Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Hodnotenie
L167

Liečivo empagliflozín (Jardiance) na liečbu dospelých pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 %

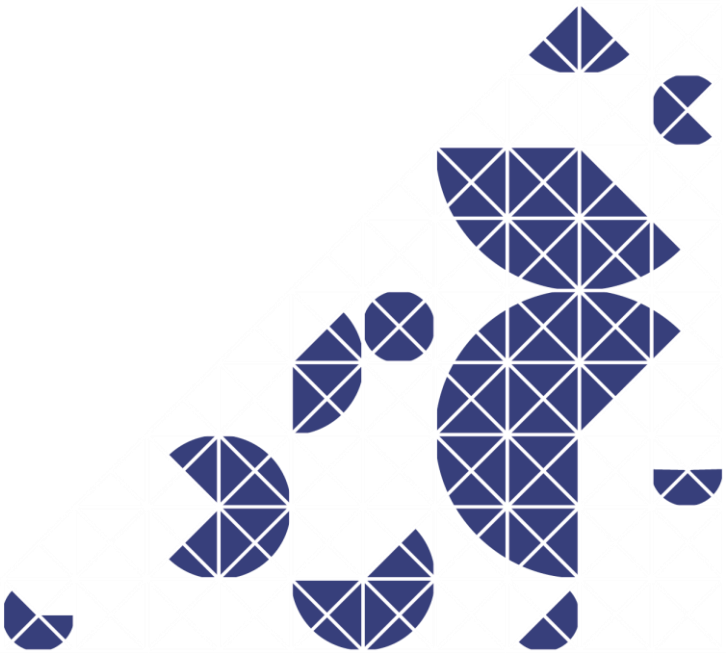
Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
26409

ATC skupina:
A10BK03

ŠÚKL kód:
0693B, 0697B



Publikované dňa:
11.09.2025

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: L167

Obsah

Obsah ... 3
Použité skratky ... 5
Záver odborného hodnotenia ... 7
Časový prehľad priebehu hodnotenia ... 11
1. Predmet hodnotenia ... 12
1.1. Výskumné otázky ... 12
1.2. Inklúzne kritériá ... 12
2. Metóda ... 14
2.1. Výskumné podotázky ... 14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia ... 14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza ... 15
2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie ... 15
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi ... 17
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) ... 17
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) ... 18
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) ... 20
3.4. Opis intervencie (B0001) ... 21
3.5. Registrácia technológie (A0020) ... 22
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) ... 22
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021) ... 23
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) ... 23
3.9. Relevantné komparátory (B0001) ... 23
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory ... 24
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti ... 25
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti ... 25
4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti ... 26
4.3. Výsledky účinnosti ... 30
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti ... 33
4.5. Výsledky bezpečnosti ... 33
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu ... 34
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti ... 37
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti ... 37
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) ... 37
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) ... 49
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) ... 52
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet ... 53
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet ... 53
6.2. Základný scenár predložený DR ... 53
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO ... 56
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty ... 58
7.1. Etická analýza ... 58
7.2. Organizačné aspekty ... 59
7.3. Sociálno-pacientske aspekty ... 59
7.4. Právne aspekty ... 60
8. Zdroje ... 62
9. Apendix ... 64
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov ... 64
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov ... 64
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov ... 67
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov ... 67
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie ... 68

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá 12
Tabuľka 2: Prehľad klasifikácie podľa NYHA 19
Tabuľka 3: Úhrady a doplatky pacienta lieku Jardiance 10 mg v súlade s platným ZKL k 1.5.2025 23
Tabuľka 4: Predpokladané zloženie SoC podľa DR na základe klinickej štúdie EMPEROR-Preserved 23
Tabuľka 5: Zastúpenie SoC v reálnej klinickej praxi na Slovensku pri liečbe pacientov s HF s LVEF > 40 % 24
Tabuľka 6: Prehľad relevantnej klinickej štúdie 26
Tabuľka 7: Zastúpenie liečob patriacich do SoC v jednotlivých ramenách pri vstupe pacientov do štúdie EMPEROR-Preserved 30
Tabuľka 8: Výsledky pre primárny kompozitný ukazovateľ – smrť z KV príčin alebo hospitalizácie z dôvodu HF; štúdia EMPEROR-Preserved; porovnanie EMPA voči PLA 31
Tabuľka 9: Zmena v skóre KCCQ v 52. týždni oproti východiskovým hodnotám; štúdia EMPEROR-Preserved, rozdiel medzi EMPA a PLA 32
Tabuľka 10: Výsledky bezpečnosti zo štúdie EMPEROR-Preserved; porovnanie ramena EMPA a PLA 34
Tabuľka 11: Výsledky ZS DR vyplývajúce z pôvodného modelu a novo-predloženého modelu dodaného po výzve 38
Tabuľka 12: Prechodové pravdepodobnosti použité vo FEM: scenár DR – s imputáciou, preferencia NIHO – bez imputácie 41
Tabuľka 13: Porovnanie KCCQ-CSS skóre pre imputované a neimputované dáta 42
Tabuľka 14: Hodnoty utilít použité v modeli 45
Tabuľka 15: Výskyt AE zahrnutých v modeli 45
Tabuľka 16: Náklady na EMPA 46
Tabuľka 17: Náklady na SoC (percentuálne zastúpenie odvodené zo štúdie EMPEROR-Preserved) 47
Tabuľka 18: Náklady na AE zahrnuté v modeli 47
Tabuľka 19: Ročné náklady spojené s manažmentom ochorenia pacientov v závislosti od klasifikácie podľa KCCQ-CSS 48
Tabuľka 20: Náklady na hospitalizáciu pacienta v súvislosti so srdcovým zlyhaním a kardiovaskulárne úmrtie pri akútnom zhoršení stavu, vyjadrené na jedného pacienta 48
Tabuľka 21: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári podľa DR 49
Tabuľka 22: Výsledky farmako-ekonomického modelovania v NIHO preferovanom nastavení 51
Tabuľka 23: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty 52
Tabuľka 24: Odhadovaná populácia pacientov s HF na Slovensku bez ohľadu na EFĽK 54
Tabuľka 25: Modelované počty pacientov a predpokladaná penetrácia pre celú diagnózu HF (bez ohľadu na LVEF) 55
Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky a zároveň na obdobia 55
Tabuľka 27: Modelované počty pacientov a predpokladaná penetrácia pre diagnózu HF (bez ohľadu na LVEF) podľa NIHO 57
Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na kalendárne roky a zároveň aj na obdobia 57

Obrázky

Obrázok 1: Algoritmus diagnostiky HF na základe odporúčaní ESC z roku 2021 19
Obrázok 2: Manažment pacienta s HFmrEF podľa ESC z 2023 21
Obrázok 3: Manažment pacienta s HFpEF podľa ESC z 2023 21
Obrázok 4: Dizajn štúdie EMPEROR-Preserved 27
Obrázok 5: Základné charakteristiky pacientov zaradených do štúdie EMPEROR-Preserved 29
Obrázok 6: KM krivky pre mortalitu zo všetkých príčin; štúdia EMPEROR-Preserved; porovnanie EMPA voči PLA .. 30
Obrázok 7: KM krivky pre primárny kompozitný ukazovateľ – smrť z KV príčin alebo hospitalizácie z dôvodu HF; štúdia EMPEROR-Preserved; porovnanie EMPA voči PLA 31
Obrázok 8: KM krivky pre hospitalizácie z dôvodu HF; štúdia EMPEROR-Preserved; porovnanie EMPA voči PLA 32
Obrázok 9: Štruktúra farmako-ekonomického modelu (FEM) 39
Obrázok 10: Testované rozdelenia a KM dáta zo štúdie EMPEROR-Preserved pre ToT 46
Obrázok 11: Počet pacientov s históriou liečby HF na základe údajov z Českej republiky za roky 2015 – 2023 54

Použité skratky

ACEI	Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu
AE	Nežiadúce udalosti (z angl. adverse events)
AESI	Nežiaduce udalosti špeciálneho záujmu (z angl. Adverse events of Special Interest)
ARB	Blokátory receptorov pre angiotenzín
ARNI	Inhibítory receptora angiotenzínu a neprilyzínu
BB	Betablokátory
BIM	Model dopadu na rozpočet (z angl. budget impact model)
ČR	Česká republika
DR	Držiteľ registrácie
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EMPA	Empagliflozín
EQ-5D-5L	The EuroQol five-dimensions – Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovní odpovede
ESC	Európska kardiologická spoločnosť (z angl. European Society of Cardiology)
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HF	Srdcové zlyhávanie (z angl. heart failure)
HFmrEF	Srdcové zlyhávanie s mierne redukovanou ejekčnou frakciou (z angl. Heart Failure with Mid-Range 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 srdcového zlyhávania (z angl. hospitalization due to heart failure)
HR	Pomer rizík (z angl. hazard ratio)
HRQoL	Kvalita života spojená so zdravotným stavom (z angl. health-related quality of life)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental cost-utility ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
ITT	Populácia, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. Intention To Treat)
KCCQ	Dotazník kvality života (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)
KCCQ-CSS	Klinické sumárne skóre (z angl. KCCQ-Clinical Summary Score)
KCCQ-OSS	Celkové sumárne skóre (z angl. KCCQ-Overall Summary Score)
KCCQ-TSS	Skóre hodnotenia príznakov srdcového zlyhávania (z angl. KCCQ-Total Symptom Score)
KV	Kardiovaskulárnych
LOCF	Metóda prenesenia posledného pozorovania (z angl. last observation carried forward)
LVEF	Ejekčná frakcia ľavej komory (z angl. left ventricular ejection fraction)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe (z angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRA	Antagonisty mineralokortikoidných receptorov
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NICE-EAG	NICE-Externá hodnotiaca skupina (z angl. NICE External Assesment Group)
NT-proBNP	N-terminálny pro-B-typový natriuretický peptid
NYHA	New York Heart Association – Newyorská kardiologická asociácia
OS	Celkové prežívanie (z angl. overall survival)

PICO	Populácia, intervencia, komparátor, výsledky (z angl. Population Intervention Control Outcomes)
PLA	Placebo
PP	Prechodové pravdepodobnosti
RAAS	Renín-angiotenzín-aldosterónový systém
RCTs	Randomizované kontrolované štúdie (z angl. randomized controlled trials)
SAE	Závažná nežiaduca udalosť (z angl. serious adverse events)
ŠDL	Štandardná dávka liečiva
SGLT2i	Inhibítory sodík-glukózového kotransportéra
SoC	Štandardná starostlivosť (z angl. standard of care)
SPC	Sumár charakteristických vlastností lieku (z angl. summary of product characteristics)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ToT	Krivka času do ukončenia liečby (z angl. time on treatment)
UK	Spojené kráľovstvo (z angl. United Kingdom)
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZS	Základný scenár

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **upraviť výšku úhrady lieku Jardiance** v zmluve s držiteľom registrácie (DR) v indikácii liečby dospelých pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 % na:

- **maximálne** [redacted] **€** za balenie tbl flm 28x1x10 mg, čo predstavuje **zľavu** [redacted] **%** oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni uvedenej v zozname kategorizovaných liekov (ZKL) vo výške 38,86 € a
- **maximálne** [redacted] **€** za balenie tbl flm 90x1x10 mg, čo predstavuje **zľavu** [redacted] **%** oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni uvedenej v ZKL vo výške 124,88 €.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou neistotou, že v klinickej praxi nebudú ani pri uvedenej úhrade splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

Dňa 29.04.2025 bolo publikované NIHO hodnotenie ZHL88B lieku Forxiga v rovnakej indikácii. V uvedenom hodnotení bola vykonaná analýza minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimization analysis, CMA) porovnávajúca liek Forxiga s liekom Jardiance v hodnotenej indikácii za podmienok platných v súčasnosti. Vzhľadom na to, že hodnotenie lieku Forxiga bolo publikované ešte pred prehodnotením lieku Jardiance, odporúčame MZ SR pri posudzovaní žiadosti lieku Forxiga zohľadniť skutočnosti vyplývajúce z NIHO hodnotenia lieku Jardiance L167.

Odôvodnenie

Zadanie

- **Liek Jardiance je v súčasnosti v indikácii liečby dospelých pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 % na Slovensku hradený z verejného zdravotného poistenia (VZP).** MZ SR podľa § 93 ods. 1 zákona č. 363/2011 Z. z. vyzvalo 11.2.2025 DR o predloženie aktualizovaného farmako-ekonomického rozboru (FER). DR 25.2.2025 predložil aktualizovaný FER. Na základe toho NIHO prehodnotilo liek Jardiance v uvedenej indikácii.

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Srdcové zlyhávanie (HF, z angl. heart failure) je syndróm spôsobený štruktúrnymi a funkčnými abnormalitami srdca, ktoré vedú k zvýšenému srdcovému tlaku a/alebo neadekvátnej funkcii srdca v pokoji či pri námahe. HF môže mať rôzne príčiny, pričom v západných rozvinutých krajinách sú najčastejšími príčinami ischemická choroba srdca a vysoký krvný tlak.
  Ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF, z angl. left ventricular ejection fraction) je ukazovateľ srdcovej funkcie, ktorý vyjadruje, aký podiel krvi je počas srdcového sťahu (systoly) vypudený z ľavej komory do obehu. Na základe LVEF rozlišujeme tri typy HF: HF s redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF) pri LVEF ≤ 40 %, HF s mierne redukovanou ejekčnou frakciou (HFmrEF) pri LVEF 41 – 49 %, a HF so zachovanou ejekčnou frakciou (HFpEF) pri LVEF ≥ 50 %.
  Medzi hlavné príznaky, ktoré významne ovplyvňujú každodenný život pacientov, patria sťažené dýchanie, únava a neschopnosť tolerovať námahu. Pacienti často pozorujú opuchy končatín, najmä v oblasti členkov a nôh. K menej častým príznakom patrí kašeľ, sipot pri dýchaní, pocit nafúknutia, búšenie srdca a závraty. Pacienti s HF majú zvýšené riziko hospitalizácie, zníženú kvalitu života a vyššie riziko úmrtia z kardiovaskulárnych príčin. V pokročilom štádiu HF môžu byť pacienti indikovaní na transplantáciu srdca.

- Hodnotený liečebný režim:
  - **EMPA + SoC** = empagliflozín + štandardná starostlivosť (z angl. standard of care)

- Komparátormi sú režimy:
  - **SoC** = štandardná starostlivosť pozostávajúca z liečiv zo skupín:
    inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEi),
    blokátory receptorov pre angiotenzín (ARB),

antagonisty mineralokortikoidných receptorov (MRA),
beta-blokátory (BB),
ivabradín.

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Pridanie EMPA k SoC preukázalo na základe klinickej štúdie EMPEROR-Preserved štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti placebu (PLA) pridanému k SoC.** EMPEROR-Preserved bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy III, navrhnutá na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti EMPA v porovnaní s PLA u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním s LVEF > 40 %.
- **Mortalita zo všetkých príčin bola v štúdii EMPEROR-Preserved podobná medzi ramenami. Pomer rizík (HR, z angl. Hazard Ratio) = 1,00; 95 % interval spoľahlivosti (CI, z angl. Confidence Interval): 0,87 – 1,15**. Pri mediáne sledovania 26,2 mesiacov bolo pozorovaných 14,1 % (n = 422) úmrtí v ramene EMPA a 14,3 % (n = 427) úmrtí v ramene PLA.
- **Mortalita z kardiovaskulárnych (KV) príčin bola v ramene EMPA + SoC mierne nižšia bez štatisticky signifikantného rozdielu voči komparátoru (7,3 % úmrtí v ramene EMPA + SoC vs. 8,2 % v ramene PLA + SoC; HR = 0,91; 95% CI: 0,76 - 1,09).**
- **EMPA + SoC štatisticky signifikantne znížil riziko primárneho kompozitného cieľového ukazovateľa v porovnaní s PLA + SoC** – úmrtia z KV príčiny alebo hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania (z angl. hospitalization due to heart failure, HHF). Udalosť definovanú kompozitným ukazovateľom **dosiahlo 13,8 % pacientov v ramene EMPA + SoC oproti 17,1 % pacientov v ramene PLA + SoC (HR = 0,79; 95 % CI: 0,69 až 0,90; p < 0,001).**
- **V ukazovateli celkový počet HHF liečba EMPA + SoC signifikantne znížila HHF v porovnaní s PLA + SoC** – bolo pozorovaných **407 príhod HHF v ramene EMPA + SoC a 541 príhod v ramene PLA + SoC (HR = 0,73; 95 % CI: 0,61 až 0,88; p < 0,001).**
- **V ramene EMPA + SoC došlo k štatisticky významnému, nie však klinicky relevantnému zlepšeniu kvality života meranej dotazníkom KCCQ** (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) **vo všetkých hodnotených parametroch**. V 52. týždni sa u pacientov užívajúcich EMPA zlepšilo klinické sumárne skóre (z angl. KCCQ-Clinical Summary Score, KCCQ-CSS) o 4,51 ± 0,31 bodu, zatiaľ čo v ramene PLA + SoC o 3,18 ± 0,31 bodu. Rozdiel medzi ramenami predstavoval 1,32 bodu (95% CI 0,45 – 2,19; p = 0,0028). Podobný rozdiel medzi ramenami (1 – 2 body) bol pozorovaný aj v ďalších hodnotených parametroch – v skóre hodnotenia príznakov srdcového zlyhávania (z angl. KCCQ-Total Symptom Score, KCCQ-TSS) a v celkovom sumárnom skóre (z angl. KCCQ-Overall Summary Score, KCCQ-OSS). Za minimálnu klinicky významnú zmenu sa považuje rozdiel medzi ramenami na úrovni 5 bodov.
- Výsledky z dotazníka kvality života EQ-5D-5L nie sú verejne dostupné. Podľa podania pre anglickú agentúru NICE neboli medzi liečebnými ramenami pozorované významné rozdiely v kvalite života.
- **Výsledky komparatívnej bezpečnosti na základe klinickej štúdie EMPEROR-Preserved preukázali podobnú bezpečnosť EMPA + SoC vs. PLA + SoC**. Nežiaduce udalosti (AE, z angl. adverse events) ťažkej intenzity (z angl. severe) sa vyskytli u 26 % pacientov v ramene EMPA + SoC a u 28,5 % pacientov v ramene PLA + SoC. K prerušeniu liečby v dôsledku AE došlo u 19,1 % pacientov v ramene EMPA + SoC a u 18,4 % pacientov v ramene PLA + SoC. Údaje o počte pacientov, u ktorých došlo v dôsledku AE k úmrtiu, sme neidentifikovali.
- Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu fázy III EMPEROR-Preserved považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu liečby EMPA k štandardnej terapii voči PLA k štandardnej terapii. Neidentifikovali sme žiadne významné riziká skreslenia.
- Výsledky zo štúdie EMPEROR-Preserved považujeme za prenosné na slovenskú populáciu. Limitáciou externej validity štúdie je iné percentuálne zastúpenie liečob zahrnutých v SoC ako v reálnej klinickej praxi na Slovensku.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **EMPA pri požadovanej výške úhrady 38,86 € za balenie 28x1x10 mg a 124,88 € za balenie 90x1x10 mg nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol EMPA v kombinácii s SoC voči SoC ICUR vo výške 16,5-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola pri danom nastavení 45,3-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje EMPA + SoC ICUR voči SoC vo výške 72,9-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 45,3-tisíc €/QALY. EMPA + SoC dosahuje klinický prínos voči SoC [redacted] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [redacted] €.
- **Aby bol liek Jardiance nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie tbl flm 28x1x10 mg môže byť maximálne vo výške [redacted]€ a za balenie tbl flm 90x1x10 mg maximálne vo výške [redacted]€. To predstavuje zľavu [redacted] %** oproti požadovanej úhrade vo výške 38,86 € za balenie 28x10 mg, respektíve 124,88 € za balenie 90x10 mg.
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavnými zdrojmi neistoty sú: zotrvávanie pacientov v dosiahnutých zdravotných stavoch podľa KCCQ-CSS po 9. mesiaci, čo môže nadhodnocovať prínos pre pacientov v kohorte EMPA + SoC, a trvanie disutility za udalosť HHF v dĺžke 6 mesiacov po udalosti.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Vykonané NIHO zmeny majú rôzny vplyv na výsledok v závislosti od zvoleného scenára. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v hodnotení v časti 5.
    - Odstránenie nepriameho vplyvu EMPA na celkové prežívanie (z angl. overall survival, OS) (-35,6-tisíc €/QALY).
    - Modelovanie prechodových pravdepodobností na základe neimputovaných dát KCCQ-CSS zo štúdie EMPEROR-Preserved (-20,6-tisíc €/QALY).
    - Modelovanie časovo premenlivého rizika výskytu HHF namiesto konštantného rizika v čase (-19,4-tisíc €/QALY).
    - Zmena dĺžky trvania disutility za HHF z jedného roka na pol roka (-12,3-tisíc €/QALY).
    - Adjustácia utilít v zdravotných stavoch na základe hodnôt utilít všeobecnej populácii podľa publikácie Ara a Brazier (-3,5-tisíc €/QALY).
    - Odstránenie priameho a nepriameho vplyvu EMPA (cez KCCQ-CSS) na kardiovaskulárnu mortalitu (-2,8-tisíc €/QALY).

Dopad na rozpočet

- **V prípade, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti** podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., odhadujeme **sumárnu úhradu VZP za EMPA** v tretí rok vo výške [redacted] **€.**
- Liek Jardiance je v hodnotenej indikácii v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný. Náklady na liek Jardiance by pri požadovanej úhrade DR a ostatných nastaveniach podľa NIHO v treťom roku predstavovali [redacted] €. Rozdiel nákladov VZP v treťom roku pri nákladovo efektívnej úhrade a pri požadovanej úhrade tak v treťom roku predstavuje [redacted] **€ (čistý dopad voči nákladom za v súčasnosti kategorizovaný liek)**.
- **Zároveň je pre liek Jardiance v hodnotenej indikácii uzavretá MEA zmluva, [redacted]** €. Informatívne uvádzame:
    - Rozdiel nákladov VZP v treťom roku pri nákladovo efektívnej úhrade a pri [redacted] z MEA zmluvy by predstavoval [redacted] **€ (čistý dopad pri zohľadnení MEA zmluvy).**
    - Rozdiel nákladov VZP v treťom roku pri požadovanej úhrade DR a pri [redacted] z MEA zmluvy by predstavoval [redacted] € (čistý dopad pri zohľadnení MEA zmluvy).

- Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou mierou neistoty, ktorá vyplýva najmä zo vstupných údajov a predpokladov použitých pri výpočte cieľovej populácie a aplikovanej penetrácie.

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

Výzva MZ SR na doplnenie farmakoekonomického rozboru	11.02.2025
Dodaný aktualizovaný farmakoekonomický rozbor	25.02.2025
Začiatok NIHO hodnotenia	26.02.2025
Zverejnenie projektového protokolu	20.05.2025
Prerušenie konania (počas NIHO hodnotenia)	17.07.2025 – 11.08.2025 (16.07.2025 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 11.08.2025)
Vydanie NIHO hodnotenia	11.09.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	172 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva empagliflozín v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 %?
2. Spĺňa empagliflozín zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva empagliflozín?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. **P**opulation)	**Diagnóza:** • Srdcové zlyhávanie • MKCH–10[1]: I50 **Populácia podľa EMA:** • Jardiance je indikovaný na liečbu dospelých so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním. **Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:** • Dospelí pacienti so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním funkčnej triedy II až IV podľa NYHA a s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 %, (srdcové zlyhávanie so stredne zníženou funkciou ĽK a zachovanou funkciou ĽK diagnostikované podľa platných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti) MeSH[2]: Heart Failure; Cardiac Failure, Congestive Heart Failure
Intervencia (z angl. **I**ntervention)	**Empagliflozín (EMPA) + Štandardná starostlivosť (z angl. standard of care, SoC)** • **EMPA** je selektívny inhibítor kotransportéra sodíka a glukózy 2 (SGLT2). EMPA patrí medzi antidiabetiká – jeho hlavný mechanizmus spočíva v znižovaní reabsorpcie glukózy v proximálnom tubule obličiek prostredníctvom blokovania SGLT2. Tento proces má viesť ku glykozúrii a miernej diuréze, čo má následne prispievať k zníženiu intravaskulárneho objemu a zlepšeniu hemodynamiky. Výsledkom má byť redukcia tlaku v ľavej komore srdca a zníženie rizika hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie. Odporúčaná dávka EMPA v indikácii srdcového zlyhávania je 10 mg perorálne jedenkrát denne. MeSH: Empagliflozin
Komparátor (z angl. **C**ontrol)	**Štandardná starostlivosť (z angl. standard of care, SoC)** • **SoC** pozostáva z liečiv zo skupiny diuretík, 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.
Ukazovatele (z angl. **O**utcomes)	
Klinická účinnosť	**Mortalita** • **OS** (z angl. overall survival; celkové prežívanie)

[1] Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

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

	Morbidita • **Kompozitný ukazovateľ** – úmrtie z kardiovaskulárnej príčiny alebo hospitalizácia z dôvodu srdcového zlyhávania (HHF, z angl. hospitalization due to heart failure) • **HHF** – celkový počet **Kvalita života** • **HRQoL** (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D[3] a dotazníky špecifické pre ochorenie.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. **S**tudy design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

[3] 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

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované Európskou kardiologickou spoločnosťou (ESC).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenie NIHO lieku Forxiga ZHL88B.
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstup od klinického odborníka a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE[4], SÚKL[5]).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstup od klinického odborníka; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstup od klinického odborníka; vstup od anglickej pacientskej organizácie Pumping Marvellous Foundation; výsledky hodnotenia; SPC a ďalšie zdroje.

[4] NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence
[5] SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

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).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 10.5.2025 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Na vypracovanie hodnotenia bolo použité hodnotenie NIHO ZHL88B a štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od odborníkov. Dáta boli spracované autormi (HB, JZ) a kontrolované supervízormi (NK, LG).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinických štúdií bolo prebrané z hodnotenia NICE.

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 20.05.2025.

V rámci zapojenia odborníkov do hodnotenia bol oslovený zástupca Slovenskej kardiologickej spoločnosti (SKS), ktorý nám dňa 04.06.2025 poskytol vstup do hodnotenia.

Vysvetlenie k používaniu začiernenia 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 prispôsobiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenie 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 začiernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

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

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

Ochorenie [1, 2]

Srdcové zlyhávanie (z angl. heart failure, HF) je syndróm spôsobený štruktúrnymi alebo funkčnými abnormalitami srdca, ktoré vedú k zvýšenému srdcovému tlaku a/alebo neadekvátnemu srdcovému výdaju v pokoji či pri námahe. HF má rôzne príčiny – v západných rozvinutých krajinách sú najčastejšie ischemická choroba srdca a hypertenzia.

Ejekčná frakcia ľavej komory (z angl. left ventricular ejection fraction, LVEF) je ukazovateľ srdcovej funkcie, ktorý vyjadruje, aký podiel krvi je počas srdcového sťahu (systoly) vypudený z ľavej komory do obehu. HF rozdeľujeme podľa LVEF na tri typy:

- HF s redukovanou ejekčnou frakciou (z angl. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, HFrEF) = LVEF ≤ 40 %,
- HF s mierne redukovanou ejekčnou frakciou (z angl. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction, HFmrEF) = LVEF 41 – 49 %,
- HF so zachovanou ejekčnou frakciou (z angl. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, HFpEF) = LVEF ≥ 50 %.

Na Slovensku sa aktuálne odhaduje približne 192-tisíc pacientov s HF [12]. Podľa publikácie z roku 2018 je u špecialistov na Slovensku sledovaných 40 % pacientov s LVEF < 40 % [3]. Zvyšných približne 60 % predstavujú pacienti s LVEF ≥ 40 %.

Rizikové faktory ochorenia [1]

Medzi významné rizikové faktory HF bez ohľadu na podtyp patrí sedavý spôsob života, fajčenie, hypertenzia, diabetes mellitus, obezita, nadmerný príjem alkoholu a ďalšie [1, str. 34]. Riziko výskytu HF sa výrazne zvyšuje s vekom.

Každý podtyp HF má špecifickú distribúciu medzi pohlaviami a vekovými skupinami:

1. HFrEF: Dominujú muži (60 – 70 % prípadov), typicky vo veku 65 – 70 rokov. Často sa spája s ischemickou chorobou srdca.

2. HFmrEF: Vyváženejšie zastúpenie pohlaví s miernou prevahou mužov. Predstavuje prechodný fenotyp, najčastejšie sa vyskytuje vo veku 65 – 70 rokov.

3. HFpEF: Prevládajú ženy, väčšinou nad 75 rokov. Často sa spája s hypertenziou, obezitou a metabolickým syndrómom.

Závažnosť a symptómy [1, 2]

Typické symptómy HF zahŕňajú sťažené dýchanie, opuchy končatín, únavu a neschopnosť tolerovať námahu. Menej typické symptómy sú kašeľ, sipot, pocit nafúknutia, búšenie srdca a závraty. Prevalencia HF v Európe u dospelých je 1 – 2 % a zvyšuje sa s vekom – nad 70 rokov dosahuje viac ako 10 %.
Celkové zastúpenie mužov a žien je podobné, pričom 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. [4].

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

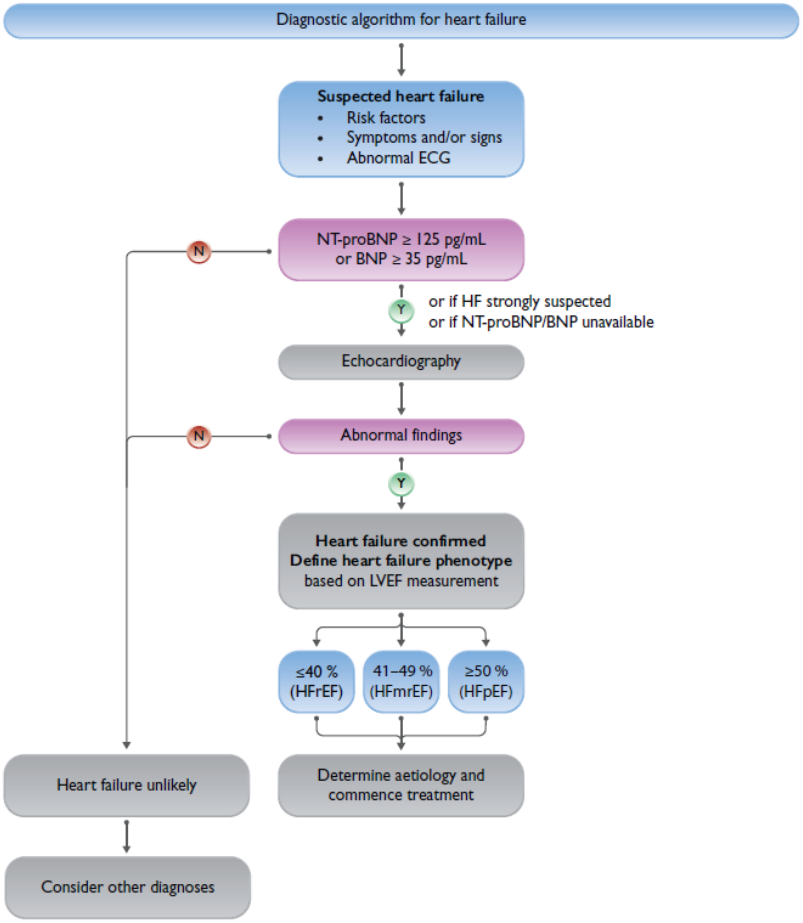
3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania [1,2]

Najaktuálnejšie medzinárodné postupy pre diagnostiku HF sú postupy vydané Európskou kardiologickou spoločnosťou (z angl. European Society of Cardiology, ESC) z roku 2021 [1].

Diagnostika chronického HF vyžaduje prítomnosť 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 HF. Avšak bez prítomnosti srdcovej dysfunkcie nespĺňajú kritériá pre HF. Medzi odporúčané diagnostické testy HF podľa odporúčaní ESC [1] patria:

- elektrokardiografia (EKG) pre identifikovanie abnormalít srdcového rytmu;
- meranie N-terminálneho pro-B-typového natriuretického peptidu (NT-proBNP), ktorý je pri HF zvýšený;
- laboratórna diagnostika krvi a moču pre vylúčenie iných príčin;
- echokardiografia na diagnostiku srdcovej dysfunkcie a určenie LVEF;
- röntgen hrudníka na vylúčenie iných príčin.

Obrázok 1: Algoritmus diagnostiky HF na základe odporúčaní ESC z roku 2021



BNP – natriuretický peptid typu B; ECG – elektrokardiogram; HF – srdcové zlyhávanie; HFmrEF – srdcové zlyhávanie s mierne zníženou ejekčnou frakciou; HFpEF – srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou; HFrEF – srdcové zlyhávanie so zníženou ejekčnou frakciou; LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory; NT-proBNP – N-terminálny pro-B-typ natriuretický peptid

Zdroj: [1]

Na kategorizáciu jedinca podľa závažnosti symptómov sa v klinickej praxi používa klasifikácia New York Heart Association (NYHA). Pacienti sú zaradení do jednej zo štyroch tried podľa ich obmedzení vo fyzickej námahe. Prehľad klasifikácie podľa NYHA zobrazuje tabuľka (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Prehľad klasifikácie podľa NYHA

TRIEDY	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
SYMPTÓMY	bez obmedzenia fyzickej aktivity	mierne obmedzenie fyzickej aktivity	výrazné obmedzenie fyzickej aktivity	neschopnosť vykonávať akúkoľvek fyzickú aktivitu bez nepríjemných pocitov
	bez príznakov v pokoji	bez príznakov v pokoji	bez príznakov v pokoji	príznaky srdcového zlyhávania v pokoji alebo pri minimálnej aktivite
	bežná fyzická aktivita nespôsobuje únavu, búšenie srdca, dušnosť	bežná fyzická aktivita spôsobuje únavu, búšenie srdca, dušnosť	ľahká bežná fyzická aktivita spôsobuje nadmernú únavu, búšenie srdca, dušnosť	akákoľvek fyzická aktivita zvyšuje nepohodlie

Zdroj: [5]

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa osloveného odborníka je prvým krokom v diagnostike HF zhodnotenie klinického obrazu a subjektívnych ťažkostí pacienta (najmä dýchavica pri námahe alebo v pokoji, opuchanie dolných končatín).
Ďalším krokom sú laboratórne vyšetrenia, predovšetkým stanovenie hodnôt NT-proBNP, ktorý predstavuje významný biomarker srdcového zlyhania.
Kľúčové je echokardiografické vyšetrenie s obrazom „nešpecifickej" diastolickej dysfunkcie ľavej komory. Na stanovenie definitívnej diagnózy HF je potrebné vylúčiť špecifické príčiny HF pri zachovanej EFĽK.
Celý diagnostický proces musí byť komplexný a vyžaduje vyšetrenie kardiológom vrátane echokardiografie.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

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.

Všeobecne je cieľom liečby HF 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-adrenergné antagonisty).
- SGLT2i – inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2

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

HFmrEF (LVEF 41 – 49 %) [prevzaté z 2]
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 (kardiovaskulárnych) príčin. Ostatné liečivá zo skupiny **ACEI, ARNI, ARB, BB, MRA** môžu byť zvážené na zníženie rizika hospitalizácie v dôsledku HF a smrti z KV príčin (Obrázok 2).

HFpEF (LVEF ≥ 50 %) [prevzaté z 2]
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).

Obrázok 2: Manažment pacienta s HFmrEF podľa ESC z 2023

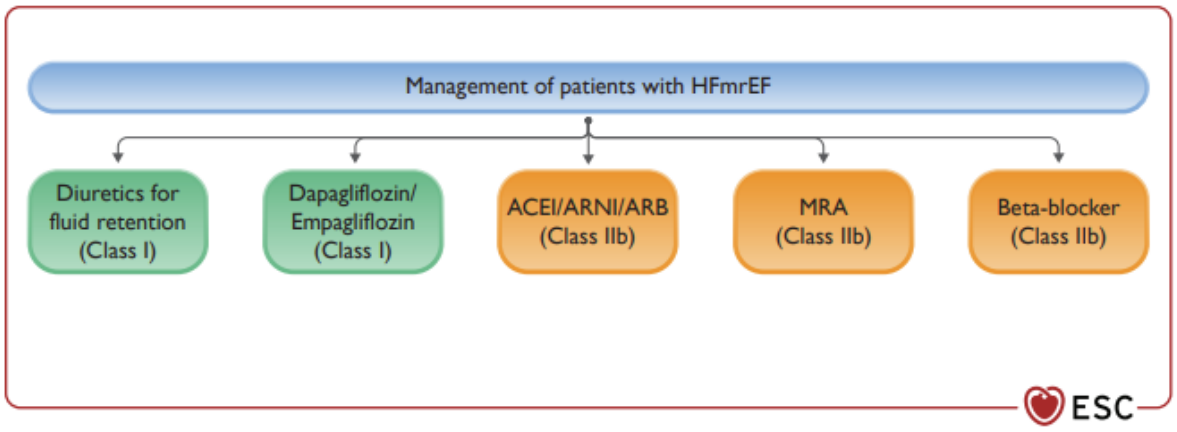


Figure 1 Management of patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction. ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; MRA, mineralocorticoid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

Zdroj: [6]

Obrázok 3: Manažment pacienta s HFpEF podľa ESC z 2023

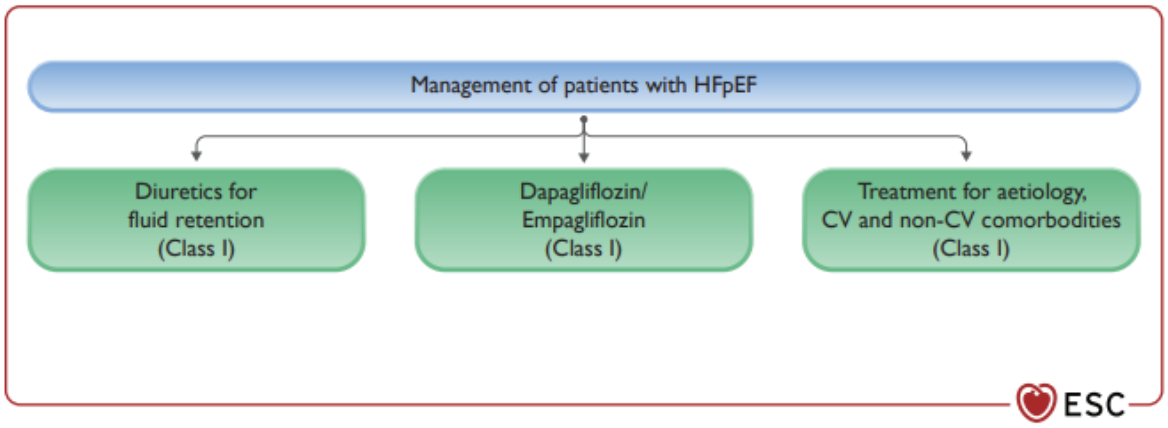


Figure 2 Management of patients with heart failure with preserved ejection fraction. CV, cardiovascular; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction.

Zdroj: [6]

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa osloveného klinického odborníka špecifické slovenské národné štandardné postupy nie sú k dispozícii. Slovenská kardiologická spoločnosť (SKS), ktorá je rešpektovanou celoslovenskou organizáciou zastupujúcou odborné záujmy kardiológov, sa stotožňuje s odporúčaniami ESC, ktoré popisujeme vyššie. Podľa osloveného odborníka a uvedených odporúčaní ESC neexistuje ďalšia línia farmakoterapie v uvedenej indikácii.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Empagliflozín (EMPA) je selektívny inhibítor kotransportéra sodíka a glukózy 2 (SGLT2). EMPA má znižovať reabsorpciu glukózy v proximálnom tubule obličiek prostredníctvom blokovania SGLT2, čo má viesť ku glykozúrii a miernej diuréze. Týmto mechanizmom má prispievať k zníženiu intravaskulárneho objemu a zlepšeniu hemodynamiky. Výsledkom má byť redukcia tlaku v ľavej komore srdca a zníženie rizika hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie. Mechanizmus účinku EMPA nie je závislý od funkcie beta buniek a dráhy inzulínu, čo prispieva k nízkemu riziku hypoglykémie. Odporúčaná dávka EMPA v indikácii srdcového zlyhávania je 10 mg perorálne jedenkrát denne [7].

Za intervenciu považujeme **EMPA** ako pridanú liečbu k **štandardnej starostlivosti** (z angl. standard of care, SoC), ktorú bližšie popisujeme v časti 3.9.

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Jardiance bol registrovaný na európskej úrovni v 05/2014 [8]. EMA odporučila použitie lieku Jardiance v predmetnej indikácii (nižšie podčiarknutá) v 01/2022.

Liek Jardiance môže byť podľa platného Sumáru charakteristických vlastností lieku (z angl. summary of product characteristics, SPC) indikovaný [7]:

- Dospelým a deťom vo veku 10 rokov a viac na liečbu nedostatočne kontrolovaného diabetu mellitus 2. typu ako doplnok k diéte a pohybovej aktivite:
  - ako monoterapia, ak sa metformín považuje z dôvodu neznášanlivosti za nevhodný
  - ako prídavná liečba k iným liekom na liečbu diabetes
- Na liečbu dospelých s chronickou chorobou obličiek.
- Na liečbu dospelých so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním.

Jardiance nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan) a nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP) [8].

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Držiteľ registrácie (DR) požiadal dňa 31.8.2022 o rozšírenie indikačného obmedzenia (IO) lieku Jardiance (liečivo empagliflozín) p.o. 10 mg o indikáciu liečby dospelých pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním s LVEF > 40 %. Vzhľadom na to, že liek Jardiance v danom čase podľa platnej legislatívy nespadal do povinností NIHO vykonať hodnotenie, Jardiance sme na základe uvedenej žiadosti nehodnotili. Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) vyhovelo žiadosti a vydalo právoplatné rozhodnutie 15.5.2023. **Liek Jardiance je v súčasnosti v hodnotenej indikácii na Slovensku hradený.** MZ SR podľa § 93 ods. 1 zákona č. 363/2011 Z. z. vyzvalo 11.2.2025 DR o predloženie aktualizovaného farmako-ekonomického rozboru (FER). DR 25.2.2025 predložil aktualizovaný FER. Na základe toho v súčasnosti prebieha prehodnotenie lieku Jardiance.

Jardiance je na Slovensku kategorizovaný nasledovne (skrátené znenie) [9]:

- U dospelých pacientov s diabetes mellitus.
- U dospelých pacientov so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním s ejekčnou frakciou ľavej komory ≤ 40%.
- U dospelých pacientov na liečbu chronickej choroby obličiek.

Zároveň je Jardiance kategorizovaný v hodnotenej indikácii nasledovne (plné znenie) [9]:

- U dospelých pacientov so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním funkčnej triedy II až IV podľa NYHA a s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 %, (srdcové zlyhávanie so stredne zníženou funkciou ĽK a zachovanou funkciou ĽK diagnostikované podľa platných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti).

Pre liek Jardiance bola v hodnotenej indikácii uzavretá MEA zmluva (Managed Entry Agreement, dohoda o riadenom vstupe), [redacted].

DR má s MZ SR ďalej uzatvorenú MEA zmluvu v indikácii chronickej choroby obličiek vo výške:

- [redacted] z úhrady v aktuálnom ZKL za balenie tbl flm 28x1x10 mg (blis.PVC/Al - perf.), čo predstavuje zľavu vo výške [redacted] z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 39,84 €.
- [redacted] z úhrady v aktuálnom ZKL za balenie tbl flm 90x1x10 mg (blis.PVC/Al - perf.), čo predstavuje zľavu vo výške [redacted] z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 124,88 €.

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

Český SÚKL vydal v marci 2024 pozitívne rozhodnutie ohľadom hradenia EMPA v Českej republike. Liek je hradený ako prídavná terapia u pacientov so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II až III s LVEF väčšou ako 40 % a eGFR väčšou ako 20 ml/min/1,73 m2. Podmienkou je hodnota NT-proBNP väčšia ako 300 pg/ml, alebo väčšia ako 900 pg/ml v prípade pacientov s fibriláciou predsiení. [10].

