

Liečivo dapagliflozín (Forxiga) na liečbu dospelých pacientov so srdcovým zlyhávaním s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 %

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

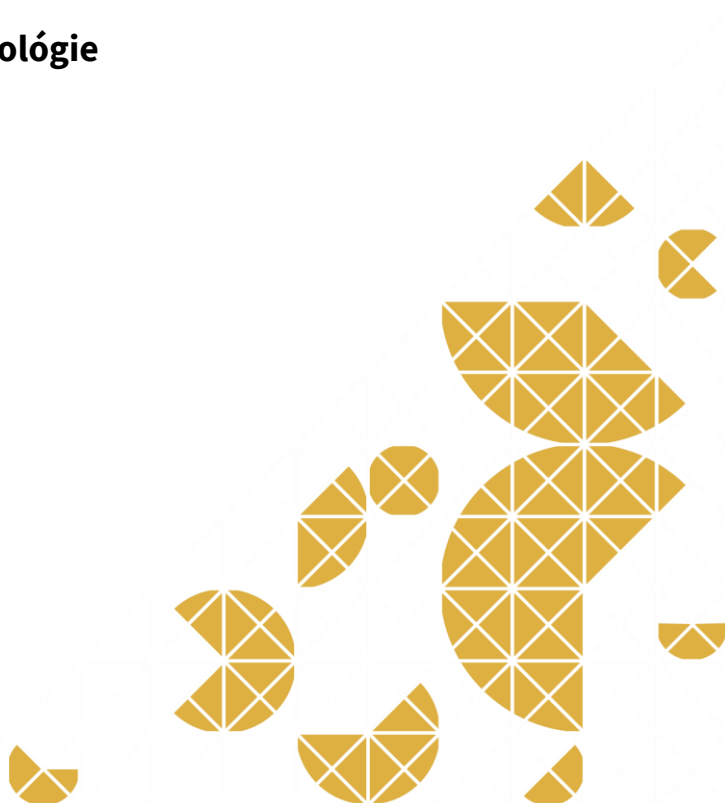
Číslo žiadosti:
29179

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: ZHL88B

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	17
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	17
3.4. Opis intervencie (B0001)	19
3.5. Registrácia technológie (A0020)	19
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	20
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	20
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	20
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	21
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	22
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti	22
4.2. Výsledky účinnosti	23
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	25
4.4. Výsledky bezpečnosti	26
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	26
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	28
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	28
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	31
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	32
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	34
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	34
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty	36
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	38
7.1. Etická analýza	38
7.2. Organizačné aspekty	39
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	39
7.4. Právne aspekty	39
8. Zdroje	41
9. Apendix	43
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	43
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	43

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií	22
Tabuľka 3: Kvalita života vo farmako-ekonomickom modeli v nastavení podľa DR a nastavení podľa NIHO	30
Tabuľka 4: Úhrady DAPA a EMPA podľa platného ZKL 02/2025	30
Tabuľka 5: Výsledky ekonomického modelu CMA podľa NIHO pre porovnanie DAPA + SOC voči EMPA + SOC	31
Tabuľka 6: Výsledky ekonomického modelu CUA podľa NIHO pre porovnanie DAPA + SOC voči SOC	32
Tabuľka 7: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	32
Tabuľka 8: Odvodenie cieľovej populácie PSVL a PBVL podľa NIHO	35
Tabuľka 9: Penetrácia DAPA + SOC a nahrádzaná liečba v cieľovej populácii podľa NIHO	35

Tabuľka 10: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	36
Tabuľka 11: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	37

Obrázky

Obrázok 1: Manažment pacienta s HFrEF podľa ESC z 2021	18
Obrázok 2: Manažment pacienta s HFrEF podľa ESC z 2023	19
Obrázok 3: Manažment pacienta s HFpEF podľa ESC z 2023.....	19
Obrázok 4: Výsledky zo štúdie DELIVER, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC.....	23
Obrázok 5: KM krivky pre smrť z akejkoľvek príčiny, výsledky zo štúdie DELIVER, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC.....	23
Obrázok 6: Smrť z KV príčin a hospitalizácie z dôvodu HF, smrť z akejkoľvek príčiny, smrť z KV príčin a hospitalizácie z dôvodu HF. Výsledky z IC, porovnanie DAPA + SOC voči EMPA + SOC v populácii pacientov s LVEF > 40 %.....	24
Obrázok 7: KM krivky pre smrť z KV príčin, výsledky zo štúdie DELIVER, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC... ..	24
Obrázok 8: KM krivky pre smrť z KV príčin a hospitalizácie z dôvodu HF. Výsledky zo štúdie DELIVER, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC.....	25
Obrázok 9: Výsledky bezpečnosti zo štúdie DELIVER, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC	26
Obrázok 10: Zastúpenie liečob patriacich do SOC v jednotlivých ramenách v štúdiu DELIVER.....	27

Použité skratky

ACEI	Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, z angl. angiotensin-converting enzyme inhibitor
AE	Nežiaduca udalosť, z angl. adverse event
ARB	Blokátory receptorov pre angiotenzín, z angl. angiotensin-receptor blocker
ARNI	Inhibítory receptora angiotenzínu a neprilyzínu, z angl. angiotensin receptor-neprilysin inhibitor
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
BB	Betablokátory
blis.Al/Al-kalend.bal	Alu/Alu blister, balenia po kalendárnych blistroch
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval
CMA	Analýza minimalizácie nákladov, z angl. cost-minimization analysis
CUA	Analýza užitočnosti nákladov, z angl. cost-utility analysis
DAPA	Dapagliflozín
DIA	Diabetológia
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá hodnotiacia skupina pre NICE, z angl. External Assessment Group
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
EMPA	Empagliflozín
ESC	Európska kardiologická spoločnosť, z angl. European Society of Cardiology
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr, angl. European Network for Health Technology Assessment
HF	Srdcové zlyhávanie, z angl. heart failure
HFmrEF	Srdcové zlyhávanie s mierne redukovanou ejekčnou frakciou, z angl. heart failure with mildly reduced ejection fraction
HFpEF	Srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou, z angl. heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	Srdcové zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou, z angl. heart failure with reduced ejection fraction
HHF	Hospitalizácie z dôvodu HF, 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
IC	Nepriame porovnanie, z angl. indirect comparison
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. Incremental Cost-Utility Ratio
INT	Vnútrotné lekárstvo
IO	Indikačné obmedzenie
IQR	Medzikvartilové rozpätie, z angl. interquartile range
KAR	kardiológia
KCCQ	Špecifický dotazník kvality života pacientov s kardiomyopatiou, z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KCCQ-TSS	Celkové skóre symptómov podľa dotazníka KCCQ (z angl. KCCQ Total Symptom Score)
KV	Kardiovaskulárny
ĽK	Ľavá komora
LVEF	Ejekčná frakcia ľavej komory, z angl. left ventricular ejection fraction
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
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NEF	nefrológia
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Sieťová meta-analýza, z angl. network meta-analysis
NYHA	Newyorská kardiologická asociácia, z angl. New York Heart Association
OR	Pomer šancí, z angl. odds ratio
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
RCT	Randomizované kontrolované štúdie, z angl. randomised controlled trial
SAE	Závažné nežiaduce udalosti, z angl. serious adverse events
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
SZ	Srdcové zlyhávanie
ŠDL	Štandardná dávka liečiva
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
tbl flm	filmom obalené tablety
UVHF	Návštevy urgentného príjmu z dôvodu srdcového zlyhávania, z angl. urgent heart failure visit
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
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 so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 %, **pokiaľ**:

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na:
 - **maximálne** ■■■ € **za balenie 28x10 mg**, čo zodpovedá ■■■ % **zľave** voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške **37,38 €** a
 - **maximálne** ■■■ € **za balenie 98x10 mg**, čo zodpovedá ■■■ % **zľave** voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške **130,83 €** a
- **v zmluve s DR o podmienkach úhrady** (MEA z angl. managed entry agreement) **nebude dostatočne adresovaná extrémna neistota**, že kritériá nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z. nebudú splnené.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, ktorá plyní predovšetkým z podmienok úhrady komparátora dohodnutých v MEA. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. preto ako požadujeme adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %) alebo iným spôsobom adresovať túto neistotu v zmluve s DR o podmienkach úhrady. 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

- Srdcové zlyhávanie (HF, z angl. heart failure) je syndróm spôsobený štruktúrnymi alebo funkčnými abnormalitami srdca, ktoré vedú k zvýšenému srdcovému tlaku a/alebo neadekvátnemu srdcovému výdaju počas odдыхu a/alebo námahy. Pacienti pociťujú sťažené dýchanie, opuchy končatín, únavu a nie sú schopní tolerovať námahu, čo má negatívny vplyv na ich život, v pokročilom štádiu môžu vyžadovať transplantáciu srdca. Zároveň sú pacienti vo väčšom riziku hospitalizácie z dôvodu HF a tiež úmrtia z kardiovaskulárnych (KV) príčin. Na Slovensku bolo u kardiológov v roku 2022 sledovaných 44-tisíc pacientov s HF, viac ako polovica z nich môže mať mierne redukovanú alebo zachovanú ejekčnú frakciu ľavej komory (LVEF, z angl. left ventricular ejection fraction > 40 %). V súčasnosti je pre pacientov v hodnotenej indikácii dostupný a hradený empagliflozín s obdobným mechanizmom účinku.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **DAPA (dapagliflozín) + SOC (štandardná starostlivosť, z angl. standard of care)**
DAPA je v súčasnosti hradený pre podskupinu pacientov s LVEF ≤ 40 %.
- Komparátormi sú:
 - **SOC:** pozostáva najmä z liečiv zo skupiny diuretik, inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI), blokátorov receptorov pre angiotenzín (ARB), antagonistov mineralokortikoidných receptorov (MRA), betablokátorov (BB)
 - **EMPA (empagliflozín) + SOC**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **DAPA + SOC preukázal prínos v liečbe pacientov s HF s LVEF > 40 % v porovnaní so SOC.** Prínos bol preukázaný na základe klinickej štúdie DELIVER pri mediáne sledovania 2,3 roka. Štúdia porovnávala liečbu intervenciou DAPA voči komparátoru PLA, všetci pacienti v štúdiu ale mohli byť zároveň liečení SOC, výsledky preto považujeme za prenosné na hodnotenú populáciu.
- **Prínos DAPA + SOC voči EMPA + SOC nebol preukázaný, DAPA a EMPA považujeme za podobne klinicky účinné a bezpečné.** Klinickú účinnosť sme hodnotili na základe dodaného nepriameho porovnania (IC, z angl. indirect comparison), výsledky nižšie sú uvedené pre subpopuláciu pacientov s LVEF > 40 %.

