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu |
| PICO | Populácia, intervencia, komparátor, výsledky; z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes |
| PLA | Placebo |
| PSVL | Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu |
| QALY | Rok života v štandardizovanej kvalite, z angl. Quality-Adjusted Life Year |
| RAAS | Renín-angiotenzín-aldosterónový systém |
| RASi | Blokátory renín-angiotenzínového systému |
| RCT | Randomizované kontrolované štúdie, z angl. randomised controlled trial |
| SGLT2i | Inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2, z angl sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor |
| SOC | Štandardná starostlivosť z angl. standard of care |
| SPC | Súhrn charakteristických vlastností liekov, z angl. summary of product characteristics |
| SÚKL | Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv, z češ. Státní ústav pro kontrolu léčiv |
| ŠÚKL | Štátny ústav pre kontrolu liečiv |
| TTE | Čas do udalosti, z angl. Time To Event |
| UACR | Pomer albumínu a kreatinínu v moči, z angl. urine albumin/creatinine ratio |
| ÚZP | Úhrada zdravotnej poisťovne |
| VZP | Verejné zdravotné poistenie |
| ZHL | Zrýchlené hodnotenie lieku |
| 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 rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Forxiga o indikáciu liečby dospelých pacientov s chronickou chorobou obličiek a diabetes mellitus 2. typu, s UACR (pomer albumínu a kreatinínu v moči, z angl. urine albumin/creatinine ratio) < 200 mg/g, pokiaľ **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na:

- **maximálne** ■■■ € za balenie 28x10 mg, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 37,38 € a
- **maximálne** ■■■ € za balenie 98x10 mg, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 130,83 €.

Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou 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 držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu, ktorá zníži túto neistotu. Informatívne uvádzame, že DR v žiadosti predpokladá úhradu v súlade s maximálnou úhradou zdravotnej poisťovne uvedenej v Zozname kategorizovaných liekov bez dodatočnej zľavy.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Chronické ochorenie obličiek (CKD, z angl. chronic kidney disease) je heterogénna skupina porúch charakterizovaných zmenami v štruktúre a funkcii obličiek, ktorých eventúálnym dôsledkom býva zlyhanie obličiek, kedy už nedokážu účinne filtrovať krv. Najčastejšími dôvodmi vzniku CKD majú byť diabetes, hypertenzia a glomerulonefritída. Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je metabolické ochorenie, pri ktorom nie je organizmus schopný efektívne využívať inzulín na periférii, čo sa prejaví hyperglykémiou a zároveň nedostatkom glukózy v bunkách. Dôsledkami týchto ochorení môžu byť poškodenia tkanív, vedúce až k strate zraku, amputácii končatiny či potrebe transplantácie obličky.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **DAPA (dapagliflozín) + SOC (štandardná starostlivosť, z angl. standard of care)**
DAPA je v súčasnosti hradený pre pacientov s DM2 a ďalšími podmienkami. DAPA je tiež hradený pre pacientov s UACR ≥ 200 mg/g, bez podmienky komorbidity DM2.
- Komparátorom je:
 - **SOC:** pozostáva najmä z liečiv zo skupiny inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI), blokátorov receptorov pre angiotenzín (ARB), antagonistov mineralokortikoidných receptorov (MRA), metformínu a iných antidiabetík, statínov a iných hypolipidemík, diuretík, blokátorov kalciového kanála (CCB).

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **DAPA + SOC preukázal prínos v liečbe pacientov s DM2 a CKD v porovnaní so SOC.** Prínos bol hodnotený na základe klinickej štúdie DECLARE-TIMI 58 pri mediáne sledovania 4,2 roka, ktorá porovnávala liečbu intervenciou DAPA voči komparátoru placebo (PLA), všetci pacienti v štúdiu ale mohli byť zároveň liečení SOC, výsledky preto považujeme za akceptovateľnú náhradu porovnania DAPA + SOC voči SOC. **Vysoká neistota vyplýva z rizika, že populácia v štúdiu nezodpovedá hodnotenej populácii.**
- **DAPA + SOC nepreukázal prínos v mortalite oproti SOC,** výsledky neboli štatisticky signifikantné. V ukazovateli smrť z akýchkoľvek príčin nastalo 529 (6,2 %) udalostí v ramene DAPA a 570 (6,6 %) udalostí v ramene PLA, pomer rizík (HR z angl. hazard ratio) predstavuje 0,93; 95 % interval spoľahlivosti (CI z angl. confidence interval) 0,82 – 1,04. Vzhľadom na nízky počet udalostí nepovažujeme dáta za zrelé.

- **V koprímárnom kompozitnom ukazovateli smrť z KV príčin a hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania (HHF z angl. hospitalization for heart failure) preukázal DAPA + SOC prínos voči SOC.** Udalosť nastala u 417 (4,9 %) pacientov v ramene DAPA a 496 (5,8 %) pacientov v ramene PLA, HR = 0,83 (95 % CI 0,73 – 0,95; p = 0,005), výsledky sú štatisticky signifikantné.
- **V koprímárnom ukazovateli MACE(z angl. major adverse cardiovascular events) – zahŕňa KV smrť, infarkt myokardu a cievnu mozgovú príhodu – nepreukázal DAPA + SOC prínos voči SOC.** Nastalo 756 (8,8 %) udalostí v ramene DAPA a 803 (9,4 %) udalostí v ramene PLA, HR = 0,93 (95% CI, 0,84 – 1,03; p = 0,17).
- **Prínos v kvalite života nebol preukázaný.** DR nedodal potrebné údaje, ktoré by porovnávali intervenciu s komparátorom v ukazovateli kvality života.
- **Podobný bezpečnostný profil** bol zistený pre DAPA + SOC a SOC. Celkovo boli závažné nežiaduce udalosti vrátane smrti hlásené u 2 925 pacientov (34,1 %) v ramene DAPA a u 3 100 pacientov (36,2 %) v ramene PLA. K ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducich udalostí došlo v ramene DAPA u 8,1 % a v ramene PLA u 6,9 % pacientov.
- **Limitáciou** štúdie DECLARE-TIMI 58 je chýbajúce porovnanie kvality života a nejasná prenositeľnosť na slovenskú populáciu pacientov, ktorej sa týka žiadané indikačné obmedzenie. Všetci pacienti mali DM2, ale nie je jasné či boli pacienti diagnostikovaní s CKD (diagnóza nebola podmienkou zaradenia do štúdie). Na základe hodnôt uACR a eGFR konštatujeme, že veľká časť pacientov zrejme spĺňala kritérium uACR < 200 mg/g, ale kritérium eGFR 25 – 75 ml/min/1,73 m² jednoznačne splnilo len 7 % pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m², ďalších 45 % malo eGFR v širšom intervale ako požadované kritérium (60 – 90 ml/min/1,73 m²), zvyšok > 90 ml/min/1,73 m². Pacienti v štúdiu užívali aj ďalšie liečivá, pričom skupiny liečiv považované za SOC v slovenskej praxi považujeme za dostatočne zastúpené. Výsledky DAPA voči PLA na základe DECLARE-TIMI považujeme za akceptovateľné pre analýzu prínosu DAPA + SOC voči SOC s významnou neistotou kvôli problémom v externej validite. Informatívne uvádzame, že ďalšia predložená štúdia DAPA-CKD vôbec nezahŕňala hodnotenú populáciu pacientov.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **DAPA + SOC pri hodnotenej výške úhrady 37,38 € za balenie 28x10 mg a 130,83 € za balenie 98x10 mg nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol DAPA + SOC ICUR voči komparátoru SOC vo výške ■■■-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 45,3-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, nastavenia sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
- **Podľa NIHO nastavenia** dosahuje DAPA + SOC voči SOC ICUR vo výške 60,6-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je na úrovni 45,3-tisíc €/QALY. DAPA + SOC dosahuje klinický prínos voči SOC + ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■-tisíc €.

Aby bol liek Forxiga nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada môže byť:

- **maximálne ■■■ € za balenie lieku Forxiga 28x10 mg**, čo predstavuje **zľavu ■■■ %** oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 37,38 € a
- **maximálne ■■■ € za balenie lieku Forxiga 98x10 mg**, čo predstavuje **zľavu ■■■ %** oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 130,83 €.
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s vysokou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je modelovanie klinickej účinnosti na základe spojených údajov z dvoch štúdií, pričom údaje zahŕňajú aj pacientov v horšom zdravotnom stave ako žiadané indikačné obmedzenie. V horšom zdravotnom stave očakávame väčší prínos DAPA, čo zlepšuje modelovanú účinnosť kvôli spojenému súboru dát pre hodnotenú populáciu.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom (zoraďené podľa veľkosti vplyvu):

- Nastavená zhodná mortalita v ramene DAPA + SOC a ramene SOC.