V Anglicku vydal NICE v novembri 2023 pozitívne odporúčanie na hradenie EMPA pri liečbe chronického srdcového zlyhávania so zachovanou alebo mierne zníženou LVEF u dospelých v rámci jeho registrovanej indikácie. Pri výbere liečby medzi EMPA a dapagliflozínom sa odporúča uprednostniť ekonomicky výhodnejšiu alternatívu [11].

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Prehľad úhrad za jednotlivé balenia lieku Jardiance zobrazuje tabuľka (Tabuľka 3). Pri balení lieku Jardiance tbl flm 28x1x10mg je stanovený doplatok pacienta vo výške 0,98 €. DR žiada úhradu v súlade s platným ZKL (08/25) t. j. bez dodatočnej zľavy.

Cena lieku a výška úhrady:

Tabuľka 3: Úhrady a doplatky pacienta lieku Jardiance 10 mg v súlade s platným ZKL k 1.5.2025

ŠÚKL	Názov lieku	Doplnok	UZP	Doplatok pacienta
0693B	Jardiance 10 mg filmom obalené tablety	tbl flm 28x1x10 mg (blis.PVC/Al - perf.)	38,86 €	0,98 €
0697B	Jardiance 10 mg filmom obalené tablety	tbl flm 90x1x10 mg (blis.PVC/Al - perf.)	124,88 €	0 €

Zdroj: [12]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:
Hradená liečba sa môže indikovať:

- u dospelých pacientov so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním funkčnej triedy II až IV podľa NYHA a s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 %, (srdcové zlyhávanie so stredne zníženou funkciou ĽK a zachovanou funkciou ĽK diagnostikované podľa platných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti).

Preskripčné obmedzenie požadované vo FER: **KAR** (kardiológ), **INT** (internista), **GER** (geriater)

Požadované indikačné obmedzenie (IO) lieku Jardiance ja zhodné s aktuálne platným IO. DR nežiada o zmenu IO ani o zmenu výšky úhrady. Prehodnotenie lieku Jardiance prebieha na podnet MZ SR.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantný komparátor považujeme v hodnotenej indikácii štandardnú starostlivosť (SoC, z angl. standard of care), ktorá pozostáva najmä z liečiv zo skupín ACEI, ARB, MRA a BB.

DR považuje za relevantné komparátory **SoC** a liečivo **dapagliflozín (Forxiga)**. DR predpokladá nasledovné zloženie SoC (Tabuľka 4), ktoré vychádza z klinickej štúdie EMPEROR-Preserved.

Tabuľka 4: Predpokladané zloženie SoC podľa DR na základe klinickej štúdie EMPEROR-Preserved

Skupina/liečivo	Zastúpenie
ACEi	40,23 %
ARB	38,68 %
MRA	37,47 %
BB	86,29 %
Ivabradín	1,19 %

Zdroj: [12]

Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEi) zabraňujú premene angiotenzínu I na angiotenzín II. Angiotenzín II je silný vazokonstriktor, ktorého inhibícia má znižovať krvný tlak rozširovaním ciev a znižovaním sekrécie aldosterónu [13].

Blokátory receptorov pre angiotenzín (ARB) selektívne blokujú receptory angiotenzínu II typu 1 (AT1), čím zabraňujú väzbe angiotenzínu II na tieto receptory. Následne má dochádzať k zabráneniu kontrakcie hladkých svalov ciev, čo má viesť k vazodilatácii [14].

Antagonisty mineralokortikoidných receptorov (MRA) blokujú receptory pre aldosterón, čím zabraňujú jeho účinkom na organizmus. Táto blokáda má viesť k zníženiu zadržiavania sodíka a vody v tele, čo pomáha pri liečbe hypertenzie a edémových stavov pri srdcovom zlyhávaní [15].

Beta-blokátory (BB) inhibujú beta-adrenergné receptory, čím zabraňujú účinkom adrenalínu a noradrenalínu na tieto receptory. Výsledkom má byť zníženie srdcovej frekvencie, kontraktility srdcového svalu a krvného tlaku [16].

Ivabradín selektívne inhibuje pacemakerový prúd v bunkách sínusového uzla srdca, čím spomaľuje diastolickú depolarizáciu a následne znižuje srdcovú frekvenciu bez ovplyvnenia kontraktility myokardu alebo systémového krvného tlaku [17].

Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov

Akceptujeme komparátor SoC. Dapagliflozín nepovažujeme za komparátor. Diskusiu k výberu komparátorov uvádzame v bodoch nižšie:

- SoC je súčasným štandardom v liečbe HF na Slovensku.
- DR predpokladá zastúpenie jednotlivých liečiv v SoC na základe štúdie EMPEROR-Preserved (Tabuľka 4). Podľa prieskumu dodaného DR je zloženie SoC v reálnej klinickej praxi na Slovensku mierne odlišné (Tabuľka 5). Z dôvodu nízkeho vplyvu na výsledky hodnotenia akceptujeme zloženie SoC tak, ako ho predpokladá DR.
- Liečivo dapagliflozín (liek Forxiga) nepovažujeme za komparátor. Forxiga v súčasnosti nie je hradená v hodnotenej indikácii a ani nemá vydané pozitívne právoplatné rozhodnutie vo veci kategorizácie. Forxiga je momentálne v procese kategorizácie (ID 29179). Neočakávame v súčasnosti v klinickej praxi relevantné zastúpenie dapagliflozínu v hodnotenej indikácii.

Tabuľka 5: Zastúpenie SoC v reálnej klinickej praxi na Slovensku pri liečbe pacientov s HF s LVEF > 40 %

Skupina/liečivo	Zastúpenie		
ACEi		[redacted]	
ARB		[redacted]	
MRA		[redacted]	
BB		[redacted]	
Ivabradín		[redacted]	

Zdroj: [18]

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme liečivo dapagliflozín z dôvodu uvedeného vyššie v časti 3.9. Za relevantné komparátory nepovažujeme ani kanagliflozín, empagliflozín 25 mg, eplerenón a pod., ktorých indikačné obmedzenie nie je v súlade s hodnotenou indikáciou pre EMPA, 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. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Pridanie EMPA k štandardnej starostlivosti (SoC, z angl. standard of care) preukázalo na základe klinickej štúdie EMPEROR-Preserved štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti placebu (PLA) pridanému k štandardnej terapii.

Mortalita zo všetkých príčin bola v štúdii EMPEROR-Preserved podobná medzi ramenami. Pomer rizík (HR, z angl. Hazard Ratio) = 1; 95 % interval spoľahlivosti (CI, z angl. Confidence Interval): 0,87 – 1,15. Pri mediáne sledovania 26,2 mesiacov bolo pozorovaných 14,1 % (n = 422) úmrtí v ramene EMPA a 14,3 % (n = 427) úmrtí v ramene PLA.

Mortalita z KV príčin bola v ramene EMPA + SoC mierne nižšia bez štatisticky signifikantného výsledku (7,3 % vs. 8,2 % v ramene PLA + SoC; HR = 0,91; 95% CI: 0,76 až 1,09).

EMPA štatisticky signifikantne znížil riziko primárneho kompozitného cieľového ukazovateľa – úmrtia z KV príčiny alebo hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania (HHF) v porovnaní s PLA. Udalosť definovanú kompozitným ukazovateľom **dosiahlo 13,8 % pacientov v ramene EMPA + SoC oproti 17,1 % pacientov v ramene PLA + SoC; HR = 0,79; 95 % CI: 0,69 až 0,90; p < 0,001.**

V ukazovateli celkový počet HHF liečba EMPA signifikantne znížila HHF v porovnaní s PLA – bolo pozorovaných **407 príhod HHF v ramene EMPA + SoC a 541 príhod v ramene PLA + SoC; (HR = 0,73; 95 % CI: 0,61 až 0,88; p < 0,001).**

V ramene EMPA + SoC došlo k štatisticky významnému, nie však klinicky relevantnému zlepšeniu kvality života meranej dotazníkom KCCQ (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) **vo všetkých hodnotených parametroch.** V 52. týždni sa u pacientov užívajúcich EMPA zlepšilo klinické sumárne skóre (z angl. KCCQ-Clinical Summary Score, KCCQ-CSS) o 4,51 ± 0,31 bodu, zatiaľ čo v ramene PLA + SoC o 3,18 ± 0,31 bodu. Rozdiel medzi ramenami predstavoval 1,32 bodu (95% CI 0,45 – 2,19; p = 0,0028). Podobný rozdiel medzi ramenami 1 – 2 body bol pozorovaný aj v ďalších hodnotených parametroch – v skóre hodnotenia príznakov srdcového zlyhávania (z angl. KCCQ-Total Symptom Score, KCCQ-TSS) a v celkovom sumárnom skóre (z angl. KCCQ-Overall Summary Score, KCCQ-OSS).

Výsledky z dotazníka EQ-5D-5L nie sú verejne dostupné. Podľa podania pre NICE neboli medzi liečebnými ramenami pozorované významné rozdiely v kvalite života.

Výsledky komparatívnej bezpečnosti na základe klinickej štúdie EMPEROR-Preserved preukázali podobnú bezpečnosť EMPA + SoC s ramenom PLA + SoC, pričom nežiaduce udalosti (AE, z angl. adverse events) ťažkej

intenzity (z angl. severe) sa vyskytli u 26 % (n = 786) pacientov v ramene EMPA + SoC a u 28,5 % (n = 851) pacientov v ramene PLA + SoC. K prerušeniu liečby v dôsledku AE došlo u 19,1 % (n = 571) pacientov v ramene EMPA + SoC a u 18,4 % (n = 551) pacientov v ramene PLA + SoC. Údaje u koľkých pacientov došlo v dôsledku AE k úmrtiu sme neidentifikovali.

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu fázy III EMPEROR-Preserved považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu liečby EMPA k štandardnej terapii voči PLA k štandardnej terapii. Neidentifikovali sme žiadne významné riziká skreslenia.

Výsledky zo štúdie EMPEROR-Preserved považujeme za prenosné na slovenskú populáciu. Limitáciou externej validity štúdie je iné percentuálne zastúpenie liečob zahrnutých v SoC ako v reálnej klinickej praxi na Slovensku.

4.2. Klinické štúdie 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 %, ktorým bol podávaný EMPA. Zahrnutá bola jedna klinická štúdia EMPEROR-Preserved (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Prehľad relevantnej klinickej štúdie

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03057951	EMPEROR-Preserved	EMPA + SoC	PLA + SoC	5988 (2 997:2 991)	ukončená

EMPA – empagliflozín; PLA – placebo; SoC – štandardná starostlivosť

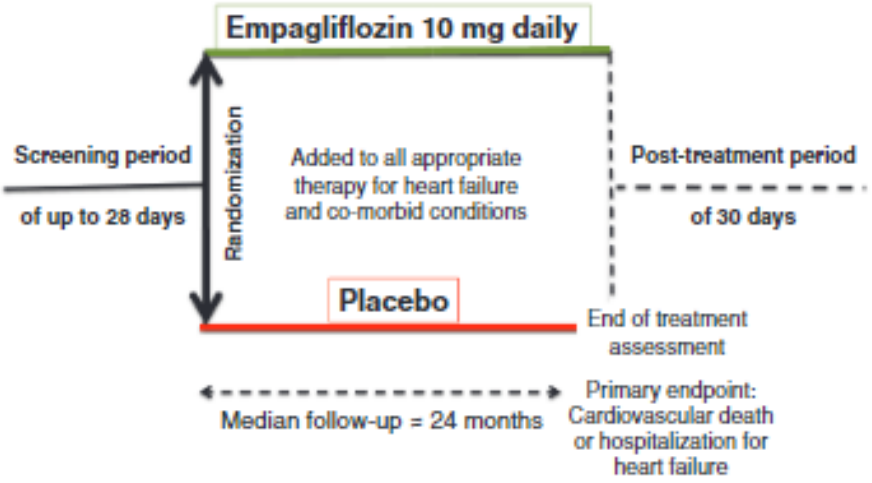
Zdroj: [19]

4.2.1 Základná charakteristika štúdií

Štúdia EMPEROR-Preserved [19]

EMPEROR-Preserved bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy III, navrhnutá na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti EMPA v porovnaní s PLA u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním s LVEF > 40 %. Do štúdie bolo zaradených 5 988 pacientov, randomizovaných v pomere 1:1 na liečbu EMPA pridaného k SoC (n = 2 997) alebo PLA pridaného k SoC (n = 2 991). Pacienti boli stratifikovaní podľa geografickej oblasti pacientov, prítomnosti diabetes mellitus, hodnoty LVEF (menej ako 50 % a 50 % alebo viac) a odhadovanej glomerulárnej filtrácie eGFR (pod a nad hranicou 60 mL/min/1,73 m^2). Pacienti v intervenčnom ramene užívali EMPA v dávke 10 mg jedenkrát denne pridaného k SoC. Zastúpenie liečob patriacich do SoC v jednotlivých ramenách zobrazuje Tabuľka 7. Pacienti po ukončení liečby EMPA pokračovali na liečbe SoC. Medián sledovania predstavoval 26 mesiacov. Sponzorom štúdie bol Boehringer Ingelheim (DR).

Obrázok 4: Dizajn štúdie EMPEROR-Preserved



Zdroj: [20]

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita [21]

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. V štúdii EMPEROR-Preserved bol čas do úmrtia z akejkoľvek príčiny sledovaný ako sekundárny kľúčový ukazovateľ. Ako sekundárny kľúčový ukazovateľ bol tiež sledovaný čas do úmrtia z KV príčiny.
V štúdii bola tiež sledovaná mortalita z KV príčiny v rámci primárneho cieľového ukazovateľa, ktorým bol kompozitný ukazovateľ popísaný nižšie.

Morbidita [21]

Smrť z KV príčin a hospitalizácie z dôvodu HF (kompozitný ukazovateľ) definovaný ako čas od randomizácie do prvej potvrdenej udalosti – buď smrti z KV príčiny alebo hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania (HHF, z angl. hospitalization due to heart failure).
Všetky udalosti (KV úmrtie a HHF) boli nezávisle posúdené a schválené zaslepeným výborom pre hodnotenie klinických udalostí. Uvedený ukazovateľ predstavoval v štúdii EMPEROR-Preserved primárny ukazovateľ.

Celkový počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhávania (HHF) predstavuje ukazovateľ definovaný ako všetky hospitalizácie (prvá aj opakované) u každého pacienta počas trvania štúdie, ktoré súviseli so zhoršením príznakov srdcového zlyhávania. Každá hospitalizácia musela byť nezávisle posúdená a potvrdená zaslepeným výborom pre hodnotenie klinických udalostí. Hodnotenie HHF bolo sekundárnym kľúčovým ukazovateľom v štúdii EMPEROR-Preserved.

Kvalita života

KCCQ (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) je 23-položkový dotazník, ktorý slúži na posúdenie kvality života pacientov s HF. Dotazník hodnotí symptómy, fyzické funkcie, sociálne funkcie a celkovú kvalitu života pacientov a poskytuje výsledky v troch hlavných parametroch:

- KCCQ-CSS (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score) – kombinuje hodnotenie príznakov s fyzickými obmedzeniami pacientov.
- KCCQ-TSS (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Total Symptom Score) – hodnotenie príznakov HF.
- KCCQ-OSS (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary Score) – hodnotenie celkového zdravotného stavu.

Každý z parametrov poskytuje skóre od 0 do 100 bodov, pričom vyššie skóre predstavuje lepší zdravotný stav – menej symptómov, lepšiu funkciu a kvalitu života.

V štúdii EMPEROR-Preserved sa hodnotila zmena v skóre dotazníku KCCQ-CSS v 52. týždni v porovnaní s východiskovými hodnotami v rámci sekundárnych kľúčových ukazovateľov.
Taktiež sa hodnotila zmena v 52. týždni v porovnaní s východiskovými hodnotami v KCCQ-TSS a KCCQ-OS v rámci ďalších hodnotených ukazovateľov.

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je štandardizovaný dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0; vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav. Dotazník EQ-5D-5L bol sledovaný v rôznych časových bodoch počas štúdie EMPEROR-Preserved.

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií [19]

Do štúdie EMPEROR-Preserved mohli byť zaradení dospelí pacienti so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním (NYHA trieda II–IV) s LVEF nad 40 %. U pacientov musel byť prítomný aspoň jeden z dôkazov srdcového zlyhávania – preukázané štrukturálne zmeny srdca alebo zdokumentovaná predchádzajúca hospitalizácia z dôvodu HF. Pacienti museli mať tiež hladinu N-terminálneho pro-B-typového natriuretického peptidu (NT-proBNP) viac ako 300 pg/ml, alebo viac ako 900 pg/ml u pacientov s fibriláciou predsiení.

Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti, ktorí v posledných 90 dňoch prekonali akútnu kardiovaskulárnu príhodu (infarkt myokardu, koronárny bypass alebo inú veľkú kardiochirurgickú operáciu či mŕtvicu), alebo mali nedávnu epizódu akútnej dekompenzácie srdcového zlyhania. Do štúdie tiež nemohli byť zaradení pacienti s ťažkým chlopňovým ochorením, pacienti s poruchou funkcie obličiek definovanej ako eGFR < 20 mL/min/1,73 m^2, pacienti na čakacej listine na transplantáciu srdca a pacienti s významnými komorbiditami, ktoré by mohli zmeniť klinický priebeh alebo ohroziť bezpečnosť pacienta.

Opis populácie zo štúdií

Základné charakteristiky pacientov zaradených do štúdie EMPEROR-Preserved zobrazuje Obrázok 5 a Tabuľka 7.

Obrázok 5: Základné charakteristiky pacientov zaradených do štúdie EMPEROR-Preserved

Characteristic	Empagliflozin (N = 2997)	Placebo (N = 2991)
Age — yr	71.8±9.3	71.9±9.6
Female sex — no. (%)	1338 (44.6)	1338 (44.7)
Race — no. (%)†		
White	2286 (76.3)	2256 (75.4)
Black	133 (4.4)	125 (4.2)
Asian	413 (13.8)	411 (13.7)
Other or missing	165 (5.5)	199 (6.7)
Geographic region — no. (%)		
North America	360 (12.0)	359 (12.0)
Latin America	758 (25.3)	757 (25.3)
Europe	1346 (44.9)	1343 (44.9)
Asia	343 (11.4)	343 (11.5)
Other	190 (6.3)	189 (6.3)
NYHA functional classification — no. (%)		
Class I	3 (0.1)	1 (<0.1)
Class II	2432 (81.1)	2451 (81.9)
Class III	552 (18.4)	531 (17.8)
Class IV	10 (0.3)	8 (0.3)
Body-mass index‡	29.77±5.8	29.90±5.9
Heart rate — beats per minute	70.4±12.0	70.3±11.80
Systolic blood pressure — mm Hg	131.8±15.6	131.9±15.7
Left ventricular ejection fraction		
Mean left ventricular ejection fraction — %	54.3±8.8	54.3±8.8
Left ventricular ejection fraction >40% to <50% — no. (%)§	995 (33.2)	988 (33.0)
Left ventricular ejection fraction ≥50% to <60% — no. (%)	1028 (34.3)	1030 (34.4)
Left ventricular ejection fraction ≥60% — no. (%)	974 (32.5)	973 (32.5)
Median NT-proBNP (interquartile range) — pg/ml	994 (501–1740)	946 (498–1725)
Heart failure category — no. (%)		
Ischemic	1079 (36.0)	1038 (34.7)
Nonischemic	1917 (64.0)	1953 (65.3)
Cardiovascular history — no. (%)		
Hospitalization for heart failure during previous 12 mo	699 (23.3)	670 (22.4)
Atrial fibrillation	1543 (51.5)	1514 (50.6)
Diabetes mellitus	1466 (48.9)	1472 (49.2)
Hypertension	2721 (90.8)	2703 (90.4)
Mean eGFR — ml/min/1.73 m^2	60.6±19.8	60.6±19.9
eGFR <60 ml/min/1.73 m^2 — no./total no. (%)	1504/2997 (50.2)	1484/2989 (49.6)

Zdroj: [19]

Tabuľka 7: Zastúpenie liečob patriacich do SoC v jednotlivých ramenách pri vstupe pacientov do štúdie EMPEROR-Preserved

Liečba srdcového zlyhania	EMPA, n (%)	PLA, n (%)
Inhibítor renín-angiotenzín s alebo bez inhibítora neprilyzínu¶	2 428 (81,0)	2 404 (80,4)
Sakubitril/valsartan	65 (2,2)	69 (2,3)
Antagonista mineralokortikoidných receptorov	1 119 (37,3)	1 125 (37,6)
Beta-blokátor	2 598 (86,7)	2 569 (85,9)
Digoxín	293 (9,8)	263 (8,8)
Aspirín	1 240 (41,4)	1 272 (42,5)
Statíny	2 042 (68,1)	2 089 (69,8)

¶ Inhibítory renín-angiotenzínového systému zahŕňajú inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu a blokátory angiotenzín-receptorov

Zdroj: [22, prevzaté z 12]

4.2.4 Čas analýzy dát

Štúdia EMPEROR-Preserved je ukončená, pri zbere dát (apríl 2021) bol medián sledovania pacientov v štúdii 26,2 mesiaca.