- **DAPA + SOC nepreukázal prínos v celkovej mortalite ani mortalite z KV príčin oproti SOC ani oproti EMPA + SOC**, výsledky neboli štatisticky signifikantné. Dáta sú nezrelé, počas sledovaného obdobia nastalo <17 % udalostí.

V ukazovateli smrť z akýchkoľvek príčin nastalo 497 (15,9 %) udalostí v ramene DAPA a 526 (16,8 %) udalostí v ramene PLA, pomer rizík (HR z angl. hazard ratio) predstavuje 0,94; 95 % interval spoľahlivosti (CI, z angl. confidence interval) 0,83 – 1,07. Pomer šancí (OR, z angl. odds ratio) DAPA voči EMPA predstavuje 0,88 (95 % CI 0,57 – 1,34).

V ukazovateli smrť z KV príčin nastalo 231 (7,4 %) udalostí v ramene DAPA a 261 (8,3 %) udalostí v ramene PLA, HR = 0,88 (0,74 – 1,05). OR DAPA voči EMPA predstavuje 0,89 (95 % CI 0,58 – 1,39).

- **V primárnom kompozitnom ukazovateli smrť z KV príčin a hospitalizácie z dôvodu HF (HHF z angl. hospitalization for heart failure) preukázal DAPA + SOC prínos voči SOC.** Udaloť nastala u 516 (16,4 %) pacientov v ramene DAPA a 610 (19,5 %) pacientov v ramene PLA, HR = 0,82 (95 % CI 0,73 – 0,92), výsledky sú štatisticky signifikantné. OR DAPA voči EMPA je 0,88 (95 % CI 0,57 – 1,34).
- V ukazovateli HHF preukázal DAPA + SOC prínos voči SOC. Nastalo 329 (10,5 %) udalostí v ramene DAPA a 418 (13,3 %) udalostí v ramene PLA, HR = 0,77 (95 % CI 0,67 – 0,89). OR DAPA voči EMPA je 1,03 (95 % CI 0,50 – 2,09).
- **V kvalite života bola zmena v 8. mesiaci v celkovom skóre symptómov** v dotazníku KCCQ (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) **v prospech DAPA + SOC oproti SOC**; pomer víťazstiev (win ratio) 1,11 (95 % CI 1,03 až 1,21; p = 0,009). Priemerná zmena v celkovom skóre v 8. mesiaci v ramene DAPA oproti východiskovej hodnote spomedzi prežívajúcich pacientov dosiahla 2,4 bodu (95 % CI 1,5 až 3,4), nie je jasné či sú výsledky klinicky signifikantné. Kvalita života DAPA + SOC voči EMPA + SOC nebola hodnotená.
- **Podobný bezpečnostný profil** bol zistený pre DAPA + SOC a SOC. Celkovo boli závažné nežiaduce udalosti vrátane smrti hlásené u 1 361 pacientov (43,5 %) v ramene DAPA a u 1 423 pacientov (45,5 %) v ramene PLA. Bezpečnosť DAPA + SOC v porovnaní s EMPA + SOC nebola hodnotená, DR nepredložil komparatívne dáta. Predpokladáme, že bezpečnostný profil DAPA + SOC a EMPA + SOC bude podobný.
- **Limitáciou** štúdie DELIVER je voľba primárneho kompozitného ukazovateľa. Limitáciou IC je nezahrnutie ukazovateľov bezpečnosti a kvality života. Vzhľadom na to, že všetci pacienti v štúdií (aj v relevantnej populácii z IC) mali povolené užívať liečivá považované za SOC, výsledky DAPA voči PLA považujeme za prenosné na analýzu prínosu DAPA + SOC voči SOC a výsledky DAPA voči EMPA prenosné na analýzu prínosu DAPA + SOC voči EMPA + SOC.

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.**
- DR predložil 2 modely. DR porovnal nákladovú efektívnosť DAPA + SOC voči SOC pomocou analýzy užitočnosti nákladov (angl. cost-utility analysis, CUA). Nákladovú efektívnosť DAPA + SOC voči EMPA + SOC porovnal DR pomocou analýzy minimalizácie nákladov (angl. cost-minimization analysis, CMA).
- V pôvodnom nastavení CUA dosiahol DAPA + SOC ICUR voči komparátoru SOC vo výške ■■■-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 45,3-tisíc €/QALY. V pôvodnom nastavení CMA dosiahol DAPA + SOC ročné náklady vo výške 510,98 € a EMPA ročné náklady vo výške 531,07 €. V predložených základných scenároch sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelov sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
- **Podľa NIHO nastavenia CUA** dosahuje DAPA + SOC voči SOC ICUR vo výške 25,3-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 45,3-tisíc €/QALY; **intervencia spĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.** DAPA + SOC dosahuje klinický prínos voči SOC + ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■-tisíc €.

Podľa NIHO nastavenia CMA dosahuje DAPA + SOC voči EMPA + SOC inkrementálne náklady 541,35 €, čím **nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**

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

- maximálne [redacted] € za balenie lieku Forxiga 28x10 mg, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 37,38 € a
 - maximálne [redacted] € za balenie lieku Forxiga 98x10 mg, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 130,83 €.
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s extrémnou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.
 - Hlavným zdrojom neistoty v CMA sú dohodnuté podmienky úhrady v MEA komparátora. Liek Jardiance (EMPA) má v predmetnej indikácii uzavretú MEA zmluvu č. 300/2023. [redacted]

Ďalšou neistotou je použitie údajov o zotrvaní na liečbe z dvoch klinických štúdií a spôsob ich zapracovania v modeli CMA.

- Hlavnými zdrojmi neistoty v CUA sú: čiastočne zachovaný prínos v celkovom prežívaní a v prežívaní bez KV úmrtia napriek nepreukázanému štatisticky významnému prínosu na základe klinických dát; zotrvávania pacientov v dosiahnutých zdravotných stavoch podľa KCCQ po 5. mesiaci, ktoré môže výrazne nadhodnocovať prínos pre pacientov v kohorte DAPA + SOC.
- 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 (zoradené podľa veľkosti vplyvu):

- V CUA odstránený priamy vplyv DAPA na celkové prežívanie z dôvodu klinicky nepreukázaného prínosu.
- V CUA upravené hodnoty utilít na klinicky hodnovernejšie.
- V CUA zapracované znižovanie utilít so zvyšujúcim sa vekom.
- V CUA odstránený priamy vplyv DAPA na prínos v prežívaní bez KV smrti z dôvodu klinicky nepreukázaného prínosu.
- V CUA odstránený priamy vplyv DAPA na zníženie rizika pre návštevy urgentného príjmu z dôvodu HF z dôvodu klinicky nepreukázaného prínosu.
- V CUA aj CMA aktualizácia úhrady DAPA a EMPA podľa ZKL 02/2025.

Ostatné úpravy (zoradené podľa poradia v texte):

- V CMA zohľadnený rozdielny čas zotrvania na liečbe DAPA a EMPA na základe klinických štúdií DELIVER a EMPEROR-Preserved,
- V CMA zohľadnené celkové prežívanie pacientov na základe dát z modelu CUA v NIHO nastavení.

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 [redacted] mil. € a čistý dopad liečby liekom Forxiga v kombinácii so SOC vo výške [redacted] mil. €. Odhad**

dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva z dohodnutých podmienok úhrady v MEA komparátora a odhadu vývoja penetrácie trhu liekom Forxiga.

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 so srdcovým zlyhávaním 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

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Srdcové zlyhanie • MKCH-10²: I50 <p>Populácia podľa EMA³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forxiga je indikovaná dospelým pacientom na liečbu symptomatického chronického srdcového zlyhávania. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 % (srdcové zlyhávanie so stredne zníženou funkciou ĽK a zachovanou funkciou ĽK diagnostikované podľa platných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti).
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Dapagliflozín</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Štandardná starostlivosť (SOC z angl. standard of care)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pozostáva z liečiv zo skupiny diuretik, inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI), blokátorov receptorov pre angiotenzín (ARB), antagonistov mineralokortikoidných receptorov (MRA), betablokátorov (BB) a iných liečiv na zmiernenie príznakov ochorenia a liečbu komorbidít pri srdcovom zlyhávaní <p>Empagliflozín</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) • CV death (z angl. cardiovascular death; úmrtie z kardiovaskulárnych príčin) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • HHF (z angl. hospitalization due to heart failure; hospitalizácia z dôvodu srdcového zlyhávania) <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 ESC⁵.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- 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 ESC z angl. European Society of Cardiology

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

Kedy používame začernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol,

súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že 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]

Srdcové zlyhávanie (HF z angl. heart failure) je syndróm spôsobený štruktúrnymi alebo funkčnými abnormalitami srdca, ktoré vedú k zvýšenému srdcovému tlaku a/alebo neadekvátnemu srdcovému výdaju počas odychu a/alebo námahy. HF má rôzne príčiny, v západných rozvinutých krajinách medzi najčastejšie patrí ischemická choroba srdca a hypertenzia.

HF rozdeľujeme podľa ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF z angl. left ventricular ejection fraction) nasledovane:

- HFrEF – HF s redukovanou ejekčnou frakciou; LVEF \leq 40 %,
- HFmrEF – HF s mierne redukovanou ejekčnou frakciou; LVEF 41 – 49 %,
- HFpEF – HF so zachovanou ejekčnou frakciou; LVEF \geq 50 %.

Hodnota LVEF sa časom môže meniť, pacienti s históriou LVEF \leq 40 %, ktorí neskôr dosiahnu LVEF \geq 50 %, by mali byť považovaní za pacientov s uzdraveným HFrEF a pokračovať v liečbe HFpEF.

Podľa dát NCZI je na Slovensku s diagnózou MKCH-10 I50.00 – I50.9 chronické zlyhávanie srdca sledovaných v kardiologických ambulanciách 44-tisíc pacientov [2]. Podľa publikácie z roku 2018 je u špecialistov na Slovensku sledovaných 43 % pacientov s LVEF $<$ 40 % [3].

Závažnosť a symptómy [1, 4]

Typické symptómy HF zahŕňajú sťažené dýchanie, opuchy končatín, únavu, neschopnosť tolerovať námahu, menej typické sú kašeľ, sipot, pocit nafúknutia, búšenie srdca, závraty. Prevalencia HF v Európe u dospelých je 1 – 2 % a zvyšuje sa s vekom, nad 70 rokov je prevalencia HF $>$ 10 %. Približne polovica pacientov má HFrEF a zvyšok HFmrEF a HFpEF. Zastúpenie mužov a žien je podobné, pri HFpEF prevažujú starší pacienti a ženy. Pacienti s HF majú zvýšené riziko hospitalizácie, zníženú kvalitu života a zvýšené riziko úmrtia z kardiovaskulárnych (KV) príčin. V pokročilom štádiu HF môžu byť pacienti indikovaní na transplantáciu srdca. Podľa dát z Anglicka je 10-ročné prežívanie pacientov s HF na úrovni 76 % pre HFpEF, 48 % pre HFmrEF a 31% pre HFrEF [5].