- Zapracované znižovanie utilít so zvyšujúcim sa vekom.
- Aktualizácia nákladov na DAPA podľa Zoznamu kategorizovaných liekov platného v 02/2025.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Forxiga pri nákladovo-efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■ mil. € a čistý dopad liečby liekom Forxiga v kombinácii so SOC vo výške ■ mil. €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu vývoja penetrácie trhu liekom Forxiga, nákladov na SOC a zastúpenia nahrádzanej liečby EMPA.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

| | |
|--|--|
| Podanie žiadosti o kategorizáciu | 18.07.2023 |
| Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie | 19.07.2023 |
| Začiatok NIHO hodnotenia | 01.08.2024 ¹ |
| Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia) | 11.09.2024 – 10.10.2024 (10.09.2024 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 10.10.2024) |
| Vydanie NIHO hodnotenia | 04.03.2025 |
| Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia) | 186 dní |
| Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia) | 565 dní |

¹ Zákonom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

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"> • Chronická choroba obličiek s diabetes mellitus 2. typu <ul style="list-style-type: none"> ○ Chronická choroba obličiek, MKCH-10²: N18 ○ Diabetes mellitus 2. typu, MKCH-10: E11 ○ Glomerulová choroba pri diabetes mellitus, MKCH-10: N08.3 ○ Diabetes mellitus 2. typu: s obličkovými komplikáciami, MKCH-10: E11.2 <p>Populácia podľa EMA³</p> <p>Forxiga je indikovaná dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek. Forxiga je indikovaná dospelým a deťom vo veku 10 rokov a starším na liečbu nedostatočne kontrolovaného diabetes mellitus 2. typu ako doplnková liečba k diéte a pohybovej aktivite.</p> <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba je indikovaná dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek podmienenej inou chorobou ako geneticky podmieneným polycystickým ochorením obličiek, systémovým lupusom, ANCA vaskulitídou alebo DM typu 1, liečených stabilnou dávkou RAAS inhibítora alebo pri kontraindikácii liečby RAAS inhibítormi. s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73 m² a s diabetes mellitus 2. typu s hodnotou uACR < 200 mg/g. |
| <p>Intervencia (z angl. Intervention)</p> | <p>Dapagliflozín</p> |
| <p>Komparátor (z angl. Control)</p> | <p>Štandardná starostlivosť (SOC z angl. standard of care)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pozostáva najmä z liečiv zo skupiny inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI), blokátorov receptorov pre angiotenzín (ARB), antagonistov mineralokortikoidných receptorov (MRA), metformínu a iných antidiabetík, statínov a iných hypolipidémik, diuretik, blokátorov kalciového kanála (CCB). |
| <p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p> | <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"> • TTE (z angl. time to event; čas do udalosti) <p>Kvalita života</p> |

² Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

³ EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie |
| Bezpečnosť | <p>Frekvencia výskytu závažných 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) <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p> |
| Dizajn štúdií (z angl. S tudy design) | |
| Klinická účinnosť | <p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p> |
| Bezpečnosť | <p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p> |
| Ekonomické hodnotenie | <p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p> |
| Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty | <p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.</p> |

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

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

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

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované KDIGO⁵.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- NIHO hodnotenie č. 55.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, SÚKL⁷).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 15.8.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 30.8.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

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).

⁵ KDIGO z angl. Kidney Disease Improving Global Outcomes

⁶ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁷ SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv

- 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.

Vysvetlenie k používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené 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 privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisnení 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 odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

| Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi | |
|--|--|
| Element ID | Výskumná otázka |
| A0002 | Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia? |
| 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? |
| 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]

Chronické ochorenie obličiek (CKD, z angl. chronic kidney disease) je heterogénna skupina porúch charakterizovaných zmenami v štruktúre a funkcii obličiek, ktorých eventuálnym dôsledkom býva zlyhanie obličiek, kedy už nedokážu účinne filtrovať krv. Najčastejšími dôvodmi vzniku CKD majú byť diabetes, hypertenzia a glomerulonefritída.

Diabetes mellitus (DM, cukrovka) je metabolické ochorenie charakterizované neschopnosťou organizmu produkovať alebo efektívne využívať inzulín na periférii, čo sa prejaví hyperglykémiou a zároveň nedostatkom glukózy v bunkách. DM 2. typu (DM2) sa vyznačuje relatívnym deficitom inzulínu a inzulínovou rezistenciou.

Znížená odhadovaná glomerulárna filtrácia (eGFR z angl. estimated glomerular filtration rate) a zvýšený pomer albumínu a kreatinínu v moči (uACR z angl. urine albumin/creatinine ratio) patria medzi markery poškodenia obličiek. Kategórie GFR a albuminúrie a prognóza CKD na podľa týchto kategórií na základe KDIGO (z angl. Kidney Disease Improving Global Outcomes) je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 2).

Závažnosť a symptómy [1, 2, 4]

V počiatočných štádiách je CKD bezpríznaková. Príznaky a laboratórne abnormality sa zvyčajne začínajú v štádiu CKD 3a (mierne až stredne ťažké). Medzi skoré príznaky patrí polyúria, zvýšený krvný tlak a opuchy nôh, rúk a pľúcny edém. V neskorších štádiách sú prítomné aj bolesti hlavy, svrbenie kože, bledosť alebo mliečne sfarbenie kože, nevoľnosť a vracanie, úbytok hmotnosti, zníženie diurézy a príznaky uremickej encefalopatie. Počas CKD môže dôjsť k akútnemu poškodeniu obličiek (AKI, z angl. acute kidney injury), ktoré môže zrýchliť progresiu ochorenia. Konečným štádiom ochorenia je zlyhanie obličiek, označované ako ESKD (z angl. end-stage kidney disease). Pacienti so zlyhaním obličiek musia podstupovať dialýzu a môžu byť indikovaní na transplantáciu obličiek.

DM2 môže tiež prebiehať roky bezpríznakovo, často sa diagnostikuje vďaka inému ochoreniu. Symptómy DM2 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 makro-vaskulárne poškodenia tkanív a chronické komplikácie ako retinopatia,

nefropatia, neuropatia, periférne artériové ochorenie, diabetická noha, ktoré môžu viesť až k strate zraku, potrebu transplantácie obličky či amputácii.

Tabuľka 2: Prognóza CKD na základe GFR a albuminúrie podľa KDIGO

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

Zdroj: [3, prevzaté z 1]

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Diagnostika chronického CKD vyžaduje prítomnosť abnormalít a funkcie obličiek s dopadom na zdravie po dobu aspoň 3 mesiacov. KDIGO odporúča u pacientov na potvrdenie chronického CKD stanoviť GFR aj uACR aspoň dvakrát. Pre identifikovanie príčin CKD navrhuje KDIGO ďalšie postupy ako laboratórne testy, zobrazovacie metódy, biopsia obličky, genetické testovanie [3].

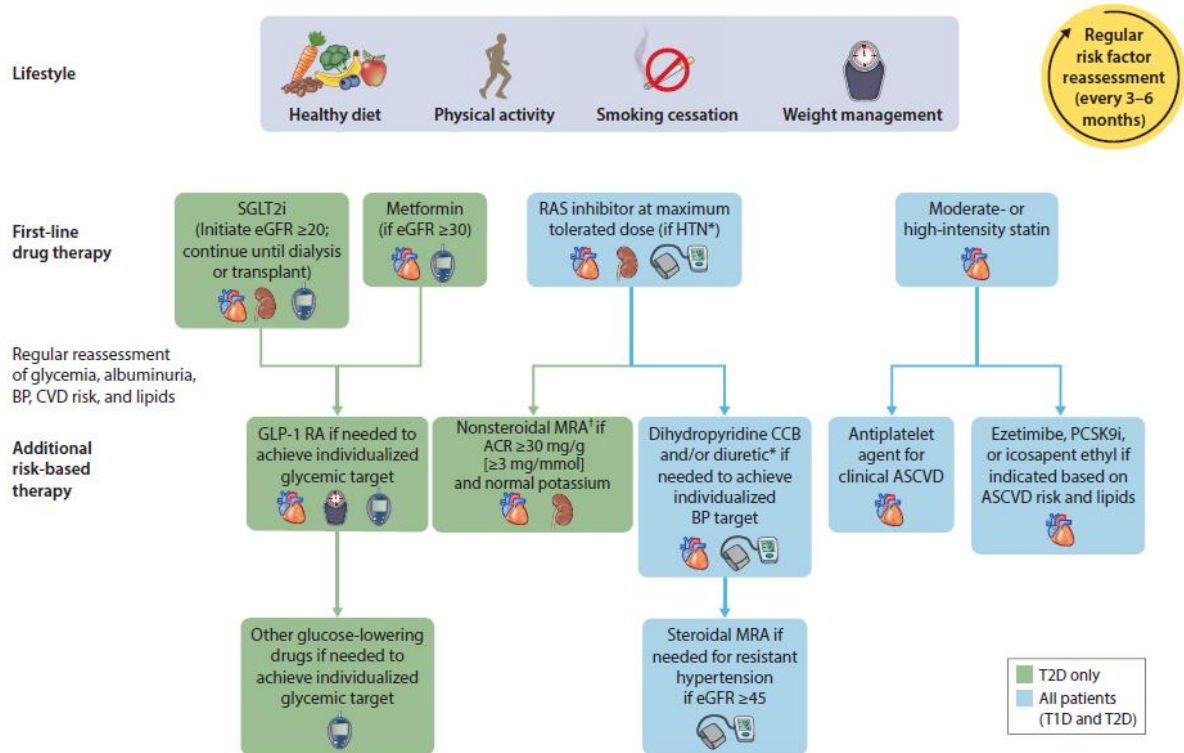
DM2 môže viesť k CKD, teda DM2 je často diagnostikovaný ešte pred diagnózou CKD. V prípade diagnostiky DM2 sa využívajú laboratórne testy, ako diagnostické kritérium slúži plazmatická hladina glukózy alebo glykovaného hemoglobínu (HbA1c) [5]. Pre potvrdenie ochorenia sú potrebné výsledky z najmenej 2 meraní. Na rozlíšenie DM 1. typu od DM2 sa používa stanovenie hladiny C-peptidu, ktorý je indikátorom produkcie inzulínu a autoprotilátok proti β-bunkám pankreasu [2].