4.3. Výsledky účinnosti

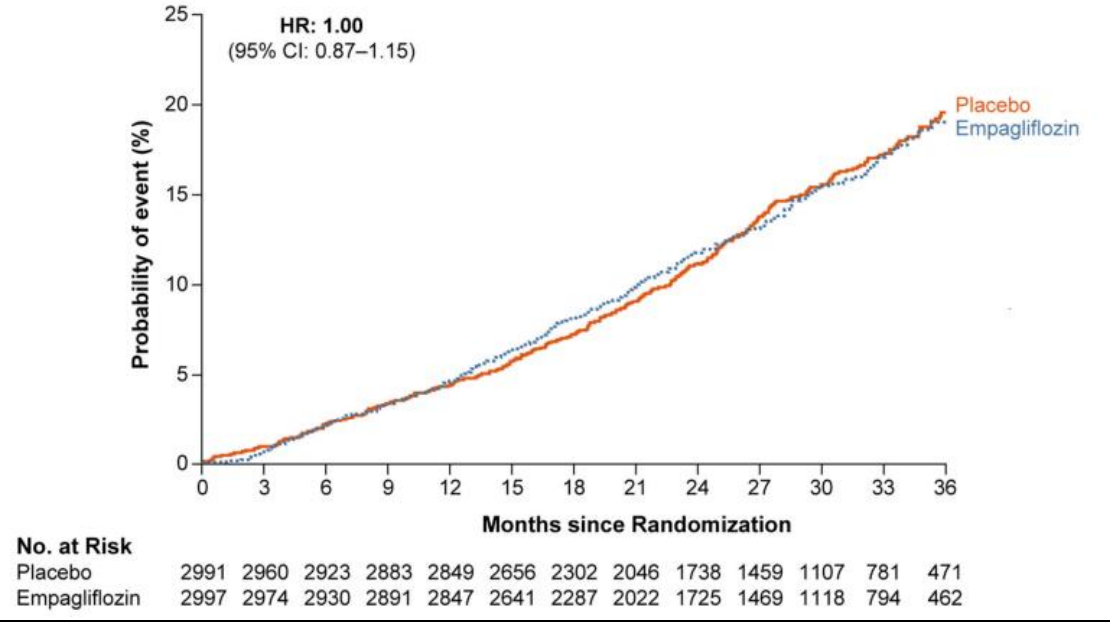
4.3.1 Mortalita (D0001)

Mortalita bola vyhodnotená v populácii, ktorú bol úmysel liečiť (ITT, z angl. Intention To Treat). Mortalita zo všetkých príčin bola v štúdii EMPEROR-Preserved štatisticky nesignifikantná medzi ramenami; Pomer rizík (HR, z angl. Hazard Ratio) = 1; 95 % Interval spoľahlivosti (CI, z angl. Confidence Interval): 0,87 – 1,15 (Obrázok 6). Pri mediáne sledovania 26,2 mesiaca bolo pozorovaných:

- 14,1 % (n = 422) úmrtí v ramene EMPA + SoC
- 14,3 % (n = 427) úmrtí v ramene PLA + SoC

Mortalita z KV príčin bola v ramene EMPA + SoC mierne nižšia (7,3 % vs. 8,2 % v ramene PLA + SoC; HR = 0,91; 95% CI: 0,76 až 1,09), zatiaľ čo nekardiovaskulárne príčiny úmrtí boli v ramene EMPA + SoC mierne vyššie (6,8 % vs. 6,1 % PLA + SoC; HR neuvedené).

Obrázok 6: KM krivky pre mortalitu zo všetkých príčin; štúdia EMPEROR-Preserved; porovnanie EMPA voči PLA



Zdroj: [22]

4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Primárny kompozitný ukazovateľ – smrť z KV príčiny alebo hospitalizácia z dôvodu HF

Výsledky primárneho kompozitného ukazovateľa štúdie EMPEROR-Preserved zobrazuje Tabuľka 8 a Obrázok 7. Morbidita bola hodnotená v ITT populácii.

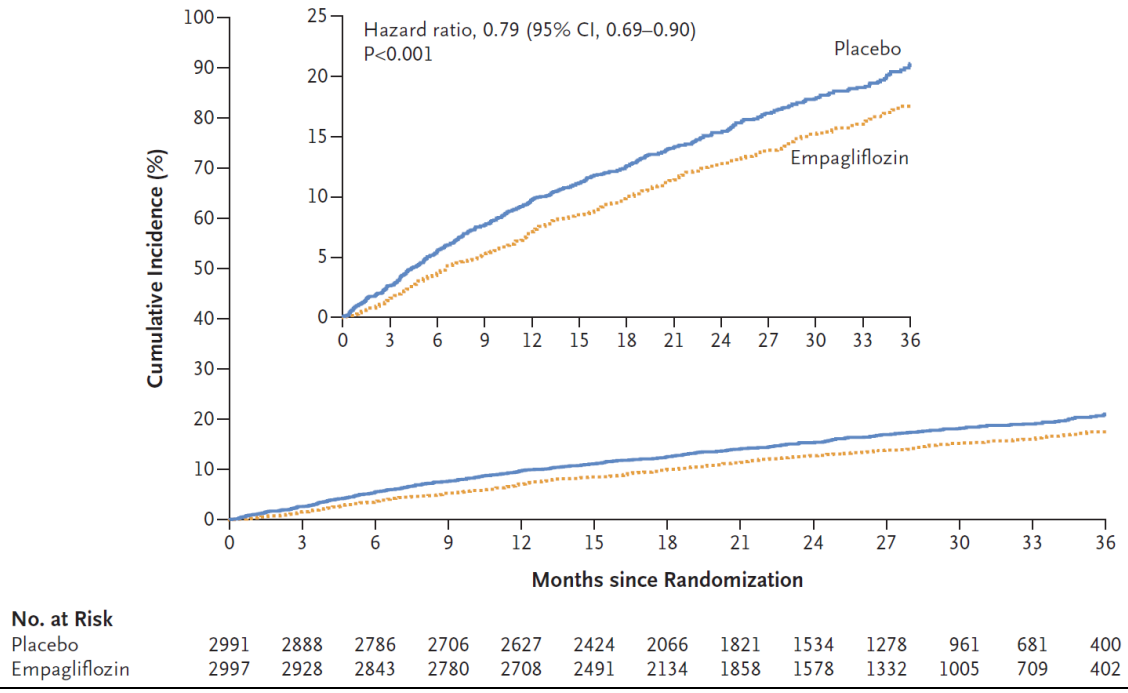
Tabuľka 8: Výsledky pre primárny kompozitný ukazovateľ – smrť z KV príčin alebo hospitalizácie z dôvodu HF; štúdia EMPEROR-Preserved; porovnanie EMPA voči PLA

Ukazovateľ	EMPA + SoC n (%)	PLA + SoC n (%)	HR (95 % CI)	p-hodnota
HHF alebo KV smrť	415 (13,8)	511 (17,1)	0,79 (0,69 – 0,90)	<0,001
HHF (prvá udalosť)	259 (8,6)	352 (11,8)	0,71 (0,60 – 0,83)	<0,0001
KV smrť	219 (7,3)	244 (8,2)	0,91 (0,76 – 1,09)	0,3

HHF – hospitalizácia pre srdcové zlyhanie; KV – kardiovaskulárna; HR – pomer rizík (z angl. Hazard ratio)

Zdroj: [19, 24 str. 185]

Obrázok 7: KM krivky pre primárny kompozitný ukazovateľ – smrť z KV príčin alebo hospitalizácie z dôvodu HF; štúdia EMPEROR-Preserved; porovnanie EMPA voči PLA

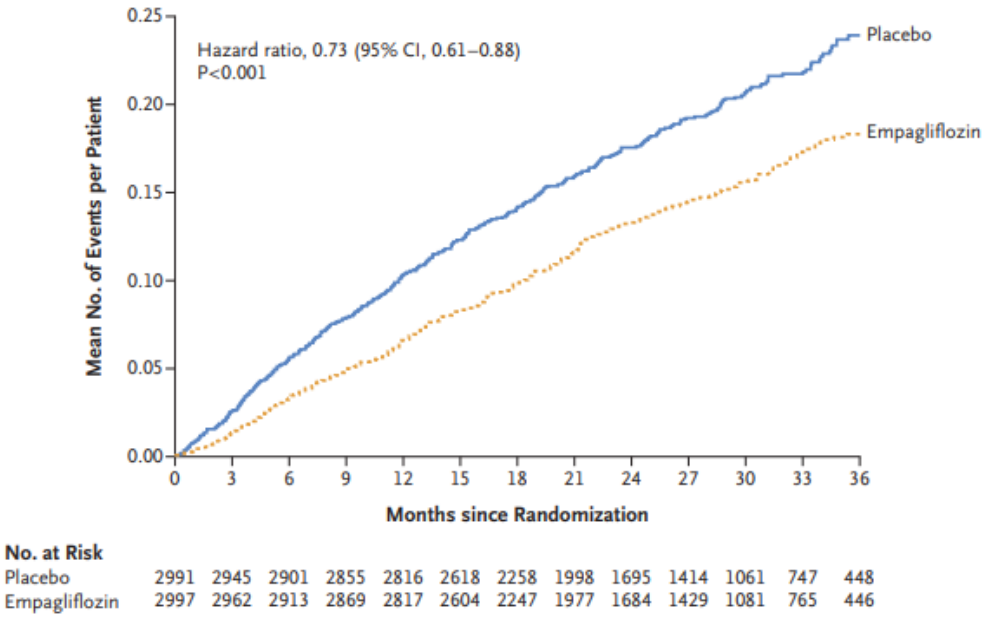


Zdroj: [19]

Hospitalizácie z dôvodu HF – HHF (prvá aj opakované udalosti)

V štúdii EMPEROR-Preserved bolo 407 príhod HHF v ramene EMPA + SoC a 541 príhod HHF v ramene PLA + SoC. Výsledky boli štatisticky signifikantné v prospech EMPA. HR predstavuje 0,73 (95 % CI 0,61 – 0,88; p<0,001) (Obrázok 8). HHF boli vyhodnotené v ITT populácii.

Obrázok 8: KM krivky pre hospitalizácie z dôvodu HF; štúdia EMPEROR-Preserved; porovnanie EMPA voči PLA



Zdroj: [19]

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života podľa dotazníka KCCQ

Kvalita života bola hodnotená u pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku pridelenej liečby. V ramene EMPA + SoC došlo k zlepšeniu kvality života meranej dotazníkom KCCQ vo všetkých hodnotených parametroch. Tieto zmeny boli štatisticky významné, avšak nie klinicky významné, nakoľko sa za minimálnu klinicky významnú zmenu považuje rozdiel medzi ramenami na úrovni 5 bodov [23]. Výsledky zobrazuje Tabuľka 9.

Tabuľka 9: Zmena v skóre KCCQ v 52. týždni oproti východiskovým hodnotám; štúdia EMPEROR-Preserved, rozdiel medzi EMPA a PLA

Parameter	EMPA + SoC	PLA + SoC	Rozdiel medzi skupinami	p-hodnota
KCCQ-CSS	4,51 ± 0,31	3,18 ± 0,31	1,32 (95% CI: 0,45 – 2,19)	0,0028
KCCQ-TSS	5,89 ± 0,34	3,95 ± 0,34	1,94 (95% CI: 1,01 – 2,88)	< 0,0001
KCCQ-OSS	5,03 ± 0,30	3,66 ± 0,31	1,37 (95% CI: 0,52 – 2,21)	0,0015

Zdroj: [24 str. 94]

Kvalita života na základe dotazníka EQ-5D-5L

Výsledky z dotazníka EQ-5D-5L zo štúdie EMPEROR-Preserved nie sú verejne publikované a nemali sme ich počas hodnotenia k dispozícii. V podaní pre anglický NICE však DR uvádza, že v kvalite života meranej dotazníkom EQ-5D-5L neboli pozorované žiadne významné rozdiely medzi liečebnými ramenami [24 str. 95].

4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť bola hodnotená u pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku pridelenej liečby v štúdii EMPEROR-Preserved, ktorá je bližšie popísaná v kapitole 4.2.

Hodnotené ukazovatele

Nežiaduca udalosť (z angl. adverse event**, AE**) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [25] akýkoľvek škodlivý prejav u účastníka, ktorému sa podáva liek, ktorý nie je nevyhnutne zapríčinený touto liečbou.

Závažná nežiaduca udalosť (z angl. serious adverse events, **SAE**) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [25] akýkoľvek neočakávaný škodlivý prejav, ktorý po podaní akejkoľvek dávky vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, má za následok trvalé alebo významné zdravotné postihnutie alebo práceneschopnosť, prejavuje sa vrodenou odchýlkou alebo znetvorením, či predstavuje ohrozenie na živote alebo vyústi do úmrtia.

Nežiaduce udalosti špeciálneho záujmu (z angl. Adverse events of Special Interest, **AESI**) boli v protokole vopred špecifikované ako akútne zlyhanie obličiek, poškodenie pečene, znížená funkcia obličiek, ketoacidóza a nežiaduce účinky vedúce k amputácii dolnej končatiny [21 str. 51].

Klasifikácia AE stupňa intenzity

Podľa protokolu boli sledované AE odstupňované nasledovne [21 str. 52]:

- Mierne AE (Mild): ľahko tolerovateľné AE.
- Stredne ťažké AE (Moderate): AE dostatočné na to, aby narušili bežnú aktivitu.
- Ťažké AE (Severe): AE spôsobujúce neschopnosť pracovať alebo vykonávať bežné činnosti.

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

V štúdii EMPEROR-Preserved bola mediánová doba užívania EMPA približne 23 mesiacov, pričom 84 % pacientov užívalo EMPA minimálne 1 rok. Výsledky sú reportované u pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku hodnoteného liečiva a sú zobrazené v Tabuľka 10. Údaje u koľkých pacientov došlo v dôsledku AE k úmrtiu sme neidentifikovali.

Tabuľka 10: Výsledky bezpečnosti zo štúdie EMPEROR-Preserved; porovnanie ramena EMPA a PLA

	EMPA (n = 2 996) (%)	**PLA (n = 2989) (%)**
Pacienti s akýmkoľvek nežiaducim účinkom (AE)	2574 (85,9)	2585 (86,5)
○ Mierne AE	724 (24,2)	686 (23)
○ Stredne ťažké AE	1,064 (35,5)	1,048 (35,1)
○ Ťažké AE	786 (26,2)	851 (28,5)
Pacienti so závažným nežiaducim účinkom (Serious AE)	1436 (47,9)	1543 (51,6)
Pacienti s nežiaducimi účinkami vedúcimi k prerušeniu liečby	571 (19,1)	551 (18,4)
Vybrané nežiadúce účinky záujmu		
Hypotenzia	311 (10,4)	257 (8,6)
Symptomatická hypotenzia[a]	197 (6,6)	156 (5,2)
Akútne zlyhanie obličiek	363 (12,1)	384 (12,8)
Ketoacidóza[b]	4 (0,1)	5 (0,2)
Poškodenie pečene	115 (3,8)	155 (5,2)
Hypoglykemické príhody[c]	73 (2,4)	78 (2,6)
- U pacientov s diabetes mellitus	63 (4,3)	66 (4,5)
- U pacientov bez diabetes mellitus	10 (0,7)	12 (0,8)
Infekcie močových ciest	297 (9,9)	243 (8,1)
- Komplikované infekcie močových ciest	57 (1,9)	45 (1,5)
Genitálne infekcie	67 (2,2)	22 (0,7)
- Komplikované genitálne infekcie	8 (0,3)	8 (0,3)
Fraktúry kostí	134 (4,5)	126 (4,2)
Udalosti vedúce k amputácii dolnej končatiny[a]	16 (0,5)	23 (0,8)

a.) Udalosti definované skúšajúcim b.) Všetky udalosti sa vyskytli u pacientov s diabetes mellitus na začiatku štúdie c.) Hypoglykemické nežiaduce udalosti s hodnotou glukózy v plazme ≤70 mg/dL alebo tie, ktoré vyžadovali asistenciu

Zdroj: [22, 24 str. 107]

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

Odporúčaná dávka EMPA je 10 mg raz denne. Pacient môže tablety užívať s jedlom alebo bez jedla. Ak pacient vynechá dávku, má ju užiť ihneď, ako si spomenie. V ten istý deň však nemá užiť dvojnásobnú dávku.
EMPA sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu. EMPA sa nemá užívať u pacientov s poruchou obličiek. Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest.

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita

EMPEROR-Preserved

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu fázy III EMPEROR-Preserved považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu pridania liečby EMPA k štandardnej terapii voči pridaniu PLA k štandardnej terapii. Za limitáciu považujeme použitie kompozitného primárneho ukazovateľa kombinujúceho kardiovaskulárnu smrť a hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie.
NICE-EAG (NICE-Externá hodnotiaca skupina, z angl. NICE External Assesment Group) hodnotila riziko skreslenia pomocou desiatich kontrolných aspektov [24, str. 220]. EAG konštatovala dobrú kvalitu dizajnu štúdie, pričom neboli identifikované žiadne významné riziká skreslenia.

Externá validita

EMPEROR-Preserved

Klinická štúdia EMPEROR-Preserved slúžila ako základný zdroj údajov o účinnosti EMPA v kontexte požadovaného IO. Externú validitu štúdie považujeme za celkovo dostatočnú vzhľadom k požadovanému IO.
Populácia v štúdii EMPEROR-Preserved by mala do veľkej miery zodpovedať hodnotenej populácii na Slovensku. Najväčšie zastúpenie pacientov bolo bielej farby pleti, pričom 45 % pacientov pochádzalo z Európy. Pacienti

v oboch ramenách užívali liečivá patriace do SoC (Tabuľka 7). Podľa prieskumu dodaného DR sa v klinickej praxi na Slovensku percentuálne zastúpenie liečiv v SoC mierne odlišuje od zastúpenia v štúdii EMPEROR-Preserved, čo predstavuje zdroj neistoty. Nepredpokladáme však významný vplyv na prenositeľnosť výsledkov.
Pacienti zaradení do štúdie museli mať hladinu N-terminálneho pro-B-typového natriuretického peptidu (NT-proBNP) viac ako 300 pg/ml, alebo viac ako 900 pg/ml u pacientov s fibriláciou predsiení, čo požadované IO nedefinuje.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

V hodnotenej indikácii sme neidentifikovali žiadnu prebiehajúcu štúdiu.

4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie EMPA k štandardnej terapii preukázalo na základe klinickej štúdie EMPEROR-Preserved štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti PLA pridanému k štandardnej terapii v ukazovateľoch morbidity.

Prínos EMPA v ukazovateľoch mortality nebol preukázaný. Mortalita zo všetkých príčin bola v štúdii EMPEROR-Preserved podobná medzi ramenami (HR = 1,00; 95 % CI = 0,87 – 1,15). Pri mediáne sledovania 26,2 mesiacov bolo pozorovaných 14,1 % (n = 422) úmrtí v ramene EMPA + SoC a 14,3 % (n = 427) úmrtí v ramene PLA + SoC. Mortalita z KV príčin, (meraná v rámci kompozitného ukazovateľa – úmrtie z kardiovaskulárnej príčiny alebo hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania) bola v ramene EMPA + SoC numericky nižšia (7,3 % vs. 8,2 % v ramene PLA + SoC ; HR = 0,91; 95% CI: 0,76 až 1,09), zatiaľ čo nekardiovaskulárne príčiny úmrtí boli v ramene EMPA + SoC numericky vyššie (6,8 % vs. 6,1 % v ramene PLA;+ SoC, bez uvedenia HR).
EAG vo svojom hodnotení poukazuje na mierne zvýšené riziko nekardiovaskulárnych úmrtí v ramene EMPA + SoC, pričom popisuje, že nedošli k žiadnemu zisteniu, prečo bol výskyt týchto úmrtí v ramene EMPA + SoC vyšší [26 str. 211].

EMPA štatisticky signifikantne znížil riziko úmrtia z kardiovaskulárnej (KV) príčiny alebo hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania (HHF) v porovnaní s PLA. Udalosť definovanú kompozitným ukazovateľom dosiahlo 13,8 % pacientov v ramene EMPA + SoC oproti 17,1 % pacientov v ramene PLA + SoC; (HR = 0,79; 95 % CI: 0,69 až 0,90; p < 0,001). Samotný prínos v mortalite z KV príčin, ako popisujeme v odstavci vyššie, však nebol preukázaný (7,3 % úmrtí z KV príčin v ramene EMPA + SoC vs. 8,2 % v ramene PLA + SoC ; HR = 0,91; 95% CI: 0,76 až 1,09), zatiaľ čo EMPA štatisticky významne znížil riziko HHF (definovanej ako prvá udalosť) oproti PLA s 259 príhodami v ramene EMPA + SoC a s 352 príhodami v ramene PLA + SoC (HR = 0,71; 95 % CI: 0,60 až 0,83; p < 0,0001).
Liečba EMPA štatisticky signifikantne znížila celkový počet HHF (prvá aj opakované udalosti) v porovnaní s PLA, so 407 príhodami v ramene EMPA + SoC a 541 príhodami v ramene PLA + SoC; (HR = 0,73; 95 % CI: 0,61 až 0,88; p < 0,001).

V ramene EMPA + SoC došlo k zlepšeniu kvality života meranej dotazníkom KCCQ vo všetkých hodnotených parametroch. V 52. týždni sa u pacientov užívajúcich EMPA zlepšilo KCCQ-CSS skóre o 4,51 ± 0,31 bodu, zatiaľ čo v ramene PLA + SoC o 3,18 ± 0,31 bodu. Rozdiel medzi ramenami predstavoval 1,32 bodu (95% CI 0,45 – 2,19; p = 0,0028). Rozdiel medzi ramenami 1 – 2 body bol pozorovaný aj v ďalšom hodnotenom skóre – KCCQ-TSS a KCCQ-OSS. Tieto zmeny boli štatisticky významné, avšak nie klinicky významné, nakoľko sa za minimálnu klinicky významnú zmenu považuje rozdiel medzi ramenami na úrovni 5 bodov.

Výsledky z dotazníka EQ-5D-5L zo štúdie EMPEROR-Preserved nie sú verejne publikované a nemali sme ich počas hodnotenia k dispozícii. V podaní pre anglický NICE však DR uvádza, že v kvalite života meranej dotazníkom EQ-5D-5L neboli pozorované žiadne významné rozdiely medzi liečebnými ramenami [26 str. 95].

Výsledky komparatívnej bezpečnosti na základe klinickej štúdie EMPEROR-Preserved preukázali podobnú bezpečnosť EMPA + SoC s ramenom PLA + SoC. Väčšina AE bola miernych až stredne ťažkých. Ťažké AE sa vyskytli u 26 % (n=786) pacientov v ramene EMPA + SoC a u 28,5 % (n = 851) pacientov v ramene PLA + SoC. Údaje u koľkých pacientov došlo v dôsledku AE k prerušeniu liečby a u koľkých pacientov došlo v dôsledku AE k úmrtiu sme neidentifikovali.

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu fázy III EMPEROR-Preserved považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu liečby EMPA k štandardnej terapii voči PLA k štandardnej terapii. Neidentifikovali sme žiadne významné riziká skreslenia. Za limitáciu považujeme použitie kompozitného primárneho ukazovateľa kombinujúceho kardiovaskulárnu smrť a hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie. Výsledky zo štúdie EMPEROR-Preserved považujeme za prenosné na slovenskú populáciu. Limitáciou externej validity štúdie je iné percentuálne zastúpenie liečob zahrnutých v SoC ako v reálnej klinickej praxi 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. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

EMPA pri požadovanej výške úhrady 38,86 € za balenie 28x1x10 mg a 124,88 € za balenie 90x1x10 mg nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol EMPA v kombinácii s SoC voči SoC ICUR vo výške 16,5-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola pri danom nastavení 45,3-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje EMPA + SoC ICUR voči SoC vo výške 72,9-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 45,3-tisíc €/QALY. EMPA + SoC dosahuje klinický prínos voči SoC [redacted] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [redacted] €.