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Diagnostika chronického HF vyžaduje prítomnosť prejavov a/alebo príznakov HF a zároveň potvrdenú srdcovú dysfunkciu. Pacienti s nekardiovaskulárnym ochorením, napr. anémia, ochorenie pľúc, obličiek, štítnej žľazy alebo pečene môžu mať symptómy a prejavy veľmi podobné pri HF, ale pri absencii srdcovej dysfunkcie nespĺňajú kritériá pre HF. Medzi odporúčané diagnostické testy HF podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC, z angl. European Society of Cardiology) z roku 2021 [1] patria:

- elektrokardiografia (EKG) pre identifikovanie abnormalít srdcového rytmu;
- meranie hladín natriumretických peptidov, ktoré sú pri HF zvýšené;
- laboratórna diagnostika krvi a moču pre vylúčenie iných príčin;
- echokardiografia v diagnostike srdcovej dysfunkcie a určenie LVEF;
- röntgen hrudníka na vylúčenie iných príčin.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Liečba pacientov s HF je opísaná na základe odporúčaní ESC z roku 2021 a doplnenia z roku 2023 [1, 6], pričom je rozdelená podľa podtypov HF.

HFrEF (LVEF \leq 40 %)

Cieľom liečby HFrEF je zníženie úmrtnosti, prevencia opakujúcich sa hospitalizácií z dôvodu HF a zlepšenie klinického stavu, funkčnosti a kvality života pacienta. U všetkých pacientov je odporúčané **farmakologické ovplyvnenie renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) a sympatického nervového systému** maximálnymi tolerovanými dávkami liečiv (v súlade so štúdiami):

- ACEI – inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu,
- ARNI – inhibítory receptora angiotenzínu a neprilyzínu ,
- ARB – blokátory receptorov pre angiotenzín,
- MRA – antagonisty mineralokortikoidných receptorov,
- BB – betablokátory (beta-adrenergé antagonisty).

U pacientov s HFrEF sa má použiť **trojkombinácia ACEI/ARNI, BB a MRA**. ARB majú byť použité u pacientov, ktorí netolerujú ACEI alebo ARNI. Sakubitril/valsartan sú odporúčané ako náhrada pre pacientov netolerujúcich ACEI.

Pre všetkých pacientov s HFrEF sú odporúčané **inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i)** dapagliflozín a empagliflozín ako prídavok k liečbe ACEI/ARNI, BB a MRA, bez ohľadu na to či má pacient aj diabetes mellitus.

Diuretiká (najmä kľučkové) sú odporúčané u pacientov s príznakmi retencie tekutín (kongescia) na zmiernenie symptómov HF.

Podrobný manažment pacienta s HFrEF je zobrazený nižšie. Ďalšia liečba môže byť potrebná z dôvodu pridružených komorbidít a na liečbu ochorenia, ktoré viedlo k HF. Pri pokročilom HF môže byť pre vybraných pacientov zvažovaná mechanická podpora srdca či transplantácia srdca (Obrázok 1).

HFmrEF (LVEF 41 – 49 %)

V terapii HFmrEF sa odporúčajú **diuretiká** pre zmiernenie príznakov a opuchov. **SGLT2i** sú odporúčané na zníženie rizika hospitalizácie v dôsledku HF a smrti z KV príčin. Ostatné liečivá zo skupiny **ACEI/ARNI/ARB, BB, MRA, sakubitril/valsartan** môžu byť zvažované na zníženie rizika hospitalizácie v dôsledku HF a smrti z KV príčin (Obrázok 2).

HFpEF (LVEF \geq 50 %)

V terapii HFpEF sa odporúčajú **diuretiká, SGLT2i a liečba príčin KV a ne-KV komorbidít HF** (hypertenzia, ischemická choroba srdca, fibrilácia predsiení, chlopňové defekty, infarkt myokardu a pod.; chronická choroba obličiek, diabetes mellitus, ochorenia štítnej žľazy) vrátane nefarmakologického prístupu ako zníženie hmotnosti a zvýšenie fyzickej aktivity (Obrázok 3).

Na Slovensku sa liečba HF riadi odporúčaniami ESC [7].

Obrázok 1: Manažment pacienta s HFrEF podľa ESC z 2021

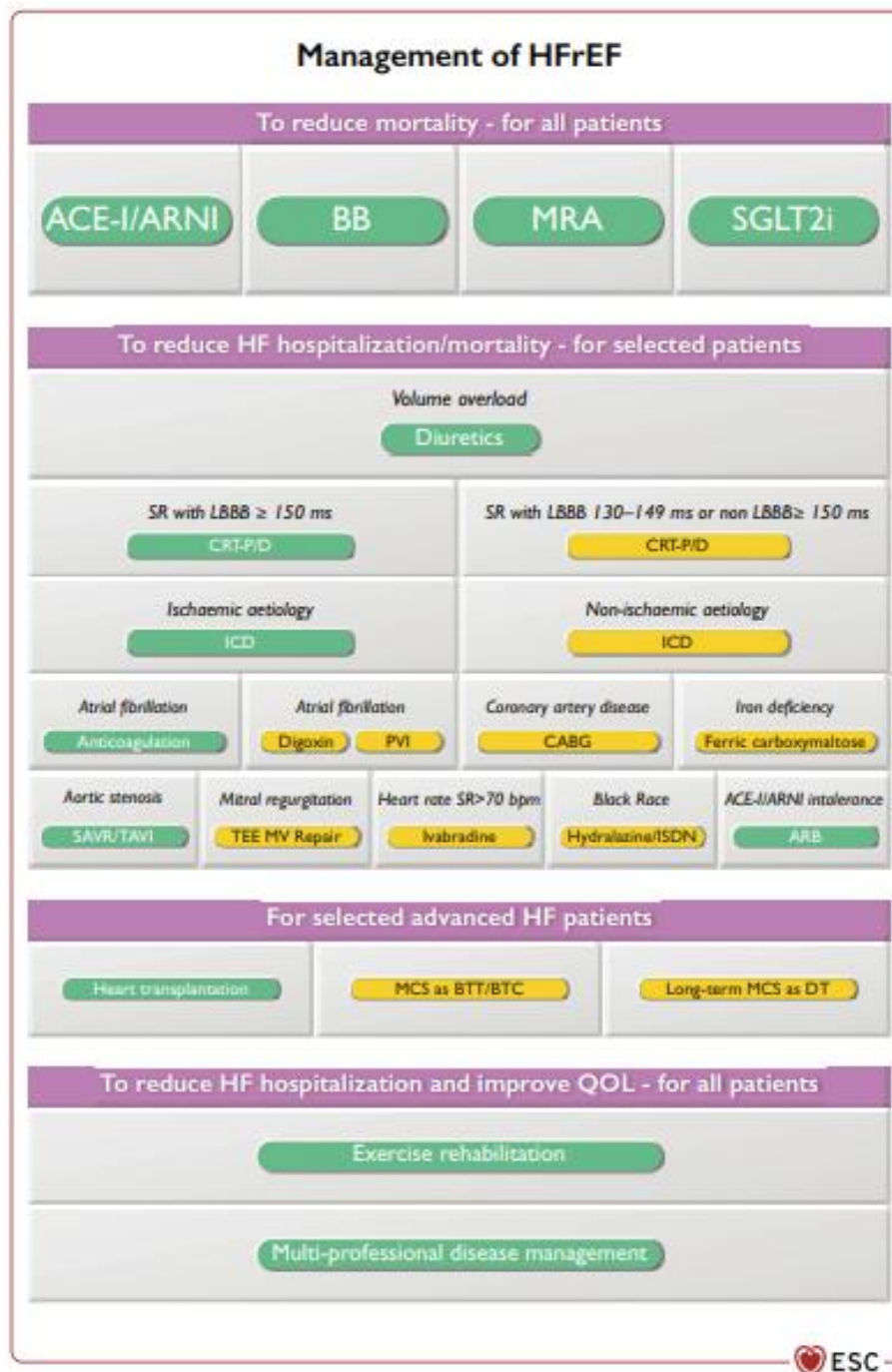


Figure 3 Central illustration. Strategic phenotypic overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction. ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB = beta-blocker; b.p.m. = beats per minute; BTC = bridge to candidacy; BTT = bridge to transplantation; CABG = coronary artery bypass graft; CRT-D = cardiac resynchronization therapy with defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; DT = destination therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; ISDN = isosorbide dinitrate; LBBB = left bundle branch block; MCS = mechanical circulatory support; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; MV = mitral valve; PVI = pulmonary vein isolation; QOL = quality of life; SAVR = surgical aortic valve replacement; SGLT2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SR = sinus rhythm; TAVI = transcatheter aortic valve replacement; TEE = transcatheter edge to edge. Colour code for classes of recommendation: Green for Class of recommendation I; Yellow for Class of recommendation IIa (see Table 1 for further details on classes of recommendation). The Figure shows management options with Class I and IIa recommendations. See the specific Tables for those with Class IIb recommendations.