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Liečba pacientov s CKD a DM zároveň je opísaná na základe odporúčaní KDIGO z roku 2022 [6], sú zhrnuté na obrázku (Obrázok 1). U všetkých pacientov s DM, hypertenziou a albuminúriou sa odporúča liečivo zo skupiny **blokátorov renín-angiotenzinového systému (RASi)** ako inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) alebo blokátory receptorov pre angiotenzín (ARB) v maximálnej schválenej a tolerovanej dávke. **Metformín** je odporúčaný u pacientov s DM2, CKD a eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². Pre kontrolu hladín cholesterolu sú **statíny** odporúčané u všetkých pacientov s DM. **Inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i)** sú odporúčané u pacientov s DM2, CKD a eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m². Po začiatku terapie SGLT2i sa odporúča pokračovať v liečbe aj pri poklese eGFR < 20 ml/min/1,73 m², ak pacient liečbu toleruje. Ak sú pacienti už liečení inými antidiabetikami (ako metformín), SGLT2i môžu byť pridané k doterajšej terapii. Nesteroidné **antagonisty mineralokortikoidných receptorov (MRA)** môžu byť pridané k RASi (a SGLT2i) u pacientov s vysokým rizikom CKD progresie a rizikom

kardiovaskulárnych (KV) príhod. **Blokátory kalciového kanála (CCB)** a **diuretiká** môžu byť zvažované, ak sa nedarí dosiahnuť optimálne hladiny krvného tlaku pomocou RASi. Ak sa nedarí dosiahnuť optimálne individualizované cieľové hladiny glukózy v krvi na liečbe metformínom a SGLT2i, sú odporúčané **agonisty GLP1 receptorov (GLP1-RA)** a **ďalšie antidiabetiká**. V liečbe pridruženej aterosklerózy sa využívajú **antiagreganciá, ezetimib** a **ďalšie hypolipidemiká**. Všetci pacienti majú byť povzbudení k zmene životného štýlu (strava, fyzická aktivita, kontrola hmotnosti, ukončenie fajčenia).

Obrázok 1: Odporúčania KDIGO v manažmente pacientov s CKD a DM



T2D – type 2 diabetes; SGLT2i – sodium–glucose cotransporter-2 inhibitor; RAS – Renin–angiotensin system; HTN – hypertension; GLP-1 RA – glucagon-like peptide-1 receptor agonist; MRA – mineralocorticoid receptor antagonist; CCB – calcium channel blocker; BP – blood pressure; ASCVD – atherosclerotic cardiovascular disease; PCSK9i – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor

Zdroj: [6]

3.4. Opis intervencie (B0001)

Dapagliflozín (DAPA) je antidiabetikum, patrí do skupiny liečiv SGLTi. Odporúčaná dávka pri CKD aj DM2 je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne [7]. DR navrhované dávkovanie je v súlade s SPC.

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Forxiga je registrovaný na európskej úrovni, nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan), nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced Therapy Medicinal Products) [8].

Aktuálne terapeutické indikácie pre liek Forxiga v SPC týkajúca sa hodnotenia [7]:

Forxiga je indikovaná dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek.

Forxiga je indikovaná dospelým a deťom vo veku 10 rokov a starším na liečbu nedostatočne kontrolovaného diabetes mellitus 2. typu ako doplnková liečba k diéte a pohybovej aktivite.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Forxiga je v súčasnosti kategorizovaný na liečbu pacientov s diabetes mellitus 2. typu, chronickou chorobou obličiek a srdcovým zlyhávaním. DR nemá s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) uzatvorenú MEA zmluvu (z angl. Managed Entry Agreement, dohoda o riadenom vstupe).

Aktuálne indikačné obmedzenie pre dapagliflozín p.o. 10 mg v ZKL k 1.2.2025 týkajúce sa hodnotenia [9]:

Hradená liečba je indikovaná dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73 m² a albuminúriou (UACR ≥ 200 a $\leq 5\,000$ mg/g) podmienenej inou chorobou ako geneticky podmieneným polycystickým ochorením obličiek, systémovým lupusom, ANCA vaskulitídou alebo DM typu 1, liečených stabilnou dávkou RAAS inhibítora alebo pri kontraindikácii liečby RAAS inhibítormi.

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou (HbA1c $\geq 7\%$ podľa štandardu DCCT):

- a) v kombinácii s metformínom (t.j. dvojkombinačná liečba) alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylureou (t.j. trojkombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu alebo metformínu a sulfonylmočoviny,
- b) v kombinácii s inzulínom (t.j. dvojkombinačná liečba) alebo v kombinácii s inzulínom a metformínom (t.j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu alebo inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie
- c) pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu v monoterapii alebo v kombinácii so sulfonylureou (t.j. dvojkombinačná liečba) u pacientov nedostatočne glykemickou kompenzáciou.

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu úhradu ZP za liek Forxiga v súlade s maximálnou úhradou zdravotnej poisťovne uvedenej v ZKL. Podľa ZKL platnom v 02/2025 [9] je úhrada za liek:

- 37,38 € za Forxiga 10 mg filmom obalené tablety, tbl flm 28x10 mg (blis.Al/Al-kalend.bal),
- 130,83 € za Forxiga 10 mg filmom obalené tablety, tbl flm 98x10 mg (blis.Al/Al-kalend.bal).

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba je indikovaná dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek podmienenej inou chorobou ako geneticky podmieneným polycystickým ochorením obličiek, systémovým lupusom, ANCA vaskulitídou alebo DM typu 1, liečených stabilnou dávkou RAAS inhibítora alebo pri kontraindikácii liečby RAAS inhibítormi, s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73 m² a s diabetes mellitus 2. typu, s hodnotou UACR < 200 mg/g.

Navrhované znenie IO kombinuje a bližšie špecifikuje dve indikácie podľa platného SPC. Pre pacientov s DM2 a ďalšími podmienkami je už v súčasnosti liečba hradená. Liečba je tiež hradená pre pacientov s UACR ≥ 200 mg/g, bez podmienky komorbidity DM2.

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantný komparátor štandardnú starostlivosť (SOC, z angl. standard of care), ktorá pozostáva najmä z liečiv zo skupiny ACEI, ARB, MRA, metformínu a iných antidiabetík, statínov a iných hypolipidemík, diuretík, CCB.

DR predložil porovnanie so SOC. Pôvodne sme považovali za komparátor aj FIN v dôsledku čiastočného prekryvu indikačného obmedzia FIN so žiadaným IO DAPA. DR v odpovedi na výzvu č. 1 DR vysvetlil, že v hodnotenej populácii pacientov je aktuálne zastúpenie FIN v terapii nízke. Odpoveď akceptujeme.

Diskusia k výberu komparátorov:

- **SOC považujeme za relevantný komparátor**, keďže podľa KDIGO je SOC odporúčaná u pacientov s CKD a DM2, pričom viaceré liečivá môžu (a majú) byť užívané spoločne s DAPA [6]. Očakávame, že pacienti na Slovensku sú liečení rôznymi liečivami aj s ohľadom na pridružené komorbidity a individuálnu toleranciu a ciele terapie.

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme iné SGLT2i kanagliflozín 100 mg, empagliflozín (EMPA) 10 mg, empagliflozín 25 mg, ktorých indikačné obmedzenia neboli v súlade s hodnotenou indikáciou pre DAPA [9] v čase podania žiadosti (indikačné obmedzenia nezahŕňali CKD). Po podaní žiadosti DR pre DAPA došlo rozhodnutím z 15.6.2024 [10] k rozšíreniu indikačného obmedzenia EMPA 10 mg, preto očakávame, že sa v budúcnosti môže stať relevantným komparátorom.

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. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s CKD a DM2, s hodnotou eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73 m² a s hodnotou uACR < 200 mg/g, u ktorých bol podávaný DAPA a niektorý z komparátorov.

DR predložil nasledujúce dôkazy:

- **klinická štúdiu DAPA-CKD.** DAPA-CKD je multicentrická, medzinárodná, dvojito-zaslepená RCT fázy 3, ktorá porovnávala klinickú účinnosť a bezpečnosť DAPA + SOC voči PLA + SOC u pacientov s CKD s eGFR 25 – 75 ml/min/1,73 m² a s uACR 200 – 5000 mg/g, s alebo bez DM2 [11].
- **klinická štúdiu DECLARE-TIMI 58.** Je to multicentrická, dvojito-zaslepená RCT fázy 3, ktorá porovnáva klinickú účinnosť DAPA + SOC voči PLA + SOC u pacientov s DM2 a vysokým rizikom KV príhody [12, 13].

