

Liečivo finerenón (Kerendia) na liečbu pacientov s chronickou chorobou obličiek spojenej s diabetes mellitus 2. typu

Hodnotenie zdravotníckej technológie

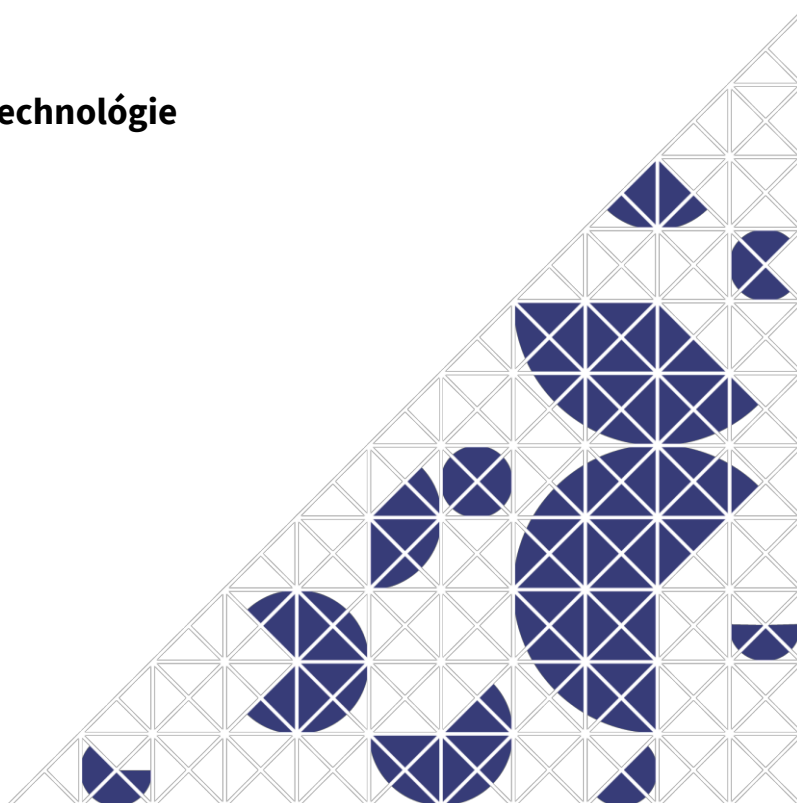
Číslo žiadosti:
25307 a 25309

ATC skupina:
C03DA05

ŠÚKL kód:
9840D a 9845D

Publikované dňa:
11.10.2022

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
<http://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 9 /2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	8
1. Predmet hodnotenia	9
1.1. Výskumné otázky	9
1.2. Inklúzne kritériá	9
2. Metóda	11
2.1. Výskumné podotázky	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	11
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	12
2.4. Oslovení odborníci a pacientské organizácie	12
3. Úvod	14
3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie	14
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	18
4. Hodnotenie klinického prínosu	22
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	22
4.2. Klinická účinnosť	23
4.3. Bezpečnosť	29
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu (porovnanie s SoC)	31
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	33
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	33
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	34
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	45
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	47
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	49
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet	49
6.2. Základný scenár predložený DR	49
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	50
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	51
7.1. Etická analýza	52
7.2. Organizačné aspekty	52
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	52
7.4. Právne aspekty	53
8. Zdroje	55
9. Apendix	57
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	57
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	61
9.3. Vstupy pacientskych organizácií	64

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria (pacienti vhodní na ASCT).....	9
Tabuľka 2: Zloženie SoC liečby u pacientov s CKD a DM2 na Slovensku.....	19
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	23
Tabuľka 4: Výsledky klinických štúdií FIDELIO a FIGARO a spojená analýza FIDELITY v ukazovateli mortalita	26
Tabuľka 5: Výsledky klinických štúdií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD a analýzy FIDELITY v kompozitnom KV ukazovateli.....	26
Tabuľka 6: Výsledky klinických štúdií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD a analýzy FIDELITY v kompozitnom renálnom ukazovateli	27
Tabuľka 7: Utility štádií CKD podľa EQ-5D	28
Tabuľka 8: Hodnoty EQ-5D distilít použitých v modeli pri výskyte zdravotných udalostí.....	28
Tabuľka 9: Účinnosť liečby finerenónom oproti SoC.....	36
Tabuľka 10: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	41
Tabuľka 11: Aktualizácia maximálnych úhrad ŠDL	42
Tabuľka 12: Výber scenárov a parametrov z predloženej analýzy	44
Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR	45
Tabuľka 14: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO (diskontované hodnoty).....	46
Tabuľka 15: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	47
Tabuľka 16: Odhad veľkosti cieľovej populácie podľa DR	49
Tabuľka 17: Odhadované náklady na finerenón po zaradení do ZKL.....	50
Tabuľka 18: Odhadované náklady na finerenón po zaradení do ZKL na 12-mesačnej báze.....	50

Obrázky

Obrázok 1: Dizajn klinickej štúdie FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD	25
Obrázok 2: Nežiaduce účinky v klinickej štúdii FIDELIO-DKD	30

Použité skratky

ACEi	Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu - Angiotensin-converting enzyme inhibitor
ADA	Americká asociácia diabetu - American Diabetes Association
ANCA	Protilátky proti neutrofilným leukocytom - Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies
ARB	Blokátor receptora angiotenzínu - Angiotensin receptor blocker
AUC	Plocha pod krivkou - Area under curve
CI	Interval spoľahlivosti - Confidence interval
CKD	Chronická choroba obličiek - Chronic kidney disease
C _{max}	Maximálna koncentrácia liečiva - Maximum serum concentration
CMP	Cievna mozgová príhoda
ČR	Česká republika
DIA	Diabetológ
DM2	Diabetes mellitus 2. Typu
DPP-4i	Inhibítory dipeptidyl 4 peptidázy - Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor
DR	Držiteľ registrácie
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate – odhad rýchlosti glomerulovej filtrácie
EMA	Európska lieková agentúra - European Medicines Agency
EQ-5D	Dotazník európskej kvality života - Dotazník European Quality of Life
ESKD	Konečné štádium ochorenia obličiek - End Stage Kidney Disease
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FIN	Finerenón
GER	Geriatr
GLP-1	Receptorový agonista glukagónu podobného peptidu 1 - Glucagon-like peptide 1

Hba	Hemoglobín A
HFrEF	Chronické srdcové zlyhanie so zníženou ejekčnou frakciou - Heart failure with reduced ejection fraction
HR	Pomer rizík - Hazard Ratio
HTA	Hodnotenie zdravotníckej technológie - Health Technology Assessment
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov - Incremental cost-utility ratio
IM	Infarkt myokardu
INT	Internista
ITT	Intention-to-treat
KAR	Kardiológ
KDIGO	Ochorenie obličiek – zlepšovanie globálnych výsledkov - Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Iniciatíva kvality ukazovateľov pri ochoreniach obličiek - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KV	Kardiovaskulárny
LVEF	Dysfunkcia ľavej komory - Left Ventricular Dysfunction
MeSH	Nadpisy medicínskych pojmov - Medical Subject Headings
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. Revízia
MR	Mineralokortikoidný receptor
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NEF	Nefrológ
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva - The National Institute for Health and Care Excellence
NICE-ERG	NICE - skupina na zhodnotenie dôkazov - NICE - evidence review group
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NYHA	Newyorská kardiologická asociácia - New York Heart Association
ORG	Glomerulopatia súvisiaca s obezitou
p	P hodnota - P-value
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite - Quality-adjusted life year -
RAAS	Renin-angiotenzin-aldosteronový systém
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia - Randomized controlled trial
RRT	Renálna substitučná liečba - Renal replacement therapy
SGLT2i	Inhibítora sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 - Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors
SoC	Štandardná liečba - Standard of care
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku - Summary of Product Characteristics
SÚKL	Státni ústav pro kontrolu léčiv
SZ	Srdcové zlyhávanie
KT	Krvný tlak
UACR	Pomer albumínu a kreatinínu v moči - Urine Albumin-Creatinine Ratio
UKRR	Renálny register Spojeného kráľovstva - The UK Renal Registry
UZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Kerendia, pokiaľ nedôjde k zmene indikačného obmedzenia podľa NIHO návrhu nižšie a zároveň držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za balenie, čo zodpovedá ■■■% zľave. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.. Zároveň, z dôvodu veľkej neistoty v modeli odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■%, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur.
- **Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO:**
Hradená liečba sa môže indikovať dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek s odhadom rýchlosti glomerulovej filtrácie (eGFR) $\geq 25 - < 60$ ml/min/1,73 m² ($\geq 0,42 - < 1$ ml/s/1,73 m²) a s pomerom albumínu a kreatinínu v moči (UACR) $\geq 30 - \leq 5000$ mg/g ($\geq 3 - \leq 500$ mg/mmol) spojenej s diabetes mellitus 2. typu, ktorí sú liečení maximálnou tolerovanou dávkou inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB). Zároveň musia byť splnené obidve nižšie uvedené podmienky:
 - Liečba dapagliflozínom nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná.
 - Pacient neužíva spironolaktón ani eplerenón.

Odôvodnenie

- Chronická choroba obličiek (angl. Chronic Kidney Disease, CKD) je nevyliciteľné progredujúce ochorenie, ktoré významne skracuje očakávané prežívanie pacientov. Prejavy choroby u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2) sú zvyčajne asymptomatické, nakoľko diabetes roky býva tiež asymptomatický, čo vedie aj k oneskoreniu diagnózy choroby obličiek. Ochorenie býva asymptomatické a preto často neliečené v skorých štádiách, čo prispieva k progresii ochorenia až do zlyhania obličiek (angl. End Stage Kidney Disease, ESKD). Päťročné prežívanie diabetikov na dialýze je menej ako 50 %. Podľa anglickej patientskej organizácie Kidney Care UK je ESKD psychicky, fyzicky a finančne náročné pre pacientov. Podľa organizácie pacienti musia v konečnom štádiu chodiť na dialýzu trikrát do týždňa, stráviť na nej päť hodín s 10% účinkom toho, čo by dokázala urobiť zdravá oblička. Ochorenie tak negatívne ovplyvňuje ich prácu, financie a spoločenský život. Pacienti kvôli tomu často majú depresiu, ktorá urýchľuje progresiu ochorenia.
- **Pridanie finerenónu k štandardnej liečbe preukázalo voči placebo v klinických štúdiách štatistické zlepšenie kompozitného renálneho a kardiovaskulárneho (KV) ukazovateľa.** V kompozitnom renálnom ukazovateli finerenón dosiahol zlepšenie voči ramenu s placebom na úrovni HR= 0,85 (13,1 % vs. 15,3%). V kompozitnom KV ukazovateli finerenón dosiahol zlepšenie voči ramenu s placebom na úrovni HR= 0,86 (12,7 % vs. 14,4%). Tento výsledok považujeme ako klinicky relevantný výsledok (v ekonomickom modeli finerenón dosiahol mierny prínos; +■■■ roka života štandardizovanej kvality - QALY). Sila výsledku bola v štúdiách poddimenzovaná pre individuálne ukazovatele, ktoré tvorili ukazovateľ kompozitný, nie je preto pre nich možné individuálne spoľahlivo usúdiť veľkosť prínosu finerenónu.
- **DR nepredložil porovnanie s dapagliflozínom (patriaci do skupiny inhibítorov sodíkovo-glukózového kotransportéra 2, SGLT2i), ktorý je relevantným komparátorom v klinickej praxi na Slovensku (časť 3.2.1).** Nie je preto možné zhodnotiť, či by pacienti dosiahli lepší prínos v relevantných ukazovateľoch na liečbe finerenónom ako na liečbe dapagliflozínom. Považujeme za nevyhnutné reflektovať absenciu porovnania v indikačnom obmedzení.
Predpokladáme, že finerenón môže mať nižšie prínosy ako SGLT2 (časť 4.2.4). Dáta z predložených štúdií sú nedostatočné aj pre zhodnotenie potenciálneho efektu add-on terapie finerenónu ku liečbe dapagliflozínom, keďže iba 4,6% pacientov zo štúdie FIDELIO-DKD zároveň užívalo aj SGLT2i. Výsledky za túto malú vzorku pacientov nenaznačujú ani numerické zlepšenie v kompozitných ukazovateľoch.

Navrhujeme tiež do indikačného obmedzenia pridať súbežnú liečbu maximálnymi tolerovanými dávkami ACEI alebo ARB. DR podal žiadosť, kde nie je podmienkou úhrady súbežná liečba finerenónu s maximálnymi tolerovanými dávkami ACEI alebo ARB. V predložených štúdiách boli klinické prínosy finerenónu preukázané len po pridaní k liečbe maximálnymi tolerovanými dávkami ACEI alebo ARB. V dôsledku toho je efekt liečby finerenónu nejasný pre pacientov, ktorí by neužívali liečbu ACEI alebo ARB.

Do indikačného obmedzenia navrhujeme pridať aj zamedzenie súbežného užívania finerenónu s spironolaktómom a eplerenónom. Ako diskutujeme v časti 3.2.1, blokátory aldosténu, ktorými sú spironolaktón a eplerenón, sú nevhodné v kombinácii s ACEI alebo ARB, s ktorými bol finerenón kombinovaný v klinických štúdiách.

- **Finerenón pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti pri porovnaní s SoC.** Držiteľ registrácie predložil ekonomický model, v ktorom finerenón dosiahol voči štandardnej liečbe (SoC) pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (ICUR) na úrovni 23,1-tisíc eur / QALY. V predloženom modeli NIHO identifikovalo viacero závažných nedostatkov. Tieto nedostatky boli upravené za účelom dosiahnutia klinicky hodnovernejšieho prístupu (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia). Na základe NIHO hodnotenia dosahuje finerenón výsledný ICUR voči SoC vo výške **35,1-tisíc eur /QALY**, pričom prahová hodnota je 33,7-tisíc eur.

Aby Kerendia bola nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 70,11 eur.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu projektovania účinnosti liečiva na základe použitia štatisticky nesignifikantných výsledkov individuálnych ukazovateľov. Vzhľadom na túto neistotu, považujeme splnenie podmienok nákladovej efektívnosti aj pri úhrade ■■■■ eur za podstatne neisté. Odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■% čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■■ eur.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	29.04.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	05.05.2022 (deň doplnenia dokumentov na portál kategorizácie)
Zverejnenie projektového protokolu	27.07.2022
Prerušenie konania	22.08.2022 – 20.09.2022
Vydanie odporúčania	11.10.2022
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Je liečivo finerenón (liek KERENDIA) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii DM2 a 3. a 4. štádiu CKD a albuminúriou účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo finerenón (liek KERENDIA) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva finerenón (liek KERENDIA)?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie .

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria (pacienti vhodní na ASCT)

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s diabetes mellitus 2. typu s chronickou chorobou obličiek <p>Populácia podľa Európskej liekovej agentúry (EMA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s chronickou chorobou obličiek (Chronic Kidney Disease, CKD) (3. a 4. štádium s albuminúriou) spojeney s diabetes mellitus 2. typu (DM2) u dospelých pacientov. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s DM2 s CKD s albuminúriou. Pre úhradu musí byť dodržané: <ul style="list-style-type: none"> ○ eGFR $\geq 25 - < 60$ ml/min/1,73 m² ($\geq 0,42 - < 1$ ml/s/1,73 m²) ○ UACR $\geq 30 - \leq 5000$ mg/g ($\geq 3 - \leq 500$ mg/mmol) ○ Preskripčné obmedzenie : Diabetológ, Internista, Kardiológ, Nefrológ, Geriater
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Finerenón je nesteroidný, selektívny antagonist mineralokortikoidného receptora (MR), čo je typ liečby, ktorá zmiernuje zápal spôsobený nefiltráciou radikálov a fibrózu sprostredkovanú nadmernou aktiváciou MR a chráni tak tkanivá obličiek a srdca. • Finerenón sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 10 mg alebo 20 mg 2x denne počas celého trvania liečby. • Kombináciu liečiv finerenón a dapagliflozín (inhibitor sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i)) považujeme tiež za potenciálne relevantnú intervenciu pre hodnotenie. <p>MeSH¹: finerenone, dapagliflozin</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SoC (z angl. standard of Care – štandardná liečba) reprezentovaná skupinami liekov (chemická kastrácia) s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEi), blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB), betablokátory, diuretikami, blokátormi vápnikového kanála, statínmi, antiagreganciami, a antihyperglykemickou liečbou pozostávajúcou z inzulínu, metformínu, sulfonylurey, inhibítorov dipeptidyl 4 peptidázy (DPP-4i), analógov glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1). • Dapagliflozín (SGLT2i)
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	

¹ Medical Subject Headings – Nadpisy medicínskych pojmov

Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • KV mortalita (kardiovaskulárna mortalita) • Renálna mortalita <p>Morbidita</p> <p>Kardiovaskulárne ukazovatele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nefatálny IM – nefatálny infarkt myokardu, • Nefatálna CMP – nefatálna cievna mozgová príhoda, • Hospitalizácia pre SZ– hospitalizácia pre srdcové zlyhanie <p>Renálne ukazovatele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zlyhanie obličiek • Konečné štádium ochorenia obličiek (angl. End Stage Kidney Disease, ESKD) • Trvalý pokles eGFR na menej ako 15 ml/min/1.73m² • Trvalý pokles eGFR \geq 40% v porovnaní s výhodiskovou hodnotu <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kvalita života meraná cez EQ-5D²
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events) • Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2. <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

² EQ-5D je štandardizované meradlo kvality života súvisiacej so zdravím vyvinuté skupinou EuroQol. EQ-5D hodnotí zdravotný stav z hľadiska piatich dimenzií zdravia.