Aby bol liek Jardiance nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie tbl flm 28x1x10 mg môže byť maximálne vo výške [redacted] € a za balenie tbl flm 90x1x10 mg maximálne vo výške [redacted] €. To predstavuje zľavu [redacted] % oproti požadovanej úhrade vo výške 38,86 € za 28-tabletové balenie respektíve 124,88 € za 90-tabletové balenie.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavnými zdrojmi neistoty sú: zotrvávania pacientov v dosiahnutých zdravotných stavoch podľa KCCQ-CSS po 9 mesiaci, ktoré môže nadhodnocovať prínos pre pacientov v kohorte EMPA + SoC a trvanie disutility za udalosť HHF v dĺžke 6 mesiacov po udalosti.

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

DR v odpovedi na výzvu dňa 11.8.2025 dodal nový farmako-ekonomický model (FEM). Pri aplikovaní rovnakých nastavení ako v pôvodne predloženom FEM sa výsledky nákladovej efektívnosti medzi pôvodným a novo predloženým modelom mierne odlišujú (Tabuľka 11). Model má zároveň po zapnutí aktívne nastavenia, ktoré DR označuje ako nepreferované v pôvodnom FER a v odpovedi na výzvu.
Dňa 20.8.2025 sme preto DR požiadali prostredníctvom elektronickej komunikácie o objasnenie, ktoré nastavenia považuje za základný scenár (ZS) a o predloženie aktualizovaných výsledkov analýzy nákladovej efektívnosti v súlade s FEM poskytnutým v odpovedi na výzvu.
DR objasnil, ktoré nastavenia považuje za ZS a uviedol, že za ZS považuje východiskové nastavenia pôvodného modelu. Pôvodný model však neobsahuje nastavenia, ktorých zapracovanie sme požadovali vo výzve. Vzhľadom na malé rozdiely vo výsledkoch medzi pôvodne predloženým modelom a modelom dodaným po výzve považujeme pre účely tohto hodnotenia za ZS výsledky zohľadňujúce preferované nastavenia DR z modelu dodaného po výzve.

Tabuľka 11: Výsledky ZS DR vyplývajúce z pôvodného modelu a novo-predloženého modelu dodaného po výzve

EMPA + SoC vs SoC	Pôvodný model	Nový model (po výzve) – nový základný scenár DR
Inkrementálne QALY	[redacted]	[redacted]
Inkrementálne náklady (€)	[redacted]	[redacted]
ICUR (€/QALY)	**16 897**	**16 479**

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe pôvodného FEM a FEM dodaného po výzve]

5.2.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

DR predložil Markovov model, ktorý sa skladá z piatich vzájomne sa vylučujúcich zdravotných stavov reprezentujúcich kvartily KCCQ-CSS a smrť. KCCQ-CSS klasifikácia rozdeľuje pacientov do štyroch zdravotných stavov, pričom vyššie skóre znamená lepší zdravotný stav:

- KCCQ-CSS (Kvartil 1) = skóre 0 až < 55,
- KCCQ-CSS (Kvartil 2) = skóre 55 až < 75,
- KCCQ-CSS (Kvartil 3) = skóre 75 až < 90,
- KCCQ-CSS (Kvartil 4) = skóre 90 až 100.

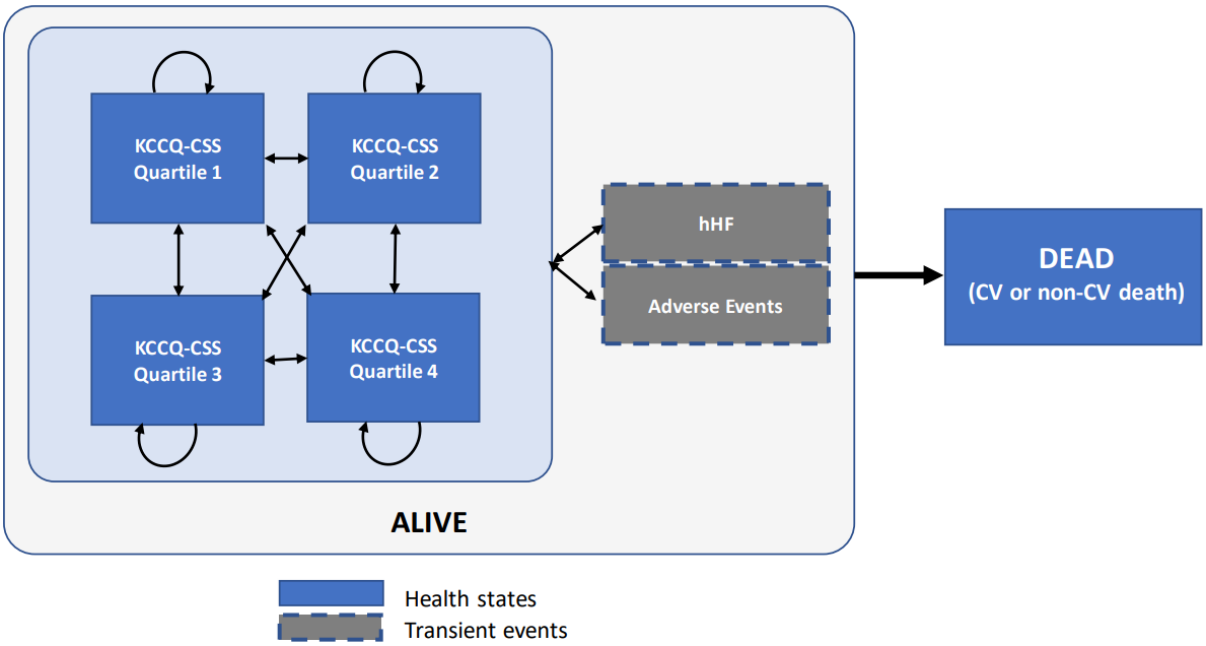
Pacienti vstupujú do modelu na základe východiskových hodnôt KCCQ-CSS zo štúdie EMPEROR-Preserved. Pacienti môžu prejsť do vyššieho alebo nižšieho kvartilu KCCQ-CSS, zostať v rovnakom stave alebo zomrieť. Pacienti môžu podľahnúť smrti z kardiovaskulárnej alebo nekardiovaskulárnej príčiny. V každom zo stavov KCCQ-CSS majú pacienti určitú pravdepodobnosť výskytu HHF alebo AE súvisiacej s liečbou. Prechody medzi stavmi nastávajú v jednomesačných cykloch.

Pacienti v ramene s intervenciou užívajú liečbu EMPA + SoC. V komparatívnom ramene pacienti užívajú liečbu SoC. Percentuálne zastúpenie jednotlivých liečiv patriacich do SoC vychádza z dát klinickej štúdie EMPEROR-Preserved (Tabuľka 4). Pacienti môžu ukončiť liečbu EMPA v každom cykle a zostávajú na liečbe SoC až do úmrtia. Liečba v ramene SoC nepodlieha ukončeniu. Následná liečba po SoC nie je v modeli uvažovaná. Schematické znázornenie predloženého modelu zobrazuje obrázok nižšie (Obrázok 9).

V ZS je použitá perspektíva platcu zdravotnej starostlivosti. V modeli je uplatnená korekcia na polovicu cyklu na prínosy aj náklady. Použitá diskontná sadzba je 5 % pre náklady aj prínosy. Použitý časový horizont je celoživotný.

Zdravotné stavy v modeli môžu byť alternatívne definované aj podľa funkčných tried NYHA I, NYHA II, NYHA III/IV a smrť. V tomto nastavení model sleduje pracuje rovnako, no namiesto kvartilov KCCQ-CSS obsahuje pravdepodobnosti prechodu medzi funkčnými triedami NYHA I až IV. DR považuje ako ZS model založený na kvartiloch KCCQ-CSS.

Obrázok 9: Štruktúra farmako-ekonomického modelu (FEM)



Zdroj: FEM predložený DR [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** typ a štruktúru predloženého FEM.
- **Akceptujeme** zdravotné stavy definované kvartilmi KCCQ-CSS.
- **Akceptujeme** použitie SoC ako komparátora aj modelovanie zloženia SoC na základe klinickej štúdie EMPEROR-Preserved. Model umožňuje modelovať zloženie SoC aj podľa prieskumu z reálnej klinickej praxe na Slovensku, avšak uvedená zmena má minimálny vplyv na výsledok.
- **Akceptujeme** dĺžku cyklu 1 mesiac, použitie perspektívy platcu zdravotnej starostlivosti, použitie diskontácie 5 % pre náklady aj prínosy, ktorá je v súlade so Slovenskou legislatívou, uplatnenie korekcie na polovicu cyklu a celoživotný časový horizont.

5.2.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

V predloženom FEM je prínos EMPA modelovaný na základe klinických dát vychádzajúcich zo štúdie EMPEROR-Preserved pri mediáne sledovania 26,2 mesiacov.

V predloženom FEM pacienti zotrvávajú na liečbe EMPA podľa krivky času do ukončenia liečby (ToT, z angl. time on treatment) vychádzajúcej taktiež zo štúdie EMPEROR-Preserved. Liečba v ramene SoC nepodlieha ukončeniu – pacienti zostávajú na liečbe až do úmrtia.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme štúdiu EMPEROR-Preserved ako zdroj údajov o účinnosti a dĺžke liečby. **Akceptujeme** predpoklady uplatnené v modelovaní zotrvania pacientov na liečbe. Podrobnú diskusiu uvádzame v kapitole 5.2.7.

5.2.3 Populácia

Údaje o pacientoch vo FEM vychádzajú zo štúdie EMPEROR-Preserved. Počiatočný vek je nastavený na 71,8 rokov, model pracuje s podielom mužov (55 %) a žien (45 %). Zvolený je celoživotný časový horizont (28,2 rokov). Pacienti vstupujú do modelu v nasledujúcom percentuálnom zastúpení v zdravotných stavoch:

- KCCQ-CSS (Kvartil 1) = 25,7 %,
- KCCQ-CSS (Kvartil 2) = 25,5 %,
- KCCQ-CSS (Kvartil 3) = 24 %,
- KCCQ-CSS (Kvartil 4) = 24,8 %.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Nastavenia **akceptujeme**.

5.2.4 Klinická účinnosť

DR modeluje klinickú účinnosť na základe troch kľúčových parametrov: prechodov pacientov medzi stavmi KCCQ-CSS, miery hospitalizácie kvôli srdcovému zlyhávaniu (HHF) a úmrtnosti. Detailný popis spôsobu modelovania uvádzame v nasledujúcich podkapitolách.

Prechodové pravdepodobnosti medzi kvartilmi KCCQ-CSS

DR odhadol prechodové pravdepodobnosti (PP) medzi kvartilmi KCCQ-CSS na základe údajov zo štúdie EMPEROR-Preserved v troch časových obdobiach:

- od začiatku štúdie po týždeň 12 (1. – 3. mesiac),
- od 12. do 32. týždňa (4. – 8. mesiac) a
- od 32. do 52. týždňa (9+ mesiac) zvlášť pre každé liečebné rameno.

Pre dlhodobé predikcie sa použili matice z obdobia od 32. do 52. týždňa (9+ mesiac) do konca časového horizontu. V prípade prerušenia liečby EMPA sa u pacientov aplikovali PP z ramena SoC.

Zdravotné stavy KCCQ-CSS slúžia v modeli ako časovo premenné prediktory; zároveň v ZS DR pacienti v každom stave KCCQ-CSS majú priradené iné riziká mortality, miery hospitalizácii a iné hodnoty utilít.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Neakceptujeme predložené nastavenia DR. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použitie spôsobu, akým DR pristúpil k chýbajúcim údajom o prechodových pravdepodobnostiach KCCQ-CSS zdravotnými stavmi. DR použil imputované údaje, preferujme použitie neimputovaných dát. Z hodnotenia anglického NICE lieku Jardiance v rovnakej indikácii vyplynulo, že DR modeluje prechodové pravdepodobnosti medzi KCCQ-CSS stavmi s využitím imputácie chýbajúcich údajov metódou prenesenia posledného pozorovania (z angl. last observation carried forward, LOCF). DR v žiadosti na Slovensku vo FER ani v predloženom technickom reporte k modelu neuvádzal, ako pristúpil k chýbajúcim údajom pri modelovaní prechodových pravdepodobností. DR v odpovedi na výzvu uviedol, že dáta boli imputované použitím LOCF metódy. DR v odpovedi na výzvu uvádza, že použitie imputovaných údajov považuje za správne z dôvodu, že imputáciou sa zväčší veľkosť vzorky. DR ďalej uvádza, že skóre KCCQ-CSS pozorované v rôznych časových bodoch s imputáciou a bez nej je veľmi podobné medzi ramenami. DR sa domnieva, že predpoklady týkajúce sa chýbajúcich údajov nemajú vplyv na odhad nákladovej efektívnosti.
  Hoci sa priemerné skóre KCCQ-CSS v rôznych časových bodoch s imputáciou a bez nej javí ako podobné, prechodové pravdepodobnosti odvodené týmito metódami považujeme za významne odlišné, najmä od 32. týždňa (9. mesiac) ďalej (Tabuľka 12). Tieto prechodové pravdepodobnosti sa následne používajú v celom modelovanom horizonte až do smrti pacientov.
  Veľkosť vzorky neimputovaných dát je dostatočne robustná s vyváženým rozdelením medzi liečebnými ramenami (Tabuľka 13). Vhodnosť metódy LOCF závisí od predpokladu, že chýbajúce pozorovanie by prinieslo identické skóre KCCQ-CSS ako to, ktoré bolo zaznamenané v predchádzajúcom časovom bode. Vzhľadom na to, že nie je jasné, kedy presne došlo k ukončeniu liečby u pacientov s chýbajúcimi údajmi, a nemáme dôkazy potvrdzujúce tento predpoklad, považujeme použitie imputovaných dát za nastavenie významne zvyšujúce neistotu modelovania. Preto za vhodnejší prístup považujeme použitie pozorovaných údajov bez imputácie. Rovnako k uvedenej problematike pristúpil aj anglický NICE vo svojom hodnotení [24 str. 349]. Použitie neimputovaných dát namiesto imputovaných zvyšuje ICUR o 6,7-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie DR, pri ktorom sa používajú PP od týždňa 32 do konca časového horizontu. Tento predpoklad spôsobuje, že pacienti stále profitujú z liečby EMPA aj po jej ukončení, a to z nasledovných dôvodov:
  - PP používané od 9. mesiaca predpokladajú, že všetci pacienti (liečení aj neliečení EMPA) majú veľmi malú pravdepodobnosť opustenia stavu KCCQ-CSS, v ktorom sa nachádzajú v 8. mesiaci.
  - V 8. mesiaci sa v najpriaznivejšom stave KCCQ-CSS (kvartil 4) nachádza vyššie percento pacientov v ramene EMPA + SoC ako v ramene PLA + SoC.

Benefit spojený s EMPA tak zostáva zachovaný aj pre pacientov, ktorí prerušia liečbu po 8. mesiaci modelu. Predpoklad, že u pacientov v ramene EMPA sú po ukončení liečby EMPA modelované PP podľa ramena SoC, je len čiastočne konzervatívny, keďže do veľkej miery je liečebný účinok EMPA u pacientov v 4. kvartile KCCQ-CSS zachovaný (pri použití imputovaných dát ostáva v najlepšom zdravotnom stave [redacted] % pacientov v ramene EMPA + SoC a [redacted] % pacientov v ramene PLA + SoC; pri použití neimputovaných dát ostáva v najlepšom zdravotnom stave [redacted] % pacientov v ramene EMPA + SoC a [redacted] % pacientov v ramene PLA + SoC).

Vzhľadom na štruktúru modelu tento predpoklad zásadne ovplyvňuje modelované prínosy EMPA v HHF a mortalite, keďže v základnom scenári DR tieto výsledky závisia od rozdelenia pacientov v jednolivých stavoch KCCQ-CSS v porovnaní s ramenom SoC. Odstránenie stavov KCCQ-CSS ako prediktorov v modelovaní mortality, ktoré popisujeme nižšie v podkapitole Modelovanie mortality, čiastočne zmierňuje neistotu vyplývajúcu z tohto aspektu.

Tabuľka 12: Prechodové pravdepodobnosti použité vo FEM: scenár DR – s imputáciou, preferencia NIHO – bez imputácie

			PP s imputáciou – základný scenár DR				**PP bez imputácie – preferencia NIHO**			
		Stav KCCQ-CSS *Z/do*	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**
EMPA + SoC	**Mesiac 1 – 3**	**1**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Mesiac 4 – 8	**1**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Mesiac 9+	**1**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SoC	**Mesiac 1 – 3**	**1**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Mesiac 4 – 8	**1**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Mesiac 9+	**1**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zdroj: FEM predložený DR po výzve

Tabuľka 13: Porovnanie KCCQ-CSS skóre pre imputované a neimputované dáta

Bez imputácie	**EMPA + SoC**		**SoC**	
Návšteva	N	Priemer (SD)	N	Priemer (SD)
Baseline	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Týždeň 12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Týždeň 32	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Týždeň 52	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
S imputáciou	**EMPA + SoC**		**SoC**	
Návšteva	N	Priemer (SD)	N	Priemer (SD)
Baseline	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Týždeň 12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Týždeň 32	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Týždeň 52	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zdroj: Odpoveď na výzvu

Modelovanie mortality

DR modeluje samostatne celkovú mortalitu (OS) a kardiovaskulárnu mortalitu (KV) na základe Kaplan-Meierových dát zo štúdie EMPEROR-Preserved.

- Modelovanie OS:
  - DR využíva závislé parametrické distribúcie (spoločné modelovanie pre rameno intervencie a pre rameno komparátora).
  - DR v spoločnom modelovaní využíva Weibullove rozdelenie.
  - Prediktormi prežitia pre OS sú kvartily KCCQ-CSS.
  - Efekt liečby EMPA nie je v ZS DR považovaný za prediktor OS.
- Modelovanie mortality z KV príčin:
  - Podobne ako v modelovaní OS aj v modelovaní mortality z KV príčin je použité spojené modelovanie s využitím Weibulloveho rozdelenia.
  - Prediktorom prežitia pre mortalitu z KV príčin sú stavy KCCQ-CSS a liečebný efekt EMPA.

Pri modelovaní úmrtnosti je vo FEM riziko úmrtia v každom stave limitované rizikom úmrtia vo všeobecnej populácii na základe úmrtnostných tabuliek SR z roku 2023.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme predpoklady DR použité pri modelovaní mortality. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** zahrnutie liečebného efektu EMPA ako prediktora pre KV mortalitu a tým modelovanie priameho účinku EMPA na KV mortalitu. Na základe dát z klinickej štúdie EMPEROR-Preserved pri mediáne sledovania 26,2 mesiaca bolo pozorovaných 7,3 % KV úmrtí v ramene EMPA a 8,2 % KV úmrtí v ramene PLA. Výsledok nebol štatisticky významný (HR = 0,91; 95% CI: 0,76 až 1,09). Z dôvodu nepreukázaného prínosu EMPA v prežívaní bez KV smrti preferujeme odstránenie tohto vplyvu vo FEM. Uvedená zmena zvyšuje ICUR o 0,6-tisíc €/QALY. Vo finálnom nastavení NIHO táto možnosť nie je samostatne zapnutá, keďže úprava NIHO v bode nižšie už zahŕňa vypnutie priameho vplyvu EMPA na úmrtia z KV príčin.
- **Neakceptujeme** použitie stavov KCCQ-CSS ako prediktorov OS. V ZS DR sú modelované rôzne riziká OS v závislosti od toho, v akom stave KCCQ-CSS sa pacient nachádza. Aj bez priameho modelovania rozdielu medzi EMPA a SoC v OS (bod vyššie) je preto prínos liečby EMPA v OS v modeli zachytený nepriamo: pacienti s EMPA zostávajú dlhšie v lepších stavoch KCCQ-CSS v porovnaní s SoC, čo vedie k ich lepšiemu prežívaniu.
  - Po odstránení priameho vplyvu EMPA na KV mortalitu (bod vyššie) DR na základe vplyvu KCCQ-CSS stavov na mortalitu modeluje prínos v získaných rokoch života [redacted] v ramene EMPA + SoC oproti ramenu SoC. Na základe výsledkov z klinickej štúdie EMPEROR-Preserved nastalo pri mediáne sledovania 26,2 mesiaca 14,1 % úmrtí v ramene EMPA + SoC a 14,3 % úmrtí v ramene PLA + SoC (HR = 1,00; 95% CI: 0,87 až 1,15) (Obrázok 6). Uvedené výsledky nepreukázali rozdiel v prežívaní pacientov medzi ramenami.
  - DR sme prostredníctvom výzvy požiadali o zapracovanie nastavenia do FEM, v ktorom bude nepriamy vplyv na OS mortalitu odstránený, čo považujeme za nami preferované nastavenie.
  - Odstránenie nepriameho prínosu EMPA (cez KCCQ-CSS zdravotné stavy) na OS zvyšuje ICUR o 13,9-tisíc €/QALY.