Klinickú štúdiu DAPA-CKD nepovažujeme za relevantnú vzhľadom na inklúzne kritériá (nezahŕňa pacientov s uACR < 200 mg/g, ale len pacientov v horšom zdravotnom stave; medián uACR bol 965 mg/g v ramene DAPA a 934 mg/g v ramene PLA). Vzhľadom na nízku externú validitu sme ju nezahrnuli do hodnotenia klinickej účinnosti a bezpečnosti. Tabuľka 3 zahŕňa relevantné štúdie.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

| NCT | Poznámka | Intervencia | Komparátor | Počet pacientov | Stav |
|-------------|-----------------|-------------|------------|------------------------|----------|
| NCT01730534 | DECLARE-TIMI 58 | DAPA + SOC | PLA + SOC | 17 160 (8 582 : 8 578) | ukončená |

PLA – placebo

Zdroj: [14]

Čas analýzy dát [12, 13]

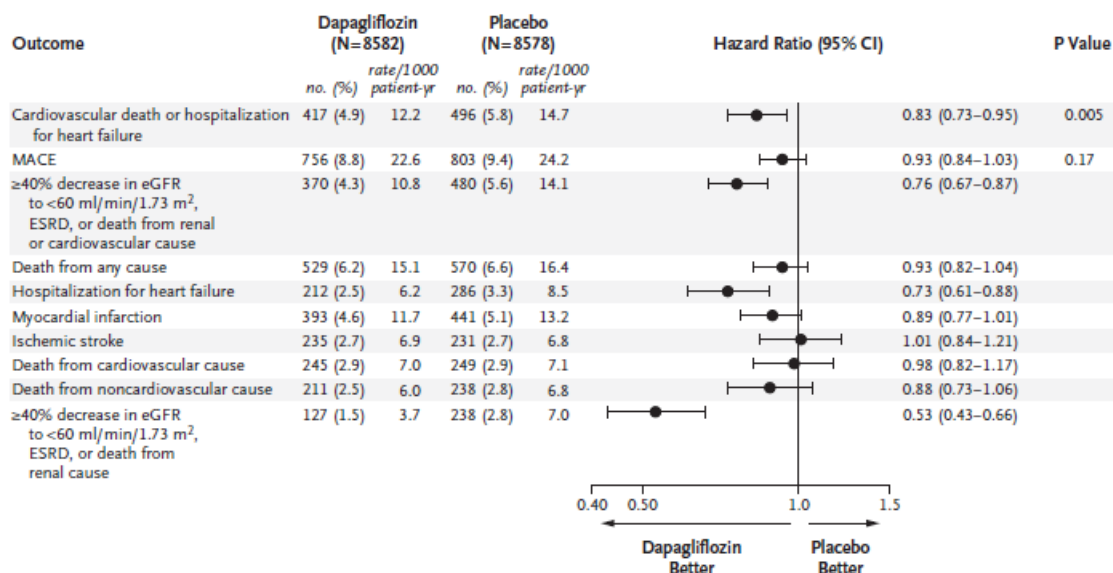
V štúdiu DECLARE-TIMI 58 bol medián času sledovania 4,2 roka (IQR 3,9 – 4,4). DR predložil najnovšie dostupné výsledky.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Smrť z akejkolvek príčiny

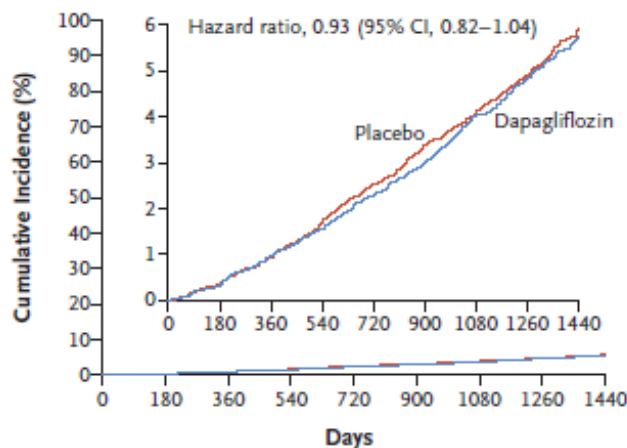
Obrázok 2: Výsledky zo štúdie DECLARE-TIMI 58, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC



Zdroj: [12]

Obrázok 3: KM krivky pre smrť z akejkolvek príčiny, výsledky zo štúdie DECLARE-TIMI 58, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC

D Death from Any Cause



No. at Risk

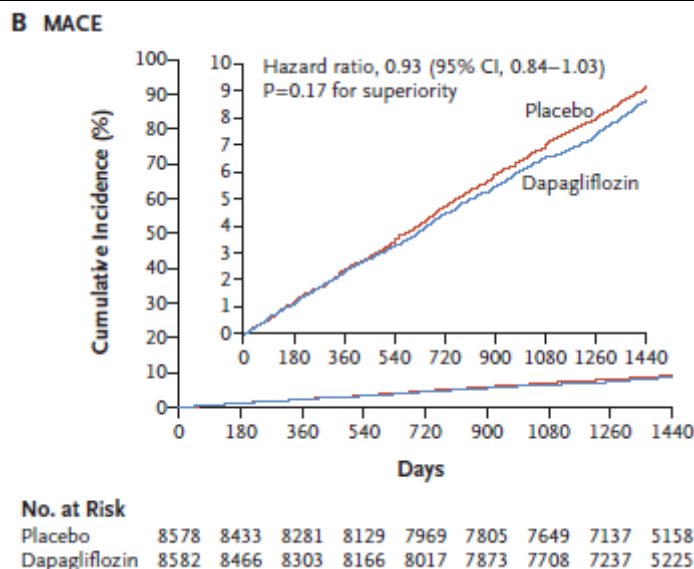
| | | | | | | | | | |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Placebo | 8578 | 8542 | 8484 | 8414 | 8337 | 8258 | 8184 | 7741 | 5715 |
| Dapagliflozin | 8582 | 8554 | 8495 | 8437 | 8369 | 8305 | 8207 | 7763 | 5715 |

Zdroj: [12]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

MACE (z angl. major adverse cardiovascular events) – zahrňa KV smrť, infarkt myokardu a cievnu mozgovú príhodu (koprimárny ukazovateľ účinnosti)

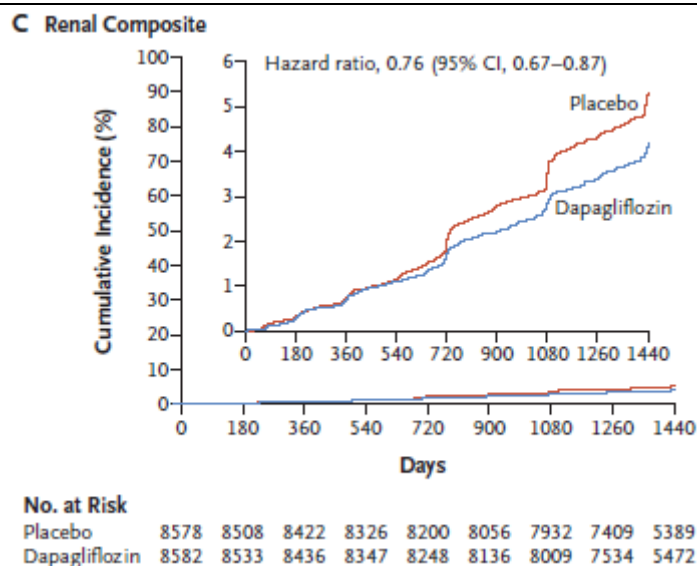
Obrázok 4: KM krivky pre MACE, výsledky zo štúdie DECLARE-TIMI 58, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC



Zdroj: [12]

Smrť z KV príčin alebo hospitalizácia z dôvodu srdcového zlyhania (HHF, z angl. hospitalization for heart failure) (koprimárny ukazovateľ účinnosti)

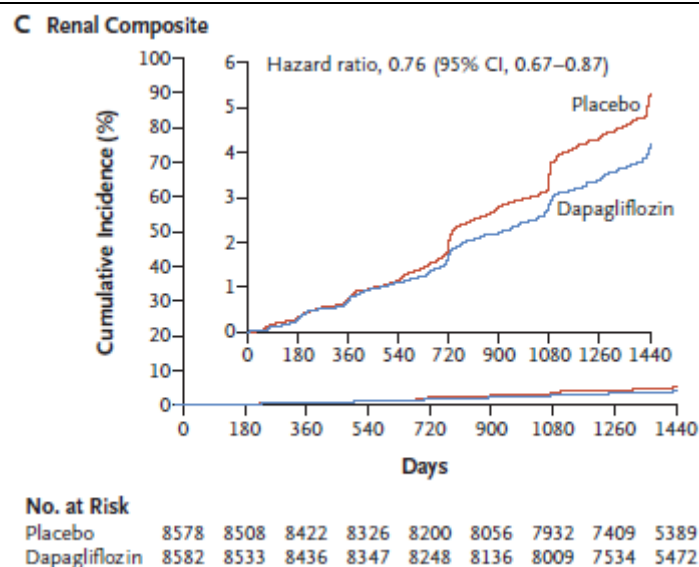
Obrázok 5: KM krivky pre smrť z KV príčin alebo HHF, výsledky zo štúdie DECLARE-TIMI 58, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC



Zdroj: [12]

Renálny kompozitný ukazovateľ (trvalý pokles eGFR najmenej o 40 % na menej ako 60 ml/min/1,73 m² alebo ESKD alebo úmrtie z renálnych alebo KV príčin)

Obrázok 6: KM krivky pre renálny kompozitný ukazovateľ, výsledky zo štúdie DECLARE-TIMI 58, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC



Zdroj: [12]

HHF

Udalosť malo 212 (2,5 %) pacientov v ramene DAPA a 286 (3,3 %) v ramene PLA, HR 0,73 (95 % CI 0,61 – 0,88).

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života sa v štúdií DECLARE-TIMI 58 nesledovala [12].

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť DAPA + SOC v porovnaní s PLA + SOC bola hodnotená na základe klinickej štúdie DECLARE-TIMI 58 [12]. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Podrobnejšie výsledky bezpečnosti DAPA + SOC voči PLA + SOC uvádza Obrázok 7.