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 Slovenskej nefrologickej a diabetickej spoločnosti, KDIGO³ a odporúčania UpToDate.
- Súhrne charakteristiky liekov (angl. Summary of Product Characteristics, SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a pacientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA⁴ inštitúcií (NICE⁵ a SÚKL ČR⁶).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; 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 a SÚKL ČR).
- Vstupu od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

³ Kidney Disease Improving Global Outcomes – Ochorenie obličiek – zlepšovanie globálnych výsledkov

⁴ Health Technology Assessment – Hodnotenie zdravotníckych technológií

⁵ National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v zdravotníctve

⁶ Státní ústav pro kontrolu léčiv Česká republika

- 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 hodnotených 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

V dňoch 28 až 29.7.2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané predbežné hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 1.8.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Boli nájdené dve relevantné klinické štúdie.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z medicínskych databáz a registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (VD) a kontrolované druhým (DK).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie FIDELIO-DKD bolo prebrané z hodnotenia NICE.

2.4. Oslovení odborníci a patientské organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 27.7.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (27.7.2022) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej diabetologickej spoločnosti, Slovenskej nefrologickej spoločnosti a Slovenskej internistickej spoločnosti. Pre získanie ďalšieho odborného vstupu sme oslovili troch hlavných odborníkov MZ pre diabetológiu, nefrológiu a vnútorné lekárstvo. Do hodnotenia sa zapojili 2 odborníci.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 20.7.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Zväz diabetikov Slovenska a Spoločnosť dialyzovaných a transplantovaných pacientov). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna oslovená patientska organizácia. Pre priblíženie pohľadu pacientov s DM2 a CKD boli preto do hodnotenia prebrané odpovede anglických patientskych spoločností z hodnotenia NICE, konkrétne Association of British Clinical Diabetologists and UK Kidney Association Joint Committee, Kidney Care UK a Primary Care Diabetes Society.

Vysvetlenie ku používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie

Zdravotný problém a súčasné použitie technológie (CUR)	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre 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	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetná hodnotená indikácia a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002)

Chronická choroba obličiek (angl. Chronic Kidney Disease, CKD) je celosvetovo jedným z najrozšírenejších chronických ochorení. CKD je charakteristická poškodením obličiek a postupnou stratou ich funkcie, ktorá končí terminálnym zlyhaním obličiek. Postupná strata funkcie obličiek sa prejavuje znížením schopnosti filtrácie krvi v nefrónoch. CKD prechádza do konečného štádia ochorenia obličiek len u malého počtu ľudí. Pacienti častejšie zomierajú na problém súvisiaci s kardiovaskulárnou príhodou [1, 2, 3, 4, 5].

Diabetes je celosvetovo hlavnou príčinou rozvoja CKD [2]. Patofyziologické zmeny vedúce k progresii CKD u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2) sú sprostredkované metabolickými, hemodynamickými, zápalovými a fibrotickými faktormi. Zápalové a fibrotické faktory sú spojené s nadmernou aktiváciou mineralokortikoidných receptorov (MR) nachádzajúcich sa na bunkách obličiek, srdca a iných orgánov [6].

MR patria do podrodiny nukleárných hormonálnych receptorov a sú exprimované v niekoľkých tkanivách ako sú obličky, srdce, imunitné bunky a fibroplasty [6]. MR reguluje tekutiny, elektrolyty a krvný tlak. Pri CKD sú MR nadmerne aktívované, čo vedie k zvýšenej retencii sodíka, hypertenzii a vyvolaniu zápalu fibróz v obličkách, krvných cievach a srdci. Tieto faktory vedú k poškodeniu orgánov a progresii kardiorespirálneho ochorenia.

CKD sa klasifikuje do piatich štádií podľa úrovne eGFR. Ďalším ukazovateľom poškodenia obličiek je pomer albumínu ku kreatínu v moči (UACR) [7].

Cieľová populácia (A0007, A0023)

Cieľovou populáciou v tomto hodnotení sú pacienti s DM2 s CKD starší ako 18 rokov, ktorí sú v 3. a 4. štádiu CKD so zvýšenou albuminúriou. Hodnotenie NIHO sa zameriava v súlade so žiadosťou držiteľa registrácie (DR) na populáciu týchto pacientov s DM2.

Presné údaje o prevalencii a incidencii DM2 + CKD v 3. a 4. štádiu CKD so zvýšenou albuminúriou u slovenskej populácie chýbajú. Na základe dát z Národného centra zdravotníckych informácií bolo v roku 2020 46 562 pacientov, ktorým bol diagnostikovaný DM2 s CKD [8]. Držiteľ registrácie predložil prepočet počtu pacientov podľa dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) a analýzy spoločnosti Pharm-In [9]. Absolútny počet pacientov v cieľovej populácii bol odhadnutý (v súlade s navrhovanými indikačnými obmedzeniami) na 8 371 pacientov [1]. Tento odhad považujeme za akceptovateľný.

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [2]

Počet prípadov CKD spojenej s diabetom priamo narastá s vekom, čiastočne kvôli starnutiu orgánu. Hlavným dôvodom zvýšenia prevalencie diabetického ochorenia obličiek s vekom je typicky dlhodobý priebeh poškodenia obličiek. Zatiaľ čo na 100 000 diabetických pacientov vo veku pod 45 rokov pripadlo 142 prípadov CKD, na diabetických pacientov vo veku 65 až 74 pripadlo 2,5-násobne viac prípadov CKD (368/100 000) [10].

Diabetické ochorenie obličiek sú bežnejšie u žien. Avšak v porovnaní so ženami majú muži signifikantne vyššie riziko progresie z neskorého štádia CKD do zlyhania obličiek [4, 11].

K ďalším rizikovým faktorom patrí obezita. Obezita vedie k forme sekundárnej fokálnej segmentálnej glomerulosklerózy, nazývanej „glomerulopatia súvisiaca s obezitou (ORG)“. V dôsledku toho ORG a diabetické ochorenie obličiek často koexistujú a zdieľajú mnohé klinické a patogénne znaky, ako je glomerulárna hyperfiltrácia, progresívna albuminúria, poškodenie podocytov a FSGS, čo vedie k glomeruloskleróze.

Hyperglykémia aj hypertenzia ovplyvňujú incidenciu a progresiu diabetického ochorenia obličiek zvýšením albuminúrie a vývojom CKD do 3. štádia.

Medzi ďalšie rizikové faktory pre CKD u DM2 pacientov patrí etnická príslušnosť, nízky socioekonomický status, akútne poškodenie obličiek, genetické faktory a fajčenie [4].

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004) [2]

Nakoľko je CKD nevyliciteľne progredujúce ochorenie, jeho skoré zachytenie je kľúčové pre spomalenie progresie ochorenia. Prejavy CKD u pacientov s DM2 sú zvyčajne asymptomatické, preto sa zvyčajne zisťujú prostredníctvom rutinného testovania. DM2 roky býva taktiež asymptomatický, čo vedie k oneskoreniu diagnózy. Ochorenie preto často zostáva nerozpoznané a neliečené až kým dochádza k vážnym komplikáciám.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [1]

U väčšiny ľudí s DM2 sa choroba začína po 40. roku života. Ochorenie je charakterizované progresívnym poškodením funkcie obličiek. V dôsledku zhoršenia funkcie obličiek sa začínajú hromadiť uremické toxíny a u pacientov sa objavujú príznaky ako je únava, anorexia, nevoľnosť, chudnutie, letargia a svrbenie. Progresia ochorenia je charakteristická zvýšeným krvným tlakom, zvýšenou morbiditou a mortalitou v dôsledku kardiovaskulárnych komplikácií a progresiou stavu až do zlyhania obličiek.

Väčšina pacientov sa nachádza v prvých troch štádiách. Štádia 1-3 bývajú asymptomatické a preto často nediagnostikované čo prispieva k progresii ochorenia až do zlyhania obličiek [12]. Pacienti v 4. a 5. štádiách (závažné zníženie GFR a zlyhanie obličiek) potrebujú renálnu substitučnú liečbu (angl. Renal replacement therapy, RRT) – dialýzu alebo transplantáciu obličky. V 4. a 5. štádiu CKD sa u pacientov môže vyskytnúť aj hyperkaliémia, urémia, anémia a narušený metabolizmus vitamínu D.

Päťročné prežívanie diabetikov na dialýze je menej ako 50 % [13].

Podľa anglickej patientskej organizácie Kidney Care UK je ESKD psychicky, fyzicky a finančne náročné pre pacientov. Kidney Care UK uvádza, že pacienti musia v konečnom štádiu chodiť na dialýzu trikrát do týždňa, stráviť na nej päť hodín

s 10% účinkom toho, čo by dokázala urobiť zdravá oblička. Ochorenie tak negatívne ovplyvňuje ich prácu, financie a spoločenský život. Pacienti kvôli tomu často majú depresiu, ktorá urýchľuje progresiu ochorenia [14].

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Na Slovensku neexistujú oficiálne klinické usmernenia pre diagnostiku pacientov s CKD spojenej s DM2. Odborníci A a B uviedli ako relevantný zdroj odporúčané postupy Slovenskej nefrologickej spoločnosti a Slovenskej diabetologickej spoločnosti 2021 k chronickej chorobe obličiek pri diabetes mellitus.

CKD je definovaná poškodením obličiek, ktoré sa vyskytujú dlhšie ako 3 mesiace. Poškodenie obličiek sa prejavuje funkčnými zmenami, ako je zvýšená albuminúria a znížená hladina glomerulovej filtrácie (GFR). DM2 roky býva asymptomatický, čo vedie k oneskoreniu diagnózy DM2 a teda aj CKD. U pacientov s DM2 sa preto v čase diagnózy DM2 odporúča vykonať test na ochorenie obličiek. Testovanie na obličkové komplikácie sa vykonáva pomocou eGFR na báze sérového kreatinínu a testov moču na abnormálne hladiny vylučovania albumínu. Diagnóza je založená na diagnostikovaní zníženej GFR a zvýšenej albuminúrie počas troch alebo viacerých mesiacov [2, 7]. Oba parametre by sa mali kontrolovať najmenej raz do roka od určenia diagnózy DM2. Skrining vykonáva diabetológ [12].

CKD u pacientov s DM2 môže mať diabetický alebo nediabetický pôvod. Na základe diferenciácie pôvodu CKD u pacientov s DM2 sa volí vhodný terapeutický postup. Diabetický pôvod CKD u pacientov s DM2 sa dá predpokladať ak je prítomná makroalbuminúria alebo mikroalbuminúria s diabetickou retinopatiou. Nález mikroalbuminúrie vyžaduje potvrdenie aspoň v 2 z 3 odobratých vzoriek v rozmedzí 3-6 mesiacov [12].

Nález diabetickej retinopatie s prítomným stupňom albuminúrie je ďalším markerom diabetického pôvodu CKD. Pri mikroalbuminúrii absencia retinopatie značí, že pravdepodobne CKD nie je diabetického pôvodu. Pri makroalbuminúrii prítomnosť retinopatie značí, že CKD je pravdepodobne diabetického pôvodu [12].

GFR sa odhaduje z koncentrácie sérového kreatinínu, veku, pohlavia, rasy a povrchu tela. eGFR sa vypočíta podľa vzorca. Znížená GFR je keď eGFR < 60 ml/min/1,73m². Mikroalbuminúria je ak je pomer albumínu ku kreatinínu v moči (UACR) sa pohybuje medzi 30-300 mg/g a makroalbuminúria medzi 300 mg/g a viac [2, 7, 12].

CKD nediabetického pôvodu má nasledovné znaky: chýbanie diabetickej retinopatie (najmä u pacientov s DM2T s mikroalbuminúriou), nízka GF s normo- a mikroalbuminúriou, rýchly pokles GF, rýchly nárast proteinúrie, rezistentná hypertenzia, pokles GF > 30 % behom 1-2 mesiacov po začatí liečby blokátormi RAS alebo zvýšení dávky, príznaky inej systémovej choroby [12].

V odôvodnených prípadoch je indikovaná renálna biopsia [12].

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)

Po stanovení diagnózy CKD sa stanoví komplexná starostlivosť o pacienta zameraná na zníženie rizika progresie ochorenia obličiek a kardiovaskulárneho ochorenia. Liečba je zameraná na diétne a režimové opatrenia, kontrolu glykémie, hypertenzie a dyslipoproteinémie. Diétne opatrenia sú zamerané na redukciu príjmu bielkovín, dostatočný energetický príjem a pravidelnú fyzickú aktivitu.

Klinická prax na Slovensku [12]

Kontrola glykémie cieľi na HbA_{1c} hodnoty <6,5-8% podľa závažnosti CKD, makrovaskulárnych komplikácií, komorbidít, veku a rizika hypoglykémie. Liekom prvej voľby u DM2 s CKD a eGFR ≥ 0,5ml/s je metformín.

Liekmi druhej voľby sú SGLT2i nezávisle od hodnôt HbA_{1c} (eGFR ≥ 0,5 ml/s). Podľa KDIGO 2020 je pre väčšinu diabetikov 2. typu s CKD a GF 0,5 ml/s vhodná už iniciálna kombinácia metformínu a SGLT2i, ktorá vhodne dopĺňa efekt metformínu na zníženie HbA_{1c} o orgánovú protekciu SGLT2i (nezavislu od HbA_{1c}) a má nízke riziko hypoglykémie.

Pri intolerancii alebo kontraindikácii SGLT2i, resp. pri nedostatočnom efekte na cieľové hodnoty HbA_{1c} sa odporúčajú agonisty receptora pre GLP1 (GLP1 RA), ktoré preukázali potenciálny renoprotektívny efekt.

Pri liečba hypertenzie je cieľom zníženie krvného tlaku podľa veku pacienta. Zníženie systolického krvného tlaku (KT) < 120 mm Hg v porovnaní s hodnotami je spojené s poklesom KV-morbidity a mortality u väčšiny pacientov s CKD. Na liečbu sa využívajú ACEI a ARB v maximálnych tolerovaných dávkach. Tieto znižujú albuminúriu a spomaľujú progresiu nefropatie. K liečbe s ACEI a ARB sa u väčšiny pacientov pridávajú diuretiká, ktoré efekt blokátorov RAS posilňuje a bráni hyperkaliémii a retencii sodíka a vody.

Medzinárodné odporúčania [15, 16]

- **KDOQI**⁷ v postupe z roku 2020 odporúča liečbu ACEi ARB, ktorú treba začať u pacientov s diabetom, hypertenziou a albuminúriou. Ďalším cieľom liečby je zníženie glykemických ukazovateľov HbA1c. Odporúča sa zmena životného štýlu a antihyperglykemická liečba metformínom a SGLT2i.
- **ADA**⁸ v postupe z roku 2022 odporúča pacientom s maximálnymi tolerovanými dávkami ACE inhibítorov alebo ARB zváženie pridania finerenónu na zlepšenie KV výsledkov a zníženie rizika progresie CKD, rovnako tak pacientom so zvýšeným rizikom KV príhod alebo CKD progresie, ktorí zároveň nemôžu užívať SGLT2i.

⁷ z ang. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, Iniciatíva kvalitných výsledkov pri ochoreniach obličiek

⁸ z ang. American Diabetes Association, Americká diabetologická asociácia

3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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?
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?
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?

3.2.1. Opis technológie a komparátorov

Predmetná technológia (B0001)

KERENDIA

Finerenón je nesteroidný, selektívny antagonist MR, čo je typ liečby, ktorá zmierňuje zápal spôsobený nefiltráciou radikálov a fibrózu sprostredkovanú nadmernou aktiváciou MR a chráni tak tkanivá obličiek a srdca [1].

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu balení veľkosti 28 tabliet x 10 mg a 28 tabliet x 20 mg. Balenie obsahuje filmom obalené tablety na perorálne použitie.

Odporúčaná a maximálna cieľová liečebná dávka je 20 mg jedenkrát denne. Pri začiatku liečby sa meria sérový draslík a eGFR pre stanovenie počiatkovej dávky liečiva. Udržiavacia dávka sa určuje na základe hladiny draslíka v sére meranej 4 týždne po začatí liečby. Stanovená dávka a monitorovanie má byť vykonávané podľa charakteristík pacienta. Liečba sa nemá začať v prípade eGFR < 25 ml/min/1,73 m² kvôli obmedzeným klinickým údajom účinku liečiva. Ak je hladina draslíka v sére > 5,0 mmol/l, liečba finerenómom sa nemá začať z dôvodu rizika hyperkaliémie.

Vzhľadom na obmedzené klinické údaje sa má liečba finerenómom ukončiť u pacientov, u ktorých došlo k progresii do konečného štádia ochorenia obličiek (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) [17].