- **Neakceptujeme** použitie stavov KCCQ-CSS ako prediktorov mortality z KV príčin. V ZS DR sú modelované rôzne riziká úmrtia z KV príčin v závislosti od stavov KCCQ-CSS, podobne ako pri modelovaní OS (druhý bod vyššie).
    - Na základe výsledkov z klinickej štúdie EMPEROR-Preserved nastalo pri mediáne sledovania 26,2 mesiaca 7,3 % úmrtí z KV príčin v ramene EMPA + SoC a 8,2 % úmrtí v ramene PLA + SoC (HR = 0,91; 95% CI: 0,76 až 1,09) (Tabuľka 8). Uvedené výsledky nie sú štatisticky signifikantné, preto považujeme prínos EMPA na KV mortalitu za nepreukázaný.
    - DR po odpovedi na výzvu dodal model, v ktorom odstránil priamy a nepriamy vplyv na úmrtia s KV príčin. V modeli však nie je k dispozícii možnosť zvoliť iba odstránenie nepriameho vplyvu (cez KCCQ-CSS zdravotné stavy) so zachovaním priameho vplyvu. Odstránenie priameho a nepriameho prínosu EMPA (cez KCCQ-CSS zdravotné stavy) na mortalitu z KV príčin zvyšuje ICUR o 1,2-tisíc €/QALY. Vo finálnom nastavení NIHO je zapnutá táto zmena a nie je zapnuté navyše samostatné odstránenie priameho vplyvu EMPA na úmrtie z KV príčin.
- **Akceptujeme** spojené modelovanie mortality s využitím Weibullovho rozdelenia. Štandardne v súlade s metodickou príručkou MZ SR [27] pri dostupnosti individualizovaných dát z klinickej štúdie preferujeme samostatnú parametrizáciu pre intervenciu a komparátory. DR sme z toho dôvodu vyzvali o doplnenie samostatných parametrizácii pre intervenciu a komparátor do FEM. DR v odpovedi na výzvu danú možnosť do modelu nezapracoval, pričom popisuje, že proporcionalita rizík je zachovaná, čo však z grafov kriviek kumulatívneho rizika OS a mortality z KV príčin, ktoré nám boli predložené DR, nie je zrejmé, a tento predpoklad nebol dokázaný ani výsledkami testu Schoenfeldových reziduí (p = [redacted] pre OS a p = [redacted] pre mortalitu z KV príčin). Vzhľadom na odstránenie prínosu EMPA v prežívaní pacientov však predpokladáme nevýznamný vplyv daného nastavenia na výsledky modelovania, a preto dané nastavenie akceptujeme.
- **Akceptujeme** zapracovanie limitácie OS mortalitou všeobecnej populácie. DR využíva úmrtnostné tabuľky z roku 2023 pričom najaktuálnejšie dostupné sú úmrtnostné tabuľky z roku 2024. Vzhľadom však na predpokladaný zanedbateľný vplyv na výsledok sme úmrtnostné tabuľky vo FEM neaktualizovali.

Modelovanie rizika hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhávania (HHF)

DR modeluje riziko HHF na základe dát zo štúdie EMPEROR-Preserved, kde bolo zaznamenaných celkovo 407 príhod HHF v ramene EMPA a 541 príhod HHF v ramene PLA (vrátane rekurentných hospitalizácií), s hodnotou HR = 0,73 (95% CI: 0,61 až 0,88; p<0,001). Mesačné miery HHF DR odhadol pomocou Poissonovho modelu, pričom zahrnul dva prediktory: stavy KCCQ-CSS a podávanú liečbu. V základnom scenári DR sú miery HHF modelované ako konštantné riziká v čase v každom liečebnom ramene.

<u>Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:</u>
Nastavenie **neakceptujeme.** Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** modelovanie miery HHF ako rizika konštantného v čase. Preferujeme nastavenie modelu, v ktorom je čas zohľadnený ako prediktor výskytu HHF. Sám DR popisuje vo FER, že daná možnosť bola do FEM zapracovaná z dôvodu, že z klinického hľadiska sa očakáva, že riziko výskytu HHF sa bude v čase meniť, čo bolo pozorované aj v dátach z klinickej štúdie EMPEROR-Preserved. Modelovanie predpokladu konštantného rizika HHF v čase významne kritizovala aj EAG hodnotiaca skupina, pričom popisuje, že daný spôsob modelovania nadhodnocuje prínos liečby EMPA. Uvedený spôsob modelovania nerozlišuje medzi prvou a nasledujúcimi HHF, pričom z dát klinickej štúdie EMPEROR-Preserved vyplýva, že EMPA významne zabránil výskytu prvej HHF, pričom pri nasledujúcich HHF tento efekt nemusí byť významný (Tabuľka 8 a Obrázok 8). EAG požadovala modelovanie HHF na základe KM dát zvlášť pre prvé a opakované hospitalizácie, ktoré by boli následne extrapolované [24 str. 354]. Tento spôsob však DR do modelu nezapracoval pričom alternatívne využíva modelovanie časovo premenlivého rizika výskytu HHF. Toto nastavenie považujeme za klinicky hodnovernejšie oproti ZS DR, kedy je modelované konštantné riziko v čase. Uvedená zmena zvyšuje ICUR o 2,9-tisíc €/QALY.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR predpokladá, že nedochádza k postupnému vyprchávaniu účinku liečby EMPA a jeho účinok sa vytratí ihneď po ukončení liečby tým, že u pacientov v ramene EMPA sú po ukončení liečby modelované prechody medzi stavmi podľa ramena SoC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Nastavenie **akceptujeme s neistotou.** Kvôli spôsobu modelovania prechodových pravdepodobností medzi stavmi KCCQ-CSS dochádza k čiastočnému zachovaniu účinku EMPA aj po ukončení liečby z dôvodu, že pacienti v dlhodobom modelovaní v ramene SoC majú veľmi malú pravdepodobnosť opustenia najlepšieho stavu KCCQ-CSS. Podrobnú diskusiu uvádzame vyššie v podkapitole Prechodové pravdepodobnosti medzi kvartilmi KCCQ-CSS.

5.2.5 Údaje o kvalite života

DR modeluje kvalitu života na základe stavov KCCQ-CSS. Utility použité v ZS DR boli odvodené z výsledkov dotazníka EQ-5D-5L, ktorý bol sledovaný v rôznych časových bodoch počas štúdie EMPEROR-Preserved. Údaje o kvalite života boli následne prevedené na EQ-5D-3L. V štvrtom kvartile KCCQ-CSS boli namerané vyššie hodnoty utilít ako populačná norma v Spojenom kráľovstve (z angl. United Kingdom, UK) [28, 29]. Model preto umožňuje korekciu utilít na utilitu všeobecnej populácie v UK vypočítanú podľa publikácie Sullivan et al. 2011 [28]. Utility sú upravené na populačné normy tak, aby utilita vo štvrtom kvartile KCCQ-CSS neprevyšovala priemernú kvalitu života v bežnej populácii. Utilita v závažnejších stavoch KCCQ-CSS je dopočítaná pomerom utilít voči štvrtému kvartilu KCCQ-CSS z neadjustovanej analýzy. DR označuje adjustované hodnoty utilít vo FER za základný scenár avšak model v predloženom stave nemá toto nastavenie aktívne. DR následne vo FER uvádza výsledky základného scenára s použitím neadjustovaných hodnôt utilít, preto za ZS DR považujeme nastavenie bez adjustácie.

Model zohľadňuje pokles utility s vekom na základe publikácie Ara a Brazier (2010) [29].

DR ďalej aplikuje zníženie utilít z dôvodu udalosti HHF po dobu jedného roka od udalosti a zníženie utilít z dôvodu AE.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Daný súhrn nastavení pre modelovanie utilít **neakceptujeme.** Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použitie neadjustovaných hodnôt utilít zo štúdie EMPEROR-Preserved. Preferujeme použitie adjustovaných hodnôt podľa publikácie Ara a Brazier (2011). DR modeluje utilitu v najlepšom stave podľa publikácie Sullivan et al. 2011 na základe hodnôt bežnej populácie vo veku 70 až 79 rokov (utilita = 0,723). Keďže pacienti vstupujú do modelu ako 72-roční, navrhujeme použiť utilitu podľa publikácie Ara a Brazier (2011) pre vek 72 rokov (utilita = 0,77). Porovnanie hodnôt utilít zahŕňa Tabuľka 14. Adjustácia navrhovaná DR predstavuje konzervatívnejší scenár.
  Uvedená zmena zvyšuje ICUR o 0,9-tisíc €/QALY. Informačne uvádzame, že použitie adjustácie podľa DR by zvyšovalo ICUR o 1,8-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** modelovanie disutilít spojených s udalosťou HHF po dobu jedného roka po udalosti. DR týmto modelovaním predpokladá, že každá udalosť HHF ovplyvní kvalitu života pacienta počas celého roka v plnej výške, čo považujeme za nadhodnotené. Tento spôsob modelovania kritizovali aj klinickí experti v hodnotení pre NICE, pričom uvádzajú, že priemerná dĺžka pobytu pacientov s HFpEF v nemocnici je 11 dní – ovplyvnenie kvality života počas celého roka považujú za výrazne nadhodnotené. Na základe údajov o hospitalizáciách na srdcové ochorenia[6] nepredpokladáme, že by sa udávaná priemerná dĺžka hospitalizácie v Anglicku výrazne líšila v slovenskej klinickej praxi [30]. ERG v hodnotení NICE navrhlo dva alternatívne scenáre: modelovanie disutilít po dobu 11 týždňov alebo po dobu pol roka [24, str. 372]. Nie je jasné, ako k tejto problematike nakoniec pristúpila komisia NICE. V NIHO nastavení modelujeme trvanie disutilít za HHF po dobu pol roka namiesto pôvodného jedného roka preferovaného DR. Tento predpoklad však považujeme stále za optimistický a spojený s neistotou. Uvedená zmena zvyšuje ICUR o 1,7-tisíc €/QALY.
  Informatívne uvádzame, že ak by sme trvanie disutilít za HHF modelovali po dobu troch mesiacov po udalosti, výsledný ICUR s aplikovanými ostatnými NIHO nastaveniami by bol vo výške 82,1-tisíc €/QALY. Potrebná zľava za liek Jardiance by v tomto prípade a pri ostatných nastaveniach podľa NIHO (časť 5.3.2) predstavovala [redacted] % z požadovanej úhrady DR.
- **Akceptujeme** zber dát prostredníctvom dotazníka EQ-5D. Dotazník EQ-5D-5L je štandardným nástrojom pre zber údajov o kvalite života. Jeho použitie ako aj prevod na EQ-5D-3L preto akceptujeme.

[6] Údaje o zaradení hospitalizačných prípadov do DRG skupín, vybrané skupiny s paušálnym nákladom do 5 000 € v súlade s modelovanými nákladmi na hospitalizáciu podľa DR, časť 5.2.7.

- **Akceptujeme** modelovanie disutilít spojených s výskytom AE. Modelovanie disutilít za AE má minimálny vplyv na výsledky modelovania.
- **Akceptujeme** zohľadnenie poklesu utility s vekom na základe publikácie Ara a Brazier (2011).

Tabuľka 14: Hodnoty utilít použité v modeli

Stav	Utilita (neadjustovaná)	Utilita (adjustovaná – DR)	Utilita (adjustovaná – NIHO)
KCCQ-CSS kvartil 1	0,60	0,52	0,56
KCCQ-CSS kvartil 2	0,70	0,61	0,65
KCCQ-CSS kvartil 3	0,78	0,68	0,72
KCCQ-CSS kvartil 4	0,83	0,72	0,77
Zdroj	[19]	[28] pre kvartil 4; [19] pre pomery medzi stavmi	[29] pre kvartil 4; [19] pomery medzi stavmi

Zdroj: FEM

5.2.6 Klinická bezpečnosť

DR preberá AE aplikované v modeli zo štúdie EMPEROR-Preserved zvlášť pre rameno EMPA a zvlášť pre rameno SoC. Zahrnuté boli predovšetkým AE, pri ktorých predstavoval rozdiel v miere výskytu medzi ramenami > 1 %. Pravdepodobnosti výskytu AE zahrnutých v modeli zobrazuje Tabuľka 15.

Tabuľka 15: Výskyt AE zahrnutých v modeli

	Miera výskytu na 1 000 pacientorokov	
	EMPA + SoC	SoC
Infekcia močových ciest	5,56	4,53
Genitálna mykóza	1,2	0,39
Akútne zlyhanie obličiek	6,87	7,26
Poškodenie pečene	2,08	2,84
Objemová deplécia	6,78	5,38
Hypotenzia	5,88	4,8
Hypoglykemická príhoda*	1,31	1,41
Zlomenina kostí	2,43	2,3
Ketoacidóza	0,90	0,78

** Definovaná ako udalosť s hladinou plazmatickej glukózy ≤ 70 mg/dl, alebo udalosť vyžadujúca zásah druhej osoby*

Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Nastavenie **akceptujeme.** Neidentifikovali sme aspekty, ktoré by mali významný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.

5.2.7 Náklady

Zotrvanie na liečbe (z angl. time on treatment, ToT)

DR modeluje ToT s využitím generalizovaného gama rozdelenia na základe KM dát zo štúdie EMPEROR-Preserved. DR testoval 6 rôznych rozdelení (Obrázok 10), pričom uvádza, že generalizované gama rozdelenie bolo zvolené na základe vizuálneho zhodnotenia, AIC a BIC kritérií a klinickej plauzability. DR modeluje ukončenie liečby iba v ramene s EMPA. Všetci pacienti, ktorí ukončia liečbu EMPA, ostávajú na liečbe SoC. Liečba SoC nepodlieha ukončeniu.

Obrázok 10: Testované rozdelenia a KM dáta zo štúdie EMPEROR-Preserved pre ToT



Zdroj: FEM

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Modelovanie ToT **akceptujeme.** Treba však poznamenať, že DR zvolil rozdelenie, pri ktorom pacienti zotrvávajú na liečbe najkratšie zo všetkých rozdelení, čo predstavuje najoptimistickejší scenár vo vzťahu k ICUR. K uvedenému sa vyjadruje aj ERG pre NICE, ktorý dané rozdelenie nepovažuje za klinicky plauzibilné a hodnotí ho ako podhodnotené [24 str. 360]. Vzhľadom však k tomu, že ToT má nevýznamný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti, zvolenú extrapoláciu pomocou generalizovaného gama rozdelenia akceptujeme.

Náklady na intervenciu a komparátory

DR požaduje úhradu za liek Jardiance vo výške 38,86 € za balenie 28x1x10mg a 124,88 € za balenie 90x1x10 mg. DR žiada úhradu v súlade s platným ZKL (08/25) t. j. bez dodatočnej zľavy. EMPA je uvažovaný ako doplnková terapia k SoC. Ku každému cyklu EMPA sú pripočítané náklady na SoC v rovnakej výške ako v ramene komparátora. Náklady na SoC vychádzajú zo ZKL. DR vo FER uvádza, že pre každú triedu liekov v rámci SoC bola zvolená najnižšia úhrada za štandardnú dávku liečiva (ŠDL). Percentuálne zastúpenie SoC je odvodené z klinickej štúdie EMPEROR-Preserved. Dávkovanie a náklady na EMPA zahŕňa Tabuľka 16 a náklady za SoC Tabuľka 17.

Tabuľka 16: Náklady na EMPA

ATC	Názov lieku	Veľkosť balenia	Dávka	Dávkovanie	ÚZP	Mesačné náklady (cyklus)
A10BK03	Jardiance	28 tbl	10 mg	1x denne p.o.	38,86 €	42,24 €
A10BK03	Jardiance	90 tbl	10 mg	1x denne p.o.	124,88 €	42,24 €

Zdroj: [12]

Tabuľka 17: Náklady na SoC (percentuálne zastúpenie odvodené zo štúdie EMPEROR-Preserved)

Liečivo	Zastúpenie	Úhrada	Najnižšia úhrada	Poznámka
ACEi	40,23%	1,29 €	Podľa U8 najnižšia úhrada UZP2 0,043	Úhrada 0,043*30 tbl.=1,29 €
ARB	38,68%	1,34 €	Podľa U13 najnižšia úhrada UZP2 0,048	Úhrada 0,048*28 tbl.=1,34 €
MRA	37,47%	3,63 €	Najnižší náklad na deň liečby antagonistom mineralokortikoidných receptorov 0,121	Úhrada 0,121*30 tbl.= 3,63 €
BB	86,29%	1,38 €	Najnižší náklad na deň liečby betablokátormi podľa UZP2 0,046	Úhrada 0,046*30 tbl.= 1,38 €
Ivabradín	1,19%	13,80 €	Najnižšia úhrada za ivabradin 5 mg 56 tbl	Úhrada 13,80 € za 56 tbl.
Mesačný náklad na SoC*		**3,75 €**		

ACEi – inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu; ARB – blokátory receptorov angiotenzínu II; MRA – antagonista mineralokortikoidných receptorov; SoC – štandardná liečba
*vážený priemer nákladov a zastúpenia jednotlivých liečiv

Zdroj: [12 upravené na základe FEM]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Nastavenie **akceptujeme.** DR predpokladá zastúpenie jednotlivých liečiv v SoC na základe štúdie EMPEROR-Preserved. Podľa prieskumu dodaného DR je zloženie SoC v reálnej klinickej praxi na Slovensku mierne odlišné (Tabuľka 5). Z dôvodu nízkeho vplyvu na výsledky modelovania akceptujeme zloženie SoC tak, ako ho predpokladá DR.

Náklady na nežiaduce udalosti

DR používa náklady na AE na základe prieskumu dodaného spoločnosťou Pharm-In. Náklady na AE zahrnuté v modeli zobrazuje Tabuľka 18.

Tabuľka 18: Náklady na AE zahrnuté v modeli

Udalosť	Náklad
Strata objemu extracelulárnej tekutiny	23,77 €
Hypotenzia	19,45 €
Hypoglykemický záchvat	654,61 €*
Akútne renálne zlyhanie	1 342,81 €
Genitálna mykotická infekcia	8,20 €
Poškodenie pečene	521,10 €*
Fraktúra kosti	1 302,35 €
Infekcia močového traktu	15,04 €
Ketoacidóza	547,09 €*

* vážený priemer nákladov na závažnú a nezávažnú nežiaducu udalosť

Zdroj: [18 prevzaté z 12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Použité náklady na AE **akceptujeme.** Na základe predloženého prieskumu nebolo možné overiť hodnovernosť výpočtu nákladov za uvedené AE. Vzhľadom na nízky dopad na nákladovú efektívnosť však uvedené náklady akceptujeme.

Náklady na následnú liečbu

Pacienti po ukončení liečby EMPA zostávajú na liečbe SoC. Pacienti v ramene SoC neukončujú liečbu, následná liečba po SoC nie je v ZS DR uvažovaná. Náklady na SoC sú diskutované vyššie v podkapitole Náklady na intervenciu a komparátory.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Predložené nastavenie **akceptujeme.**

Korekcia na polovicu cyklu

Korekcia na polovicu cyklu bola vo FEM aplikovaná pri modelovaní prínosov aj nákladov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Predložené nastavenie **akceptujeme.**

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR sa k zahrnutiu odpadu za nespotrebované balenia nevyjadruje vo farmako-ekonomickom rozbore (FER) a model s týmito nákladmi neuvažuje.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Nastavenie **akceptujeme.** V súlade so štandardným postupom NIHO zvyčajne preferujeme zahrnúť náklady na polovicu nespotrebovaného balenia, avšak daná zmena by mala v tomto prípade zanedbateľný vplyv na výsledok.

Ostatné náklady

DR modeluje náklady na zdravotnú starostlivosť podľa zdravotných stavov KCCQ-CSS. Ďalej modeluje náklady za HHF a kardiovaskulárne úmrtie. DR pri kalkulácii nákladov za jednotlivé zdravotné stavy a uvedené udalosti vychádza z prieskumu dodaného spoločnosťou Pharm-In [18]. Tento prieskum vo svojej metodike uvádza, že pri odhade nákladov vychádzali z konzultácie s odborníkmi v rámci uskutočneného Delphi panelu, z cien ukončených hospitalizácií podľa DRG systému a z údajov od zdravotných poisťovní zasielaných do NCZI. Náklady použité v modeli zobrazuje Tabuľka 19 a Tabuľka 20.

Tabuľka 19: Ročné náklady spojené s manažmentom ochorenia pacientov v závislosti od klasifikácie podľa KCCQ-CSS

Druh zdravotnej starostlivosti	**KCCQ-CSS kvartil I**	**KCCQ-CSS kvartil II**	**KCCQ-CSS kvartil III**	**KCCQ-CSS kvartil IV**
Ambulantná zdravotná starostlivosť (Kardiologická ambulancia)	104,69 €	72,96 €	37,04 €	38,50 €
SVLZ*	163,08 €	99,65 €	67,27 €	57,21 €
Celkové náklady	267,77 €	172,61 €	104,31 €	95,71 €
Prepočet na mesiac	**22,31 €**	**14,38 €**	**8,69 €**	**7,98 €**

*Spoločné vyšetrovacie a liečebné zložky (krvný obraz a diferenciál, biochemické vyšetrenie, sedimentácia erytrocytov – FW, vyšetrenie moču a elektrolytov, meranie krvného tlaku, EKG, echokardiografia, NT-proBNP); KCCQ-CSS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score (kvartil 1 – najhorší stav, kvartil 4 najlepší stav)

Zdroj: [18, prevzaté z 12]

Tabuľka 20: Náklady na hospitalizáciu pacienta v súvislosti so srdcovým zlyhaním a kardiovaskulárne úmrtie pri akútnom zhoršení stavu, vyjadrené na jedného pacienta

Udalosť	**Náklad**
Hospitalizácia	1 227,14 €
Úmrtie z KV príčin	545,16 €

Zdroj: [18, prevzaté z 12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Uvedené náklady použité v modeli **akceptujeme.** Na základe predloženého prieskumu nevieme určiť údaje (napr. o DRG skupinách) použité pri výpočte nákladov za hospitalizácie. Vzhľadom na nízky dopad na nákladovú efektívnosť uvedené náklady akceptujeme.

5.2.8 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu a kvalita FER

Informácie uvedené vo FER boli zrozumiteľné. Niektoré z nastavení nezodpovedali predloženým nastaveniam v modeli – informácie označené ako základný scenár vo FER nezodpovedali prednastaveným nastaveniam v modeli. FER spĺňa požiadavky definované v metodickej príručke, hoci niektoré nastavenia sme v rámci hodnotenia upravili za účelom vyššej klinickej plauzability.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za výsledky základného scenára DR považujeme výsledky vyplývajúce z modelu dodaného po výzve s aktívnymi nastaveniami, ktoré nám DR potvrdil v odpovedi na žiadosť o súčinnosť (Tabuľka 21). Podrobnejšiu diskusiu k základnému scenáru uvádzame na začiatku kapitoly 5.
EMPA je v ZS DR pri požadovanej úhrade 38,86 € nákladovo efektívny. ICUR pri nastavení DR je 16,5-tisíc €/QALY pričom prahová hodnota je 45,3-tisíc €/QALY.