Obrázok 7: Výsledky bezpečnosti zo štúdie DECLARE-TIMI 58, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC

| Event | Dapagliflozin (N = 8574) | Placebo (N = 8569) | Hazard Ratio (95% CI) | P Value |
|---|-----------------------------|-----------------------|--------------------------|---------|
| | <i>no. (%)</i> | | | |
| Serious adverse event | 2925 (34.1) | 3100 (36.2) | 0.91 (0.87–0.96) | <0.001 |
| Adverse event leading to discontinuation of trial regimen | 693 (8.1) | 592 (6.9) | 1.15 (1.03–1.28) | 0.01 |
| Major hypoglycemic event | 58 (0.7) | 83 (1.0) | 0.68 (0.49–0.95) | 0.02 |
| Diabetic ketoacidosis | 27 (0.3) | 12 (0.1) | 2.18 (1.10–4.30) | 0.02 |
| Amputation | 123 (1.4) | 113 (1.3) | 1.09 (0.84–1.40) | 0.53 |
| Fracture | 457 (5.3) | 440 (5.1) | 1.04 (0.91–1.18) | 0.59 |
| Symptoms of volume depletion | 213 (2.5) | 207 (2.4) | 1.00 (0.83–1.21) | 0.99 |
| Acute kidney injury | 125 (1.5) | 175 (2.0) | 0.69 (0.55–0.87) | 0.002 |
| Genital infection | 76 (0.9) | 9 (0.1) | 8.36 (4.19–16.68) | <0.001 |
| Urinary tract infection | 127 (1.5) | 133 (1.6) | 0.93 (0.73–1.18) | 0.54 |
| Cancer | 481 (5.6) | 486 (5.7) | 0.99 (0.87–1.12) | 0.83 |
| Bladder cancer | 26 (0.3) | 45 (0.5) | 0.57 (0.35–0.93) | 0.02 |
| Breast cancer | 36 (0.4) | 35 (0.4) | 1.02 (0.64–1.63) | 0.92 |
| Hypersensitivity | 32 (0.4) | 36 (0.4) | 0.87 (0.54–1.40) | 0.57 |
| Hepatic event | 82 (1.0) | 87 (1.0) | 0.92 (0.68–1.25) | 0.60 |

Zdroj: [12]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [7]

Obvyklé dávkovanie je 10 mg DAPA jedenkrát denne, zvyčajne sa neodporúča žiadna úprava dávky. Tablety užíva pacient s jedlom alebo bez jedla. DAPA sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu. Vylúčovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest. Nepreukázala sa toxicita DAPA u zdravých jedincov užívajúcich jednotlivé dávky až do 500 mg perorálne (50-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí).

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

Interná validita [12]

Štúdia DECLARE-TIMI 58 je multicentrická, dvojito-zaslepená, randomizovaná, placebo kontrolovaná štúdia fázy 3. Primárny ukazovateľ štúdie bol zameraný na preukázanie non-inferiority v bezpečnosti (MACE), následne boli hodnotené dva koprímárne kompozitné ukazovatele účinnosti. Štúdia nehodnotila kvalitu života pacientov, čo považujeme za jej limitáciu. Neidentifikovali sme iné závažné riziká skreslenia alebo problémy v dizajne a realizácii štúdie.

Externá validita [12, 13]

Na základe dostupných údajov je otázne, do akej miery sú výsledky DECLARE-TIMI 58 prenositeľné na populáciu pacientov v hodnotenej populácii na Slovensku. Charakteristiky populácie uvádzame v bodoch nižšie:

- Všetci pacienti v štúdiu mali diagnostikovaný DM2.
- V inklúzijských kritériách štúdie nebola podmienka, aby boli pacienti diagnostikovaní s CKD, neboli ani zohľadnené rizikové faktory, ktoré by nasvedčovali CKD.
- Zo zahrnutých pacientov bola hodnota uACR známa pre 98 % z nich, z toho 69 % malo uACR < 30 mg/g; 24 % 30 – 300 mg/g a 7 % > 300 mg/g. Požadované indikačné obmedzenie je pre pacientov s uACR < 200 mg/g.

- Priemerná hodnota eGFR u pacientov predstavovala 85,2 ml/min/1,73 m²; 45 % z nich malo eGFR 60 – 90 ml/min/1,73 m², 7 % < 60 ml/min/1,73 m².
- Všetci pacienti v štúdiu mali povolené užívať SOC, zastúpenie liečob je nižšie (Obrázok 8).
- Väčšina pacientov bola bielej rasy a pochádzala z Európy a Severnej Ameriky, boli zapojení aj pacienti na Slovensku.
- Priemerný vek pacientov pri vstupe do štúdie bol 64 rokov, podiel žien 37 %.

Obrázok 8: Vstupné charakteristiky pacientov zo štúdie DECLARE-TIMI 58

| Characteristic | Dapagliflozin (N= 8582) | Placebo (N= 8578) |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| Age — yr | 63.9±6.8 | 64.0±6.8 |
| Female sex — no. (%) | 3171 (36.9) | 3251 (37.9) |
| Glucose-lowering therapies — no. (%) | | |
| Insulin | 3567 (41.6) | 3446 (40.2) |
| Metformin | 7020 (81.8) | 7048 (82.2) |
| Sulfonylurea | 3615 (42.1) | 3707 (43.2) |
| DPP-4 | 1418 (16.5) | 1470 (17.1) |
| GLP-1 receptor agonist | 397 (4.6) | 353 (4.1) |
| Cardiovascular therapies — no. (%) | | |
| Antiplatelet agents | 5245 (61.1) | 5242 (61.1) |
| ACE inhibitor or ARB | 6977 (81.3) | 6973 (81.3) |
| Beta-blocker | 4498 (52.4) | 4532 (52.8) |
| Statin or ezetimibe | 6432 (74.9) | 6436 (75.0) |
| Diuretics | 3488 (40.6) | 3479 (40.6) |

Zdroj: [12]

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

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR. Dodaný farmako-ekonomický model prepočítava podstatnú časť výsledkov cez makro (výpočet nie je viditeľný a overiteľný priamo na jednotlivých hárkoch), z tohto dôvodu je overenie jednotlivých nastavení zložitejšie. V závislosti od zmeny nastavení trvá prepočítavanie výsledku niekoľko sekúnd až minút, model preto považujeme za neštandardný.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme s neistotou predpoklady o účinnosti DAPA + SOC vs. SOC. V modeli sa využíva spojený súbor údajov zo štúdií DAPA-CKD (populácia v horšom zdravotnom stave ako žiadané IO) a DECLARE-TIMI 58 (upravená populácia s vylúčením pacientov bez CKD, „DECLARE^{CKD}“), aby sa odhadlo modelovanie účinnosti pre populáciu vo všetkých štádiách CKD, ktoré model obsahuje. Rozumieme, že z dôvodu komplexnosti modelu s mnohými subpopuláciami a odvodenia účinnosti pre všetky modelované zdravotné stavy bolo pre DR výhodnejšie postupovať uvedeným spôsobom. Preferovali by sme však ako zdroj údajov pre hodnotenú populáciu len štúdiu DECLARE-TIMI 58 (prípadne upravený súbor DECLARE^{CKD}), ktorá lepšie reprezentuje populáciu pacientov podľa žiadaného IO. Účinnosť DAPA + SOC voči SOC na základe spojeného súboru údajov považujeme za nadhodnotenú. V populácii v horšom zdravotnom stave (zo štúdie DAPA-CKD) očakávame väčší prínos DAPA, čo zlepšuje modelovanú účinnosť kvôli spojenému súboru dát aj pre hodnotenú populáciu (diskutované a vykonané zmeny v časti 5.1.4).

5.1.3 Populácia

Akceptujeme predložené nastavenie DR, výhrady k spojenému súboru dát sme diskutovali vyššie 5.1.2.

5.1.4 Klinická účinnosť

Prechody v rámci zdravotných stavov CKD

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Väčšina pacientov v kohorte s DM2 a zníženým uACR vstupuje do modelu v modelovaných stavoch CKD 1 – 3, čo je v súlade s očakávaním v klinickej praxi. Zdrojom pre odvodenie prechodových pravdepodobností je DECLARE^{CKD} v štádiách CKD 1 – 3 a DAPA-CKD a literárne zdroje v ostatných zdravotných stavoch, postup považujeme za akceptovateľný.

Celkové prežívanie

Neakceptujeme nastavenie DR. V štúdiu DECLARE-TIMI 58, ktorá lepšie reprezentuje populáciu pacientov podľa žiadaného IO, nebol pozorovaný štatisticky signifikantný rozdiel v celkovej úmrtnosti medzi ramenami, HR 0,93 (95 % CI 0,82 – 1,04), dáta však boli nezrelé, nastalo do 7 % udalostí v oboch ramenách. DR v odpovedi na Výzvu č.

1 nedodal požadovaný scenár, v ktorom by sa aplikovala zhodná mortalita pre obe ramená na základe výsledkov klinickej štúdie DECLARE-TIMI 58.

V nastavení DR je mortalita pacientov DAPA vs. SOC zodpovedajúca výslednému HR [REDACTED]. DR vysvetľuje nutnosť spojenia údajov populácií DAPA-CKD a DECLARE^{CKD} horším modelovaným celkovým prežívaním populácie DECLARE^{CKD} ako populácie DAPA-CKD (pri použití Gompertzovho rozdelenia), čo nie je v súlade s klinickým očakávaním, keďže populácia DECLARE^{CKD} je v lepšom zdravotnom stave. Dáta z oboch štúdií však možno považovať za nezrelé, keďže v oboch štúdiách nastalo do 7 % udalostí (úmrtí) v jednotlivých ramenách [11, 12]. Extrapoláciu takýchto KM dát považujeme za neistú, rovnako tak následné porovnávanie modelovaného celkového prežívania v jednotlivých populáciách.