Podľa anglických patientskych organizácií pacienti budú potrebovať častejšie testovanie sérového draslíka pri liečbe finerenómom a liečba by sa mala zväziť po maximalizácii liečby ACEi/ARB [14].

Komparátory (B0001) [1]

Za relevantné porovnania považujeme:

- Finerenón + SoC vs. SoC
- Finerenón + SoC vs. Dapagliflozín + SoC
- Finerenón + Dapagliflozín + SoC. vs. Dapagliflozín + SoC

SoC ako jeden z komparátorov akceptujeme. DR uvádza, že komparátory k predmetnej liečbe neexistujú nakoľko sa finerenón používa ako doplnok štandardnej liečby (Standard of Care, SoC). DR preto uviedol SoC ako komparátor. V tabuľke 2 je uvedené predpokladané rozdelenie rôznych terapií štandardnej liečby pacientov s DM2 a CKD na Slovensku podľa kvalitatívneho prieskumu od spoločnosti Pharm-In [9]. Súčasťou zloženia SoC predloženého DR sú aj liečiva, ktoré odborník A považuje za relevantné komparátory: ACEi/ARB a GLP-1RA. Odborník B z daných liečiv spomína ARB.

Tabuľka 2: Zloženie SoC liečby u pacientov s CKD a DM2 na Slovensku

Liečba pacientov s CKD a DM2	Zastúpenie liečby
Antiagregancia	77,42 %
Statíny	69,49 %
Betablokátory	66,81 %
Blokátor vápnikového kanála	60,74 %
ACE inhibítory	51,20 %
Diuretiká	49,52 %
ARB	46,94 %
Antiagregancia	77,42 %
Antihyperglykemická liečba pacientov s CKD a DM2	Zastúpenie liečby
Metformín	58,98 %
Inzulín	53,97 %
Sulfonylurea	21,85 %
DDP-4 inhibítory	21,83 %
SGLT2 inhibítory	18,05 %
GLP-1 agonisty	12,94 %
Akarbóza	0,20 %

Zdroj: [9]

Za relevantný komparátor považujeme aj SGLT2 inhibítora dapagliflozín, ktorému sa zmenilo 08/2022 indikačné obmedzenie a zahŕňa skupinu pacientov, u ktorej sa prekrýva s navrhovanou úhradou finerenónu. Predpokladáme preto, že počet pacientov s DM2 a CKD užívajúcich dapagliflozín bude v klinickej praxi rásť. Zároveň sme prihliadali aj na fakt, že podľa predloženej publikácie už v súčasnosti SGLT2i užíva 18% pacientov s DM2 a CKD. Nestotožňujeme sa preto s názorom DR, že dapagliflozín má byť súčasťou SoC, ale považujeme ho za riadneho komparátora, ktorý vplyva na rovnaké výsledkové ukazovatele ako finerenón. Oslovený odborník A uviedol SGLT2 inhibítory ako relevantný komparátor, odborník B v odpovedi explicitne uviedol dapagliflozín. Aktuálne znenie (k 09/2022) i.o. dapagliflozínu v predmetnej uvádzame nižšie:

- Pre liek Dapagliflozím 10mg je hradená liečba indikovaná dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73 m² a albuminúriou (UACR ≥ 200 a $\leq 5\ 000$ mg/g) podmienenej inou chorobou ako geneticky podmieneným polycystickým ochorením obličiek, systémovým lupusom, ANCA⁹ vaskulitídou alebo DM typu 1, liečených stabilnou dávkou RAAS¹⁰ inhibítora alebo pri kontraindikácii liečby RAAS inhibítormi [18].

DR predpokladá, že finerenón sa môže používať súbežne s gliflozínmi. Za relevantné porovnanie preto považujeme aj kombináciu finerenónu a dapagliflozínu v porovnaní s dapagliflozínom.

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

- Spironolaktón
- Eplerenón

Odborník B identifikoval ako ďalšie komparátory spironolaktón, eplerenón. Odporúčané postupy [12] uvádzajú, že blokátory aldosténu, ktorými sú spironolaktón a eplerenón, sú nevhodné v kombinácií s ACEI alebo ARB, s ktorými bol finerenón kombinovaný v klinických štúdiách. Spironolaktón a eplerenón v štúdiách FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD boli medzi výlučnými kritériami pre zaradenie do štúdie. V SPC Keredie nie je odporúčané užívať finerenón v kombinácií so spironolaktónom alebo eplerenónom kvôli podobným vlastnostiam liečiv. Spironolaktór je indikovaný pacientom na liečbu závažného srdcového zlyhania štádia NYHA (z angl. New York Heart Association, Newyorská kardiologická asociácia) III-IV [19] a eplerenón u pacientov s dysfunkciou ľavej komory (LVEF ≤ 40 %) a klinickým dôkazom zlyhávania srdca po čerstvom infarkte myokardu (IM) a na zníženie rizika KV mortality a morbidít u dospelých pacientov so

⁹ Protilátky proti neutrofilným leukocytom - Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies

¹⁰ Renin-angiotenzin-aldosteronový systém

zlyháváním srdca štádium NYHA II (chronickým) a systolickou dysfunkciou ľavej komory (LVEF \leq 30 %)[20]. S týmto obmedzením počíta aj DR v dopade na rozpočet, v ktorom odčítal skupinu pacientov so srdcovým zlyháváním s EF \leq 40 % a triedy NYHA II-IV, ktorí sú vhodní na liečbu spironolaktómom alebo eplerenómom. Odporúčame preto zmenu indikačného obmedzenia pridaním kontraindikácie pre skupinu pacientov, ktorí užívajú spironolaktón alebo eplerenón.

Odporúčanie NIHO – zmena indikačného obmedzenia: Finerenón je indikovaný dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek s eGF \geq 25 – $<$ 60 ml/min/1,73 m² a s albuminúriou UACR \geq 30 – \leq 5000 mg/g spojenej s diabetes mellitus 2. typu, ktorí neužívajú spironolaktón ani eplerenón.

- Poznámka: na základe chýbajúcich dôkazov o účinnosti v porovnaní s dapagliflozínom, ako aj s ohľadom na inklúzne kritéria klinickej štúdie finerenónu navrhujeme v časti hodnotenia klinického prínosu do indikačného obmedzenia doplniť aj ďalšie body. Finálny NIHO návrh indikačného obmedzenia je uvedený v závere odborného hodnotenia a v zhrnutí časti 4 hodnotenia.

3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [17]

Kerendia 10 mg a 20 mg je dostupná vo forme tabliet, ktoré sa užívajú perorálne raz denne. Pacient môže liečivo užívať sám. Dávka, ktorá sa má užívať, závisí od funkcie obličiek pacienta (eGFR). Tablety sa môžu užívať s pohárom vody a s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa nemajú užívať s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou, keďže zvyšuje plazmatické koncentrácie finerenónu inhibíciou CYP3A4.

U pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celé tablety, sa tablety Kerendie môžu rozdrviť a zmiešať s vodou alebo mäkkými potravinami, ako je jablková šťava, bezprostredne pred perorálnym užitím.

Kerendia nie je odporúčaná pri užívaní spironolaktónu a eplerenónu, ktoré majú podobné vlastnosti ako finerenón.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [21]

Kerendia bola registrovaná v Európskej liekovej agentúre (angl. European Medicines Agency, EMA) v 02/2022 u pacientov s CKD (3. a 4. štádium s albuminúriou) spojenej s DM2.

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [1]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia (v znení DR):

Hradená liečba sa môže indikovať dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek s eGF \geq 25 – $<$ 60 ml/min/1,73 m² (\geq 0,42 – $<$ 1 ml/s/1,73 m²) a s albuminúriou UACR \geq 30 – \leq 5000 mg/g (\geq 3 – \leq 500 mg/mmol) spojenej s diabetes mellitus 2. typu.

Preskripčné obmedzenie je navrhnuté pre lekárov v odbore diabetológia, interná medicína, kardiológia, nefrológia a geriatria.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

Na Slovensku nie je aktuálne hradené liečivo finerenón [22]. V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za 10 mg a 20 mg balenia Kerendia vo výške 2,504 eur. Táto úhrada predpokladá nulový doplatok pacienta [1]. DR v žiadosti neráta so žiadnou zľavou oproti oficiálnej cene v zozname kategorizovaných liekov (ZKL).

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE – konanie v Anglicku aktuálne prebieha s predpokladaným zverejnením v 03/2023. V predbežných dokumentoch NICE neodporúča úhradu finerenónu a od DR požaduje prepracovanie žiadosti, napríklad doplnenie SGLT2i ako relevantný komparátor [14].

- SÚKL – konanie v ČR ešte prebieha, v 10/2022 ŠUKL vydal hodnotiacu správu, v ktorej odporučil úhradu finerenónu v prípade, že SGLT2i nie sú vhodné alebo v add-on terapii k SGLT2i [23].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

DR predpokladá prínos finerenónu na základe výsledkov klinickej štúdie FIDELIO-DKD (NCT02540993) a FIGARO-DKD (NCT02545049), v ktorej bol finerenón porovnaný s placebom. DR očakáva pridaním finerenónu k liečbe SoC redukcii rizika progresie CKD a zároveň redukcii morbidity a mortality z kardiovaskulárnych príčin. Prínos vo všeobecnej kvalite života DR počas užívania finerenónu na základe výsledkov nepredpokladá.

DR predpokladá prínos pridaní finerenónu k štandardu liečby voči štandardu liečby na základe analýzy užitočnosti nákladov pomocou Markovovho modelu.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
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 so 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 frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Pridanie finerenónu k štandardnej liečbe preukázalo voči placebo v klinických štúdiách štatistické zlepšenie kompozitného renálneho a KV ukazovateľa. V kompozitnom renálnom ukazovateli finerenón dosiahol zlepšenie voči ramenu s placebo na úrovni HR= 0,85 (13,1 % vs. 15,3%). V kompozitnom KV ukazovateli finerenón dosiahol zlepšenie voči ramenu s placebo na úrovni HR= 0,86 (12,7 % vs. 14,4%). Tento výsledok považujeme, v súlade s anglickým NICE, ako klinicky relevantný výsledok. Sila výsledku bola v štúdiách poddimenzovaná pre individuálne ukazovatele, ktoré tvorili ukazovateľ kompozitný, nie je preto pre nich možné individuálne spoľahlivo usúdiť veľkosť prínosu finerenónu. Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá, najčastejším nežiadúcim účinkom v ramene finerenónu (FIN) bola hyperkaliémia, ktorá je však manažovateľná.

DR nepredložil porovnanie s dapagliflozínom (SGLT2i), ktorý je relevantným komparátorom v klinickej praxi na Slovensku (časť 3.2.1). Nie je preto možné zhodnotiť, či by pacienti dosiahli lepší prínos v relevantných ukazovateľoch na liečbe finerenónom ako na liečbe dapagliflozínom. Považujeme za nevyhnutné reflektovať absenciu porovnania v indikačnom obmedzení. Predpokladáme, že finerenón môže mať nižšie prínosy ako SGLT2i. Dáta z predložených štúdií sú nedostatočné aj pre zhodnotenie potenciálneho efektu add-on terapie finerenónu ku liečbe dapagliflozínom, keďže iba 4,6% pacientov zo štúdie FIDELIO-DKD zároveň užívalo aj SGLT2i. Výsledky za túto malú vzorku pacientov nenaznačujú ani numerické zlepšenie v kompozitnom ukazovateli.

Navrhujeme tiež do indikačného obmedzenia pridať súbežnú liečbu maximálnymi tolerovanými dávkami ACEI alebo ARB. DR podal žiadosť, kde nie je podmienkou úhrady súbežná liečba finerenónu s maximálnymi tolerovanými dávkami ACEI alebo ARB. V predložených štúdiách boli klinické prínosy finerenónu preukázané len po pridaní k liečbe maximálnymi tolerovanými dávkami ACEI alebo ARB. V dôsledku toho je efekt liečby finerenónu nejasný pre pacientov, ktorí by neužívali liečbu ACEI alebo ARB.

NIHO navrhované znenie indikačného obmedzenia:

Hradená liečba sa môže indikovať dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek s eGF ≥ 25 – < 60 ml/min/1,73 m² ($\geq 0,42$ – < 1 ml/s/1,73 m²) a s albuminúriou UACR ≥ 30 – ≤ 5000 mg/g (≥ 3 – ≤ 500 mg/mmol) sporej s diabetes mellitus 2. typu, ktorí sú liečení maximálnou tolerovanou dávkou ACEI alebo ARB. Zároveň musia byť splnené všetky nižšie uvedené podmienky:

- Liečba dapagliflozínom nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná.
- Pacient neužíva spironolaktón ani eplerenón.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

V rámci klinickej účinnosti boli v súlade s PICO hodnotené ukazovatele úmrtnosti (KV mortalita), morbidity (kompozitný KV ukazovateľ) a kvality života (kvalita života špecifická pre pacientov s CKD pomocou dotazníkov EQ-5D-5L a KDQOL-36 (z angl. Kidney disease quality of life, Kvalita života pri ochorení obličiek).

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie (angl. Randomized controlled trials, RCTs), ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s diagnostikovanou CKD spojenou s DM2, ktorí spĺňali predefinované eGFR a UARC a v kombinácii s finerenónom im bola podávaná súčasne s ARB alebo ACEI. Komparátorom v štúdiu bola kombinácia štandardnej liečba a placebo. Sumár výsledku vyhľadávania je k dispozícii v tabuľke nižšie. Štúdie FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD [24, 25] boli identifikované ako relevantné klinické štúdie pre požadovanú kombináciu finerenónu. Štúdia FIDELITY [26] bola identifikovaná ako relevantná spojená analýza týchto dvoch štúdií. Spojená analýza FIDELITY združila výsledky oboch štúdií. DR v žiadosti o kategorizáciu uvádza výsledky pre obe štúdie; ekonomický model postavil iba na výsledkoch štúdie FIDELIO-DKD.

Štúdie FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD boli dizajnom podobné, kľúčovo sa líšili v ukazovateľoch a v kritériách zaradenia pacientov do štúdie. Primárnym ukazovateľom v štúdiu FIDELIO-DKD bol renálny kompozitný ukazovateľ zatiaľ čo v štúdiu FIGARO-DKD to bol kardiovaskulárny kompozitný ukazovateľ. Primárny ukazovateľ v štúdiu FIGARO-DKD sa zhodoval so sekundárnym ukazovateľom v štúdiu FIDELIO-DKD a naopak. Do štúdie FIGARO-DKD mohli byť zaradení pacienti s eGFR vyšším ako 60ml/min/1,73 m², týchto pacientov predstavovalo vyše 60% randomizovanej populácie. Do štúdie FIDELIO-DKD mohli byť zaradení iba pacienti s veľmi vysokou albuminúriou alebo pacienti s vysokou albuminúriou a zároveň rozvinutou diabetickou retinopatiou. V štúdiu FIGARO-DKD nebola diabetická retinopatia podmienkou pre zaradenie pacienta. Štúdie sa okrem toho líšili v exkluzívnych kritériách, do štúdie FIGARO-DKD mohli byť zaradení aj pacienti s priemerným SBP < 90 mmHg pri vstupnej návšteve alebo pri skrínigovej návšteve; pacienti s mŕtvicou; pacienti s prechodným ischemickým cerebrálnym záchvatom; akútnym koronárnym syndrómom alebo hospitalizáciou pre zhoršenie srdcového zlyhania za posledných 30 dní pred skrínigovou návštevou.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02540993	FIDELIO-DKD	SoC + finerenón	SoC + placebo	5 674	04/2020
NCT02545049	FIGARO-DKD	SoC + finerenón	SoC + placebo	7 352	02/2021

Zdroj: [24, 25]

Popis klinickej štúdie FIDELIO-DKD (hlavná štúdia v predloženom farmako-ekonomickom rozbere)

Základná charakteristika štúdie [1, 24]

- FIDELIO-DKD je randomizovaná dvojito zaslepená klinická štúdia fázy 3 u 5 674 pacientov s diabetes mellitus 2. typu s diagnózou chronickej choroby obličiek spojenej, ktorí buď s vysokou perzistujúcou albuminúriou (UACR ≥ 30 až <300 mg/g) a eGFR ≥ 25 až <60 ml/min/1,73 m² a anamnézou diabetickéj retinopatie, alebo veľmi vysokou perzistujúcou albuminúriou (UACR ≥ 300 – ≤ 5000 mg/g) a eGFR ≥ 25 až <75 ml/min/1,73 m².
- Pacienti boli rozdelení do dvoch ramien. V intervenčnom ramene pacienti (n=2833) dostávali štandardnú liečbu (maximálne dávky ACEI alebo ARB) s finerenónom a v ramene komparátora (n=2841) bola pacientom podávaná štandardná liečba s placebom. Finerenón bol podávaný orálne vo forme tabliet od randomizácie až po prvý výskyt renálneho kompozitného cieľového ukazovateľa alebo cenzúry na konci štúdie s priemerným trvaním štúdie 32 mesiacov. Liečebná dávka liečiva sa menila v závislosti od séra draslíka v krvi a eGFR, ktoré boli kontrolované každé 4 týždne.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [1, 24]

- Do štúdie mohli byť zaradení dospelí pacienti s DM2 nad 18 rokov s CKD, ktorí spĺňali kritériá. Štúdia tak zahŕňala pacientov vo veku 28 – 97 rokov s CKD [27].
- Pacienti museli byť 4 týždne pred úvodnou návštevou liečení ACEI alebo ARB, alebo oboma. Pacienti museli byť liečení maximálnou tolerovanou dávkou (a nie nižšou ako minimálnou dávkou) iba ACEI alebo ARB (nie oboma) bez zmeny dávky a bez zmeny dávky antihypertenzívnej alebo antiglykemickej liečby. Pri vstupnej a skrínigovej návšteve museli mať hladinu sérového draslíka $\leq 4,8$ mmol/l. Pacienti mohli užívať ďalšie liečivá počas trvania štúdie. Dávky ACEI/ARB a iných liekov sa počas štúdie nemali meniť.
- Do štúdie nemohli byť zahrnutí pacienti s významným nediabetickým ochorením obličiek, vrátane klinicky relevantnej stenózy renálnej artérie; pacienti s nekontrolovanou arteriálnou hypertenziou; pacienti s glykovaným hemoglobínom (HbA1c) > 12 %; pacienti s priemerným SBP < 90 mmHg pri vstupnej návšteve alebo pri skrínigovej návšteve; pacienti s klinickou diagnózou chronického srdcového zlyhania so zníženou ejekčnou frakciou (HFrEF) a pretrvávajúcimi symptómami na úvodnej návšteve; pacienti s mŕtvicou; pacienti s prechodným ischemickým cerebrálnym záchvatom; akútnym koronárnym syndrómom alebo hospitalizáciou pre zhoršenie srdcového zlyhania za posledných 30 dní pred skrínigovou návštevou; pacienti s dialýzou akútneho zlyhania obličiek do 12 týždňov od začatia návštevy; pacienti s renálnym aloštepom alebo naplánovaným do 12 mesiacov od úvodnej návštevy.