Zdroj: [1]

Obrázok 2: Manažment pacienta s HFmrEF podľa ESC z 2023

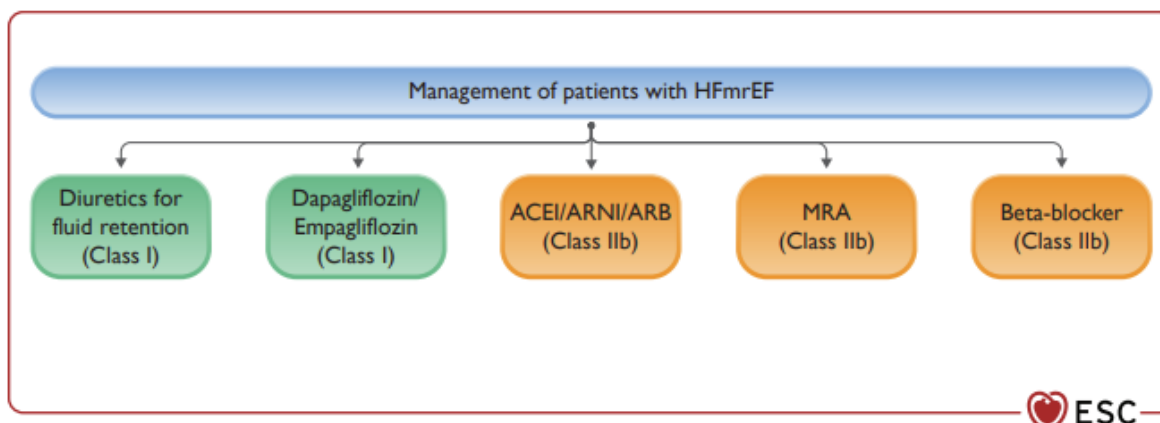


Figure 1 Management of patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction. ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

Zdroj: [6]

Obrázok 3: Manažment pacienta s HFpEF podľa ESC z 2023

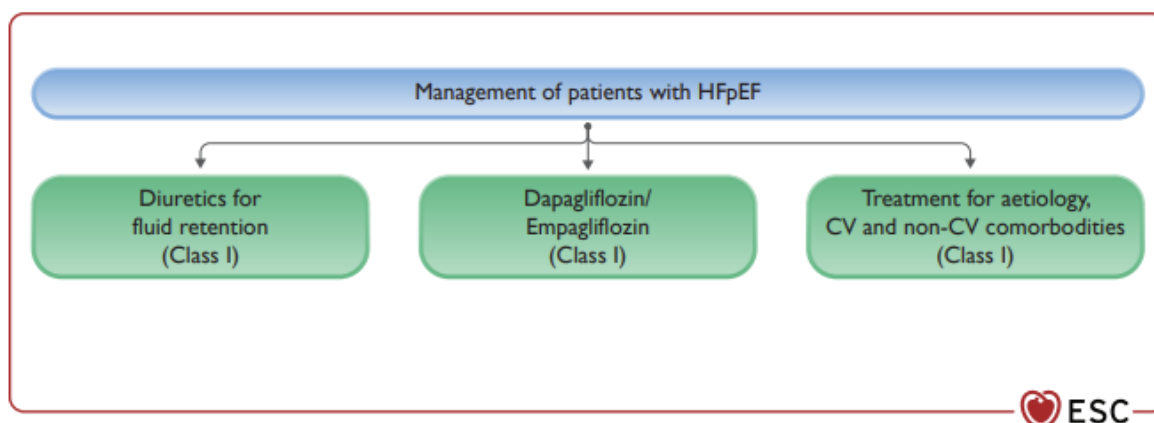


Figure 2 Management of patients with heart failure with preserved ejection fraction. CV, cardiovascular; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction.

Zdroj: [6]

3.4. Opis intervencie (B0001)

Dapagliflozín (DAPA) je antidiabetikum, patrí do skupiny liečiv SGLTi. Odporúčaná dávka pri HF je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne [8]. 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) [9].

Aktuálna terapeutická indikácia pre liek Forxiga v SPC týkajúca sa hodnotenia [8]:

Forxiga je indikovaná dospelým pacientom na liečbu symptomatického chronického srdcového zlyhávania.

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 (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 [10]:

Hradená liečba je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním pri splnení nasledujúcich kritérií: a) ejekčná frakcia ľavej komory $\leq 40\%$ a zároveň b) napriek liečbe pretrvávajúce symptomatické srdcové zlyhávanie funkčnej triedy II až IV podľa NYHA.

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 [10] 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 na liečbu dospelých pacientov so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním s ejekčnou frakciou ľavej komory $> 40\%$ (srdcové zlyhávanie so stredne zníženou funkciou LK a zachovanou funkciou LK diagnostikované podľa platných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti).

Navrhované znenie IO je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC, podskupina pacientov s LVEF $\leq 40\%$ je súčasťou už schváleného indikačného obmedzenia.

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantné komparátory:

- štandardnú starostlivosť (SOC, z angl. standard of care), ktorá pozostáva najmä z liečiv zo skupiny diuretík, ACEI, ARB, MRA, BB,
- empagliflozín (EMPA) 10 mg denne + SOC.

DR iníciaľne nepovažoval SOC za komparátor, v odpovedi na výzvu č. 1 doplnil klinické a farmako-ekonomické údaje potrebné pre porovnanie so SOC. Podrobnejšiu diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie.

Diskusia k výberu komparátorov:

- **SOC považujeme za relevantný komparátor** z dôvodu očakávaného zastúpenia v slovenskej klinickej praxi nad 20 %. Tento postup je v súlade s doterajšou praxou NIHO a Metodickou príručkou ku vyhláske MZ SR č. 422/2011 Z. z. [11].
- Podľa ESC je SOC odporúčaná u pacientov s HFrEF, v prípade pacientov s HFmrEF a HFpEF (LVEF $> 40\%$, žiadaná indikácia) ostáva SOC možnosťou liečby na zníženie rizika hospitalizácie v dôsledku HF a smrti z KV príčin a liečby KV komorbidít HF [6]. Ako uvádza aj DR, veľká väčšina pacientov s HFpEF má komorbidity ako hypertenziu a ischemickú chorobu srdca a mnohí sú liečení ACEI/ARB, BB, MRA.
- Ako uvádza farmako-ekonomický rozbor lieku Jardiance (EMPA), na základe prieskumu Pharm-In z roku 2022 sú pacienti s HF s LVEF $> 40\%$ štandardne liečení SOC: 68 % BB, 62 % ACEI, 59 % MRA, 24 % ARB a 8 % ivabradín (pacienti užívajú rôzne kombinácie liečiv) [12].
- V prípade EMPA pri vstupe do kategorizácie v hodnotenej indikácii bola odhadovaná veľmi nízka penetrácia na trh (7 % v piaty rok od zaradenia), čo predpokladá najbližšie roky naďalej relevantné zastúpenie SOC v liečbe [12]. EMPA bol kategorizovaný v hodnotenej indikácii od 1.8.2023 [13].
- **EMPA p.o. 10 mg + SOC považujeme za relevantný komparátor** nakoľko EMPA je na Slovensku kategorizovaný a hradený v hodnotenej indikácii od 1.8.2023 [13]. EMPA je tiež odporúčaný podľa ESC

v liečbe HFmrEF aj HFpEF s rovnakou úrovňou odporúčania ako DAPA. EMPA aj DAPA majú podľa ESC predstavovať prídavok k liečbe SOC u pacientov s HFrEF [6], v praxi predpokladáme užívanie SOC aj u pacientov s HFmrEF a HFpEF, pozri vyššie.

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme kanagliflozín, empagliflozín 25 mg, eplerenón a pod., ktorých indikačné obmedzenie nie je v súlade s hodnotenou indikáciou pre DAPA [10], preto neočakávame ich relevantné zastúpenie v liečbe podľa žiadaného indikačného obmedzenia.

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 so srdcovým zlyhávaním s LVEF > 40 %, u ktorých bol podávaný DAPA a niektorý z komparátorov.

DR predložil **klinickú štúdiu DELIVER**, ktorá porovnáva klinickú **účinnosť DAPA + SOC voči PLA + SOC**, Tabuľka 2 a spĺňa kritériá uvedené v PICO. DELIVER je medzinárodná, multicentrická, dvojito-zaslepená RCT fázy 3 [14, 15].

DR v žiadosti dokazuje pomocou **dvoch nepriamych porovnaní účinnosti DAPA voči EMPA**:

- NMA (sieťová meta-analýza, z angl. network meta-analysis) Shi et al., 2022 [16],
- IC (nepriame porovnanie, z angl. indirect comparison) Chen et al., 2023 [17].

Predloženú NMA nepovažujeme za relevantnú pre hodnotenú indikáciu, keďže neobsahuje porovnanie účinnosti DAPA voči EMPA v populácii pacientov s HF s LVEF > 40 %. Vzhľadom na nízku externú validitu sme NMA nezahrnuli do klinickej účinnosti. NMA neobsahovala porovnanie bezpečnosti.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03619213	DELIVER	DAPA + SOC	PLA + SOC	6 263 (3 131 : 3 132)	ukončená

PLA – placebo

Zdroj: [18]

Čas analýzy dát [15, 17, 19]

V štúdiu DELIVER bol medián času sledovania 2,3 roka (IQR 1,7 – 2,8). DR predložil najnovšie dostupné výsledky.

V IC boli zahrnuté viaceré štúdie, v prípade populácie s LVEF > 40 % boli použité najnovšie dostupné dáta pre DAPA zo štúdie DELIVER (reportovaný medián času sledovania 27,6 mesiaca) aj pre EMPA zo štúdie EMPEROR-preserved (rep. medián času sledovania 26,2 mesiaca).

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Smrť z akejkolvek príčiny

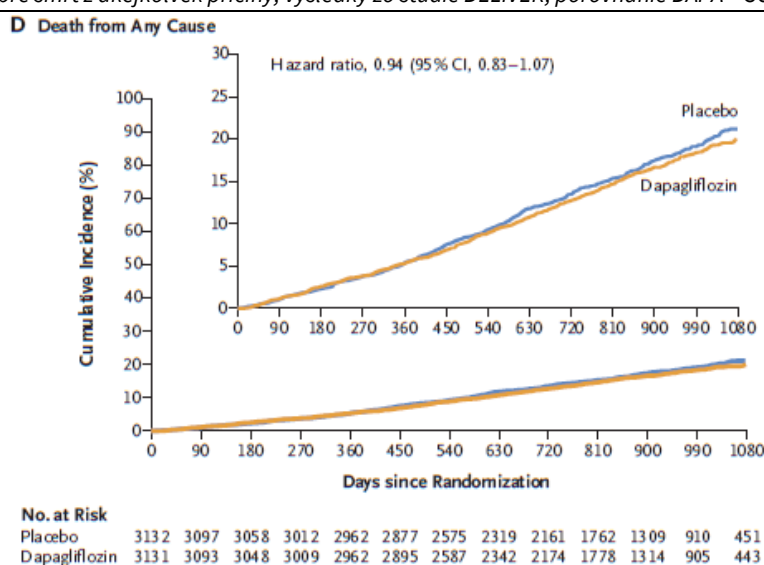
V ukazovateli smrtí z akýchkoľvek príčin nastalo 497 (15,9 %) udalostí v ramene DAPA a 526 (16,8 %) udalostí v ramene PLA, pomer rizík (HR z angl. hazard ratio) predstavuje 0,94 (95 % CI 0,83 – 1,07) (Obrázok 4, Obrázok 5). Pomer šancí (OR, z angl. odds ratio) DAPA voči EMPA v populácii s LVEF > 40 % predstavuje 0,88 (95 % CI 0,57 – 1,34) (Obrázok 6).