Po aplikovaní nulového koeficientu pre DAPA v rovniciach celkovej mortality pre DAPA-CKD aj DECLARE (teda odstránenie priameho vplyvu DAPA na celkové prežívanie s výsledným HR = 1) a ponechanom Weibullovom rozdelení spôsobí táto zmena navýšenie ICUR o 44,1-tisíc €/QALY základnému scenáru, pričom inkrementálny prínos DAPA + SOC voči SOC sa zníži o [REDACTED] QALY a predstavuje [REDACTED] QALY.

Udalosti HHF (hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie)

Akceptujeme s neistotou nastavenie DR. Vzhľadom na to, že sa aplikuje spojený súbor dát, riziko hospitalizácií pre DAPA v populácii podľa žiadaného IO je iné ako bolo zistené v štúdiu DECLARE-TIMI 58, čo vytvára neistotu. DR v odpovedi na Výzvu č. 1 nedodal požadovaný scenár, v ktorom by sa aplikovalo riziko HHF na základe výsledkov klinickej štúdie DECLARE-TIMI 58. Predpokladáme, že zmena nastavenia by nemala vysoký dopad na celkový výsledok.

Ukončenie liečby

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Neakceptujeme predložené nastavenie DR. Akceptujeme hodnoty utilít v jednotlivých zdravotných stavoch podľa DR. Zapracovanie poklesu utility z dôvodu zvyšujúceho sa veku v modeli nefungovalo (nemenili sa výsledky), hoci v ňom je táto možnosť. Zapracovali sme pokles utility podľa metódy Ara a Brazier, 2010 [15]. Zmena zvyšuje ICUR o 1,3-tisíc €/QALY oproti základnému scenáru. Vzhľadom na povahu modelu je zložité overiť správnosť zapracovania, čo je spojené s neistotou.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.7 Náklady

Čas na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Jednotkové náklady na lieky

Neakceptujeme náklady pre DAPA. Náklady na DAPA sme aktualizovali podľa ZKL 02/2025 [9], pozri Tabuľka 4. Zmena znižuje ICUR o 1,1-tisíc €/QALY.

Tabuľka 4: Úhrady DAPA podľa platného ZKL

| Účinná látka | Liek | ÚZP za balenie | Počet ŠDL v balení | ÚZP za ŠDL (ÚZP2) |
|--------------|--------------------------|----------------|--------------------|-------------------|
| DAPA | Forxiga tbl flm 28x10 mg | 37,38 € | 28 | 1,335 € |
| DAPA | Forxiga tbl flm 98x10 mg | 130,83 € | 98 | 1,335 € |

[9]

Akceptujeme s neistotou náklady na SOC. Náklady zahŕňajú liečivá pre pacientov s CKD, nie aj s DM2. V nákladoch na SOC nie sú zahrnuté liečivá používané v hodnotenej populácii pacientov, najmä metformín a iné antidiabetiká a iné hypolipidemiká okrem statínov. Za metodicky správne by sme považovali započítať náklady na jednotlivé liečivá/skupiny liečiv podľa ich zastúpenia v hodnotenej populácii pacientov. Overili sme, že zmena nákladov na SOC nemení zásadne celkový výsledok, akceptujeme preto nastavenie DR.

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme predložené nastavenie DR, následná liečba sa nemodeluje.

Ostatné náklady

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Zdroje údajov pochádzajú čiastočne z konania ID23173 pre liek Forxiga z roku 2022, čo vytvára neistotu z dôvodu aktuálnosti a správnosti údajov. Nepredpokladáme, že by aktualizácia mala relevantný dopad na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Akceptujeme predložené nastavenie DR.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu (Tabuľka 5). Ako vyplýva z tabuľky nižšie, kombinácia DAPA + SOC dosahuje ICUR voči SOC na úrovni 60,6-tisíc €/QALY, prahová hodnota je na úrovni 45,3-tisíc €/QALY.

Aby bol liek Forxiga nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada môže byť maximálne:

- vo výške ■■■ € za balenie lieku Forxiga tbl flm 28x10 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 37,38 €,
- vo výške ■■■ € za balenie lieku Forxiga tbl flm 98x10 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 130,83 €.

Tabuľka 5: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

| Výsledky | DAPA + SOC | SOC |
|------------------------------|------------|----------------------|
| Roky života (nediskontované) | ■ | ■ |
| QALY | | |
| CKD 1 | ■ | ■ |
| CKD 2 | ■ | ■ |
| CKD 3a | ■ | ■ |
| CKD 3b | ■ | ■ |
| CKD 4 | ■ | ■ |
| CKD 5 | ■ | ■ |
| Dialýza | ■ | ■ |
| Transplantácia | ■ | ■ |
| Udalosti HHF | ■ | ■ |
| AEs | ■ | ■ |
| Spolu | ■ | ■ |
| Náklady | | |
| Lieky | ■ | ■ |
| Manažment pacienta | ■ | ■ |
| Dialýza | ■ | ■ |
| Transplantácia | ■ | ■ |
| Udalosti HHF | ■ | ■ |
| AEs | ■ | ■ |
| Spolu | ■ | ■ |
| DAPA + SOC vs. SOC | | |
| Inkrementálne QALY | | ■ |
| Inkrementálne náklady | | ■ |
| ICUR | | 60 557 €/QALY |
| Prahová hodnota ⁸ | | 45 301 €/QALY |

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 6: 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 vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

⁸ 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 vyplýva z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

- V modeli DR využíva pre modelovanie klinickej účinnosti spojený súbor údajov z dvoch štúdií vrátane štúdie DAPA-CKD (populácia v horšom zdravotnom stave ako žiadané IO). V populácii v horšom zdravotnom stave očakávame väčší prínos DAPA, čo zlepšuje modelovanú účinnosť kvôli spojenému súboru dát pre hodnotenú populáciu. Tento aspekt nebolo možné vhodne upraviť.
- DR napriek výzve nedodal požadované scenáre, v ktorých by sa uplatnila celková úmrtnosť a riziko HHF podľa štúdie DECLARE-TIMI 58, ktorá lepšie reprezentuje populáciu pacientov podľa žiadaného IO. Na základe nepreukázania prínosu v celkovom prežívaní bola nastavená zhodná mortalita pre obe ramená. Nastavenie je spojené s neistotou, keďže klinické dáta nepovažujeme za dostatočne zrelé.
- V nákladoch na SOC DR nezahrnul liečivá pre pacientov s DM2 ako antidiabetiká, čo by sme považovali za metodicky správne. Očakávame vyššie skutočné náklady na SOC. Model je však len málo citlivý na zvýšenie nákladov SOC.
- Dodaný farmako-ekonomický model prepočítava podstatnú časť výsledkov cez makro, výpočet nie je viditeľný a overiteľný priamo na jednotlivých hárkoch.

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. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme rovnakú mieru zotrvania pacientov na liečbe DAPA + SOC aj EMPA + SOC. DR aplikoval jednorazový odchod z liečby v 28. mesiaci na základe údajov z analýzy štúdie DAPA-CKD u 270 pacientov s IgA nefropatiou [16], čo nepovažujeme za akceptovateľné. Model BIA sme upravili tak, aby zotrvanie na liečbe bolo aplikované mesačne a zodpovedalo výsledkom klinických štúdií pre DAPA + SOC aj EMPA + SOC. V štúdií DAPA-CKD počas mediánu sledovania 2,4 roka liečbu DAPA ukončilo z iných dôvodov ako smrť 274 a zomrelo 101 z 2 152 pacientov v ramene DAPA, čo predstavuje mesačnú mieru ukončenia 0,7 % [11]. V štúdií EMPA-KIDNEY s EMPA (štúdiá s podobnou populáciou pacientov ako DAPA-CKD) počas mediánu sledovania 2,0 roka ukončilo liečbu EMPA z dôvodov iných ako smrť 557 a zomrelo 148 z 3 304 pacientov v ramene EMPA, čo predstavuje mesačnú mieru ukončenia 1,0 % [17]. **Neakceptujeme** odchod z liečby SOC v 28. týždni, model bol upravený, pacienti na nahrádzanej liečbe SOC zotrávajú na liečbe do konca života. V mesačnej miere ukončenia SOC na úrovni 0,24 % bola zohľadnená smrť pacientov v ramene PLA v štúdií DAPA-CKD (zomrelo 146 z 2 152 pacientov). Tieto nastavenia sú spojené s neistotou kvôli výberu klinických štúdií s odlišnou populáciou ako žiadané IO a z dôvodu využitia mediánových hodnôt.

Neakceptujeme jednotkové náklady na DAPA a EMPA, pre výpočet DAPA sme použili úhrady podľa platného ZKL 02/2025 [9], diskutované v časti 5.1.7. Liek Jardiance (EMPA) má v indikácii dospelých pacientov s CKD, ktorá sa prekrýva s hodnotenou indikáciou uzavretú MEA zmluvu č. 342/2024. Podľa bodu 22 Prílohy č. 1 sa dohodnutá maximálna výška ÚZP za jedno balenie určí ako ■■■-násobok konečnej ceny uvedenej v ZKL za balenie Jardiance 28x10 mg resp. ■■■-násobok za balenie Jardiance 90x10 mg. Výslednú aktuálnu ÚZP podľa MEA uvádza Tabuľka 7, pre výpočet boli použité náklady podľa balenia s najnižšou ÚZP.