Hlavné ukazovatele štúdie [24]

- Primárnym ukazovateľom bol renálny kompozitný ukazovateľ zložený z času do výskytu zlyhania obličiek, času do zníženia eGFR ≥ 40 % oproti východiskovej hodnote počas ≥ 4 týždňov a z renálnej mortality
- Sekundárny ukazovateľ štúdie bol kardiovaskulárny kompozitný ukazovateľ zložený z času do výskytu KV úmrtia alebo nefatálnej KV príhody (nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda alebo hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie).

Opis populácie [1, 24]

- Priemerný vek pacientov v čase začatia štúdie bol 65,6 rokov; na začiatku štúdie mali pacienti pokročilé CKD s priemerom eGFR 44 ml/min/1,73 m² a mediánom UACR 852 mg/g; 87,5% pacientov malo veľmi vysokú albuminúriu; 52,5% pacientov malo eGFR 25-45 a 33,5% pacientov malo eGFR 45-60. Takmer polovica pacientov mala potvrdené KV ochorenie (ochorenie koronárných artérií, ischemická cievna mozgová príhoda, ochorenie periférnych artérií). Podiel mužov v štúdiu bol 70,2%.

Čas analýzy dát [24]

- DR predložil v rámci popisu prínosu vo FER výsledky štúdie pri 31,2 mesačnom mediáne sledovania (liečba trvania bola max. 1 rok pre posledného zaradeného pacienta). Novšie dáta sme neidentifikovali.

Popis klinickej štúdie FIGARO-DKD (štúdia v predložennom farmako-ekonomickom rozbere)

Základná charakteristika štúdie [1, 25]

- FIGARO-DKD je randomizovaná dvojito zaslepená klinická štúdia fázy 3 u 7 352 pacientov s diagnózou chronickej choroby obličiek spojenej s diabetes mellitus 2. typu, ktorí boli vhodní na liečbu finerenónom.
- Pacienti boli rozdelení do dvoch ramien. V intervenčnom ramene pacienti (n=3 686) dostávali štandardnú liečbu (maximálne dávky ACEI alebo ARB) s finerenónom a v ramene komparátora (n=3 666) pacientom bola podávaná štandardná liečba s placebom. Finerenón (aj placebo) bol podávaný orálne vo forme tabliet od randomizácie až po prvý výskyt kardiovaskulárny kompozitného cieľového ukazovateľa alebo cenzúry na konci štúdie s priemerným trvaním štúdie 32 mesiacov. Dizajn oboch štúdií je k dispozícii na obrázku Obrázok 1: *Dizajn klinickej štúdie*. Liečebná dávka liečiva sa menila v závislosti od séra draslíka a eGFR, ktoré boli kontrolované každé 4 týždne.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [1, 25]

- Do štúdie mohli byť zaradení dospelí pacienti s DM2 s diagnózou CKD s vysokou perzistujúcou albuminúriou (UACR ≥ 30 až < 300 mg/g) a eGFR ≥ 25 až ≤ 90 ml/min/1,73 m², alebo veľmi vysokou perzistujúcou albuminúriou (UACR ≥ 300) a eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² na úvodnej a skrínigovej návšteve. Pred začiatkom liečby pacienti museli byť predliečený buď inhibítorom angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACEI) alebo blokátorom

receptora angiotenzínu (ARB) v maximálnej tolerovanej označenej dávke bez úprav. Pre zaradenie do štúdie pacienti museli mať hladinu sérového draslíka $\leq 4,8$ mmol/l na úvodnej návšteve aj na každej skrínigovej návšteve.

- Pacienti museli byť 4 týždne pred úvodnou návštevou liečení ACEI alebo ARB, alebo oboma. Pacienti museli byť liečení maximálnou tolerovanou dávkou (a nie nižšou ako minimálnou dávkou) iba ACEI alebo ARB (nie oboma) od začiatku štúdie. Pri vstupnej a skrínigovej návšteve museli mať hladinu sérového draslíka $\leq 4,8$ mmol/l. Pacienti mohli užívať ďalšie liečivá počas trvania štúdie. Dávky ACEI/ARB a iných liekov sa počas štúdie nemali meniť.
- Do štúdie nemohli byť zahrnutí pacienti s významným nediabetickým ochorením obličiek, vrátane klinicky relevantnej stenózy renálnej artérie; pacienti s nekontrolovanou arteriálnou hypertenziou; pacienti s glykovaným hemoglobínom (HbA1c) $> 12\%$; pacienti s klinickou diagnózou chronického srdcového zlyhania so zníženou ejekčnou frakciou (HFrEF) a pretrvávajúcimi symptómami na úvodnej návšteve; pacienti s dialýzou akútneho zlyhania obličiek v 12 týždňoch pred úvodnou návštevou; pacienti s renálnym aloštepom alebo naplánovanou transplantáciou obličiek do 12 mesiacov od úvodnej návštevy.

Hlavné ukazovatele štúdie [25]

- Primárnym ukazovateľom bol kardiovaskulárny kompozitný ukazovateľ času do výskytu KV úmrtia alebo nefatálnej KV príhody (nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda alebo hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie).
- Sekundárny ukazovateľ štúdie bol renálny kompozitný ukazovateľ času do výskytu zlyhania obličiek, čas do zníženia eGFR $\geq 40\%$ oproti východiskovej hodnote počas ≥ 4 týždňov a renálna mortalita

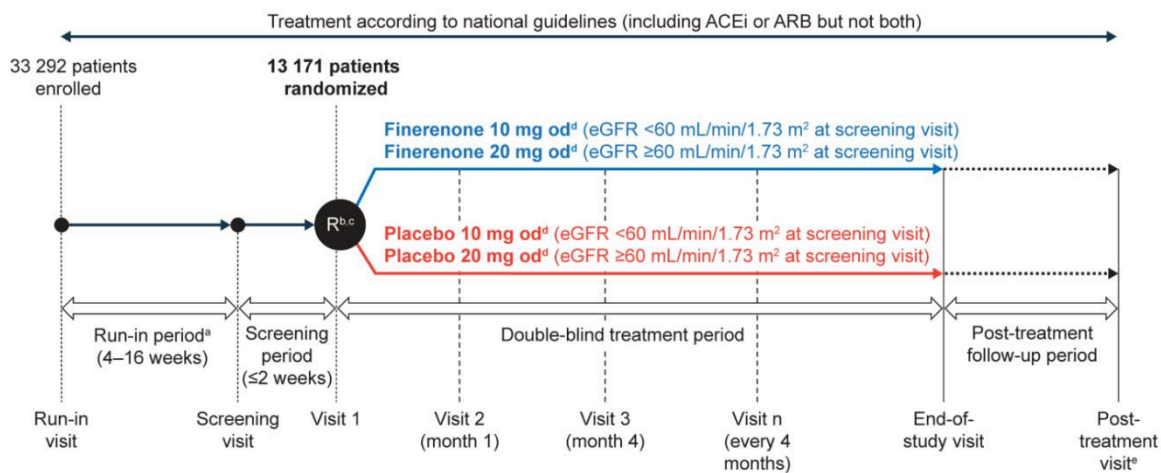
Opis populácie FIGARO-DKD [25]

- Mediánový vek v čase začatia štúdie bol 64,1 rokov; na začiatku štúdie mali pacienti pokročilé CKD s priemerom eGFR 68 ml/min/1,73 m² a mediánom UACR 308 mg/g; Viac ako polovica pacientov mala veľmi vysokú albuminúriu a 46% pacientov malo vysokú albuminúriu. 61,7% pacientov malo eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² [28]. V štúdií FIDELIO-DKD bol počet pacientov s eGFR 25-65 86% zatiaľ čo v štúdií FIGARO to bolo 37,9%. Podiel mužov v štúdií bol 69,4%. 44,3% pacientov mala v minulosti KV ochorenie.

Čas analýzy dát FIGARO-DKD [25]

- DR predložil v rámci popisu prínosu vo FER výsledky štúdie pri 40,8 mesačnom mediáne sledovania. Novšie dáta sme neidentifikovali.

Obrázok 1: Dizajn klinickej štúdie FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD



4.2.3. Výsledky FIN v porovnaní s SoC

Mortalita (D0001) [1, 28, 29]

V štúdiách bol použitý kompozitný KV a renálny ukazovateľ, ktorý zahŕňal ukazovatele KV a renálnej mortality. Výsledok štúdie je reportovaný z kompozitného KV a renálneho ukazovateľa, pri ktorom je p-hodnota relevantná. Sila výsledku bola v štúdiách poddimenzovaná pre individuálne ukazovatele mortality a morbidity, nie je preto pre nich možné spoľahlivo usúdiť efekt liečiva. Okrem toho bola v štúdiách mortalita zo všetkých príčin (OS) ďalším sekundárnym ukazovateľom.

Pri liečbe finerenónom bol pozorovaný nižší relatívny počet úmrtí oproti ramenu s placebom, výsledok nebol štatisticky signifikantný. Pri 36 mesačnom mediáne sledovania bol pozorovaný veľmi nízky počet úmrtí. Podrobnosti o výsledkoch z jednotlivých štúdií sú v tabuľke nižšie.

Finerenón dosiahol v priamom porovnaní štatisticky nesignifikantné zlepšenie KV mortality oproti placebo (HR = 0,88; p=0,09). Výsledky sú uvádzané v tabuľke nižšie na intention-to-treat (ITT, zámer liečiť) populácii pacientov.

Tabuľka 4: Výsledky klinických štúdií FIDELIO a FIGARO a spojená analýza FIDELITY v ukazovateli mortality

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD		FIDELITY	
	Finerenón (n=2833)	Placebo (n=2841)	Finerenón (n=3686)	Placebo (n=3666)	Finerenón (n=6519)	Placebo (n=6507)
Čas analýzy*	32 mesiacov		41 mesiacov		36 mesiacov	
OS HR; (CI; p)	0,895 (0,75 - 1,08; p=0,2348)		0,89 (0,77 - 1,04; p=0,1337)		0,89 (0,79-1,00; p=0,051)	
počet udalostí	219 (7,7%)	244 (8,6%)	333 (9,0%)	370 (10,1%)	552 (8,5%)	614 (5,9%)
KV mortalita**	0,86 (0,68-1,08; p=0,19)		0,90 (0,74-1,09; p=0,27)		0,88 (0,76-1,02; p=0,09)	
	128 (4,5)	150 (5,3)	194 (5,3)	214 (5,8)	322 (4,9)	364 (5,6)
Renálna mortalita	1,02 (0,14-7,24; p=0,99)		0,20 (0,00-8,11b; p=0,99)		0,53 (0,10-9,91; p=0,46)	
	2 (<0,1)	2 (<0,1)	0(0)	2(<0,1)	2 (<0,1)	4 (<0,1)

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

**ukazovateľ bol súčasťou kompozitného KV ukazovateľa uvedeného v Tabuľke 5.

Zdroj: [24, 25, 26]

Morbidita (D0005, D0006, D0011) [1, 28, 29]

V štúdiách bol použitý kompozitný KV ukazovateľ, ktorý zahŕňal ukazovateľov KV mortality a KV morbidity. Ukazovateľ KV morbidity sa skladal z nefatálneho infarktu myokardu (IM), nefatálnej cievnej mozgovej príhody (CMP) a hospitalizácie pre srdcové zlyhanie (SZ). Výsledok štúdie je reportovaný z kompozitného KV ukazovateľa, pri ktorom je p-hodnota relevantná. Sila výsledku bola v štúdiách poddimenzovaná pre individuálne ukazovatele KV morbidity, nie je preto pre nich možné spoľahlivo usúdiť efekt liečiva.

V ramene s finerenónom bol pozorovaný nižší relatívny počet kardiovaskulárnych udalostí v porovnaní bez pridania finerenónu k štandardnej liečbe. Podrobnosti o výsledkoch z jednotlivých štúdií sú v tabuľke nižšie.

Finerenón dosiahol v priamom porovnaní signifikantné zlepšenie kompozitného KV ukazovateľa oproti placebo (HR = 0,86; p=0,0018). Výsledky a p-hodnoty pre jednotlivé ukazovatele kompozitného ukazovateľa majú informatívny charakter nakoľko boli súčasťou kompozitného ukazovateľa.

Tabuľka 5: Výsledky klinických štúdií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD a analýzy FIDELITY v kompozitnom KV ukazovateli

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD		FIDELITY	
	Finerenón (n=2833)	Placebo (n=2841)	Finerenón (n=3686)	Placebo (n=3666)	Finerenón (n=6519)	Placebo (n=6507)
Čas analýzy	32 mesiacov		41 mesiacov		36 mesiacov	
Kompozitný KV ukazovateľ; HR (CI; p); počet udalostí	0,86 (0,75 - 0,99; p=0,034)		0,87 (0,76 - 0,98; p=0,026)		0,86 (0,78-0,95; p=0,0018)	
	367 (13,0)	420 (14,8)	458 (12,4)	519 (14,2)	825 (12,7)	939 (14,4)
KV mortalita	0,86 (0,68-1,08; p=0,19)		0,90 (0,74-1,09; p=0,27)		0,88 (0,76-1,02; p=0,09)	
	128 (4,5)	150 (5,3)	194 (5,3)	128 (4,5)	150 (5,3)	
<i>Ukazovatele KV morbidity</i>						

Nefatálny Infarkt myokardu	0,80 (0,58-1,09; p=0,15)		0,99 (0,76-1,31; p=0,96)		0,91 (0,74-1,12; p=0,36)	
	70 (2,5)	87 (3,1)	103 (2,8)	102 (2,8)	173 (2,7)	189 (2,9)
Nefatálna cievna mozgová príhoda	1,03 (0,76-1,38; p=0,86)		0,97 (0,74-1,26; p=0,79)		0,99 (0,82-1,21; p=0,95)	
	90 (3,2)	87 (3,1)	108 (2,9)	111 (3,0)	198 (3,0)	198 (3,0)
Hospitalizácia pre srdcové zlyhanie	0,86 (0,68-1,08; p=0,1821)		0,71 (0,56-0,90; p=0,1821)		0,78 (0,66-0,92; p=0,0030)	
	139 (4,9)	162 (5,7)	117 (3,2)	163 (4,4)	256 (3,9)	325 (5,0)

Zdroj: [24, 25, 26]

V štúdiách bol použitý kompozitný renálny ukazovateľ, ktorý sa skladal z času do výskytu zlyhanie obličiek, zníženia eGFR $\geq 40\%$ oproti východiskovej hodnote počas ≥ 4 týždňov a renálnej mortality. Zlyhanie obličiek bolo definované ako ESKD alebo trvalý pokles eGFR na menej ako 15 ml/min/1,73m²; ESKD bolo definované ako začatie dlhodobej liečby na dialýze (≥ 90 dní) alebo transplantácia obličky. Výsledok štúdie je reportovaný z renálneho kompozitného ukazovateľa, pri ktorom je p-hodnota relevantná. Sila výsledku bola v štúdiách poddimenzovaná pre individuálne ukazovatele renálnej účinnosti, nie je preto pre nich možné spoľahlivo usúdiť efekt liečiva.

V ramene s finerenónom bol pozorovaný nižší relatívny počet renálnych udalostí v porovnaní bez pridania finerenónu k štandardnej liečbe. Podrobnosti o výsledkoch z jednotlivých štúdií sú v tabuľke nižšie.