Obrázok 4: Výsledky zo štúdie DELIVER, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC

Variable	Dapagliflozin (N=3131)		Placebo (N=3132)		Hazard or Rate Ratio or Win Ratio (95% CI)	P Value
	values	events/100 patient-yr	values	events/100 patient-yr		
Efficacy outcomes						
Primary composite outcome — no. (%)	512 (16.4)	7.8	610 (19.5)	9.6	0.82 (0.73–0.92)	<0.001
Hospitalization for heart failure or an urgent visit for heart failure	368 (11.8)	5.6	455 (14.5)	7.2	0.79 (0.69–0.91)	NA
Hospitalization for heart failure	329 (10.5)	5.0	418 (13.3)	6.5	0.77 (0.67–0.89)	NA
Urgent visit for heart failure	60 (1.9)	0.9	78 (2.5)	1.1	0.76 (0.55–1.07)	NA
Cardiovascular death†	231 (7.4)	3.3	261 (8.3)	3.8	0.88 (0.74–1.05)	NA
Secondary outcomes						
Total no. of worsening heart failure events and cardiovascular death‡	815	11.8	1057	15.3	0.77 (0.67–0.89)	<0.001
Change in KCCQ total symptom score at mo 8§	—	—	—	—	1.11 (1.03–1.21)	0.009
Mean change in KCCQ total symptom score at mo 8 among survivors	—	—	—	—	2.4 (1.5–3.4)	NA
Death from any cause — no. (%)	497 (15.9)	7.2	526 (16.8)	7.6	0.94 (0.83–1.07)	NA

Zdroj: [15]

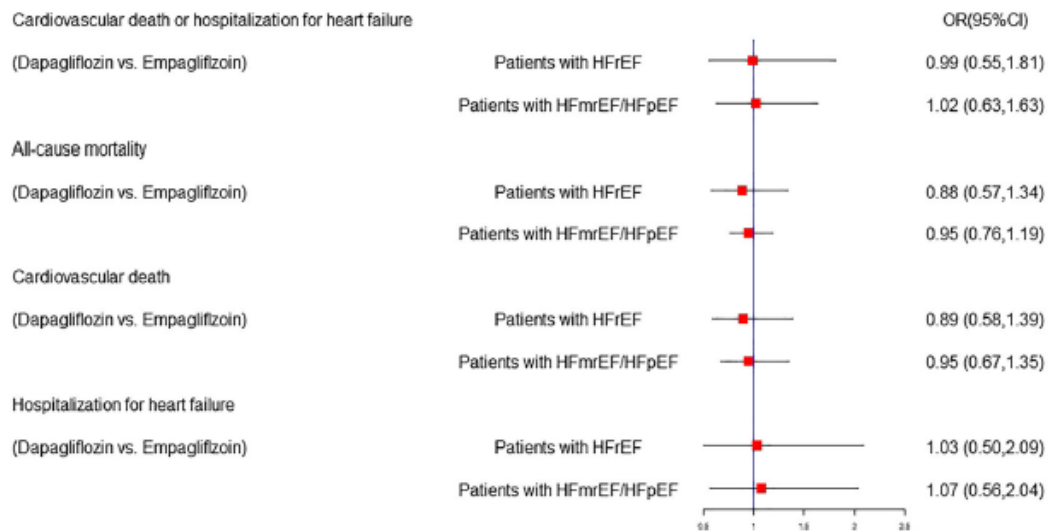
Obrázok 5: KM krivky pre smrť z akejkolvek príčiny, výsledky zo štúdie DELIVER, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC



Zdroj: [15]

Obrázok 6: Smrť z KV príčin a hospitalizácie z dôvodu HF, smrť z akejkoľvek príčiny, smrť z KV príčin a hospitalizácie z dôvodu HF. Výsledky z IC, porovnanie DAPA +SOC voči EMPA + SOC v populácii pacientov s LVEF > 40 %

Figure 3 Subgroup analysis in patients with HF_rEF and HF_mrEF/HF_pEF.



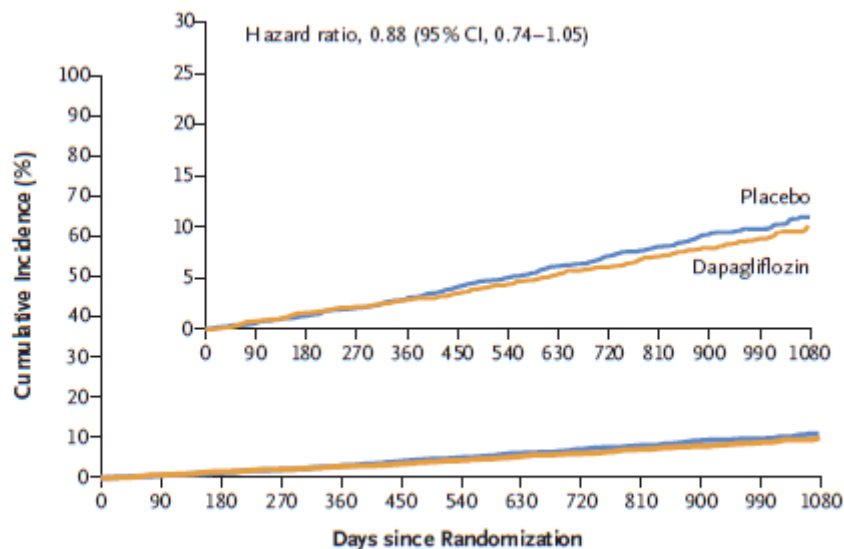
Zdroj: [17]

Smrť z KV príčin

V ukazovateli smrť z KV príčin nastalo 231 (7,4 %) udalostí v ramene DAPA a 261 (8,3 %) udalostí v ramene PLA, HR = 0,88 (0,74 – 1,05) (Obrázok 4, Obrázok 7). OR DAPA voči EMPA predstavuje 0,89 (95 % CI 0,58 – 1,39) (Obrázok 6).

Obrázok 7: KM krivky pre smrť z KV príčin, výsledky zo štúdie DELIVER, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC

C Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

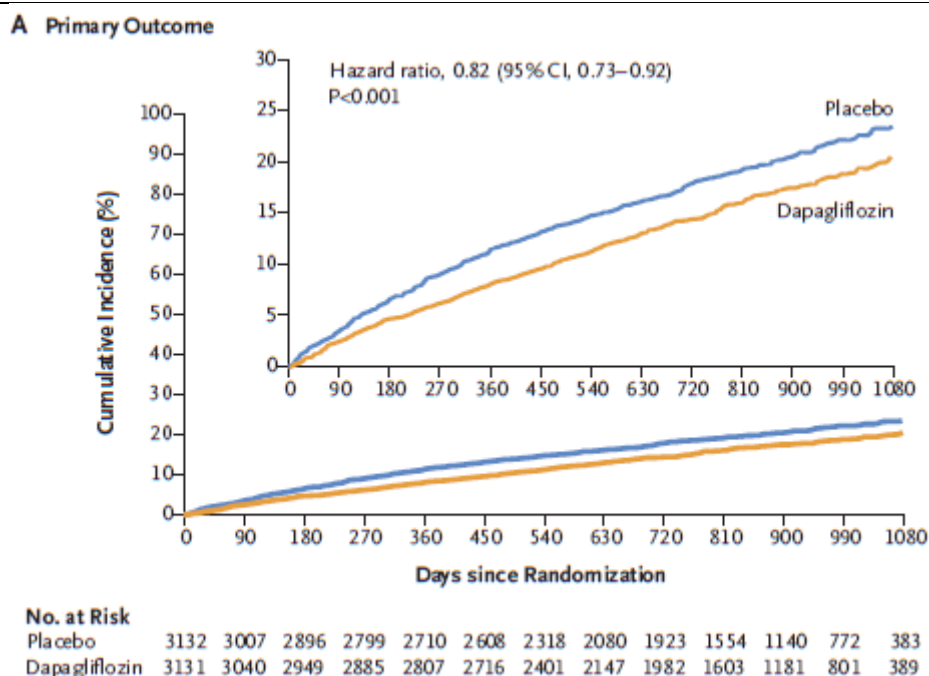
Placebo	3132	3096	3054	3008	2957	2872	2570	2314	2157	1759	1306	910	451
Dapagliflozin	3131	3091	3046	3006	2960	2892	2584	2339	2171	1775	1312	903	441

Zdroj: [15]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Smrť z KV príčin a hospitalizácie z dôvodu HF (primárny kompozitný ukazovateľ)

Obrázok 8: KM krivky pre smrť z KV príčin a hospitalizácie z dôvodu HF. Výsledky zo štúdie DELIVER, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC



Zdroj: [15]

Hospitalizácie z dôvodu HF (HHF)

V štúdiu DELIVER bolo 329 (10,5 %) HHF v ramene DAPA a 418 (13,3 %) HHF v ramene PLA, HR predstavuje 0,77 (95 % CI 0,67 – 0,89) (Obrázok 4).

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

V dotazníku kvality života KCCQ (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) bola zmena v 8. mesiaci v celkovom skóre symptómov v prospech DAPA oproti PLA; pomer víťazstiev (win ratio) 1,11 (95 % CI 1,03 až 1,21; p = 0,009). Priemerná zmena v celkovom skóre vo 8. mesiaci v ramene DAPA oproti východiskovej hodnote spomedzi prežívajúcich pacientov dosiahla 2,4 bodu (95 % CI 1,5 až 3,4).

Porovnanie kvality života DAPA voči EMPA nie je dostupné, IC neporovnávala kvalitu života.

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť DAPA + SOC v porovnaní s PLA + SOC bola hodnotená na základe klinickej štúdie DELIVER [15]. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby, od dátumu vstupu do štúdie alebo od prvej dávky vrátane obdobia 30 dní po poslednej dávke. Pre bezpečnosť boli zaznamenaná len závažné nežiaduce udalosti (SAE z angl. serious adverse events), nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby a špecifické nežiaduce udalosti.

Bezpečnosť DAPA + SOC voči EMPA + SOC nebola z IC dostupná.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [4]

Akceptujeme výsledky bezpečnosti DAPA + SOC voči PLA + SOC predložené DR. Podrobnejšie výsledky uvádza Obrázok 9.