Tabuľka 7: Úhrada EMPA podľa MEA zmluvy

| Účinná látka | Liek | Počet ŠDL v balení | Konečná cena ZKL 02/2025 | ÚZP za balenie podľa MEA | ÚZP za ŠDL podľa MEA | Použité pre výpočet |
|--------------|--------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|
| EMPA | Jardiance 28x10 mg | 28 | 38,86 € | ■■■ | ■■■ | ■■■ |
| EMPA | Jardiance 90x10 mg | 90 | 124,88 € | ■■■ | ■■■ | ■■■ |

Zdroj: [9], MEA zmluva lieku Jardiance

Akceptujeme s neistotou náklady na SOC. Náklady nezahŕňajú liečivá najmä zo skupiny antidiabetík, u ktorých by sme očakávali vysoké zastúpenie v hodnotenej populácii pacientov, diskutované v časti 5.1.7. Za metodicky správne by sme považovali zohľadniť všetky liečivá a skupiny liečiv. **Vzhľadom na dlhšie zotrvanie na liečbe SOC by očakávané vyššie náklady na SOC viedli k nižšiemu čistému dopadu DAPA + SOC.**

Vzhľadom na zákonné lehoty za najskorší možný termín rozšírenia IO DAPA v hodnotenej indikácii považujeme jún 2025.

Neakceptujeme výpočet pacientov predpokladaný DR, odvodenie cieľovej populácie podľa NIHO uvádza Tabuľka 8, diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Podľa Metodického príručky [18] sme populáciu pacientov rozdelili na pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) a v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL), podrobnosti uvádza príručka.
- **Neakceptujeme** prevalenciu CKD navrhovanú DR podľa starších odporúčaní KDIGO, prevalenciu sme upravili na 9,1 % podľa KDIGO 2024 [3].
- **Akceptujeme s neistotou** spôsob odvodenia podielu pacientov v ramene PSVL predliečených ACEi/ARB so želaným rozmedzím EGFR a uACR. Neistota plynie z nemožnosti overenia niektorých aspektov, pretože

pôvodné zdroje boli nedostupné alebo neboli poskytnuté. V Maďarsku má podľa publikácie Zemplényi et al., 2023 [19] 41,5 % pacientov s CKD zároveň DM, akceptujeme preto uvedený podiel odhadovaný DR. Na základe publikácie Cook et al., 2023 [20] by sme očakávali, že podiel pacientov s uACR a EGFR v populácii s CKD a DM2 môže byť nižší, avšak v dôsledku vysokého podielu chýbajúcich dát v analýze z publikácie akceptujeme predpokladané zastúpenie podľa DR. V Česku s približne dvojnásobným počtom obyvateľov odhadol SÚKL v hodnotenej indikácii veľkosť cieľovej populácie na 143-tisíc pacientov [21].

- **Neakceptujeme** odčítanie pacientov, ktorí už sú liečení SGLT2i v inej indikácii (DM2). Podľa dát NCZI [22] sú pacienti s DM2 spomedzi SGLT2i liečení najmä EMPA. Zohľadnenie pacientov, ktorí sú vhodní na liečbu DAPA, ale nebudú sa liečiť DAPA z rôznych dôvodov je vyjadrené v penetrácii.
- **Neakceptujeme** výpočet PBVL podľa DR. Počet PBVL sme odhadli podľa počtu novodiagnostikovaných pacientov s DM2 a obličkovými komplikáciami v roku 2022 (3 623 pacientov), ktorý predstavoval 8 % z celkového počtu sledovaných s DM2 a obličkovými komplikáciami v roku 2022 (45 032 pacientov). Z celkového odhadu DM2 pri CKD to predstavuje 13,4-tisíc pacientov. Následne bolo aplikované zúženie populácie podľa žiadaného IO a akceptovaných odhadov DR. Neaplikovali sme ročnú mieru rastu ani poklesu incidencie.
- **Neakceptujeme** penetráciu odhadovanú DR. Predpokladali by sme, že na základe odporúčaní KDIGO neexistuje klinický dôvod, prečo by liečba SGLT2i nemala byť voľbou u takmer všetkých pacientov PBVL aj PSVL či už kvôli CKD alebo DM2. Podľa dát NCZI [23, 24] je dispenzarizovaných pacientov s dg. N08.3 alebo E11.2 menej ako odhadovaná populácia (do 30 % z odhadu), predpokladáme však, že to môže byť spôsobené nesprávnym kódovaním resp. nevykazovaním komorbidít. Celkovo bolo evidovaných 319-tisíc pacientov s DM2 za rok 2022 a 121-tisíc pacientov s CKD nad 18 rokov za rok 2023. Český SÚKL odhadoval penetráciu DAPA na úrovni 30 – 50 % [21] v hodnotenej populácii, anglický NICE penetráciu SGLT2i do 24 % v širšej populácii pacientov s CKD a DM2 [25]. Odhad penetrácie DR považujeme za podhodnotený. Pri zohľadnení počtov dispenzarizovaných pacientov aj časti pacientov už liečených SGLT2i v indikácii DM2 odhadujeme v ramene PSVL maximálnu penetráciu DAPA 40 % v druhý rok, v ramene PBVL 40 % v tretí rok.
- V prípade, že by nedošlo k rozšíreniu súčasného IO EMPA predpokladáme, že EMPA + SOC bude tvoriť polovicu (50 %) nahrádzanej liečby (EMPA je hrađený pre pacientov s CKD a eGFR 20 – 45 ml/min/1,73m²). Tento predpoklad je spojený s neistotou, je však v súlade s pôvodným predpokladom DR. **Zloženie nahrádzanej liečby zásadne ovplyvňuje čistý dopad, nižšie zastúpenie nahrádzanej liečby EMPA by viedlo k vyššiemu čistému dopadu na rozpočet.**

Tabuľka 8. Odvodenie cieľovej populácie PSVL a PBVL podľa NIHO

| Indikácia CKD a DM2 | | | |
|---|-------|-----------|-------|
| Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL) | % | Počet | Zdroj |
| Počet obyvateľov v SR nad 18 rokov v roku 2023 | - | 4 394 000 | [26] |
| Prevalencia CKD vo svete | 9,1 | 399 854 | [3] |
| DM2 pri CKD | 42 | 167 939 | DR |
| Odpočítanie PBVL pacientov (-13 435) | - | 154 504 | |
| Podiel pacientov s predliečených ACEi/ARB | | | DR |
| Podiel pacientov s eGFR 25 – 75 | | | DR |
| Podiel pacientov s uACR < 200 mg/g | | | DR |
| Cieľová populácia z ramena PSVL | - | | |
| Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL) | % | Počet | Zdroj |
| Počet novodiagnostikovaných pacientov s DM2 a obličkovými komplikáciami z celkového počtu sledovaných; aplikované na odhad CKD pri DM2 z PSVL | 8,0 % | 13 435 | [23] |
| Podiel pacientov s predliečených ACEi/ARB | | | DR |
| Podiel pacientov s eGFR 25 – 75 | | | DR |
| Podiel pacientov s uACR < 200 mg/g | | | DR |
| Cieľová populácia z ramena PBVL | - | | |

Zdroj: NIHO spracovanie

Tabuľka 9: Penetrácia DAPA + SOC a nahrádzaná liečba v cieľovej populácii podľa NIHO

| Indikácia CKD a DM2 | 1. rok | 2. rok | 3. rok | 4. rok | 5. rok |
|-----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| PSVL | | | | | |
| Penetrácia DAPA + SOC | 20 % | 40 % | 40 % | 40 % | 40 % |
| Noví pacienti na DAPA + SOC | | | - | - | - |
| Nahrádzaná liečba PSVL | | | | | |
| EMPA + SOC | 50 % | 50 % | 50 % | 50 % | 50 % |
| SOC | 50 % | 50 % | 50 % | 50 % | 50 % |
| PBVL | | | | | |
| Penetrácia DAPA + SOC | 10 % | 20 % | 40 % | 40 % | 40 % |
| Noví pacienti na DAPA + SOC | | | | | |
| Nahrádzaná liečba PSVL | | | | | |
| EMPA + SOC | 50 % | 50 % | 50 % | 50 % | 50 % |
| SOC | 50 % | 50 % | 50 % | 50 % | 50 % |

Zdroj: NIHO spracovanie

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Tabuľka 10: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

| Indikácia CKD a DM2 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 |
|---|------|------|------|------|------|
| Počet pacientov začínajúcich liečbu DAPA + SOC v danom období | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na DAPA + SOC pri hodnotenej úhrade (37,38 €/130,83 € za balenia 28x10 mg/98x10 mg) – hrubý dopad | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklad na DAPA + SOC pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €/■ € za balenia 28x10 mg/98x10 mg) – hrubý dopad | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na liek Forxiga <i>pri hodnotenej úhrade</i> (37,38 €/130,83 € za balenia 28x10 mg/98x10 mg) – <i>hrubý dopad*</i> | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklad na liek Forxiga <i>pri nákladovo efektívnej úhrade</i> (■ €/■ € za balenia 28x10 mg/98x10 mg) – <i>hrubý dopad*</i> | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na nahrádzanú liečbu (EMPA + SOC; SOC) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Čistý dopad DAPA + SOC pri hodnotenej úhrade | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Čistý dopad DAPA + SOC pri nákladovo efektívnej úhrade | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

*Nezahŕňa náklady na SOC podávanú spolu s DAPA.