Finerenón dosiahol v priamom porovnaní signifikantné zlepšenie kompozitného renálneho ukazovateľa oproti placebo (HR = 0,85; p=0,0004). Výsledky a p-hodnoty pre jednotlivé ukazovatele kompozitného ukazovateľa majú informatívny charakter nakoľko boli súčasťou kompozitného ukazovateľa.

Tabuľka 6: Výsledky klinických štúdií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD a analýzy FIDELITY v kompozitnom renálnom ukazovateli

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD		FIDELITY	
	Finerenón (n=2833)	Placebo (n=2841)	Finerenón (n=3686)	Placebo (n=3666)	Finerenón (n=6519)	Placebo (n=6507)
Čas analýzy	32 mesiacov		41 mesiacov		36 mesiacov	
Kompozitný renálny ukazovateľ; HR (CI; p); počet udalostí	0,83 (0,73 - 0,93; p=0,0014)		0,87 (0,76 - 1,01; p=0,0689)		0,85 (0,77-0,93; p=0,0004)	
	504 (17,8)	600 (21,1)	350 (9,5)	395 (10,8)	854 (13,1)	995 (15,3)
Renálna mortalita	1,02 (0,14-7,24; p=0,99)		0,20 (0,00-8,11b; p=0,99)		0,53 (0,10-2,91; p=0,46)	
	2 (<0,1)	2 (<0,1)	0(0)	2(<0,1)	2 (<0,1)	4 (<0,1)
<i>Ukazovatele renálnej morbidity</i>						
Zlyhanie obličiek	0,87 (0,72-1,05; p=1,048)		0,72 (0,49-1,05; p=0,0889)		0,84 (0,71-0,99; p=0,039)	
	208 (7,3)	235 (8,3)	46 (1,2)	62 (1,7)	254 (3,9)	297 (4,6)
Konečné štádium ochorenie obličiek (ESKD)	0,86 (0,67-1,10; p=0,2191)		0,64 (0,41-1,00; p=0,0458)		0,80 (0,64-0,99; p=0,040)	
	119 (4,2)	139 (4,9)	32 (0,9)	49 (1,3)	151 (2,3)	188 (2,9)
Trvalý pokles eGFR na menej ako 15 ml/min/1,73m ²	0,82 (0,67-1,01; p=0,0646)		0,71 (0,43-1,16; p=0,1711)		0,81 (0,67-0,98; p=0,026)	
	167 (5,9)	199 (7,0)	28 (0,8)	38 (1,0)	195 (3,0)	237 (3,6)
Trvalý pokles eGFR $\geq 40\%$ oproti východiskovej hodnote	0,82 (0,72-0,92; p=0,920)		0,87 (0,75-1,00; p=0,0526)		0,84 (0,76-0,92; p<0,0001)	
	479 (16,9)	577 (20,3)	338 (9,2)	385 (10,5)	817 (12,5)	962 (14,8)

Zdroj: [24, 25, 26]

Kvalita života (D0012, D0013)

Dotazníky kvality života súvisiacej so zdravím EQ-5D-5L a KDQOL-36 boli vyplnené na začiatku štúdie a potom každý rok do konca štúdie [14].

DR nepredložil porovnanie finerenónu v ukazovateľoch kvality života. V žiadosti DR predpokladá rovnakú kvalitu života pacientov pri užívaní finerenónu ako pri liečbe bez finerenónu. Kvalita života závisí od zdravotného stavu, nie od výberu liečby. Z klinickej štúdie FIDELIO-DKD utility pre jednotlivé štádia CKD, ako aj disutility z dôvodu nežiadúcich účinkov uvádzame v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 7: Utility štádií CKD podľa EQ-5D

Štádium Utility	Utility
CKD1/2	0,771
CKD3	0,773
CKD4	0,762
CKD 5 bez dialýzy	0,742
Dialýza AS	0,711
Dialýza PAS	0,711
Tx obličky AS	0,734
Tx obličky PAS	0,880

Zdroj: [1]

Tabuľka 8: Hodnoty EQ-5D disutilít použitých v modeli pri výskyte zdravotných udalostí

	Akútny stav	Post-akútny stav
Infarkt myokardu	-0,039	-0,039
Cievna mozgová príhoda	-0,053	-0,053
Hospitalizácia pre SZ	-0,042	-0,042
Hyperkaliémia bez potreby hospitalizácie	-0,008	-
Hyperkaliémia s potrebou hospitalizácie	-0,008	-
Trvalý pokles eGFR \geq 40 % po dobu najmenej 4 týždňov	-0,010	-
Novovzniknutá fibrilácia predsiení	0,000	-

Zdroj: [1]

4.2.4. Výsledky FIN v porovnaní s dapagliflozínom

Na základe diskusie v časti 3.2.1, považujeme za relevantné porovnanie aj:

1. Finerenón + SoC vs. Dapagliflozín + SoC
2. Finerenón + Dapagliflozín + SoC. vs. Dapagliflozín + SoC

Finerenón + SoC vs. Dapagliflozín + SoC

DR nedodal porovnanie s dapagliflozínom ako samostatným komparátorom. Nie je možné preto zhodnotiť, či by pacienti dosiahli lepší prínos v relevantných ukazovateľoch na liečbe finerenónom ako na liečbe dapagliflozínom. Považujeme za nevyhnutné reflektovať absenciu porovnania v indikačnom obmedzení.

Medzi argumentmi DR v odpovedi na výzvu ministerstva uvádza, že vzhľadom na nedávnu zmenu i.o. u dapagliflozínu ho ešte nie je možné považovať za rutinne používanú liečbu. V NIHO pre účely výberu komparátora prihladáme na podiel v klinickej praxi. Za relevantné zastúpenia považujeme podiel najmenej 10%-20% (v závislosti, či je liek súčasťou medzinárodných odporúčaní) alebo nižšie zastúpenie, ak existuje odôvodnený predpoklad, že liečivo v budúcnosti tento podiel dosiahne. Pri dapagliflozíne predpokladáme rast podielu vzhľadom na nedávnu zmenu indikačného obmedzenia, čo aj priamo v súlade s konštatovaním v predbežnom hodnotení anglického NICE [14, str. 7]. Zároveň dapagliflozín je liečivo zo skupiny SGLT2i, ktoré podľa DR majú podiel v klinickej praxi už na úrovni 18%. Vzhľadom na

uvedené, trváme na tom, že dapagliflozín je relevantný komparátor. Za relevantného komparátora považovali SGLT2i aj anglický NICE a český SÚKL. DR nedodal porovnanie ani v týchto krajinách.

Považujeme za dôvodné predpokladať, že účinnosť finerenónu môže byť nižšia ako účinnosť SGLT2i, čo by vysvetľovalo neochotu DR predložiť nepriame porovnanie. Český SÚKL konštatoval názor, že prínos SGLT2i je u pacientov s DM2 a CKD vyšší ako prínos finerenónu [23]. Zo sieťovej meta-analýzy Zhao et. al. (2021, [30]) vyplýva, že SGLT2i majú v relevantných ukazovateľoch významne vyšší prínos ako finerenón. Z časových dôvodov sme však podrobne metodiku tohto nepriameho porovnania neskúmali. Je rolou DR preukázať porovnanie voči všetkým relevantným komparátormi.

Finerenón + Dapagliflozín + SoC. vs. Dapagliflozín + SoC

Dáta z predložených štúdií sú nedostatočné aj pre zhodnotenie potenciálneho efektu add-on terapie finerenónu ku liečbe dapagliflozínom, keďže iba 4,6% pacientov zo štúdie FIDELIO-DKD zároveň užívalo aj SGLT2i. Výsledky za túto malú vzorku pacientov nenaznačujú ani numerické zlepšenie v kompozitnom KV ukazovateli [31].

DR v odpovedi na výzvu ministerstva na doplnenie porovnaní predložil scenár, v ktorom prepočítal výsledky zo štúdie FIDELIO-DKD u SGLT2i pacientov (4,6%) na podiel 100%. Tento postup považujeme za neakceptovateľný, keďže nie je podložený klinickými výsledkami s relevantnou štatistickou silou.

Vzhľadom na uvedené, nie je možné zhodnotiť, či by pacienti dosiahli lepší prínos v relevantných ukazovateľoch na liečbe finerenónom spolu s dapagliflozínom ako na liečbe dapagliflozínom. Považujeme za nevyhnutné to tiež reflektovať v indikačnom obmedzení.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiadúce účinky.
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zhrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť finerenónu bola hodnotená EMA na základe klinickej štúdie FIDELIO-DKD, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.

4.3.3. Výsledky finerenónu v porovnaní s placebom

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

EMA konštatovala, že v randomizovanej populácii bol počet nežiadúcich účinkov vyrovnaný; výskyt nežiadúcich účinkov súvisiacich s liekom však bola vyššia pre finerenón ako pre placebo [27]. Podrobnosti uvádzame nižšie:

- V ramene finerenónu malo 87,3% pacientov nežiadúci účinok (2540/2827), v ramene placeba 87,5% (2535/2831) [27].
- Frekvencia závažných nežiadúcich účinkov (stupeň 3 a viac) bola 54% v ramene finerenónu a 55% v ramene placeba [27].
- Bolo pozorovaných 58 úmrtí v dôsledku nežiadúcich účinkov v ramene finerenónu a 54 v ramene placeba [27].
- Miera ukončenia liečby z dôvodu nežiadúcich účinkov bola 7,3% u finerenónu a 5,9% v ramene placeba [27].

- Najfrekvencovanejším nežiadúcim účinkom finerenónu (15,8% oproti 7,8% placebo) bola hyperkaliémia. NICE v predbežnom hodnotení zhodnotil, že hyperkaliémia je dôležitý nežiadúci účinok, ale celkovo nežiadúce účinky finerenónu nie sú znepokojujúce [14]. Podľa EMA riziko hyperkaliémie sa dá zvládnuť preventívnymi opatreniami a rutinnou minimalizáciou rizika podľa SPC [17].
- V ramene s finerenónom bol u 34 pacientoch jeden z nežiadúcich účinkov zníženie eGFR. Tento prípad SmPC lieku adresuje v sekcii 4.8 [27].
- EMA uviedla ako dôležitý potenciálny risk embryo-fetálnu toxicitu [27].

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [17,27]

Kerendiu vo forme tabliet si môže pacient podať sám, je dôležité dávku lieku upravovať podľa hladiny sérového draslíka a eGFR ako je uvedené v SmPC aby nedošlo k predávkovaniu liečiva. Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania je hyperkaliémia [1717].

Pohlavie pacientov nemalo v klinických štúdiách významný klinický vplyv na spôsob uvoľňovania sa finerenónu v tele. U starších pacientov (65+) bola pozorovaná rýchlejšia absorpcia liečiva (zvýšenie AUC¹¹ a Cmax¹²). EMA poznamenala, že zvýšená rýchlosť uvoľňovania u starších pacientov nebola klinicky relevantná [27].

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie.

Obrázok 2: Nežiadúce účinky v klinickej štúdii FIDELIO-DKD

PT MedDRA version 23.0	Finerenone N=2827 (100%)	Placebo N=2831 (100%)
Hyperkalaemia	446 (15.8%)	221 (7.8%)
Nasopharyngitis	241 (8.5%)	250 (8.8%)
Hypertension	212 (7.5%)	273 (9.6%)
Anaemia	209 (7.4%)	191 (6.7%)
Oedema peripheral	186 (6.6%)	304 (10.7%)
Diarrhoea	184 (6.5%)	189 (6.7%)
Upper respiratory tract infection	181 (6.4%)	189 (6.7%)
Glomerular filtration rate decreased	179 (6.3%)	133 (4.7%)
Urinary tract infection	179 (6.3%)	192 (6.8%)
Back pain	175 (6.2%)	175 (6.2%)
Hypoglycaemia	151 (5.3%)	194 (6.9%)
Dizziness	146 (5.2%)	153 (5.4%)
Arthralgia	142 (5.0%)	149 (5.3%)
Bronchitis	134 (4.7%)	151 (5.3%)
Constipation	131 (4.6%)	163 (5.8%)
Pneumonia	128 (4.5%)	181 (6.4%)

Zdroj: [27]

¹¹ Plocha pod krivkou - Area under curve

¹² Maximálna koncentrácia liečiva - Maximum serum concentration

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu (porovnanie s SoC)

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie finerenónu k štandardnej liečbe preukázalo v klinických štúdiách štatistické zlepšenie kompozitného renálneho (zloženého z času do výskytu zlyhania obličiek, zníženia eGFR ≥ 40 % oproti východiskovej hodnote počas ≥ 4 týždňov a renálnej mortality) a KV ukazovateľa (zloženého z KV mortality, nefatálneho IM, nefatálnej CMP a hospitalizácie pre SZ). V kompozitnom renálnom ukazovateli finerenón dosiahol zlepšenie voči ramenu s placebom na úrovni HR= 0,85 (13,1 % vs. 15,3%). V kompozitnom KV ukazovateli finerenón dosiahol zlepšenie voči ramenu s placebom na úrovni HR= 0,86 (12,7 % vs. 14,4%). Sila výsledku bola v štúdiách poddimenzovaná pre individuálne ukazovatele, ktoré tvorili kompozitný ukazovateľ, nie je preto pre nich možné individuálne spoľahlivo usúdiť veľkosť prínosu finerenónu. Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá, najčastejším nežiadúcim účinkom v ramene FIN bola hyperkaliémia, ktorá je však manažovateľná.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinické štúdie FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD, spojená analýza FIDELITY

Randomizované kontrolované klinické štúdiá FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD považujeme za vhodné pre analýzu prínosu finerenónu k súčasnej štandardnej liečbe. NICE-ERG konštatoval dobrú kvalitu dizajnu štúdie FIDELIO-DKD s nízkym rizikom bias. Pacienti užívajúci finerenón dosiahli konzistentne lepšie výsledky pri užívaní finerenónu oproti placebo, kompozitný renálny aj KV ukazovateľ bol štatisticky významný (HR= 0,85; $p=0,0004$ a HR=0,86; $p=0,0018$) [14].

Použitie kompozitného ukazovateľa je odôvodnené nakoľko sa kompozitné ukazovatele často používajú pri kardiovaskulárnych štúdiách a ochoreniach s nízkym počtom udalostí. Kompozitný ukazovateľ tak umožňuje pozorovať v klinickej štúdií viac udalostí. NICE konštatoval, že použitie kompozitného ukazovateľa je v tomto prípade klinicky relevantné a akceptovateľné a hoci individuálne ukazovatele neboli dizajnované s dostatočnou štatistickou silou, ich výsledky sú konzistentné, pričom poukazujú na prínos finerenónu [14].

Externá validita

Klinické štúdie FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD, spojená analýza FIDELITY

V hodnotení nákladovej efektívnosti DR použil údaje iba zo štúdie FIDELIO-DKD. V odpovedi na výzvu ministerstva, to DR odôvodnil vyššou relevanciou výsledkov pre SPC schválenú indikáciu a ním požadované indikačné obmedzenie. Toto odôvodnenie akceptujeme keďže štúdia FIGARO-DKD zahŕňala 62% pacientov s eGFR nad 60 ml/min/1,73m², pričom navrhovaná indikácia zahŕňa populáciu pacientov iba s eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Zloženie SoC liečby finerenónom sa v štúdiách je v súlade s praxou na Slovensku [12, 9].

Navrhujeme pridať do indikačného obmedzenia liečbu maximálnymi tolerovanými dávkami ACEI alebo ARB. Celé znenie NIHO navrhovaného indikačného obmedzenia uvádzame v časti 4.1. DR podal žiadosť, kde nie je podmienkou úhrady súbežná liečba finerenónu s maximálnymi tolerovanými dávkami ACEI alebo ARB. V predložených štúdiách boli klinické prínosy finerenónu preukázané len po pridaní k liečbe maximálnymi tolerovanými dávkami ACEI alebo ARB. V dôsledku toho je efekt liečby finerenónu nejasný pre pacientov, ktorí by neužívali liečbu ACEI alebo ARB.

V dôvodu exkluzných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdií. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnutí pacienti s nekontrolovanou arteriálnou hypertenziou; pacienti s klinickou diagnózou chronického srdcového zlyhania so zníženou ejekčnou frakciou; pacienti s mŕtvicou; pacienti s prechodným ischemickým cerebrálnym záchvatom; akútnym koronárnym syndrómom alebo hospitalizáciou pre zhoršenie srdcového zlyhania za posledných 30 dní pred skríningovou návštevou; pacienti s dialýzou akútneho zlyhania; pacienti s renálnym aloštepom. Pred

začiatkom štúdie FIDELIO-DKD bolo vyše 13tisíc pacientov posúdených, či spĺňajú kritéria pre zaradenie do štúdie, viac ako polovica z nich bola vylúčená.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov bol vykonaný nesystematický prehľad literatúry.