Tabuľka 21: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári podľa DR

Výsledky	**EMPA + SoC**	**SoC**
Roky života (nediskontované)		
KCCQ-CSS kvartil 1	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 2	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 3	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 4	[redacted]	[redacted]
Spolu	[redacted]	[redacted]
QALY		
KCCQ-CSS kvartil 1	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 2	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 3	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 4	[redacted]	[redacted]
Strata QALY v dôsledku HHF	[redacted]	[redacted]
Strata QALY v dôsledku AE	[redacted]	[redacted]
Spolu	[redacted]	[redacted]
Náklady		
Náklady na EMPA	[redacted]	-
Náklady na SoC	[redacted]	[redacted]
Manažment komplikácií Spolu	[redacted]	[redacted]
HHF	[redacted]	[redacted]
úmrtie z KV príčin	[redacted]	[redacted]
nekardiovaskulárne úmrtie	[redacted]	[redacted]
Nežiaduce udalosti Spolu	[redacted]	[redacted]
Infekcia močových ciest	[redacted]	[redacted]
Genitálna mykóza	[redacted]	[redacted]
Akútne zlyhanie obličiek	[redacted]	[redacted]
Poškodenie pečene	[redacted]	[redacted]
Objemová deplécia	[redacted]	[redacted]
Hypotenzia	[redacted]	[redacted]

Hypoglykémia	[redacted]	[redacted]
Zlomenina kosti	[redacted]	[redacted]
Manažment pacienta Spolu	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 1	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 2	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 3	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 4	[redacted]	[redacted]
Spolu (celkové náklady)	[redacted]	[redacted]
EMPA + SoC vs. SoC		
Inkrementálne QALY	-	[redacted]
Inkrementálne náklady	-	[redacted]
ICUR (€/QALY)	-	**16 479**
Prahová hodnota (€/QALY)	-	45 301

Zdroj: NIHO spracovanie podľa FEM

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti základnému scenáru predloženému DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5. V zátvorkách uvádzame vplyv na ICUR v prípade vypnutia konkrétnej zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy vykonané NIHO (vplyv v prípade vypnutia zmeny v NIHO nastavení):

- Odstránenie nepriameho vplyvu EMPA na celkové prežívanie (z angl. overall survival, OS) (-35,6-tisíc €/QALY).
- Modelovanie prechodových pravdepodobností na základe neimputovaných dát KCCQ-CSS zo štúdie EMPEROR-Preserved (-20,6-tisíc €/QALY).
- Modelovanie časovo premenlivého rizika výskytu HHF namiesto konštantného rizika v čase (-19,4-tisíc €/QALY).
- Zmena dĺžky trvania disutility za HHF z jedného roka na pol roka (-12,3-tisíc €/QALY).
- Adjustácia utilít v zdravotných stavoch na základe hodnôt utilít všeobecnej populácii podľa publikácie Ara a Brazier (-3,5-tisíc €/QALY).
- Odstránenie priameho a nepriameho vplyvu EMPA (cez KCCQ-CSS) na kardiovaskulárnu mortalitu (-2,8-tisíc €/QALY).

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledky v NIHO preferovanom nastavení. V uvedenom NIHO nastavení dosahuje EMPA + SoC ICUR voči SoC vo výške 72,9-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 45,3-tisíc €/QALY. EMPA + SoC dosahuje klinický prínos voči SoC [redacted] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [redacted] €.

Aby bol liek Jardiance nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie tbl flm 28x1x10 mg môže byť maximálne vo výške [redacted]€ a za balenie tbl flm 90x1x10 mg maximálne vo výške [redacted]€. To predstavuje zľavu [redacted] % oproti požadovanej úhrade vo výške 38,86 € za 28-tabletové balenie respektíve 124,88 € za 90-tabletové balenie.

Tabuľka 22: Výsledky farmako-ekonomického modelovania v NIHO preferovanom nastavení

Výsledky	EMPA + SoC	SoC
Roky života (nediskontované)		
KCCQ-CSS kvartil 1	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 2	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 3	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 4	[redacted]	[redacted]
Spolu	[redacted]	[redacted]
QALY		
KCCQ-CSS kvartil 1	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 2	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 3	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 4	[redacted]	[redacted]
Strata QALY v dôsledku HHF	[redacted]	[redacted]
Strata QALY v dôsledku AE	[redacted]	[redacted]
Spolu	[redacted]	[redacted]
Náklady		
Náklady Jardiance	[redacted]	[redacted]
Náklady na SoC	[redacted]	[redacted]
Manažment komplikácii Spolu	[redacted]	[redacted]
HHF	[redacted]	[redacted]
úmrtie z KV príčin	[redacted]	[redacted]
nekardiovaskulárne úmrtie	[redacted]	[redacted]
Nežiaduce účinky Spolu	[redacted]	[redacted]
Infekcia močových ciest	[redacted]	[redacted]
Genitálna mykóza	[redacted]	[redacted]
Akútne zlyhanie obličiek	[redacted]	[redacted]
Poškodenie pečene	[redacted]	[redacted]
Objemová deplécia	[redacted]	[redacted]
Hypotenzia	[redacted]	[redacted]
Hypoglykémia	[redacted]	[redacted]
Zlomenina kosti	[redacted]	[redacted]
Manažment pacienta Spolu	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 1	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 2	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 3	[redacted]	[redacted]
KCCQ-CSS kvartil 4	[redacted]	[redacted]
Spolu (celkové náklady)	[redacted]	[redacted]
EMPA + SoC vs. SoC		
Inkrementálne QALY		[redacted]
Inkrementálne náklady		[redacted]
ICUR (€/QALY)		**72 921**
Prahová hodnota (€/QALY)		45 301

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

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

Tabuľka 23: 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	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za miernu. To znamená, že vnímame mierne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Zdroje neistoty uvádzame v bodoch nižšie:

- **Modelovanie, pri ktorom sa používajú prechodové pravdepodobnosti od týždňa 32 (9+ mesiac) do konca časového horizontu.** Uvedené nastavenie má za následok zotrvávanie pacientov v dosiahnutých zdravotných stavoch podľa KCCQ-CSS po 9. mesiaci do konca časového horizontu, ktoré môže nadhodnocovať prínos pre pacientov v kohorte EMPA + SoC.
- **Modelovanie trvania disutility za udalosť HHF v dĺžke 6 mesiacov po udalosti.** Informatívne uvádzame, že ak by sme trvanie disutilít za HHF modelovali po dobu troch mesiacov po udalosti, výsledný ICUR s aplikovanými ostatnými NIHO nastaveniami by bol vo výške 82,1-tisíc €/QALY. Potrebná zľava za liek Jardiance by v tomto prípade a pri ostatných nastaveniach podľa NIHO (časť 5.3.2) predstavovala [redacted] % z požadovanej úhrady DR.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet

V prípade, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., odhadujeme **sumárnu úhradu VZP za EMPA** v tretí rok vo výške [redacted] **€.**

Liek Jardiance je v hodnotenej indikácii v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný. Náklady na liek Jardiance by pri požadovanej úhrade DR a ostatných nastaveniach podľa NIHO v treťom roku predstavovali [redacted] €. Rozdiel nákladov VZP v treťom roku pri nákladovo efektívnej úhrade a pri požadovanej úhrade tak v treťom roku predstavuje [redacted] **€ (čistý dopad voči nákladom za v súčasnosti kategorizovaný liek)**.

Zároveň je pre liek Jardiance v hodnotenej indikácii uzavretá MEA zmluva, [redacted] €. Informatívne uvádzame:

- Rozdiel nákladov VZP v treťom roku pri nákladovo efektívnej úhrade a pri [redacted] z MEA zmluvy by predstavoval [redacted] **€ (čistý dopad pri zohľadnení MEA zmluvy).**
- Rozdiel nákladov VZP v treťom roku pri požadovanej úhrade DR a pri [redacted] z MEA zmluvy by predstavoval [redacted] € (čistý dopad pri zohľadnení MEA zmluvy).

Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou mierou neistoty, ktorá vyplýva najmä zo vstupných údajov a predpokladov použitých pri výpočte cieľovej populácie a aplikovanej penetrácie.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR v odpovedi na výzvu dňa 11.8.2025 dodal nový model dopadu na rozpočet (z angl. budget impact model, BIM). Za základný scenár DR považujeme výsledky a predpoklady vyplývajúce z tohto nového modelu dodaného po výzve.

DR predložil BIM zohľadňujúci časové obdobie od augusta 2025 do roku 2030. Analýza uvádza náklady iba na liek Jardiance – náklady SoC nie sú v BIM zahrnuté, keďže Jardiance sa užíva ako doplnková terapia k SoC a náklady na SoC sú rovnaké v oboch ramenách. Dopad na rozpočet je modelovaný v mesačných cykloch, pričom mesačné náklady na EMPA predstavujú 42,24 € v súlade s FEM.

EMPA je v hodnotenej indikácii kategorizovaný už približne 2 roky. DR pri výpočte počtu liečených pacientov využíva:

1. Údaje o prevalencii pacientov s HF v Českej republike.
2. Dostupné dáta o predaji podľa indikácie v Slovenskej republike od spoločnosti IQVIA.

DR následne predpovedá medzimesačné nárasty predaja Jardiance tak, aby v roku 2030 dosiahla penetrácia SGLT2 inhibítorov (liek Jardiance a liek Forxiga) [redacted] %.

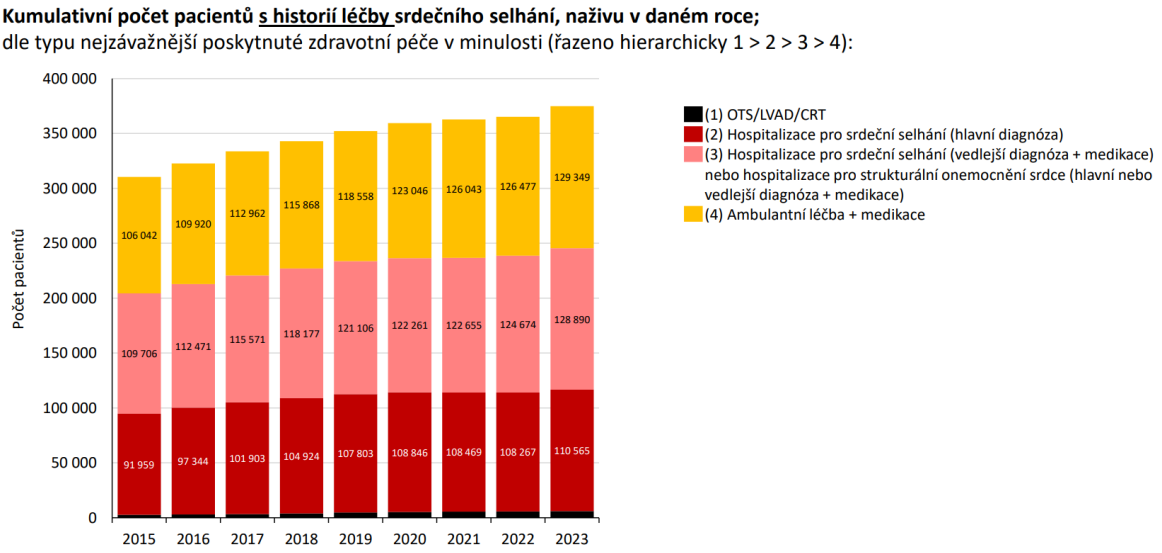
Vzhľadom na to, že dostupné údaje o prevalencii a predaji Jardiance pokrývajú celú indikáciu srdcového zlyhávania, DR vypočítava dopad na rozpočet pre všetkých pacientov s HF (bez ohľadu na LVEF). Na tento celkový dopad

následne aplikuje predpoklad, že 60 % tvoria pacienti spĺňajúci indikačné obmedzenie týkajúce sa tohto hodnotenia – pacienti s LVEF > 40 %. Uvedené predpoklady diskutujeme podrobnejšie v podkapitolách nižšie.

Údaje o prevalencii pacientov s HF

Kvôli absencii presných a aktuálnych údajov o populácii pacientov s HF na Slovensku využíva DR pre odhad prevalencie štúdiu z Českej republiky (ČR) [31]. Túto štúdiu zverejnilo Ministerstvo zdravotníctva ČR a obsahuje údaje o počte pacientov s históriou liečby HF od 2015 do 2023 (Obrázok 11). DR prepočítal tieto údaje na slovenské podmienky podľa počtu obyvateľov. České dáta ukazujú medziročný nárast prevalencie HF na úrovni 2,3 %. DR na základe dát z roku 2023 a tohto nárastu predpovedá prevalenciu pre roky 2024 – 2030. Prepočet na populáciu Slovenska ukazuje, že v roku 2025 by malo byť na Slovensku približne 192 075 pacientov s HF, čo zodpovedá prevalencii 3,5 %. Predikciu prevalencie HF ako ju modeluje DR na roky 2025 – 2030 zobrazuje Tabuľka 24.

Obrázok 11: Počet pacientov s históriou liečby HF na základe údajov z Českej republiky za roky 2015 – 2023



[31]

Tabuľka 24: Odhadovaná populácia pacientov s HF na Slovensku bez ohľadu na EFĽK

Rok	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Celkový počet pacientov s HF (prevalencia)	**192 075**	**196 493**	**201 012**	**205 635**	**210 365**	**215 203**
Pacienti z predch. roku	187 757	192 075	196 493	201 012	205 635	210 365
Noví pacienti	4 318	4 418	4 519	4 623	4 730	4 838

Zdroj: [12]

Modelovanie na základe dostupných dát o predaji a predpokladaná penetrácia

DR predložil mesačné dáta o predaji lieku Jardiance od spoločnosti IQVIA za obdobie od januára 2023 do júna 2025. Podľa týchto údajov bolo k júnu 2025 liečených SGLT2 inhibítormi [redacted] pacientov, z čoho približne [redacted] pacientov užívalo liek Jardiance a [redacted] pacientov liek Forxiga (liek Forxiga je v súčasnosti hradený pre pacientov s HF LVEF ≤ 40 %).

DR na tieto dáta následne aplikuje medzimesačné nárasty spotreby lieku Jardiance. Pre obdobie od júna do decembra 2025 vypočítava tieto nárasty na základe priemerného rastu zaznamenaného medzi januárom a júnom 2025, ktorý predstavuje približne [redacted]. Podľa týchto predpokladov by malo byť ku koncu roka 2025 liečených liekom Jardiance [redacted] pacientov. Pre obdobie 2026 - 2030 DR odhaduje nárasty tak, aby finálna penetrácia SGLT 2 inhibítorov v roku 2030 predstavovala [redacted] z predpokladanej prevalencie pacientov (prevalencia podľa údajov v tabuľke (Tabuľka 24)). DR pritom počíta, že zo SGLT 2 inhibítorov bude pri celkovej diagnóze HF tvoriť [redacted] liek Jardiance a [redacted] liek Forxiga. To predstavuje penetráciu lieku Jardiance v roku 2030 na úrovni [redacted]. Modelované

počty pacientov a predpokladanú penetráciu DR zobrazuje Tabuľka 25. DR vypočítava dopad na rozpočet pre celú populáciu HF, pričom v poslednom kroku modelovania redukuje túto populáciu a výsledný dopad na 60 %, keďže predpokladá, že túto časť tvoria pacienti s LVEF > 40 %. Výsledné počty pacientov a výsledný dopad zobrazuje Tabuľka 26.

Tabuľka 25: Modelované počty pacientov a predpokladaná penetrácia pre celú diagnózu HF (bez ohľadu na LVEF)

	2025	**2026**	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**
Populácia pacientov HF	192 075	196 493	201 012	205 635	210 365	215 203
Penetrácia SGLT2i						
SGLT2i spolu						
○ **Z toho Forxiga ( )**						
○ **Z toho Jardiance ( )**						
Penetrácia Jardiance (= penetrácia SGLT2i * Jardiance podiel)						

Zdroj: BIM dodaný DR po výzve

DR v BIM nepoužíva údaje o novodiagnostikovaných pacientoch (incidencia), ktorí by postupne vstupovali do liečby a následne ju ukončovali podľa ToT krivky. Namiesto toho DR v predloženom BIM odhaduje populáciu pacientov na základe vyššie popísaných predpokladov. Predpokladá sa, že táto populácia je neustále na kontinuálnej terapii EMPA, pričom sú v nej zohľadnené úmrtia aj incidencia (pacient, ktorý liečbu ukončí, je automaticky nahradený incidentným pacientom).

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie. DR predložil odhadované dopady na rozpočet od 01.08.2025. Liek Jardiance je v hodnotenej indikácii v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný. Aktuálne prebieha prehodnotenie lieku Jardiance. Posúdenie prehodnotenia nie je k dátumu predloženému DR realistické, preto pre zjednodušenie v hodnotení pracujeme s časovými obdobiami (plávajúce roky), ktoré zároveň predstavujú kalendárne roky od 01.01.2026. Takto uvádzame výsledky už v základnom scenári DR pre jednoduchšie porovnanie výsledkov modelovania. Suma úhrad za liek Jardiance v scenári DR pri požadovanej úhrade v treťom roku predstavuje €. Pre liek Jardiance je v hodnotenej indikácii uzavretá MEA zmluva, €. Rozdiel nákladov VZP v treťom roku pri požadovanej úhrade DR a pri z MEA zmluvy by predstavoval € (čistý dopad pri zohľadnení MEA zmluvy).

Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky a zároveň na obdobia

Kalendárne roky (obdobia)	**2026**	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**
Celkový počet pacientov s HF (bez ohľadu na LVEF) na Jardiance					
Z toho pacienti s LVEF > 40 %	60 %				
Celkový počet pacientov s HF s LVEF > 40 % na Jardiance					
Počet nových pacientov					
Počet pokračujúcich pacientov					
Jardiance (EMPA) - Suma úhrad – čistý dopad					

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe BIM]

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Akceptujeme metodický prístup modelovania počtu pacientov liečených liekom Jardiance. **Akceptujeme s neistotou** modelovanie prevalencie pacientov s HF na Slovensku na základe dát z ČR. **Akceptujeme s neistotou** použitie dát o spotrebe dodané DR. **Neakceptujeme** spôsob modelovania penetrácie. Podrobnú diskusiu uvádzame v podkapitolách nižšie.

Metodický prístup k modelovaniu počtu liečených pacientov

Akceptujeme metodický prístup DR modelovania počtu liečených pacientov. DR nepoužíva údaje o novodiagnostikovaných pacientoch ani modelovanie zotrvania na liečbe podľa ToT krivky. Namiesto toho odhaduje populáciu pacientov na základe reálnych údajov o predaji podľa indikácie (dáta od spoločnosti IQVIA) a predpokladanej prevalencie, pričom uvažuje s kontinuálnou terapiou EMPA zahŕňajúcou úmrtia aj incidenciu (ukončujúci pacient je automaticky nahradený incidentným pacientom).

Hoci podľa metodickej príručky MZ SR a šablóny FER bežne preferujeme rozdelenie na pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) a pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) spolu s modelovaním zotrvania pacientov na liečbe podľa ToT krivky, považujeme prístup modelovaný DR za opodstatnený vzhľadom na to, že EMPA už je v súčasnosti v hodnotenej indikácii kategorizovaný a sú dostupné reálne údaje o jeho spotrebe.

Modelovanie prevalencie na základe českých dát

Akceptujeme s neistotou modelovanie prevalencie pacientov s HF na Slovensku na základe dát z ČR. Presné a aktuálne údaje o prevalencii HF na Slovensku nie sú dostupné a nie je jasné, či situácia v ČR hodnoverne odráža slovenskú realitu.

DR automaticky považuje pacientov všetkých prevalentných pacientov za vhodných na liečbu EMPA. EMPA je kategorizovaný v indikácii HF (bez ohľadu na LVEF) pre pacientov s funkčnou triedou NYHA II až IV. Keďže DR vychádza z českých dát odrážajúcich pacientov s históriou liečby HF, predpokladáme, že títo pacienti reprezentujú pacientov s NYHA II - IV (pacienti v NYHA I sú bezpríznakoví a pravdepodobne neliečení). Na základe uvedeného tento predpoklad akceptujeme.

Modelovanie spotreby na základe údajov od spoločnosti IQVIA

Akceptujeme s neistotou modelovanie spotreby Jardiance na základe údajov od spoločnosti IQVIA. Tieto údaje zahŕňajú celú diagnózu HF, pričom nie je jasné, koľko pacientov z nich skutočne spĺňa kritériá relevantné pre toto hodnotenie (pacienti s LVEF > 40%). DR predpokladá, že títo pacienti tvoria 60 % celkového počtu na základe publikácie Goncalvesovej a Dankovej (2018). Keďže táto publikácia je staršia, zostáva nejasné, či tento predpoklad zodpovedá súčasnej realite na Slovensku.

Modelovanie penetrácie

Neakceptujeme spôsob modelovania penetrácie podľa DR. Preferujeme modelovať penetráciu pre liek Jardiance na úrovni [redacted] od roku 2028 (Tabuľka 25). Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR modeluje penetráciu súhrnne pre oba SGLT2 inhibítory (Jardiance a Forxiga). Podľa modelovania DR by mala byť dosiahnutá finálna penetrácia [redacted] % pre oba lieky v roku 2030, pričom samotný liek Jardiance by mal dosiahnuť penetráciu [redacted] % ([redacted]) (Tabuľka 27).
- **Neakceptujeme,** že DR zohľadňuje v penetrácii liek Forxiga, považujeme to za metodicky nesprávne. DR vo svojej odpovedi na výzvu uvádza predpoklad penetrácie SGLT2 inhibítorov v liečbe HF na úrovni [redacted] v roku 2030. Napriek tomu, že DR kalkuluje počty pacientov pre celú populáciu HF, následne túto populáciu redukuje na 60 % pre odhad pacientov s LVEF > 40 %. Keďže liek Forxiga nie je v tejto indikácii aktuálne kategorizovaný, vo výpočte podielu SGLT2 inhibítorov v tejto indikácii je možné počítať výhradne s liekom Jardiance. Preto preferujeme modelovať finálnu penetráciu na úrovni [redacted] len pre liek Jardiance.
- **Neakceptujeme** dosiahnutie finálnej penetrácie v roku 2030. Preferujeme, aby finálna penetrácia bola dosiahnutá už v roku 2028. K augustu 2025 je EMPA kategorizovaný už 2 roky, preto nevidíme opodstatnenie pre dosiahnutie finálnej penetrácie až 7 rokov po jeho kategorizácii.