Obrázok 9: Výsledky bezpečnosti zo štúdie DELIVER, porovnanie DAPA + SOC voči PLA + SOC

Variable	Dapagliflozin (N = 3131)		Placebo (N = 3132)	
	values	events/ 100 patient-yr	values	events/ 100 patient-yr
Safety outcomes — n.o./total no. (%)¶				
Any serious adverse event	1361/3126 (43.5)	—	1423/3127 (45.5)	—
Any adverse event that led to discontinuation of dapagliflozin or placebo	182/3126 (5.8)	—	181/3127 (5.8)	—
Any adverse event that led to interruption of dapagliflozin or placebo	436/3126 (13.9)	—	494/3127 (15.8)	—
Any amputation	19/3126 (0.6)	—	25/3127 (0.8)	—
Any adverse event that potentially placed a patient at risk for a lower-limb amputation	188/3126 (6.0)	—	199/3127 (6.4)	—
Any definite or probable diabetic ketoacidosis	2/3126 (0.1)	—	0	—
Any major hypoglycemic event‡	6/3126 (0.2)	—	7/3127 (0.2)	—
Any serious adverse event or adverse event that led to discontinuation of dapagliflozin or placebo that was suggestive of volume depletion	42/3126 (1.3)	—	32/3127 (1.0)	—
Any renal serious adverse event or adverse event that led to discontinuation of dapagliflozin or placebo	73/3126 (2.3)	—	79/3127 (2.5)	—
Fournier's gangrene	0	—	0	—

Zdroj: [15]

Výsledky komparatívnej bezpečnosti DAPA + SOC voči EMPA + SOC neboli predložené.

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [8]

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. Vylučovanie 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 klinického prínosu

Interná validita

Priame porovnanie formou RCT fázy 3 DELIVER považujeme za vhodné pre analýzu prínosu DAPA + SOC voči PLA + SOC a výsledky možno považovať za výpovedné. Problémom môže byť, že autori zvolili primárny kompozitný ukazovateľ (smrť z KV príčin a hospitalizácie z dôvodu HF) namiesto samostatného hodnotenia smrti z KV príčin v primárnom ukazovateli. Neidentifikovali sme iné závažné riziká skreslenia alebo problémy v dizajne a realizácii štúdie.

Nepriame porovnanie IC považujeme za akceptovateľné pre hodnotenie prínosu DAPA + SOC voči EMPA + SOC. Autori dostatočne popísali metodiku vykonania IC. Do porovnania neboli zahrnuté ukazovatele bezpečnosti ani kvality života, čo vnímame ako limitáciu.

Externá validita

Populácia v štúdiu DELIVER by mala do veľkej miery zodpovedať hodnotenej populácii na Slovensku. Väčšina pacientov bola z Európy a Severnej Ameriky, s najväčším zastúpením bielej rasy. Priemerný vek v štúdiu (72 rokov) môže byť vyšší ako u pacientov s HF na Slovensku podľa literatúry [3]. Pacienti v štúdiu mali povolené a zároveň

užívali liečivá patriace do SOC v oboch ramenách, pričom väčšina pacientov užívala minimálne diuretiká odporúčané ESC (Obrázok 10). Z toho dôvodu považujeme výsledky za prenosné na populáciu pacientov na Slovensku, pri ktorej očakávame spolu s DAPA súčasné užívanie SOC.

Obrázok 10: Zastúpenie liečob patriacich do SOC v jednotlivých ramenách v štúdií DELIVER

Characteristic	Dapagliflozin (N = 3131)	Placebo (N = 3132)
Heart failure therapy — no. (%)		
Loop Diuretic	2403 (76.7)	2408 (76.9)
ACE inhibitor	1144 (36.5)	1151 (36.7)
Angiotensin receptor blocker	1133 (36.2)	1139 (36.4)
Sacubitril–valsartan	165 (5.3)	136 (4.3)
Beta-blocker	2592 (82.8)	2585 (82.5)
Mineralocorticoid receptor antagonist	1340 (42.8)	1327 (42.4)

Zdroj: [15, Supplementary appendix]

V nepriamom porovnaní IC bola okrem porovnania výsledkov v celej populácii vykonaná analýza citlivosti, ktorá zahŕňala len pacientov s LVEF > 40 %, čo zodpovedá hodnotenej populácii. V zahrnutých štúdiách DELIVER a EMPEROR-preserved mohli byť pacienti zároveň liečení SOC [15, 19], čo je v súlade s očakávanou praxou na Slovensku.

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)

DR predložil analýzu minimalizácie nákladov (CMA, z angl. cost-minimization analysis) pre porovnanie DAPA voči EMPA. V odpovedi na výzvu č. 1 predložil DR farmako-ekonomický model na princípe analýzy užitočnosti nákladov (CUA z angl. cost-utility analysis) pre porovnanie DAPA + SOC voči SOC.

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Neakceptujeme predložené nastavenia CMA pre porovnanie DAPA + SOC voči EMPA + SOC. DR v odpovedi na výzvu č. 1 nezohľadnil rozdielne zotrvanie na liečbe DAPA a EMPA, nakoľko považuje liečivá za podobné v klinickej účinnosti a bezpečnosti a teda nepredpokladá rozdielne zotrvanie na liečbe. Akceptujeme predpoklad rovnakej účinnosti a bezpečnosti, ale zohľadnili sme rozdielny čas zotrvania na liečbe DAPA a EMPA na základe klinických štúdií DELIVER a EMPEROR-Preserved, diskutované v časti 5.1.7. Použili sme časový horizont 20 rokov, ktorý je dostatočne dlhý, keďže počas neho ukončia liečbu DAPA a EMPA všetci pacienti. Náklady boli diskontované ročnou sadzbou 5 %. V oboch ramenách bolo zohľadnené celkové prežívanie pacientov na základe dát z FEM CUA v NIHO nastavení. NIHO vytvorený model CMA je súčasťou modelu CUA.

Akceptujeme predložené nastavenia CUA pre porovnanie DAPA + SOC voči SOC. Predložený časový horizont (50 rokov) je pri vstupnom veku pacientov (72 rokov) neodôvodnene dlhý, skrátenie by však nemalo významný vplyv na ICUR. Hlavným a neodstrániteľným nedostatkom modelu je spôsob modelovania prínosu v ramene DAPA + SOC, ktorý je diskutovaný bližšie v kapitole 5.1.4 Vyprchanie prínosu. Ďalšie nedostatky sú diskutované nižšie.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme predložené nastavenie DR v CUA.

5.1.3 Populácia

Akceptujeme predložené nastavenie DR v CUA.

5.1.4 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

Neakceptujeme predložené nastavenie DR v CUA. Prínos v celkovom prežívaní nebol preukázaný, dáta ale boli nezrelé, nastalo do 17 % udalostí v oboch ramenách. V súlade s prístupom NICE-EAG (z angl. External review group) [20, str. 350] sme v modeli v rovniciach celkovej úmrtnosti nastavili nulový koeficient pre DAPA, čím sa odstránil priamy vplyv DAPA na celkové prežívanie. Zmena spôsobila navýšenie ICUR o 13,1-tisíc €/QALY, ■■■ inkrementálne QALY na hodnotu ■■■ a ■■■ inkrementálne roky života na hodnotu ■■■.

Toto nastavenie považujeme stále za zdroj neistoty. Prínos z dôvodu liečby DAPA na celkové prežívanie je v modeli stále zachovaný z dôvodu zotrvania v lepších zdravotných stavoch KCCQ-TSS (diskutované v časti Vyprchanie prínosu) a teda zníženého rizika mortality. Informatívne uvádzame, že v prípade odstránenia priameho aj nepriameho vplyvu DAPA na celkové prežívanie (nastavenie nulových koeficientov pre DAPA aj pre zdravotné stavy KCCQ-TSS) by zmena spôsobila navýšenie ICUR oproti základnému scenáru o 26,2-tisíc €/QALY, ■■■ inkrementálne náklady na hodnotu ■■■ a ■■■ inkrementálne roky života na hodnotu ■■■. NICE považoval takúto úpravu za príliš pesimistickú [21, str. 14].

Neakceptujeme predložené nastavenie DR v CMA, ktorá prežívania pacientov nezohľadňovala. V jednotlivých rokoch sme zohľadnili celkové prežívanie pacientov na základe výsledkov modelu CUA v NIHO nastavení.

Prežívanie bez KV smrti

Neakceptujeme predložené nastavenie DR v CUA, prínos v prežívaní bez KV smrti nebol preukázaný. Dáta nie sú zrelé, v čase zberu dát nastalo do 8 % udalostí v oboch ramenách. V súlade s prístupom EAG [20 str. 350] sme v modeli v rovniciach úmrtnosti nastavili nulový koeficient pre DAPA, čím sa odstránil priamy vplyv DAPA na prežívanie bez KV smrti. Zmena spôsobila navýšenie ICUR o 0,3-tisíc €/QALY. Toto nastavenie považujeme za optimistické, keďže podobne ako pri celkovom prežívaní je stále zachovaný nepriamy prínos DAPA z dôvodu zotrvania pacientov v lepších KCCQ-TSS stavoch.

Výskyt HHF a UHFV

Neakceptujeme predložené nastavenie DR v CUA. Pre návštevy urgentného príjmu z dôvodu HF (UHFV, z angl. Urgent heart failure visit) sme odstránili priamy vplyv DAPA na zníženie rizika UHFV. Zmena mala zanedbateľný vplyv na ICUR (< 0,1-tisíc).

V klinickej štúdii DELIVER nebol zistený štatisticky významný rozdiel v ukazovateli UVHF medzi ramenami, HR 0,76 (95 % CI 0,55 – 1,07). Nemodelovať rozdiel medzi ramenami v miere výskytu UVHF preferovala aj EAG [20 str. 323] a komisia NICE [21 str. 17].

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Akceptujeme s výhradami predložené nastavenie DR v CUA, ktoré vedie z dôvodu povahy modelu **k veľkej neistote**. Model nebolo možné vhodne upraviť a túto neistotu odstrániť.

Pacienti v modeli prechádzajú medzi stavmi KCCQ-TSS najmä v období 1. – 4. mesiaca liečby, pričom na DAPA prejde viac pacientov do lepšieho zdravotného stavu. Po 5. mesiaci ■■■ % pacientov zotrúva v dosiahnutom zdravotnom stave. Nastavenie môže výrazne nadhodnocovať prínos pre pacientov v kohorte DAPA + SOC. Tento aspekt bol kritizovaný aj komisiou NICE [21 str. 17, 18]. Odstránenie nepriameho vplyvu DAPA (nastavenie nulových koeficientov v rovniciach prežívania pre stavy KCCQ-TSS, diskutované vyššie) nie je metodicky správne a vedie k príliš pesimistickým výsledkom.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Neakceptujeme predložené nastavenie DR v CUA. Hodnoty utilít sme upravili.

V najlepšom zdravotnom stave Q4 podľa dotazníka KCCQ-TSS bola použitá hodnota utility vyššia ako hodnota pre všeobecnú populáciu v danom veku a % zastúpení mužov. Hodnoty sme upravili. V najlepšom stave Q4 sme v NIHO nastavení upravili hodnotu pre všeobecnú populáciu na 0,774 [23]. Ostatné hodnoty v stavoch Q1 až Q3 sme vypočítali multiplikatívnym prístupom podľa odporúčania NICE DSU 12 [22], v súlade s nastavením preferovaným EAG [20 str. 334]. Podobnosti uvádza tabuľka (Tabuľka 3). Zmena zvyšuje ICUR o 0,9-tisíc €/QALY.