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 komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

Finerenón preukázal mierny klinický prínos voči štandardu liečby (+■■■■ QALY), kategorizovanie lieku Kerendia by predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s DM2 a CKD na Slovensku. Finerenón pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Finerenón dosahuje ICUR voči SoC vo výške **35,1-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je 33,7-tisíc eur. Aby Kerendia bola nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške **70,11** eur.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu projektovania účinnosti liečiva na základe použitia štatisticky nesignifikantných individuálnych HR. Odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■■% čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■■ eur.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami pre subpopuláciu pacientov zhodnou s navrhovaným indikačným obmedzením na základe dát zo štúdie FIDELIO-DKD. Nižšie hodnotíme farmako-ekonomiku pre túto populáciu pacientov.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil model nákladovej efektívnosti FINE-CKD so štruktúrou Markovovho modelu. Zdravotné stavy závisia od štádia CKD a anamnézy KV udalosti. Model modeluje prechody pacientov medzi jednotlivými štádiami CKD vrátane RRT, ktorých je 8. Pacienti sú okrem rozdelenia podľa CKD štádií rozdelení podľa troch KV stavov – pacienti bez KV príhody, pacienti s prvou KV príhodou a pacienti po prvej KV príhode. Ďalším možným stavom je úmrtie zo všeobecnej, kardiovaskulárnej alebo renálnej príčiny. Model tak obsahuje dokopy 25 zdravotných stavov. Dĺžka jedného cyklu je 4 mesiace. Model predpokladá, že pacienti vstupujú do modelu bez minulých KV príhod.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu akceptujeme pre porovnanie s SoC, je však spojený s významnou neistotou pri spôsobe použitia prechodových pravdepodobností na základe výsledkov štúdie. DR prínos finerenónu v modeli odvodzuje na základe numerických výsledkov ukazovateľov, hoci samostatne neboli štatisticky významné. Dostatočná štatistická sila bola dosiahnutá iba pri kompozitných ukazovateľoch, numerické výsledky za jednotlivé súčasti môžu byť preto podstatne nepresné. Vzhľadom na túto a ďalšie neistoty, náš záver o nákladovo efektívnej výške úhrady za liek Kerendia nemusí zodpovedať skutočnosti. Považujeme za nutné neistotu reflektovať pri výške požadovanej zľavy. Podrobnejšiu diskusiu k predloženému modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- Viacero nastavení modelu nie je dostatočne vysvetlených v rámci predloženého FER, považujeme to za problematické. Pre pochopenie prístupu sme často vychádzali z podania v Anglicku a ČR, kde DR postup detailne vysvetlil a väčšinou nastavenia kopírovali podanie na Slovensku.
- Markovov model akceptujeme, ale sme si vedomý, že zvolenie Markovho modelu pre dané ochorenie predstavuje značné zjednodušenie reality. Prechody sa odvíjajú iba od aktuálneho štádia CKD, model nezachytáva históriu pacienta, pokiaľ nie je na to vytvorený osobitný zdravotný stav (tzv. Markov Assumption). Tento prístup môže príliš zjednodušiť odhad celkovej progresie ochorenia. Máme zato, že DR mohol zvážiť iný prístup modelovania ochorenia. Napríklad za vhodný model považujeme Multistate Modeling, ktorý dovoľuje zahrnúť časovo premenlivé pravdepodobnosti prechodu. MSM by bol vhodný v kontexte klinickej štúdie, do ktorej sa zapojilo viac ako 5 000 pacientov. Kvôli zvolenému modelu sú ekonomické prínosy liečiva spojené s neistotou. Aj v Anglicku NICE-ERG spochybňuje spoľahlivosť modelu pre rozhodovanie v dôsledku tejto neistoty [14].

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Základné údaje o pacientoch a nastavenia v modeli boli prebrané zo štúdie FIDELIO-DKD. Základné údaje o pacientoch vychádzajú z podskupiny pacientov zo štúdie, ktorí sa zhodujú s navrhovanou indikáciou. Model umožňuje tieto zdrojové údaje zmeniť na ITT populáciu zo štúdie FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FIDELITY a na údaje populácie pacientov s KV históriou alebo BMI >30 zo štúdie FIDELIO-DKD.

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 65,8 roka. Zvolený bol celoživotný časový horizont (do potenciálneho dožitia veku 100 rokov), čo predstavuje 34,2 rokov. Zvolená bola 5% diskontná sadzba pre prínosy aj náklady. Podiel mužov bol nastavený na 70,5%. Pacienti boli pri vstupe do modelu rozložení medzi CKD štádiami v základnom scenárii medzi 3. a 4. CKD štádiom (88,5% a 11,5%).

V základnom nastavení model počítal s úpravou účinnosti liečby v oboch ramenách pre pacientov užívajúcich kanagliflozín, čo je druh SGLT2 inhibítora. SGLT2i sú podľa kvalitatívneho prieskumu od PharmIn zastúpené v štandarnej liečbe na Slovensku u 18% pacientov s DM2 s CKD, model tak pre 18% pacientov upravil v proporcií HR liečiva kanagliflozín. HR pre liečivo kanagliflozín je v modeli nastavené podľa HR zo štúdie CREDENCE. Podľa FER kanagliflozín slúžil ako zastúpenie liečby všetkých SGLT2 inhibítorov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Niektoré predložené údaje sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Výber zdrojových dát akceptujeme nakoľko vybraná subpopulácia pacientov sa zhoduje s navrhovaným indikačným obmedzením a je v súlade s EMA registráciou. Použitie zdrojových dát z podskupiny pacientov FIDELIO-DKD vykázalo horší výsledok ICUR oproti dátam z populácie ITT FIDELIO-DKD (ITT nastavenie by znížilo ICUR o 7,4-tisíc eur/QALY). Rozdiely v charakteristikách ITT populácie a subpopulácie boli marginálne, rozdiel bol najmä rozličných HR. Zistenie naznačuje, že kardioprotektívne účinky finerenónu sú u pacienta potenciálne výraznejšie v populácii nezachytenej v rámci navrhovanej indikácie.
- Neakceptujeme adjustáciu HR cez úpravu podielu SGLT2i. Model pracuje v základnom nastavení s adjustáciou rizík so zohľadnením liečby SGLT2i (reprezentovaným kanagliflozínom) ako súčasťou SoC v oboch ramenách. Nastavenie tak malo zohľadniť kardioreálne účinky SGLT2i vzhľadom na zastúpenie v klinickej praxi na Slovensku. Ako bolo diskutované v časti 3.2.1, za relevantné komparátory považujeme SoC, dapagliflozín (+ SoC) a kombináciu dapagliflozínu a finerenónu (+ SoC). DR nedodal dostatočné klinické dáta pre dapagliflozín ako samostatného komparátora, ani v kombinácii. Nakoľko štúdia FIDELIO-DKD obsahovala iba 4,6% pacientov, ktorý užívali SGLT2i, výsledky tak malej vzorky pacientov nie sú dostatočné pre odvodenie prínosov možnej add-on terapie finerenónu k dapagliflozínu. Za optimálne nastavenie vzhľadom na komparátor SoC by sme považovali zohľadnenie 0% podielu SGLT2i v modeli. Pri prechodových pravdepodobnostiach zmeny CKD štádií však DR v modeli použil nejednotný prístup výberu dát medzi ramenami a z tohto dôvodu nastavenie na 0% podiel SGLT2i nie je použiteľné (úprava ramena FIN na 0% nebola priamo možná). V NIHO nastavení preto používame neadjustované dáta zo štúdie, hoci obsahujú údaje za 4,6% pacientov užívajúcich aj SGLT2i. Nepovažujeme to však za zásadný nedostatok vzhľadom na ich nízky podiel a fakt, že boli zastúpení v oboch ramenách. Zmena má dopad zníženia pôvodného ICUR o 1,3-tisíc eur/QALY.
- SPC Kerendie odporúča ukončenie liečby ak eGFR dosiahne hodnotu nižšiu ako 15 ml/min, kedy aj pacient začína RRT, preto sme nastavenie v modeli zmenili na zastavenie liečby finerenónom po začatí RRT. Zmena znižuje ICUR FIN voči SoC o 1,6-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru
- DR v odpovedi na výzvu pripustil možnú zmenu navrhovaného indikačného obmedzenia, v ktorom by bolo predpísanie finerenónu podmienené užívaním maximálnymi dávkami ACEI alebo ARB, s ktorou súhlasíme. V základnom nastavení užívalo 98,1% pacientov ACEI alebo ARB, v modeli sme nastavenie v ramene neaktualizovali na 100% nakoľko zmena mala zanedbateľný dopad na ICUR (zníženie o 1 euro/QALY).
- Horizont 34,2 rokov akceptujeme, nastavenie horizontu odzrkadľuje zohľadnenie celého života pacienta t.j. do maximálne 100 rokov.

V ďalších sekciách hodnotíme model a dopad vykonaných zmien oproti upravenému základnému nastaveniu, kde model neadjustuje riziká podľa kanagliflozínu a pacienti ukončia liečbu finerenónom po prejdení do ESKD. Spoločná zmena týchto nastavení znížila ICUR oproti základnému scenáru o 2,5-tisíc/QALY (z 23 105 eur na 20 590 eur).

V modeli všetky hodnoty pravdepodobností, rizík a HR vychádzajú zo subpopulácie pacientov zo štúdie FIDELIO-DKD, nie ITT populácie.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti liečby finerenónom pochádzajú zo štúdie FIDELIO-DKD.

Účinnosť liečby je v modeli zachytená prostredníctvom KV príhod, rizík výskytu renálnych udalostí, iných zdravotných udalostí a KV a renálnych úmrtí. V tabuľke 9 je prehľad aplikovaných HR, ktoré zahŕňajú účinnosť a bezpečnosť liečby finerenónom. HR sa v priebehu modelu nemenia.

Použitie jednotlivých rizík diskutujeme a hodnotíme v sekcii nižšie 5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu.

Tabuľka 9: Účinnosť liečby finerenónom oproti SoC

Renálne účinky finerenónu	HR
Onset of eGFR decrease < 15 mL/min sustained over at least 4 weeks	0,85
Progression to dialysis	0,85
Progression to kidney transplant	1,00
Kardioprotektívne účinky finerenónu	
Prvá KV príhoda	0,87
Následná KV príhoda	0,87
Účinky finerenónu na riziko úmrtia	
Úmrtie z KV príčiny	0,93
Úmrtie z renálnej príčiny	1,04
Účinky finerenónu na iné zdravotné udalosti	
Hyperkaliémia bez potreby hospitalizácie	1,96
Hyperkaliémia s potrebou hospitalizácie	3,55
Trvalý pokles eGFR \geq 40% po dobu najmenej 4 týždňov	0,83
Riziko novovzniknutej fibrilácie predsiení	0,76
Hyperkaliémia bez potreby hospitalizácie	1,96

Zdroj: [1]

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Prechodové pravdepodobnosti medzi zdravotnými stavmi

Model modeluje prechody pacientov medzi jednotlivými štádiami CKD vrátane renálnej substitučnej liečby (angl. renal replacement therapy RRT), ktorých je 8. RRT obsahuje zdravotné stavy akútnej a post-akútnej dialýzy a akútnej a post-akútnej transplantácie obličky. Pacienti sú okrem rozdelenia podľa CKD štádií rozdelení podľa troch KV stavov – pacienti bez KV príhody, pacienti s prvou KV príhodou a pacienti po prvej KV príhode. Ďalším možným stavom je úmrtie zo všeobecnej, kardiovaskulárnej alebo renálnej príčiny. Model tak obsahuje dokopy 25 hlavných zdravotných stavov. Okrem nich model zachytáva aj pacientov v týchto stavoch, ktorí prerušili liečbu. Pacienti sa presúvajú medzi zdravotnými stavmi v 4-mesačných cykloch. Okrem hlavných zdravotných udalostí model modeluje aj následné zdravotné udalosti spojené s chorobou a liečbou. Model predpokladá, že pacienti vstupujú do modelu bez minulých KV príhod. Údaje o pravdepodobnostiach vychádzajú primárne zo štúdie FIDELIO-DKD.

V tejto sekcii bude zhodnotené nastavenie jednotlivých prechodových pravdepodobnosti s následnou štruktúrou:

- Prechodové pravdepodobnosti medzi CKD štádiami
- Prechodové pravdepodobnosti prvej a následných KV udalostí
- Mortalita
 - KV mortalita
 - Renálna mortalita
 - Mortalita z iných príčin
- Následné zdravotné udalosti

Prechodové pravdepodobnosti medzi štádiami CKD

Pravdepodobnosti prechodu medzi štádiami CKD a RRT sa v čase nemenia, čo znamená že prechod z jedného do druhého štádia závisí len od aktuálneho CKD štádia. Priemerné 4-mesačné pravdepodobnosti boli odhadnuté pre každé rameno zvlášť na základe pozorovaného počtu pacientov v štúdiu.

DR použil pre rameno SoC prechodové pravdepodobnosti zo štúdie FIDELIO-DKD. Pre rameno FIN DR použil prechodové pravdepodobnosti z liečebného ramena zo štúdie pre prechod do stavov CKD1-4 a do stavov postakútna dialýza a transplantácia. Pre prechod do stavov CKD5, akútna dialýza a akútna transplantácia obličky boli použité prechodové pravdepodobnosti z ramena SoC, na ktoré boli aplikované HR zo štúdie. Konkrétne:

- Na stav CKD5 bez RRT bolo aplikované znížené riziko nástupu poklesu eGFR < 15 ml/min pretrvávajúceho počas najmenej 4 týždňov (HR=0,85) ak pacient prechádza zo stavov CKD1-4.
- Na stav akútna dialýza bolo aplikované znížené riziko progresie do stavu dialýzy (HR=0,85) ak pacient prechádzal zo stavov CKD1-5.
- Na stav akútna transplantácia bolo aplikované znížené riziko progresie do stavu transplantácie obličky, ktoré bolo nastavené na (HR=1, t.j. bez efektu liečby na progresiu) ak pacient prechádzal zo stavu CKD1-5 alebo akútnej/postakútnej dialýzy.
- Kvôli týmto zmenám DR prerátal pravdepodobnosti pre rameno FIN tak, aby sa sčítali na 100%.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za neakceptovateľný, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bode nižšie:

- DR neodôvodnil, prečo pre prechodové pravdepodobnosti v ramene FIN zvolil 2 rozdielne zdroje, považujeme to za neštandardný postup. V ČR podaní DR použil jeden zdroj – dáta priamo zo štúdie [23, str. 41]. Vzhľadom na absenciu odôvodnenia, preferujeme použitie dát priamo zo štúdie pre všetky prechodové pravdepodobností medzi štádiami CKD. Zmena zvýšila ICUR o 552 eur/QALY.

Nasledujúce podsekcie popisujú, ako je každá udalosť zahrnutá do modelu.

Prechodové pravdepodobnosti a výskyt prvej KV príhody

Okrem zmien zdravotného stavu podľa štádia CKD a RRT model zachytáva ďalšie klinicky relevantné udalosti ako prvá KV udalosť.

DR použil údaje o riziku výskytu KV udalosti v jednotlivých zdravotných stavoch za jeden cyklus z ramena SoC zo štúdie. Prvá KV príhoda odzrkadľuje kompozitný ukazovateľ KV účinnosti (čas do KV úmrtia alebo výskytu nefatálnej KV príhody – infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody a hospitalizácie pre srdcové zlyhanie), bez zváženía celej zdravotnej histórie pacienta. Prvá KV udalosť sa delí na 2 stavy – akútne (AS) a postakútne (PS). Pravdepodobnosť vzniku prvej KV udalosti sa skladá z pravdepodobností výskytu prvej KV príhody podľa štádií CKD, ktoré sú upravené predpokladom, že riziko výskytu KV udalosti stúpa s vekom. Na extrapoláciu pravdepodobnosti vzniku KV udalostí so stúpajúcim vekom bolo aplikované riziko výskytu KV udalosti podľa veku (HR=1,03 [95 % CI 1,03 – 1,04]) založené na štúdiu na podľa Wilsona (2012) aplikované po štvrtom roku. Pravdepodobnosti vzniku KV udalosti po štádiách boli odhadnuté na základe údajov z ramena SoC, hoci DR predložil obmedzené informácie týkajúce sa analytického prístupu použitého na odhad týchto pravdepodobností. Pre riziko výskytu KV príhody v ramene FIN bolo aplikované znížené riziko prvej KV príhody s HR=0.87 na riziko z ramena SoC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za neakceptovateľný. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Modelované riziko výskytu prvej KV príhody v ramene FIN sme upravili nakoľko sa domnievame, že dochádza k dvojitému započítaniu prínosov finerenónu. Riziko prvej KV príhody závisí od liečebného ramena (zachytené prostredníctvom HR) a pravdepodobnosti výskytu príhody v jednotlivých štádiách CKD, ktoré zachytávajú znížené riziko renálnych udalostí. V Anglicku NICE-ERG uviedla, že táto kombinácia odhadu pravdepodobností prechodu podľa CKD štádií a zahrnutím účinku finerenónu na kardiovaskulárne príhody pravdepodobne nadhodnotila zníženie počtu KV príhod. NICE-ERG uvádza, že je to najmä preto, že riziko KV príhody je v rámci modelu zachytené ako funkcia štádia CKD pre ktoré je pokročilejšie CKD spojené s vyšším rizikom KV príhody a na to použitím HR, ktorá bola odhadnutá z celého obdobia štúdie FIDELIO-DKD [14, str. 93]. Podobne ako v Anglicku sa domnievame, že závislosť týchto dvoch aspektov modelu vedie k riziku dvojitého započítania účinkov z finerenónu. V Anglicku preto NICE-ERG stanovila riziko KV príhody nezávisle od CKD štádia tak, že pravdepodobnosť výskytu prvej KV príhody v každom štádiu CKD bolo konštantné a nastavené podľa hodnoty v CKD3 vzhľadom na to, že väčšina pacientov sa nachádzala v tomto štádiu na začiatku liečby [14, str. 129-130]. Základné nastavenie sme preto upravili rovnakým spôsobom ako v Anglicku. Zmena nastavenia mala iba malý dopad na ICUR, ktorý zvýšila o 120 eur/QALY.
- Ďalším zdrojom neistoty pokladáme aplikáciu HR na KV príhody pre modelovanie účinku finerenónu na stavy dialýzy a transplantácie. V Anglicku NICE- ERG nebolo zrejmé, či by znížené riziko KV príhody pretrvávalo, keď pacienti prejdú na dialýzu alebo transplantáciu, kvôli nedostatku dostupných údajov na odhad potenciálneho kardioprotektívneho účinku finerenónu u týchto pacientov [14, str. 93]. V modeli sme ponechali pôvodné nastavenie DR, je však spojené s neistotou.