Ostatné predpoklady použité v BIM akceptujeme.

Tabuľka 27: Modelované počty pacientov a predpokladaná penetrácia pre diagnózu HF (bez ohľadu na LVEF) podľa NIHO

	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Populácia pacientov HF	192 075	196 493	201 012	205 635	210 365	215 203
Jardiance	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Penetrácia Jardiance	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zdroj: BIM dodaný DR po výzve

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

V prípade, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., odhadujeme **sumárnu úhradu VZP za EMPA** v tretí rok vo výške [redacted] **€.**

Liek Jardiance je v hodnotenej indikácii v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný. Náklady na liek Jardiance by pri požadovanej úhrade DR a ostatných nastaveniach podľa NIHO v treťom roku predstavovali [redacted] €. Rozdiel nákladov VZP v treťom roku pri nákladovo efektívnej úhrade a pri požadovanej úhrade tak v treťom roku predstavuje [redacted] **€ (čistý dopad voči nákladom za v súčasnosti kategorizovaný liek)**.

Zároveň je pre liek Jardiance v hodnotenej indikácii uzavretá MEA zmluva, [redacted] €. Informatívne uvádzame:

- Rozdiel nákladov VZP v treťom roku pri nákladovo efektívnej úhrade a pri [redacted] z MEA zmluvy by predstavoval [redacted] **€ (čistý dopad pri zohľadnení MEA zmluvy).**
- Rozdiel nákladov VZP v treťom roku pri požadovanej úhrade DR a pri [redacted] z MEA zmluvy by predstavoval [redacted] € (čistý dopad pri zohľadnení MEA zmluvy).

Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou mierou neistoty, ktorá vyplýva najmä zo vstupných údajov a predpokladov použitých pri výpočte cieľovej populácie a aplikovanej penetrácie. Podrobné informácie obsahuje Tabuľka 28.

Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na kalendárne roky a zároveň aj na obdobia

Kalendárne roky (obdobia)	**2026**	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**
Celkový počet pacientov s HF (bez ohľadu na LVEF) na Jardiance	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Z toho pacienti s LVEF > 40 %	**60 %**				
Celkový počet pacientov s HF s LVEF > 40 % na Jardiance	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Počet nových pacientov	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Počet pokračujúcich pacientov	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Celkový počet pacientov	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady na EMPA pri hodnotenej úhrade ([redacted] €)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady na EMPA pri nákladovo-efektívnej úhrade ([redacted] €)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Čistý dopad Jardiance pri nákladovo efektívnej úhrade oproti požadovanej úhrade	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady na Jardiance podľa podmienok v MEA zmluve platnej k 10/2025 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Čistý dopad Jardiance pri požadovanej úhrade po prehodnotení, v porovnaní so súčasnou MEA zmluvou	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Čistý dopad Jardiance pri nákladovo-efektívnej úhrade po prehodnotení, v porovnaní so súčasnou MEA zmluvou	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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 indikácií v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukázali prínos EMPA + SoC oproti samotnej SoC v kompozitnom ukazovateli smrť z KV príčin a hospitalizácie z dôvodu HF. Prínos bol preukázaný aj v samotnom znížení hospitalizácií z dôvodu HF. Na základe dát z klinickej štúdie EMPEROR-Preserved liečba EMPA nemala vplyv na mortalitu. EMPA neznížil riziko celkového úmrtia ani riziko úmrtia z kardiovaskulárnych príčin. V klinickej štúdii EMPEROR-Preserved bol pozorovaný podobný bezpečnostný profil medzi ramenom EMPA + SoC a ramenom SoC.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Podľa konzultovaného odborníka implementácia EMPA nepredstavuje žiadne hodnotové problémy. Naopak, odborník uvádza, že stiahnutie EMPA zo systému by vyvolalo značnú frustráciu u lekárov, keďže by – na rozdiel od okolitých krajín – nemohli poskytnúť pacientom účinnú liečbu. Odborník zdôrazňuje, že inhibítory SGLT2 sú prvé a jediné lieky, ktoré priaznivo ovplyvňujú priebeh srdcového zlyhania so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory, a to zmiernením symptómov, zlepšením výkonnosti, redukciou hospitalizácií a zvýšením kvality života.

7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

EMPA je v súčasnosti na Slovensku hradený, čím ukrojuje časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

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

Užívanie EMPA nepredstavuje zvýšenú organizačnú záťaž pre zdravotníckych pracovníkov. Liek sa podáva perorálne a pacient si ho administruje sám. Pacienti sú už v súčasnosti pod pravidelným dohľadom špecialistov.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu predloženého preskripčného obmedzenia aj podľa názoru odborníka by liečbu liekom Jardiance mal iniciovať kardiológ, internista a geriater. Oslovený odborník ďalej zdôrazňuje, že liek by mal byť predpisovaný výlučne pacientom spĺňajúcim diagnostické kritériá HF s EFĽK nad 40 % – pacienti, ktorí majú symptómy, majú vylúčené iné príčiny dýchavice (nekardiálne aj kardiálne, napríklad anémia, chronická obštrukčná choroba pľúc, významné primárne chlopňové chyby ľavého srdca) a zároveň majú potvrdenú prítomnosť diastolickej dysfunkcie ľavej komory echokardiografickým vyšetrením.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Z dôvodu chýbajúceho vstupu pacientov na Slovensku uvádzame vyjadrenie anglickej organizácie Pumping Marvellous Foundation. Zástupca uvedenej pacientskej organizácie uvádza, že napriek tomu, že nebol v klinickej štúdii preukázaný vplyv EMPA na celkovú mortalitu, považuje toto liečivo za významne prínosné. Očakáva totiž, že EMPA zlepšuje kvalitu života pacientov, čo je z pohľadu pacientov rovnako dôležité ako efekt na mortalitu. Zástupca pacientov zdôrazňuje, že pacienti s HFpEF majú nedostatok dostupných liečob, a preto považuje dostupnosť EMPA za obzvlášť potrebnú. Dodáva, že liečba EMPA je celkovo dobre tolerovaná, má obmedzený výskyt nežiaducich účinkov a nespôsobuje zhoršenie kvality života, ak sú pacienti riadne poučení a sledovaní tímom pre srdcové zlyhávanie [24, str. 251].

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Neidentifikovali sme skupiny pacientov, ktorí nemajú prístup k dostupnej liečbe. Podľa osloveného odborníka taktiež neexistujú skupiny pacientov, ktorí by v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemali dobrý prístup k dostupným terapiám.

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

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

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacient má byť pod pravidelným dohľadom špecialistu na liečbu HF a má byť poučený o riziku špecifických nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou EMPA.

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

EMPA je indikovaný na liečbu dospelých so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním. EMPA sa nemá používať u pacientov s diabetom mellitus 1. typu kvôli riziku ketoacidózy. Vylučovanie glukózy močom môže zvýšiť riziko infekcií močových ciest. Pri komplikovaných infekciách močových ciest je vhodné zvážiť dočasné prerušenie liečby EMPA. EMPA môže spôsobiť mierny pokles krvného tlaku, preto je potrebná opatrnosť u pacientov, pre ktorých by takýto pokles mohol predstavovať riziko. EMPA sa nemá užívať počas tehotenstva a dojčenia.

7.4. Právne aspekty

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

Autori
Mgr. Henrieta Bilanin, PhD.
RNDr. Jana Zagrapanová, PhD.
Mgr. Nina Královič, PhD.
Lucia Grajcarová, M.Sc.

Rola autorov: HB je prvou autorkou hodnotenia; JZ je druhou autorkou hodnotenia; NK viedla medicínske aspekty hodnotenia (najmä časť 3 a 4); LG viedla ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora
Klinickí odborníci: MUDr. Milan Luknár, PhD.

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

Bilanin H., Zagrapanová J., Královič N., Grajcarová L.: Liečivo empagliflozín (Jardiance) na liečbu dospelých pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 %. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L167; 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.eunethta.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.
Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunethta.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] 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.

[3] Goncalvesova, E., Danková, M. (2018). What we know about epidemiology of heart failure in Slovakia and globally. Vnitrni lekarstvi. 64. 839-846. 10.36290/vnl.2018.115.

[4] 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

[5] American Heart Association. Classes and Stages of Heart Failure. 2023; Dostupné 27.05.2025 z: https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure

[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] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Jardiance, Dostupné 22.04.2025 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_sk.pdf

[8] EMA, Jardiance, Dostupné 22.04.2025 z: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance#product-info

[9] Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2025 – 31.5.2025, časť B: Indikačné obmedzenia; Dostupné online z: https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202505

[10] SÚKL; Správní řízení – spisová značka SUKLS254394/2023; NPM rozhodnutí Jardiance. Dostupné 22.04.2025 z: https://sukl.gov.cz/modules/procedures/detail.php/?spzn=SUKLS254394/2023

[11] NICE, Empagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction, Recommendations; TA929; Dostupné 29.05.2025 na https://www.nice.org.uk/guidance/ta929/chapter/1-Recommendations

[12] Farmako-ekonomický rozbor lieku Jardiance na účely kategorizácie liekov; ID konania: 26409; Boehringer Ingelheim International GmbH; 25.2.2025

[13] Singh B, Cusick AS, Goyal A, et al. ACE Inhibitors. [Updated 2025 May 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430896/

[14] Patel P, Launico MV. Angiotensin II Receptor Blockers (ARB) [Updated 2025 May 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537027/

[15] ADC, Súhrn charakteristických vlastností lieku Spironolactone Medreg, ADC, Dostupné 22.04.2025 z: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/spironolactone-medreg-25-mg-226816.html#kap_5_0

[16] ADC, Súhrn charakteristických vlastností lieku Betaloc ZOK, Dostupné 22.04.2025 z: https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/betaloc-zok-25-mg-381264.html

[17] ADC, Súhrn charakteristických vlastností lieku Ivabradine Anpharm, Dostupné 22.04.2025 z: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/ivabradine-anpharm-5-mg-filmom-obalene-tablety-315165.html#kap_5_0

[18] Ondrušová, M., Bónová, M.: Manažment liečby a nákladovosť u dospelých pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním a zachovanou EF ĽK>40% na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022. Poskytnuté MZ SR formou Iných podaní.

[19] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. The New England journal of medicine. 2021; 385(16):1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038

[20] Anker SD et al. Evaluation of the effects of sodium–glucoseco-transporter 2 inhibition with empagliflozinon morbidity and mortality in patients withchronic heart failure and a preserved ejectionfraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. 2019 Oct;21(10):1279-1287. doi: 10.1002/ejhf.1596. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31523904.

[21] Clinical Trial Protocol; EMPEROR-Preserved; Boehringer Ingelheim. Online dostupné 29.5.2025 z: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/51/NCT03057951/Prot_000.pdf

[22] Supplementary Appendix: Supplement to: Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med 2021;385:1451-61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038. Dostupné online 29.5.2024 na: Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction | New England Journal of Medicine

[23] Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;76(20):2379-2390. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.542 Dostupné 29.5.2025 z Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review - ScienceDirect

[24] NICE, Empagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction, Committee paper; TA929; Dostupné 29.05.2025 na: TA929 Empagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction: final draft guidance committee papers 01/11/2023

[25] Úradný vestník Európskej únie, L 158, zväzok 57, 27. mája 2014. Slovenské vydanie. ISSN 1977-0790.

[27] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné 03/2025 na Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky.

[28] Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. Med Decis Making. 2011;31(6):800-804.

[29] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2010;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.

[30] MZSR, Databáza jednotkových nákladov 2024, Dostupné online 10.9.2025 z: https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov

[31] Národní kardiovaskulární plán české republiky na období 2025–2035, Prípadová studie. Dostupné online 1.9.2025 z: https://mzd.gov.cz/wp-content/uploads/2025/01/Priloha-6_NKV_plan_pripadova_studie_srdecni-selhani.pdf

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiadny vstup od odborníka, ktorý by podľa vyhlásenia nemal konflikt záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Liečivo **empagliflozín (liek Jardiance)** na liečbu dospelých pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 %.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O Vás	
Vaše meno	MUDr. Milan Luknár, PhD
Názov organizácie	Slovenská kardiologická spoločnosť
Pracovná pozícia	prezident
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☒ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. **Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?**	1. Úmrtnosť, symptomatická úľava, zvýšenie fyzickej výkonnosti, potreba hospitalizácie, kvalita života.

2. **Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?** 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	2. Subjektívne: zlepšenie funkčnej triedy NYHA aspoň o jeden stupeň (nemôže byť však jediným kritériom, pretože ďalšie uvedené ukazovatele nemožno individuálneho pacienta hodnotiť). Zmiernenie ťažkostí, zvýšenie kvality života – nie je možné kvantifikovať. 2. Zabránenie hospitalizácií – nie je možné zhodnotiť u individuálneho pacienta, hodnotiteľné len v rámci súboru pacientov a pri porovnaní so skupinou pacientov neužívajúci liek. 3. Predpokladám významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou.
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu hodnotených liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. 100 000 pacientov 2. Všetci pacienti podľa diagnostických kritérií srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory sú vhodní na liečbu.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Za off-label indikácie by bolo možné považovať srdcové zlyhávanie, pri ktorom je ejekčná frakcia zachovaná a zároveň je prítomná iná príčina srdcového zlyhávania – napr. potvrdené infiltratívne postihnutie a tezaurizmózy (napr. amyloidóza, hemochromatóza, Fabryho choroba), hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia, perikardiálna konstrikcia, závažná stenotická obštrukčná alebo primárna regurgitačná chyba mitrálnej alebo aortálnej chlopne.
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Klinický obraz – subj. ťažkosti (najmä dýchavica, opuchanie dolných končatín), vyššie hodnoty NT-proBNP, echokardiografický obraz „nešpecifickej“ diastolickej dysfunkcie ĽK a vylúčenie špecifických príčin SZ pri zachovanej EFĽK. Na diagnostiku je potrebné vyšetrenie kardiológom, resp. echokardiografia. 2. Komparátory na rovnakej úrovni nie sú k dispozícii (porovnateľný liek dapagliflozín nemá schválenú rovnakú indikáciu a úhradu). Základnú liečbu tvoria diuretiká a liečba pridružených ochorení. 3. Špecifické slovenské národné štandardné postupy nie sú k dispozícii. Slovenská kardiologická spoločnosť, ktorá je rešpektovanou celoslovenskou organizáciou zastupujúcou odborné záujmy kardiológov, sa oficiálne a formálne stotožňuje s Odporúčaniami Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre srdcové zlyhávanie (ostatná verzia 2021 a aktualizácia 2023) a dokumentmi konsenzov odborníkov ESC. 4. Podľa uvedených Odporúčaní neexistuje ďalšia línia farmakoterapie v uvedenej indikácii.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte	V uvedenej indikácii liek v súčasnosti predpisuje kardiológ, internista, geriater, liečba sa môže začať počas hospitalizácie alebo v ambulancii.

(napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Nie
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Implementácia sa podľa môjho názoru nespája so žiadnymi hodnotovými problémami. Naopak, stiahnutie zo systému sa spája s pocitom frustrácie, že pacientovi, u ktorého nie sú dostupné iné farmakoterapeutické prostriedky, by sme na rozdiel od okolitých krajím nemohli poskytnúť liek s významným priaznivým účinkom dokumentovaným veľkou randomizovanou štúdiou. Inhibítory SGLT2 sú prvé a jediné lieky, ktoré majú vplyv na priebeh SZ so zachovanou EFĽK v zmysle zmiernenia symptómov a kvality života, zlepšenia výkonnosti, redukcie hospitalizácií a zlepšenia kvality života.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Liek by mal byť predpisovaný pacientom, ktorý spĺňajú diagnostické kritériá SZ so zachovanou EFĽK: symptómy, vylúčené iné príčiny dýchavice (nekardiálne a kardiálne, napr. anémia, CHOCHP, významné primárne chlopňové chyby ľavého srdca) a zároveň prítomnosť diastolickej dysfunkcie ĽK podľa echokardiografického vyšetrenia (podľa hodnotenia vyšetrujúceho lekára, čo uvedie v závere nálezu vyšetrenia). Liek by mal iniciovať kardiológ, internista a geriater. Všeobecný lekár by mohol predpisovať liek rámci udržiavacej liečby po iniciácii uvedeným špecialistom.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Základným princípom racionálnej liečby je dodržiavať diagnostické kritériá.
Hlavná správa	
Empagliflozín je moderný liek, ktorý v randomizovanej štúdii s 5988 pacientmi spĺňajúcimi kritériá srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou a v ďalších pozorovaniach dokumentoval zmiernenie symptómov srdcového zlyhávania, zvýšenie funkčnej kapacity, kvality života a zníženie potreby hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, a to bez ohľadu na prítomnosť diabetu. Podmienkou adekvátnej liečby je správna diagnostika SZzEF a dostatočné vylúčenie iných príčin dýchavice. Považujem ho za nevyhnutnú súčasť liečby správne identifikovaného srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory. Nedostupnosť tohto lieku by znamenala, že pacientov so SZzEF nemôžeme liečiť lege artis.	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

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

Výzva na opravu č.1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 16.07.2025	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 11.08.2025	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Pridať do FEM možnosť samostatných parametrizácií pre intervenciu a komparátor v modelovaní OS, zvoliť novú parametrizáciu pre základný scenár a informácie aktualizovať vo farmakoekonomickom rozbore (FER).	DR požadované nastavenie do FEM nezapracoval. DR zastáva názor, že proporcionalita rizík je zachovaná a z toho dôvodu možnosť samostatných parametrizácií do FEM nezapracoval. V odpovedi na výzvu predložil grafy zobrazujúce logaritmické kumulatívne krivky rizika OS a KV mortality a výsledky testu Schoenfeldových reziduí.	**Odpoveď neakceptujeme.** Z grafov, ktoré nám boli predložené DR nie je zrejmé, že proporcionalita rizík je zachovaná a tento predpoklad nebol dokázaný ani výsledkami testu Schoenfeldových reziduí. V hodnotení nastavenie akceptujeme vzhľadom na dopad na výsledok (časť 5.2.4).
Doplniť do FEM KM dáta pre OS ako aj pre mortalitu z KV príčin. Doplniť hodnoty AIC/BIC pre všetky parametrizácie.	DR dodal požadované dáta.	**Odpoveď akceptujeme.**
Doplniť do FEM KM dáta a AIC/BIC hodnoty pre všetky parametrizácie pre modelovanie času do ukončenia liečby (z angl. time to treatment discontinuation, TTD).	DR dodal požadované dáta.	**Odpoveď akceptujeme.**
Objasniť, ako bolo pri modelovaní prechodových pravdepodobností medzi KCCQ-CSS zdravotnými stavmi pristúpené k chýbajúcim údajom. V prípade, že boli dáta imputované použitím metódy prenesenia posledného pozorovania (z angl. last observation carried forward, LOCF) doplniť do FEM nastavenie, v ktorom budú prechodové pravdepodobnosti modelované len s použitím pozorovaných dát dostupných v danom časovom bode bez imputácie.	DR objasnil, ako bolo pristúpené k chýbajúcim údajom a dodal nový FEM, ktorý zahŕňa možnosť modelovať prechodové pravdepodobnosti na základe dát bez imputácie.	**Odpoveď akceptujeme.**
Doplniť do FEM nastavenie, v ktorom nebude pri liečbe liekom Jardiance modelovaný nepriamy prínos v OS z dôvodu zotrvania pacientov v lepších zdravotných stavoch KCCQ-CSS.	DR dodal nový FEM, ktorý zahŕňa požadované nastavenie.	**Odpoveď akceptujeme.**
Upraviť model dopadu na rozpočet (z angl. budget impact model, BIM) a predpoklady použité pri jeho modelovaní tak, aby model nezahŕňal liek Forxiga.	DR dodal aktualizovaný BIM, v ktorom nepočíta s rozšírením IO lieku Forxiga o hodnotenú indikáciu.	**Odpoveď akceptujeme.**
Upraviť BIM tak, aby vychádzal z finálnej predpokladanej penetrácie	DR uviedol, že pre modelovanie nárastu liečených pacientov naďalej	**Odpoveď akceptujeme.**

lieku Jardiance a aby predpoklady použité pri modelovaní medzimesačného nárastu spotreby lieku Jardiance boli klinicky hodnoverné a jasne odôvodnené.	preferuje spôsob modelovania aplikovaním medzimesačného nárastu spotreby. DR upravil medzimesačné nárasty a odôvodnil spôsob ich modelovania.	
Doplniť do BIM krivku zotrvania pacientov na liečbe (z angl. time on treatment, TOT), vychádzajúcu z FEM.	DR TOT do BIM nezapracoval, nakoľko to považuje za nevhodný metodický prístup k predloženému odhadu počtu pacientov.	**Odpoveď akceptujeme.**
Opraviť údaje k odvodeniu počtu pacientov v analýze dopadu na rozpočet podľa odporúčaní metodickej príručky MZ SR a aktuálne platnej šablóny FER a zmeny zapracovať do aktualizovaného FER a BIM.	DR údaje k odvodeniu počtu pacientov neupravil nakoľko pri modelovaní počtu pacientov uprednostňuje iný prístup a uplatňuje predpoklad, že pacienti, ktorí z akéhokoľvek dôvodu ukončia liečbu, sú okamžite nahradení novodiagnostikovanými pacientmi.	**Odpoveď akceptujeme.** Požadované doplnenie bolo zo strany NIHO adresované formou odporúčania.

Žiadosť o súčinnosť č.1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 20.08.2025	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 21.08.2025	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Objasniť, ktoré nastavenia DR považuje za základný scenár, a zároveň predložiť aktualizované výsledky analýzy nákladovej efektívnosti v súlade s FEM, ktorý nám bol poskytnutý v odpovedi na výzvu.	DR uviedol, ktoré nastavenia považuje za ZS. Aktualizované výsledky vychádzajúce z FEM, ktorý nám bol dodaný po výzve, DR nedodal, nakoľko DR uviedol, že za ZS považuje výsledky vychádzajúce z pôvodného modelu dodaného pred výzvou.	**Odpoveď čiastočne akceptujeme.** NIHO za ZS DR považuje výsledky z modelu dodaného po výzve s aplikovanými DR preferovanými nastaveniami, nakoľko pôvodný model DR neobsahuje nastavenia, ktoré považujeme za preferované. Bližšie sa k uvedenému vyjadrujeme na začiatku kapitoly 5.