DR v CUA nemodeloval pokles kvality života spojený s vekom. Zapracovali sme túto zmenu v oboch ramenách podľa metódy Ara a Brazier, 2010 [23]. Zmena zvyšuje ICUR o 0,6-tisíc €/QALY.

Tabuľka 3: Kvalita života vo farmako-ekonomickom modeli v nastavení podľa DR a nastavení podľa NIHO

Zdravotný stav	Hodnota utility v nastavení DR	Hodnota utility v nastavení NIHO
KCCQ-TSS Q1		
KCCQ-TSS Q2		
KCCQ-TSS Q3		
KCCQ-TSS Q4		0,774

[23, spracované na základe dodaných podkladov DR]

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR v CUA.

5.1.7 Náklady

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

Akceptujeme predložené nastavenie DR v CUA. Akceptujeme, že pacienti zotrúvajú na liečbe SOC.

Neakceptujeme predložené nastavenie v CMA, ktorá predpokladá rovnaký čas zotrúvania na liečbe DAPA a EMPA. DR v odpovedi na Výzvu č. 1 nepredložil dôkaz o podobnom trvaní liečby ani nezohľadnil rôzne zotrúvanie pacientov na liečbe v jednotlivých ramenách. Pre DAPA + SOC sme aplikovali ročnú mieru ukončenia na úrovni 6,43 % zo štúdie DELIVER. Pre EMPA + SOC bola ročná miera ukončenia vypočítaná na základe publikácie k štúdiu EMPEROR-Preserved [19]. Počas mediánu sledovania 26,2 mesiaca ukončilo liečbu DAPA z iných dôvodov ako smrť 696 pacientov z 2 997, čo predstavuje ročnú mieru ukončenia na úrovni 11,40 %. Toto nastavenie je spojené s neistotou z dôvodu využitia mediánových hodnôt.

Jednotkové náklady na lieky

Neakceptujeme predložené nastavenie DR v CUA a v CMA. DAPA 10 mg aj EMPA 10 mg sú dostupné v rôznych baleniach (líšia sa počtom tabliet v balení). Do úvahy boli brané úhrady podľa ZKL 02/2025 [10], pozri Tabuľka 4. Zmena znižuje ICUR v CUA o 0,5-tisíc €/QALY.

Liek Jardiance (EMPA) má v predmetnej indikácii uzavretú MEA zmluvu č. 300/2023.

Úhrada EMPA bola určená podľa ZKL.

Akceptujeme ročný náklad na SOC v CUA na úrovni [redacted] €.

Tabuľka 4: Úhrady DAPA a EMPA podľa platného ZKL 02/2025

Účinná látka	Liek	ÚZP za balenie	Počet ŠDL v balení	ÚZP za ŠDL (ÚZP 2)
DAPA	Forxiga tbl flm 28x10 mg	37,38 €	28	1,335 €
DAPA	Forxiga tbl flm 98x10 mg	130,83 €	98	1,335 €
EMPA	Jardiance tbl flm 28x10 mg	38,86 €	28	1,388 €
EMPA	Jardiance tbl flm 90x10 mg	124,88 €	90	1,388 €

Zdroj: [10]

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme predložené nastavenie DR v CUA aj CMA, následná liečba sa nemodeluje.

Ostatné náklady

Akceptujeme predložené nastavenie DR v CUA. Zdroje údajov na manažment pacienta v zdravotných stavoch, udalosti HHF, KV úmrtie a bezpečnosť pochádzajú zo žiadosti ID26409 pre liek Jardiance z roku 2022, čo vytvára neistotu z dôvodu aktuálnosti a správnosti údajov. Nepredpokladáme, že by aktualizácia mala relevantný dopad na výsledok.

Akceptujeme predložené nastavenie DR v CMA, ostatné náklady sa nemodelujú.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Akceptujeme predložené nastavenie DR v CUA.

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, Tabuľka 6).

V CUA dosahuje DAPA + SOC v ICUR voči SOC na úrovni 25,3-tisíc €/QALY. DAPA + SOC je nákladovo-efektívnu stratégiou, prahová hodnota je na úrovni 45,3-tisíc €/QALY.

V CMA dosahuje DAPA + SOC inkrementálne náklady 541,35 € oproti EMPA + SOC. **Aby bol liek Forxiga nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., ročné náklady môžu byť maximálne vo výške 371,09 €, teda úhrada za balenie 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 CMA podľa NIHO pre porovnanie DAPA + SOC voči EMPA + SOC

Výsledky	DAPA + SOC	EMPA + SOC
Ročné náklady (1. rok)	■■■ €	■■■ €
Každoročná miera ukončenia liečby	6,43 %	11,40 %
Prežívanie pacientov	Rovnaké v oboch ramenách, modelované na základe ramena DAPA vo FEM v NIHO nastavení	
Celkové náklady za 20-ročný časový horizont	■■■ €	■■■ €
Rozdiel nákladov	+541,35 €	-

Zdroj: NIHO spracovanie

Tabuľka 6: Výsledky ekonomického modelu CUA podľa NIHO pre porovnanie DAPA +SOC voči SOC

Výsledky	DAPA + SOC	SOC
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY		
Stav KCCQ Q1	■	■
Stav KCCQ Q2	■	■
Stav KCCQ Q3	■	■
Stav KCCQ Q4	■	■
Udalosti HHF, UHVF	■	■
AEs	■	■
Spolu	■	■
Náklady		
Lieky	■	■
Zdravotné stavy	■	■
Udalosti HHF, UHVF	■	■
AEs	■	■
Smrť	■	■
Spolu	■	■
DAPA + SOC vs. SOC		
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR		25 282 €/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 7: 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 v považujeme za extrémnu. To znamená, že vnímame extrémne 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:

- V CMA plynie neistota predovšetkým z podmienok úhrady komparátora EMPA dohodnutých v MEA. V hodnotení bola použitá úhrada za EMPA na základe platného ZKL. [REDACTED]

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

- V CMA nedodal DR požadované predpoklady na zapracovanie rozdielneho zotrvania na liečbe EMPA + SOC a DAPA + SOC. Údaje z priameho porovnania EMPA + SOC a DAPA + SOC nie sú k dispozícii. Vytvorili sme preto vlastný model, v ktorom sme použili predpoklady rozdielneho zotrvania na liečbe na základe výsledkov klinických štúdií v hodnotenej populácii pacientov. Spôsob zapracovanie prináša neistotu do modelovania.
- V CUA je nastavenie zotrávania pacientov v dosiahnutých zdravotných stavoch KCCQ-TSS po 5. mesiaci, ktoré môže výrazne nadhodnocovať prínos pre pacientov v kohorte DAPA + SOC. Odstránenie nepriameho vplyvu DAPA by viedlo k príliš pesimistickým výsledkom. Model nebolo možné vhodne upraviť a túto neistotu odstrániť.
- V CUA je modelovaný prínos v celkovom prežívaní a v prežívaní bez KV úmrtia, ktorý ale nebol na základe klinickej štúdie DELIVER preukázaný, dáta však boli nezrelé. Spôsob modelovania neumožňoval úplne odstrániť vplyv DAPA na OS a prežívania bez KV úmrtia. Odstránený bol len priamy vplyv DAPA, odstránenie nepriameho vplyvu (cez zotrvanie v KCCQ-TSS zdravotných stavoch) by viedlo k príliš pesimistickým výsledkom. Vykonané zmeny v modelovaní OS a prežívania bez KV príčin diskutované v časti 5.1.4 považujeme preto aj po úprave NIHO za optimistický scenár.

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. Tento aspekt už bol diskutovaný aj v časti 5.1.1 a 5.1.7. DR aplikoval jednorazový odchod z liečby v 28. mesiaci pre obe ramená 14,1 % na základe štúdie DELIVER. 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 DELIVER počas mediánu sledovania 2,3 roka liečbu DAPA ukončilo z iných dôvodov ako smrť 444 a zomrelo 497 z 3 131 pacientov v ramene DAPA, čo predstavuje mesačnú mieru ukončenia 1,29 % [15]. V štúdií EMPEROR-Preserved s EMPA počas mediánu sledovania 26,2 mesiaca ukončilo liečbu EMPA z iných dôvodov ako smrť 696 a zomrelo 422 z 2 997 pacientov v ramene EMPA, čo predstavuje mesačnú mieru ukončenia 1,77 % [19]. **Neakceptujeme** odchod z liečby SOC po 28. týždni, model bol upravený, pacienti na nahrádzanej liečbe SOC zotrávajú na liečbe do konca života. V mesačnej miere ukončenia SOC na úrovni 0,66 % bola zohľadnená smrť pacientov v ramene PLA v štúdií DELIVER (zomrelo 526 z 3132 pacientov). Toto nastavenie je spojené s neistotou z dôvodu využitia mediánových hodnôt.

Neakceptujeme jednotkové náklady na DAPA a EMPA, pre výpočet boli použité náklady podľa balenia s najnižšou ÚZP za ŠDL podľa ZKL 02/2025, diskutované v časti 5.1.7. **Akceptujeme** náklady na SOC. Z dôvodu aplikovania rozdielného zotrvania na liečbe DAPA a EMPA sa v oboch ramenách uplatnili pridané náklady na SOC.