- Nastavenie zvýšeného rizika prvej KV príhody na základe veku podľa Wilsona (2012) akceptujeme. DR toto zvýšenie rizika modeluje až po 4 rokoch aj keď tento časový sklz neodôvodnil vo FER. Ako v Anglicku, aj my predpokladáme, že výber štyroch rokov je pravdepodobne založený na dĺžke sledovania zo štúdie FIDELIO-DKD. Nastavenie na zvýšenie rizika KV udalosti podľa veku s aplikáciou po 4 rokoch preto akceptujeme.

Modelovanie všeobecnej mortality a mortality z KV a renálnych príčin

Pre modelovanie rizika úmrtia DR upravil všeobecnú mortalitu tak, aby nezohľadňovala úmrtia v dôsledku KV príčin a v dôsledku chronického zlyhania obličiek. Úprava tak mala predísť dvojitému započítaniu KV a renálnych úmrtí. KV a renálne úmrtia boli namodelované osobitne a následné pripočítané k mortalite z iných príčin.

Údaje o všeobecnej mortalite ako aj údaje o KV a renálnych úmrtiach, ktoré boli odpočítané od všeobecnej mortality boli použité z údajov zo Štatistického úradu Slovenskej republiky za rok 2020. KV a renálne úmrtia odpočítal DR od všeobecnej mortality použitím vekových skupín a pohlavia.

Úmrtnosť z iných ako KV a renálnych príčin

DR modeluje zvyšujúce sa riziko úmrtia s vyššími štádiami CKD. Pre každý CKD zdravotný stav je aplikované riziko úmrtia spojené s daným štádiom CKD. Tieto HR pre štádia CKD1-5 pochádzajú zo systematického prehľadu autorov Darlington et al. (2021).

Dáta z Darlington et al. (2021) DR upravil pre štádia CKD1/2 a CKD3. Pre štádium CKD1/2 použil HR, ktoré vychádza z priemeru hodnôt CKD1 a CKD2. Pre štádium CKD3 DR použil vážený priemer štádií CKD3a a CKD3b s pomermi týchto štádií zo štúdie, tieto pomery nie sú udané vo FER ani vo modeli, preto sme ich neboli schopní overiť.

HR pre zdravotné stavy akútnej a postakútnej dialýzy a transplantácie obličiek boli vypočítané na základe údajov z Renálneho registra Spojeného kráľovstva (angl. UK Renal Registry 2018, UKRR). DR neudal presné zdroje údajov, ako zdroj udal štúdiu FIDELITY aj UKRR. Hodnoty boli preto manuálne dohľadane v reporte UKRR za rok 2018. Na základe týchto údajov DR vypočítal zvýšené riziko úmrtia pre pacientov na dialýze a pre transplantovaných pacientov.

Pre výpočet HR pre stavy akútna aj postakútna dialýza DR použil údaje o výskyte úmrtia pre pacientov s RRT a všeobecnou mortalitou, ktoré dal do logaritmickej funkcie, z čoho vyšlo HR=10,04.

$$HR \text{ (dialýza)} = \frac{\ln(1 - 0,1160)}{\ln(1 - 0,0122)} = 10,04$$

Pre výpočet HR pre stavy akútna a postakútna transplantácia obličiek DR použil údaje o miere úmrtnosti počas prvých 5 rokov od začatia liečby na hemodialýze (po 5 rokoch podiel mŕtvych na HD – 52%) a peritoneálnej dialýze (PD – 35,9%). Transplantovaní pacienti mali 5-ročnú mieru úmrtnosti 7,7% počas 5 rokov od začiatku liečby. Pre vážené počítanie úmrtnosti na dialýze DR použil hodnoty podielu pacientov na HD a PD – 87,6% a 12,4%. HR pre stavy transplantácie obličiek boli vypočítané pomerom úmrtnosti medzi transplantovanými pacientmi a dialyzovanými a vynásobene HR pre dialýzu.

$$\text{Pomer úmrtnosti medzi transplantovanými a dialyzovanými pacientmi} = \frac{7,7\%}{87,6\% * 52\% + 12,4\% * 35,9\%} = 0,154$$

$$HR \text{ (transplantácia)} = 0,154 * 10,04 = 1,55$$

Úmrtia z KV a renálnych príčin

Údaje o 4-mesačnej pravdepodobnosti výskytu KV a renálnej mortality v jednotlivých zdravotných stavoch boli použité z ramena SoC v štúdiu. DR neudal ďalšie informácie o výpočte týchto pravdepodobností. Pre rameno FIN boli na tieto zdravotné stavy aplikované HR zníženia rizika KV a zvýšenie renálneho úmrtia zo štúdie (HR=0,93 a HR=1,04).

V modeli je mortalita implementovaná v každom cykle v skupine pacientov bez KV príhody.

Model predpokladá, že úmrtnosť narastá v cykloch nasledujúcich po prvej KV príhode. Priemerné riziko úmrtia po prvej KV udalosti (HR=1,6) sa skladá z rizika úmrtia po MI, infarkte a hospitalizácie pre SZ (HR=1,4; HR=2,3; HR=1,4). Hodnoty HR pre MI a infarkt pochádzajú zo štúdie Erickson et al. (2013), HR pre riziko úmrtia po hospitalizácii pre SZ bolo použité rovnaké ako pre IM.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za neakceptovateľný pri rizikách KV úmrtí. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

Riziká úmrtia z iných ako KV a renálnych príčin – nastavenie akceptujeme.

- Štúdia Darlington et al. (2021), ktorú použil DR na zachytenie zvyšujúceho sa rizika úmrtia progresiou CKD, zahŕňala úmrtnosť zo všetkých príčin – bez odstránenia úmrtí z KV a renálnych príčin. Nakoľko tieto boli v modeli samostatne modelované, HR rizika úmrtia použité v modeli môžu byť nadhodnotené. Predložené nastavenie akceptujeme z dôvodu, že zvolený prístup nezvýhodňuje FIN a v kontexte, že model neumožňuje priamu úpravu. Neistotu predstavuje fakt, že údaje zo štúdie pochádzajú zo zahraničia a ich aplikovateľnosť na Slovensko môže byť limitovaná.
- Hodnoty rizika úmrtia z analýzy Darlington et al. (2021) akceptujeme pre všetky CKD štádia. Analýza obsahuje 323 štúdií na základe ktorých stanovuje riziko úmrtia zo všetkých príčin v jednotlivých štádiách CKD. Kvôli chýbajúcim údajom o pomeroch pacientov v CKD3a a CKD3b v štúdií nebolo možné overiť HR pre CKD3. Nakoľko HR pre CKD3 v modeli (HR=1,33) je podobná priemernej hodnote HR CKD3a a CKD3b z analýzy (HR=1,315), rozhodli sme sa ponechať v modeli pôvodnú hodnotu HR. Zmena by mala zanedbateľný dopad na ICUR.
- UKRR každoročne zhromažďuje a podáva údaje o približne 70 000 pacientoch s chorobou obličiek. Zdroj údajov akceptujeme z dôvodov ako pri prvom bode, avšak v modeli pozorujeme potenciálny problém s výpočtom HR pre zvýšené riziko úmrtia pre pacientov na dialýze a po transplantácii (HR=10,04 a HR=1,55). Problém vidíme v tom, že na výpočet HR hodnoty pre pacientov na dialýze, ktorá sa použila aj pre výpočet HR hodnoty pre pacientov po transplantácii, bola použitá miera úmrtnosti 116 na 1000 RRT pacientov. Táto hodnota zahŕňa úmrtnosť všetkých pacientov na RRT vrátane pacientov s transplantáciou obličky. Týmto spôsobom výpočtu tak mohlo prísť k nadhodnoteniu celkového rizika úmrtia pre dialyzovaných a transplantomovaných pacientov, nakoľko hodnota je použitá pre výpočet HR pre dialyzovaných aj pacientov po transplantácii.

Riziká KV úmrtia

- Nastavenie modelu sme upravili v súlade s NICE-ERG preferenciou. Účinok finerenónu na KV úmrtia je zachytený podobne ako pri prvej KV udalosti. Riziko úmrtia závisí od liečebného ramena (zachytené prostredníctvom HR) a od štádia CKD, kde sa HR pre znížené riziko renálnych udalostí aplikovalo na prechody v ramene s finerenónom. Podobne ako pri pravdepodobnostiach prvej KV príhody sa domnievame, že závislosť týchto dvoch aspektov modelu vedie k riziku dvojitého započítania potenciálnych kardioprotektívnych účinkov z finerenónu. Účinok liečiva je tak zachytený v každom prechode medzi CKD štádiami a cez HR zníženého rizika KV úmrtia. V Anglicku preto NICE-ERG stanovila aj riziko KV úmrtia nezávisle od CKD štádia tak, že riziko KV úmrtia v každom štádiu CKD bolo konštantné a nastavené podľa hodnoty v CKD3 vzhľadom na to, že väčšina pacientov sa nachádzala v tomto štádiu na začiatku liečby [14, str.130]. Nastavenie sme upravili podľa úpravy v Anglicku. Zmena nastavenia znížila ICUR o 932 eur/QALY v prospech finerenónu. K zníženiu ICUR dochádza z dôvodu zvýšenia času v stave dialýza, ktorý je spojený s výraznými nákladmi.

Riziká renálneho úmrtia

- Súhlasíme s postupom odstránenia KV a renálnej mortality od všeobecnej mortality kvôli riziku dvojitého započítania. Avšak registrujeme, že v Anglicku NICE-ERG poznamenal, že odstránenie renálnych úmrtí zo všeobecnej mortality pravdepodobne viedlo k celkovému podhodnoteniu počtu renálnych úmrtí kvôli tomu, že úmrtia z renálnych príčin boli v štúdií zaznamenané ako renálne iba ak sa pacienti nachádzali v zdravotnom stave CKD5 bez RRT. NICE-ERG preto považuje za vhodnejšie neodstrániť dvojité započítavanie renálnych úmrtí zo všeobecnej mortality a odstrániť odhadované riziká renálnych úmrtí zo štúdie FIDELIO-DKD z modelu vzhľadom na to, že hodnoty boli odhadované z malého množstva udalostí [14, str. 100, 129]. Tento prístup považujeme za potenciálne možný, realizovali sme túto analýzu scenáru, zmena však mala malý dopad. NICE-ERG ďalej upozornila, že reálne úmrtia v tejto populácii predstavujú na základe literatúry 10% úmrtí u pacientov s DM2 a preto by očakávali väčší dopad zmeny na model. Model je spojený s neistotou nakoľko táto zmena mala iba veľmi malý dopad na ICUR. V dôsledku toho ako NICE-ERG aj my považujeme aplikáciu úmrtností v rámci modelu za oblasť značnej neistoty.
- Nastavenie HR hodnoty pre riziko renálnej smrti neakceptujeme. V štúdií FIDELIO-DKD boli zaznamenané dve obličkové úmrtia v ramene s finerenónom a dve na ramene SoC. DR predložil HR pre renálne úmrtia pre

populáciu v navrhovenej indikácii HR=1.04, čo naznačuje, že finerenón je spojený s vyšším rizikom úmrtia. DR nevysvetlil hodnotu v rámci FER. Vzhľadom na malé množstvo renálnych úmrtí v štúdií, pokladáme túto hodnotu za štatisticky nesignifikantnú, preto sme v modeli zmenili toto HR nastavili na hodnotu 1 s predpokladom, že terapia nemá žiadny vplyv na riziko úmrtia v dôsledku renálneho zlyhania. Zmena mala zanedbateľný dopad na ICUR, ktorý znížila o 6 centov/QALY.

Projektovanie iných zdravotných udalostí

Model obsahuje okrem hlavných udalostí aj iné zdravotné udalosti – následné KV udalosti, hyperkaliémia bez a s potrebou hospitalizácie, trvalý pokles eGFR a novovzniknutá fibrilácia predsiení. 4-mesačné pravdepodobnosti výskytu udalostí pochádzajú zo štúdie FIDELIO-DKD z ramena SoC. Pravdepodobnosti výskytu sú rozdelené na riziko výskytu pred prvou KV príhodou a po prvej KV príhode. Trvanie každej následnej zdravotnej udalosti je jeden cyklus okrem trvalého poklesu eGFR o viac ako 40 % oproti východiskovej hodnote, ktorý trvá až do konca modelovaného časového horizontu. Pre rameno FIN boli na pravdepodobnosti aplikované HR, ktoré tiež pochádzajú zo štúdie FIDELIO-DKD.

- Znížené riziko následnej KV udalosti HR=0,87
- Zvýšené riziko výskytu hyperkaliémie s potrebou hospitalizácie HR=3,55
- Zvýšené riziko výskytu hyperkaliémie bez potreby hospitalizácie HR=1,96
- Znížené riziko trvalého poklesu eGFR $\geq 40\%$ po dobu najmenej 4 týždňov HR=0,83
- Znížené riziko novovzniknutej fibrilácie predsiení HR=0,76

Následné KV udalosti

Po prvej KV príhode pacienti vstupujú do stavu po prvej KV príhode, v ktorom sú vystavení riziku jednej alebo viacerých následných KV príhod. Riziko následnej KV príhody je nezávislé od CKD štádia, podiel pacientov závisí iba od podielu pacientov po prvej KV príhode, na ktorý je aplikované riziko výskytu následných KV udalostí a pre rameno FIN je k tomu aplikované znížené riziko následnej KV udalosti.

Ostatné udalosti sa môžu vyskytnúť v stavoch pred prvou KV príhodou aj po prvej KV príhode. Podiel pacientov ktorí prechádzajú konkrétnou udalosťou v danom cykle závisí iba na podiele pacientov v týchto stavoch na ktoré sú aplikované riziká výskytu v podľa stavu v ramene SoC. Pre rameno FIN je na ne aplikované HR.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za akceptovateľný, avšak DR nepredložil informácie týkajúce sa analytického prístupu použitého na odhad rizík a HR.

Pravdepodobnosť ukončenia liečby

V základnom nastavení sa liečba finerenónom užíva až do úmrtia, pokiaľ nedôjde skôr k prerušeniu. V každom cykle liečbu preruší 3,4% pacientov pričom kumulatívne ukončí liečbu 40,3% pacientov po 4 rokoch, rovnako ako tomu bolo v štúdií FIDELIO-DKD. Model umožňuje nastaviť ukončenie liečby podľa štúdie FIDELIO-DKD po 4 rokoch u všetkých pacientov. V základnom nastavení model predpokladá, že liečba finerenónom bude pokračovať aj po začatí RRT. V základnom nastavení model zahŕňa dopad prerušenia liečby na náklady a účinnosť liečiva (model u pacientov po ukončení FIN liečby berie do úvahy hodnoty za SoC).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použitú pravdepodobnosť ukončenia akceptujeme, ako však bolo diskutované v časti 5.2.2, v súlade s SPC predpokladáme, že k ukončeniu liečby FIN dôjde pri začatí RRT.

Vyprchanie efektu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos finerenónu časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme z dôvodu, že model predpokladá prínos FIN iba počas jeho užívania. Možnosť udržania efektu považujeme za klinicky pravdepodobnú.

5.2.5. Údaje o kvalite života

Údaje o kvalite života sa skladajú z 2 prvkov: kvalita života závislá od štádia CKD a zníženie kvality života vplyvom iných zdravotných stavov. Údaje pochádzajú z multivariantnej analýzy EQ-5D údajov zo štúdie FIDELIO-DKD. DR použil hodnoty kvality života podľa CKD štádia uvedené v tabuľke nižšie. Priemerná disutilita súvisiaca s kardiovaskulárnymi udalosťami sa skladá z IM, CMP, hospitalizácie pre SZ a je použitá pre prvú aj následné KV príhody v akútnom aj postakútnom stave. Ďalšie disutility pochádzajú z AE ako hyperkaliémia bez a s potrebou hospitalizácie a trvalý pokles eGFR.