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

Tabuľka 11: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

| Indikácia CKD a DM2 | 1 – 12 mesiacov | 13 – 24 mesiacov | 25 – 36 mesiacov |
|---|-----------------|------------------|------------------|
| Počet pacientov začínajúcich liečbu DAPA + SOC v danom období | ■ | ■ | ■ |
| Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na DAPA + SOC pri hodnotenej úhrade (37,38 €/130,83 € za balenia 28x10 mg/98x10 mg) – hrubý dopad | ■ | ■ | ■ |
| Náklad na DAPA + SOC pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €/■ € za balenia 28x10 mg/98x10 mg) – hrubý dopad | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na liek Forxiga <i>pri hodnotenej úhrade</i> (37,38 €/130,83 € za balenia 28x10 mg/98x10 mg) – hrubý dopad* | ■ | ■ | ■ |
| Náklad na liek Forxiga <i>pri nákladovo efektívnej úhrade</i> (■ €/■ € za balenia 28x10 mg/98x10 mg) – hrubý dopad* | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na nahrádzanú liečbu (EMPA + SOC; SOC) | ■ | ■ | ■ |
| Čistý dopad DAPA + SOC pri hodnotenej úhrade | ■ | ■ | ■ |
| Čistý dopad DAPA + SOC pri nákladovo efektívnej úhrade | ■ | ■ | ■ |

* Nezahŕňa náklady na SOC podávanú spolu s DAPA.

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 |
| Etická analýza | |
| F0010 | Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov? |
| 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? |
| Organizačné aspekty technológie | |
| G0001 | Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy? |
| D0023 | Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov? |
| G0007 | Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie? |
| 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 prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú? |
| D0017 | Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov? |
| H0012 | Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii? |
| 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

Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta preukázali prínos DAPA + SOC v liečbe pacientov s DM2 a CKD v porovnaní so SOC, nie je jasné, nakoľko sú výsledky prenosné pre hodnotenú populáciu pacientov, keďže predložené dôkazy takýchto pacientov nezahŕňali alebo zahŕňali len čiastočne. Prínos v celkovom prežívaní nebol preukázaný, dáta však boli nezrelé. Prínos v kvalite života nebol preukázaný pre nedostupné údaje. DAPA + SOC a SOC majú podobný bezpečnostný profil. Neboli identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

Profesionálne hodnoty (F0007)

Predpokladáme, že klinickí odborníci by ocenili kategorizáciu DAPA v hodnotenej indikácii, nakoľko ide o postup odporúčaný v ESC. V súčasnosti je hradený SGLT2i EMPA len pre časť pacientov v hodnotenej indikácii.

Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie DAPA ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

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

Vzhľadom na perorálnu liekovú formu DAPA aj komparátorov neočakávame zásadné zmeny v procese poskytovania starostlivosti. Predpokladáme, že pacienti sú už v súčasnosti pravidelne sledovaní u špecialistov, takže kategorizácia DAPA by nemala vytvoriť dodatočnú záťaž na zdravotníckych pracovníkov.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa preskripčného obmedzenia môžu DAPA predpísať špecialisti v odbore diabetológia, geriatra, vnútorné lekárstvo, kardiológia, nefrológia.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Do hodnotenia sme nedostali vstup od zástupcov pacientov, ich očakávania preto neboli zhodnotené.

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Neidentifikovali sme skupiny pacientov, ktorí nemajú prístup k dostupnej liečbe.

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

Neidentifikovali sme negatívny dopad technológie na každodenný život a schopnosť pracovať.

Komunikácia doktor-pacient (H0203) [7]

Pacient má byť upozornený na riziko špecifických nežiaducich účinkov a na riziko diabetickej ketoacidózy.

Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005) [7]

Ak sa zistí gravidita, liečba dapagliflozínom sa má ukončiť. Dapagliflozín sa nemá užívať počas dojčenia. Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest.

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

Autori

Mgr. Nina Královič, PhD.
Ing. Kristína Královičová
Ing. Martin Schoeller, PhD.

Rola autorov: NK je prvou autorkou hodnotenia; KK a MS sú druhými autormi hodnotenia.

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

Královič, N., Královičová, K., Schoeller, M.: Liečivo dapagliflozín (Forxiga) na liečbu dospelých pacientov s chronickou chorobou obličiek a diabetes mellitus 2. typu, s UACR < 200 mg/g. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL88A; 2025; 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 patientskych združení v prípade ich zapojenia 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 Blahova J., Varga V., Bacik A., Kralovicova K., Palencar M., Grajcarova L., Kozak D.: Liečivo empagliflozín (Jardiance) na liečbu dospelých pacientov s chronickou chorobou obličiek. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 55; 2024; Bratislava: NIHO.
- 2 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.
- 3 KDIGO; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group; Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease; Official Journal of the International Society of Nephrology vol. 105, issue 45; 2024. Dostupné z: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf>
- 4 DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Forxiga a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 29179 – typ ZM – Forxiga (dapagliflozín). Dostupné 20.8.2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29179>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- 5 World Health Organization 2020: Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D). Geneva: World Health Organization; 2020 (WHO/UCN/NCD/20.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Dostupné 22.8.2024 z: <https://iris.who.int/rest/bitstreams/1274478/retrieve>
- 6 KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127. doi:10.1016/j.kint.2022.06.008
- 7 EMA. Forxiga: EPAR – Product Information. Dostupné 21.8.2024 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_sk.pdf
- 8 EMA. Authorisation details. Dostupné 21.8.2024 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga#authorisation-details>
- 9 MZ SR. Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2025 – 28.2.2025. Dostupné 21.2.2025 z: <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202502/lieky202502.zip>
- 10 MZ SR. Rozhodnutie v konaní o zmene charakteristík referenčnej skupiny Empagliflozín p.o. 10 mg. Číslo S19824-2024-OddKCL-29458. Dostupné 21.8.2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/RequestDecision/9021>
- 11 DAPA-CKD: Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
- 12 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
- 13 Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, et al. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care.* 2021;44(8):1805-1815. doi:10.2337/dc21-0076
- 14 ClinicalTrials.gov. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). Dostupné 26.8.2024 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01730534>
- 15 Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.
- 16 Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100(1):215-224. doi:10.1016/j.kint.2021.03.033
- 17 The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233
- 18 MZ SR. Dokumenty – kategorizácia liekov. Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné 10.12.2024 z: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx
- 19 Zemplényi A, Sággy E, Kónyi A, Szabó L, Wittmann I, Laczy B. Prevalence, Cardiometabolic Comorbidities and Reporting of Chronic Kidney Disease; A Hungarian Cohort Analysis. *Int J Public Health.* 2023;68:1605635. Published 2023 Mar 30. doi:10.3389/ijph.2023.1605635

20 Cook S, Schmedt N, Broughton J, Kalra PA, Tomlinson LA, Quint JK. Characterising the burden of chronic kidney disease among people with type 2 diabetes in England: a cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ Open*. 2023;13(3):e065927. Published 2023 Mar 7. doi:10.1136/bmjopen-2022-065927

21 SÚKL. Správní řízení sp. zn. SUKLS143/2023. Léčivý přípravek Forxiga - Žádost o změnu výše a podmínek úhrady LP. Dostupné 2.1.2025 z: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=661325842

22 NCZI. Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca rok 2023. Dostupné 2.1.2025 z: https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_lieky_2023_ATC_MKCH5.xlsx

23 NCZI. Činnosť diabetologických ambulancií v Slovenskej republike 2022. Dostupné 2.1.2025 z: https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Diabetologia/Cinnost_diabetologickych_ambulancii_v_SR_2022.xlsx

24 NCZI. Nefrologická starostlivosť a liečba nahrádzajúca funkciu obličiek v Slovenskej republike 2023. Dostupné 2.1.2025 z: https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Nefrologia/Nefrologia_v_SR_2023.xlsx

25 NICE. Dapagliflozin for treating chronic kidney disease. TA775. Resource impact template. Dostupné 2.1.2025 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta775/resources/resource-impact-template-excel-13255718653>

26 Štatistický úrad SR: Štatistická ročenka Slovenskej republiky 2023. Dostupné 21.11.2024 z: <https://slovak.statistics.sk/PortalTraffic/fileServlet?Dokument=6a3c9ef8-a205-42c5-8eac-5c8e3b012420>

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva dapagliflozín v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

| Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 10.09.2024 | Odpoveď DR Dátum odpovede: 10.10.2024 | Vyhodnotenie odpovede DR |
|---|---|---|
| Doplniť porovnanie výsledkov klinickej účinnosti a bezpečnosti dapagliflozínu (DAPA) + štandardná starostlivosť (SOC, z angl. standard of care) voči komparátoru finerenón (FIN) + SOC a aplikovať ich vo farmako-ekonomickom modeli. | DR vysvetlil, že hodnotenej populácii pacientov je aktuálne zastúpenie FIN v terapii nízke. | Odpoveď akceptujeme. FIN nepovažujeme za relevantný komparátor. |
| Doplniť do FEM scenár, v ktorom sa aplikuje rovnaká úmrtnosť pacientov v ramenách DAPA + SOC a SOC, pretože superiorita DAPA + SOC voči SOC nebola pre populáciu žiadanú v indikačnom obmedzení preukázaná. | DR scenár nedodal. Podľa DR je modelované celkové prežívanie populácie DECLARE ^{CKD} horšie ako populácie DAPA-CKD, čo nie je v súlade s klinickým očakávaním a preto boli údaje z oboch súborov dát zlúčené a analyzované spoločne. | Odpoveď neakceptujeme. Dáta z oboch štúdií možno považovať za nezrelé, keďže v oboch štúdiách nastalo do 7 % udalostí (úmrtí) v jednotlivých ramenách [10, 11]. Extrapoláciu takýchto KM dát považujeme za neistú, rovnako tak následné porovnanie modelovaného celkového prežívania v jednotlivých populáciách. Podrobnejšia diskusia v bode 5.1.4 |
| Doplniť do FEM scenár, v ktorom sa aplikuje riziko hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania na základe výsledkov klinickej štúdie DECLARE-TIMI 58. | DR scenár nedodal. V modelovaní DR vychádzal so spojeného súboru údajov. | Odpoveď neakceptujeme, nastavenie sme nezmenili. Podrobnejšia diskusia v bode 5.1.4 |