Neakceptujeme počet pacientov a mieru penetrácie predpokladaného DR, nastavenie sme upravili vo viacerých aspektoch uvedených v bodoch nižšie:

- Podľa Metodickéj príručky [11] sme populáciu pacientov rozdelili na pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) a v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL), podrobnosti uvádza príručka.
- Na výpočet PSVL sme použili prevalenciu HF v SR vo výške 2,3 % [24], keďže tento údaj by mal pochádzať z údajov pre SR, na rozdiel od DR použitej prevalencie 4,7 % pochádzajúcej pôvodne z európskych dát. Keďže má ísť o symptomatických pacientov, v súlade s DR uvažujeme pacientov v triedach NYHA II – IV. Celkovo odhadujeme 42,6-tisíc PSVL so symptomatickým HF s LVEF > 40 %.
- Podľa prevalencie 2,3 % by bolo na Slovensku odhadovaných 101-tisíc pacientov s HF. Podľa ESC sú SGLT2i odporúčané pre všetkých pacientov s chronických HF a očakávali by sme vysokú penetráciu. Na základe výkazu NCZI Činnosť kardiologických ambulancií v SR 2022 [25] bolo v roku 2022 sledovaných celkovo 44-tisíc osôb s chronickým HF, pri priemernom ročnom náraste 8 % (medzi rokmi 2016 – 2022) odhadujeme 55-tisíc pacientov v roku 2025. V penetrácii PSVL sme preto zohľadnili, že nie všetci pacienti s HF sú v súčasnosti diagnostikovaní a/alebo liečení SGLT2i. Predpokladáme, že penetrácia SGLT2i v ramene PSVL preto napriek odporúčaniam ESC dosiahne maximum 50 %.
- Pri výpočte PBVL sme vychádzali z výkazu Činnosť kardiologických ambulancií v SR 2022. DR odhadol počet incidentných pacientov podľa publikácie [24], pričom tento počet bol nižší ako uvádza výkaz v posledných dostupných rokoch. V roku 2022 pribudlo 9-tisíc pacientov s HF, priemerný ročný nárast novodiagnostikovaných predstavuje 11 % medzi rokmi 2016 – 2022 (vo výpočte je zohľadnený aj pokles v roku 2020). V roku 2025 preto odhadujeme 12,2-tisíc pacientov, z toho 5,9-tisíc PBVL so symptomatickým HF s LVEF > 40 %.
- V hodnotenej indikácii je od augusta 2023 dostupný SGLT2i EMPA. Vzhľadom na predpoklad podobnej klinickej účinnosti DAPA a EMPA predpokladáme rovnomerné rozdelenie pacientov na DAPA a EMPA a v budúcnosti rovnakú penetráciu oboch liečiv. Odhadujeme maximálnu penetráciu DAPA pre PSVL v prvý rok 15 % a od druhého roka vo výške 25 %. Pre PBVL odhadujeme maximálnu penetráciu DAPA v prvý rok 27 % a od druhého roka vo výške 45 %.
- Z dôvodu nedávneho kategorizovania EMPA predpokladáme, že u PSVL ešte existuje časť pacientov liečených SOC a neliečených SGLT2i, preto DAPA bude u PSVL v prvý rok nahrádzať EMPA aj SOC. V ďalšie roky a u PBVL predpokladáme, že by DAPA nahrádzala iba iný SGLT2i EMPA.

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

Tabuľka 8: Odvodenie cieľovej populácie PSVL a PBVL podľa NIHO

Indikácia HF			
Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL)	%	Počet	Zdroj
Počet obyvateľov v SR nad 18 rokov v roku 2023	-	4 394 000	[26]
Prevalencia HF v SR	2,3	101 062	[24]
Odpočítanie PBVL pacientov za rok 2025 (-12 287)	-	88 775	[25]
Podiel pacientov s NYHA II – IV	80	71 020	[24]
Podiel pacientov s HF a LVEF > 40 %	60	42 621	[24]
Cieľová populácia z ramena PSVL	-	42 621	
Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL)	%	Počet	Zdroj
Počet novodiagnostikovaných pacientov s HF v r. 2022	-	8 984	[25]
Aplikovanie medziročného nárastu incidencie 11 %, konečný rok 2025	-	12 287	[25]
Podiel pacientov s NYHA II – IV	80	9 830	[24]
Podiel pacientov s HF a LVEF > 40 %	60	5 898	[24]
Cieľová populácia z ramena PBVL v roku 2025	-	5 898	

Zdroj: NIHO spracovanie

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

Indikácia HF	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
PSVL	42 612				
Penetrácia DAPA + SOC	15 %	25 %	25 %	25 %	25 %
Noví pacienti na DAPA + SOC	6 392	4 261	-	-	-
Nahrádzaná liečba PSVL					
EMPA + SOC	80 %	100 %	100 %	100 %	100 %
SOC	20 %	0 %	0 %	0 %	0 %
PBVL	5 989	6 546	7 267	8 066	8 953
Penetrácia DAPA + SOC	27 %	45 %	45 %	45 %	45 %
Noví pacienti na DAPA + SOC	1 592	2 946	3 270	3 630	4 029
Nahrádzaná liečba PSVL					
EMPA + SOC	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
SOC	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

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 HF	2025	2026	2027	2028	2029
Počet pacientov začínajúcich liečbu DAPA + SOC v danom období	4 657	7 531	4 910	3 480	3 863
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	4 643	12 068	16 787	20 026
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 pri hodnotenej úhrade (37,38 €/130,83 € za balenia 28x10 mg/98x10 mg) – hrubý dopad*	■	■	■	■	■
Náklad na liek Forxiga pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €/■ € 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

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

Indikácia HF	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet pacientov začínajúcich liečbu DAPA + SOC v danom období	7 984	7 207	3 270
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	7 938	14 999
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 pri hodnotenej úhrade (37,38 €/130,83 € za balenia 28x10 mg/98x10 mg) – hrubý dopad*	■	■	■
Náklad na liek Forxiga pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €/■ € 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 ujmách 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 priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
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 oproti samotnej SOC v kompozitnom ukazovateli smrti z KV príčin a hospitalizácie z dôvodu HF. Prínos bol preukázaný aj v samotnom znížení hospitalizácií z dôvodu HF, liečba DAPA + SOC však nevedla k zníženému riziku úmrtia z KV príčin ani úmrtia z akýchkoľvek príčin, dáta však boli nezrelé. Bezpečnostný profil bol podobný. DAPA + SOC voči EMPA + SOC nepreukázal prínos, intervencie preto považujeme za klinicky podobne účinné a bezpečné. Neboli identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách 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 už hradený SGLT2i EMPA, preto sa nedá hovoriť o zaostávaní za najlepšimi medzinárodnými štandardami.

Rovnosť (F0012, G0007)

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, geriatria, 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) [8]

Pacient má byť upozornený na riziko špecifických nežiaducich účinkov.

Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005) [8]

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., Kralovičová, K., Schoeller, M.: Liečivo dapagliflozín (Forxiga) na liečbu dospelých pacientov so srdcovým zlyhávaním s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 %. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL88B; 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 McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670]. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- 2 NCZI. Činnosť kardiologických ambulancií v Slovenskej republike 2022. Dostupné 21.8.2024 z: https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Kardiologia/Cinnost_kardiologickych_ambulancii_v_SR_2022.pdf
- 3 Goncalvesova, E., Danková, M. (2018). What we know about epidemiology of heart failure in Slovakia and globally. *Vnitri lekarstvi*. 64. 839-846. 10.36290/vnl.2018.115.
- 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 Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FD. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic Heart of England Screening (ECHOES) study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(2):176-184. doi:10.1093/eurjhf/hfr170
- 6 McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2024 Jan 1;45(1):53. doi: 10.1093/eurheartj/ehad613]. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195
- 7 Slovenská kardiologická spoločnosť. Odporúčania prevzaté z www.escardio.org. Dostupné 21.8.2024 z: <https://www.sks.sk/odporucania>
- 8 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
- 9 EMA. Authorisation details. Dostupné 21.8.2024 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga#authorisation-details>
- 10 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>
- 11 MZ SR. Dokumenty – kategorizácia liekov. Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné 21.8.2024 z: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx
- 12 Farmako-ekonomický rozbor lieku Jardiance, dostupné 15.8.2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/RequestAttachment/85935>
- 13 MZ SR. Zoznam kategorizovaných liekov 1.8.2023 – 31.8.2023, dostupné 16.8.2024 z: <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202308/lieky202308.zip>
- 14 Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail*. 2022;10(3):184-197. doi:10.1016/j.jchf.2021.11.006
- 15 Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286
- 16 Shi Z, Gao F, Liu W, He X. Comparative Efficacy of Dapagliflozin and Empagliflozin of a Fixed Dose in Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:869272. Published 2022 Apr 4. doi:10.3389/fcvm.2022.869272
- 17 Chen HB, Yang YL, Meng RS, Liu XW. Indirect comparison of SGLT2 inhibitors in patients with established heart failure: evidence based on Bayesian methods. *ESC Heart Fail*. 2023;10(2):1231-1241. doi:10.1002/ehf2.14297
- 18 ClinicalTrials.gov. Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure (DELIVER). Dostupné 21.8.2024 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03619213>
- 19 Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038
- 20 NICE CP. Dapagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction. Committee Papers [TA902]. Published: 18 May 2023.

Dostupné 15.10.2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta902/documents/committee-papers>

21 NICE TAG. Dapagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction. Technology appraisal guidance [TA902]. Published: 21 June 2023.

Dostupné 15.10.2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta902/resources/dapagliflozin-for-treating-chronic-heart-failure-with-preserved-or-mildly-reduced-ejection-fraction-pdf-82615423312069>

22 NICE DSU 12. Roberta Ara, Allan Wailoo: NICE DSU technical support document 12: The use of health state utility values in decision models. School of Health and Related Research, University of Sheffield, UK. Published: July 2011. Dostupné 21.10.2024 z:

<https://www.sheffield.ac.uk/media/34240/download?attachment>

23 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.

24 Gonçalvesová E, Danková M. Čo vieme o epidemiológii srdcového zlyhávania na Slovensku a vo svete. Vnitř Lék 2018; 64(9): 839-846.

25 NCZI: Činnosť kardiologických ambulancií v Slovenskej republike 2022. Dostupné 20.11.2024 z:

https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Kardiologia/Cinnost_kardiologickych_ambulancii_v_SR_2022.xlsx

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 pacientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani pacientska 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 výzvy 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
Predložiť dôkaz o podobnom trvaní liečby DAPA a empagliflozínu (EMPA) vzhľadom na predpoklad o rovnakom trvaní v porovnaní formou analýzy minimalizácie nákladov (CMA z angl. cost-minimization analysis).	DR nepredložil dôkaz o podobnom trvaní liečby.	Odpoveď neakceptujeme. V literatúre sme identifikovali informácie o rozdielnom trvaní liečby DAPA a EMPA, ktoré sme aplikovali v modeloch CMA aj BIA.
Aplikovať výsledky porovnania klinickej účinnosti a bezpečnosti DAPA + štandardná starostlivosť (SOC, z angl. standard of care) voči komparátoru SOC, ktorá v tejto indikácii pozostáva najmä z liečiv zo skupiny diuretík, ACEI, ARB, MRA, betablokátorov vo FEM pre stanovenie nákladovej efektívnosti. Aktualizovať model dopadu na rozpočet pre stanovenie vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia. Pri predpoklade rozdielnej účinnosti DAPA + SOC voči SOC je potrebné predložiť FEM, ktorý je založený na princípe analýzy užitočnosti nákladov (CUA z angl. cost-utility analysis).	DR dodal pre porovnanie DAPA + SOC voči SOC analýzu CUA.	Odpoveď akceptujeme.
Vysvetliť spôsob odvodenia počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Forxiga v indikácii srdcového zlyhávania.	DR vysvetlil spôsob výpočtu.	Odpoveď akceptujeme.