Pre adjustovanie kvality života v závislosti od veku pacienta je použitý v modeli konštantný multiplikátor zníženej kvality života (=0,932), ale iba od 75. roku života, nie pre všetky vekové kategórie. DR vypočítal hodnotu multiplikátora z údajov o kvalite života podľa veku v anglickej populácii podielom kvality života pacientov vo veku 75+ k pacientom 65-74 rokov (výpočet $0,726/0,779 = 0,932$). Multiplikátor je nastavený nasledovným spôsobom:

- Násobok 1,0 pre všetky vekové kategórie do 74 rokov (vrátane)
- Násobok 0,932 pre vekové kategórie nad 74

V základnom nastavení modelu boli údaje o kvalite života použité zo štúdie FIDELIO.

Tabuľka 10: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Štádium CKD	Hodnota kvality života
CKD1/2	0,771
CKD3	0,773
CKD4	0,762
CKD 5 bez dialýzy	0,742
Dialýza akútny stav	0,711
Dialýza postakútny stav	0,711
Tx obličky akútny stav	0,734
Tx obličky postakútny stav	0,880

zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie v jednom aspekte neakceptujeme a model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Kvalita života v štádiu CKD3 je predpokladaná vyššia ako v CKD1/2. Neistota vyplýva z utility populácie pacientov v CKD1/2, ktorých bolo na začiatku štúdie FIDELIO-DKD iba 11,6%. NICE-ERG upozornila, že zvýšenie kvality života o 0,001 oproti CKD1/2 je klinicky nepravdepodobné [1422, str.108]. V Anglicku bola preto kvalita života arbitrárne zmenená na 0,800 pre štádium CKD1/2 [14, str.132]. Po vzatí týchto faktov do úvahy sme v modeli upravili hodnotu kvality života v štádiu CKD1/2 na 0,779 podľa kvality života populácie vo veku 65-74 zo štúdie Janssen et al. (2014), ktorá bola použitá aj pre výpočet multiplikátora. Táto hodnota je odôvodniteľná, nakoľko ochorenie býva asymptomatické aj v štádiu CKD3 a mediánový vek pacientov bol 65,8. Zmena mala malý dopad, ICUR FIN voči SoC navýšila o ■■■ eur/QALY oproti základnému scenáru.
- Hodnoty utilít ostatných stavov akceptujeme. Avšak hodnoty utilít pri CKD5 a dialýze použité v základnom scenári považujeme za potenciálne privysoké. DR do modelu zakomponoval aj možnosť výberu údajov zo systematického prehľadu literatúry, ktorý však bližšie neodôvodnil a z tohto dôvodu ich nepovažujeme za použiteľné. V základnom scenári DR použil dáta zo štúdie, čo považujeme za štandardný postup, ktorý bol akceptovaný aj v Anglicku a Česku.

- Evidujeme diskusiu v Anglicku, kde NICE-ERG nepovažovalo za dostatočné použitie multiplikátora až od 75 roku pacienta. Nakoľko zmena nastavenia mala malý dopad na výsledok bolo nastavenie v Anglicku akceptované. Podobne ako v Anglicku, vidíme problém konštantnej hodnoty pre adjustáciu kvality života iba pre časť pacientov. Preferovali by sme nastavenie, ktoré by v každom roku upravovalo utility. Nakoľko má model príliš veľa stavov, neumožňuje jednoduché zapracovanie adjustácie podľa veku, aké sme realizovali napríklad v NIHO hodnotení 2B. Použité nastavenie akceptujeme, keďže DR aspoň v čiastočnej miere zohľadnil vyšší vek v utilitách, ale nastavenie pridáva k neistote výsledku.
- V základnom scenári boli pre KV príhody použité rovnaké dekrementy utilít pre akútne aj post-akútne stavy. V Anglicku bola hodnota pre post-akútne disutilitu z dôvodu KV príhody zmenená na polovicu akútnej disutility. Zmena bola vykonaná z dôvodu nelogickosti nastavenia, keďže je klinicky málo pravdepodobné, že kvalita života po KV udalosti sa nezmení. Naopak, vplyv KV príhody na kvalitu života sa časom zmení po zotavení pacienta [14, str.133]. S týmto nastavením súhlasíme, znížili sme preto disutilitu v KV post-akútnom stave o polovicu. Zmena navyšuje ICUR FIN voči SoC o ■■■ eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- V Anglicku NICE-ERG videlo ako problém to, že pacienti vstupujú do modelu bez histórie KV udalostí, napriek tomu, že v štúdií obsahovala 45,9% pacientov s predchádzajúcou KV udalosťou. Táto zmena mala v Anglicku veľký dopad na ICUR [14, str.109, 136]. Evidujeme túto NICE preferenciu, avšak máme zato, že takéto nastavenie by mohlo spôsobiť dvojité započítanie zníženia utility, keďže hodnota kvality života pochádza priamo z klinickej štúdie. Nastavenie DR preto akceptujeme.

5.2.6. Náklady

Celkové náklady sa skladajú z nákladov na lieky, nákladov spojených s CKD, KV príhodami, ďalšími zdravotnými udalosťami a nákladov na smrť. Všetky údaje o nákladoch pochádzajú z kvalitatívneho prieskumu od spoločnosti PHARMIN. Prieskum bol vykonaný metódou delphi panel, zbieral údaje o liečbe pacientov s CKD a DM2.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Súhlasíme, že je odôvodnené aplikovať korekciu na polovicu cyklu vzhľadom na dávkovanie finerenónu.

Náklady na lieky

DR použil náklady na maximálnu úhradu štandardnej dávky liečiva podľa 04/2022 kategorizačného zoznamu. DR vypočítal vážený priemer nákladov v jednotlivých skupinách liekov za deň podľa počtu užívajúcich pacientov z účtu poisťovne lieky z dát NCZI 2020. Na ceny následne použil zastúpenie skupín liekov v SoC podľa prieskumu od spoločnosti PharmIn, z čoho vyšiel vážený priemerný náklad 1,72 eur na deň na liečbu SoC. Náklady na liečbu finerenónom boli nastavené na 2,50 eur na deň odvodené z požadovanej úhrady 70,11 eur za 28ks balenie.

Tabuľka 11: Aktualizácia maximálnych úhrad ŠDL

	Pôvodné ZKL 04/22	aktualizácia podľa ZKL k 10/22
ACEIs	€0.072	€0.072
ARBs	€0.052	€0.052
Beta-blockers	€0.106	€0.105
Diuretics	€0.116	€0.116
Calcium antagonists	€0.053	€0.069
Statins	€0.021	€0.021
Platelet aggregation inhibitors	€0.047	€0.047
Glucose-lowering therapies		
Insulin	€0.855	€0.849

Metformin	€0.075	€0.077
Sulfonylurea	€0.050	€0.050
DPP-4 inhibitors	€1.202	€1.078
GLP-1 agonists	€3.101	€3.100
SGLT2 inhibitors	€1.467	€1.445
Náklad na deň	€1.72	€1.69

Zdroj: [14], ZKL 10/2022

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 10/2022 [22]. Pri niekoľkých liečivách došlo k zmene úhrad, tieto sme upravili. Zmena nákladov na lieky o 3 centy mala malý dopad na ICUR, došlo k zníženiu o ■■■ eur/QALY v prospech finerenónu. Ceny sme upravili podľa aktuálnych úhrad.

Náklady na zdravotné udalosti

Náklady na zdravotné udalosti sa skladajú z nákladov na KV príhody a iné zdravotné udalosti.

Náklad na prvú a následnú KV príhodu v akútnom a postakútnom stave bol vypočítaný ako vážený priemer nákladov na MI, ischemickú CMP, hemoragickú CMP a hospitalizáciu z dôvodu SZ. Pomery výskytu jednotlivých udalostí pochádzajú zo štúdie FIDELIO-DKD, nie FIDELITY ako to uviedol DR vo FER. Pri následnej KV príhode DR počíta iba s nákladmi na akútny stav, nie následnú liečbu.

Model obsahuje aj náklady na iné zdravotné udalosti – hyperkaliémiu bez a s potrebou hospitalizácie, trvalý pokles eGFR a novovzniknutú fibriláciu predsiení.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Zahrnutie nákladov pre znížené eGFR **neakceptujeme**, hodnotu sme nastavili na 0 eur. Náklady nebolo možné overiť nakoľko kvalitatívny prieskum neobsahoval bližšie vysvetlenie výšky nákladov pre znížené eGFR. V Anglicku aj ČR DR nastavil nulové náklady na túto zdravotnú udalosť. „Trvalý pokles eGFR \geq 40 % oproti východiskovej hodnote počas najmenej 4 týždňov“ bol v štúdiu FIDELIO-DKD ukazovateľom, ktorý predpovedá progresiu do zlyhania obličiek. Predpokladáme, že tieto náklady sú už v modeli započítané cez zvýšené náklady v neskorších CKD stavoch, ako aj v CKD udalostiach, napríklad, v nákladoch na dialýzu. Zmena nastavenia zvýšila ICUR o ■■■-tisíc eur/QALY.

Ostatné náklady

Pri nákladoch na úmrtie, DR predpoklad náklady 611 eur v pri KV úmrtiach, 1 338 eur pre renálne úmrtia a 0 eur pre ostatné úmrtia.

Pre ostatné náklady súvisiace so zdravotnou starostlivosťou použil DR výsledky z kvalitatívneho prieskumu od spoločnosti PharmIn. Ide o výsledky pre hemodialýzu, peritoneálnu dialýzu, náklady na transplantáciu obličky, kardiovaskulárne príhody a nežiadúce účinky liečby.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **neakceptujeme**. Za metodicky vhodnejšie považujeme použiť nulové náklady na KV smrť a renálnu smrť (v súlade s ostatnými úmrtiami), keďže v modeli je aplikovaný celožitovný časový horizont a všetci pacienti v priebehu modelovania zomrú. Z pohľadu hodnotenia sú dôležité inkrementálne náklady, ktoré pri použití nenulových nákladov sa medzi intervenciami líšia len z dôvodu diskontovania, čo nepovažujeme za optimálne. Pre jednotný postup pri aplikácii nákladov na úmrtia sme náklady na KV a renálne úmrtia nastavili na nulu, zmena mala malý dopad na výsledok (27 eur/QALY). Pri ostatných nákladoch sme nezistili závažné nedostatky v použitom zdroji a preto ich akceptujeme.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Finerenón sa predpisuje v baleniach s 28 dávkami štandardnej dávky liečiva. DR predpokladá, že pacienti spotrebujú všetky dávky bez zvyškov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie neakceptujeme. NICE-ERG v Anglicku považuje za prijateľnejšie ku konečným nákladom pripočítať náklad za jeden nespotrebovaný balík liečiva, pre zahrnutie potenciálneho dopadu nákladov na nespotrebované balenia v modeli [14, str.443]. Predpokladáme, že v priemere pacienti pri ukončení liečby z ľubovoľného dôvodu ostane polovica nespotrebovaného balenia, pričom VZP uhradilo celé balenie. Pre započítanie aj nákladov na odpad sme ku konečným nákladom pripočítali aj náklady za polovicu nespotrebovaného balenia lieku (zohľadnili sme aj diskontáciu). Zmena navyšuje ICUR FIN voči SoC o 392 eur/QALY oproti základnému scenáru.

5.2.7. Analýza senzitivity

DR predložil vo FER analýzu scenárov ako aj analýzu citlivosti, v ktorej sa overil vplyv zmeny neistých parametrov v rozsahu +/-30 %. Nižšie uvádzame výber parametrov pre finerenón voči SoC.

Tabuľka 12: Výber scenárov a parametrov z predloženej analýzy

Analýza scenárov	ICUR eur/QALY	Zmena oproti základnému scenáru
Základný scenár	23 105	
Prerušenej liečby finerenónom po iniciácii RRT	21 464	-1 641
Oddialená progresia k dialýze (3 cykly)	24 131	1 026
Nezapočítanie efektu SGLT2i	22 301	-0 804
Aplikácia utilít zistených v rámci systematického prehľadu literatúry	20 207	-2 898
Analýza citlivosti		
Utility pre zdravotné stavy +/- 30 %	32 057	8 952
	18 061	-5 044
Proporcía mužov +/- 30 %	20 654	-2 451
	25 465	2 360
Náklady na liek Kerendia +/- 30 %	7 162	-15 943
	39 047	15 942
Náklad na dialýzu PAS +/- 30 %	27 237	4 132
	18 973	-4 132
HR: zvýšená mortalita po prvej KV udalosti +/- 30 %	21 609	-1 496
	23 637	0 532

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FER [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Dodanú analýzu senzitivity považujeme v základnom scenári DR za adekvátnu. DR v rámci analýzy poskytol aj testovanie dopadov kľúčových parametrov cez analýzu scenárov, ktorá prehľadnejšie znázornila neistotu spojenú s voľbami v základnom scenári.

5.2.8. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý obsahuje aj makrá. Výsledky sa prepočítavajú priamo v Exceli, model reaguje na zmenu parametrov okamžite, prepočty trvajú niekoľko sekúnd. Model považujeme za štandardný. Pri zmene niektorých parametrov hodnoty nie je možné vrátiť naspäť.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme pôvodný ekonomický model dodaný DR bez úpravy skončenia liečby finerenómom po začatí RRT a adjustácie pre SGLT2i. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. Liečba finerenómom spolu s SoC je v základnom scenári nákladovo efektívna voči liečbe SoC s ICUR 23-tisíc eur/QALY.

Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	FIN + SoC	SoC
Roky života (diskontované)	6,833	6,743
QALY		
spolu	5,101	5,027
Náklady		
Lieky	8 223 €	4 226 €
Náklady spojené s CKD	21 164 €	22 170 €
CKD liečba	10 924 €	10 678 €
Dialýza	9 900 €	11 119 €
Transplantácia	340 €	373 €
Náklady na prvú KV udalosť	2 824 €	3 015 €
Iné zdravotné udalosti a NÚ	12 651 €	13 736 €
Koniec života	62 €	64 €
spolu	44 924 €	43 211 €
FIN + Soc vs. SoC		
Inkrementálne QALY		0,0742
Inkrementálne náklady		1,713 €
ICUR		23 105 € QALY
Prahová hodnota*		33 736 €/QALY

* hodnota 2x HDP per capita z predchádzajúcich 2 rokov

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že FIN + SoC je nákladovo efektívna voči komparátoru SoC pri požadovanej úhrade.

Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Zmena nastavenia na neadjustovanie rizík liečby rizikami kanagliflozínu
- Zmena nastavenia na ukončenie liečby FIN po začatí RRT
- Prechodové pravdepodobnosti medzi štádiami CKD nastavené podľa dát zo štúdie pri prechodoch do stavov CKD5 bez potreby RRT, akútnej dialýzy a akútnej transplantácie obličky
- Nastavenie aby KV príhody boli nezávislé od CKD (výskyt prvej KV príhody v každom CKD nastavený podľa výskytu v štádiu CKD 3)
- Nastavenie aby KV úmrtia boli nezávislé od CKD (výskyt KV úmrtia v každom CKD nastavený podľa výskytu v štádiu CKD 3)
- HR rizika renálnych úmrtí nastavené na 1

- Úprava kvality života v štádiu CKD1/2 na 0,779 podľa kvality života populácie vo veku 65-74 zo štúdie Janssen et al. (2014)
- Post-akútna disutilita zmenená na polovicu akútnej disutility
- Nulové náklady na KV smrť a renálnu smrť
- Započítanie aj nákladov na odpad pripočítaním nákladov za polovicu nespotrebovaného balenia lieku so zohľadnením diskontácie
- Nulové nákladny na „Trvalý pokles eGFR \geq 40 % oproti východiskovej hodnote počas najmenej 4 týždňov“
- Náklady na SoC sú aktualizované podľa ZKL k 10/2022.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, kombinácia FIN + SoC dosahuje ICUR voči SoC na úrovni **35 094 eur / 1 QALY**, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade.

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška úhrady zdravotnej poisťovne (UZP) za jedno balenie Kerendie vo výške ■■■ eur, čo znamená zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 70,11 eur.

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický, mieru neistoty diskutujeme v nasledujúcej časti.

Tabuľka 14: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO (diskontované hodnoty)

Výsledky	FIN + SoC	SoC
Roky života (diskontované)	■	■
QALY		
spolu	■	■
Náklady		
Lieky	■	■
Náklady spojené s CKD	■	■
CKD liečba	■	■
Dialýza	■	■
Transplantácia	■	■
Náklady na prvú KV udalosť	■	■
Iné zdravotné udalosti a NÚ	■	■
Koniec života	■	■
spolu	■	■
FIN + Soc vs. SoC		
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR		35 094 €/QALY
Prahová hodnota		33 736 €/QALY

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

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 15: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z oficiálnej úhrady v ZKL
Nízka až mierna	
Stredná	
Vysoká	

Odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■% z oficiálnej úhrady v ZKL (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). V predložennom ekonomickom modeli aj po úpravách NIHO evidujeme viacero neistôt, ktoré môžu podstatne ovplyvniť výsledok nákladovej efektívnosti. Celkovú mieru neistoty považujeme za vysokú. Najzávažnejšou neistotou je aplikovanie štatisticky nesignifikantných hodnôt, ktoré v štúdiu boli vyhodnotené v rámci kompozitného ukazovateľa. Hoci sa v modeli nachádzajú aj pozitívne rizika, máme za to, že celková miera neistoty ostáva vysoká. Detailnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR v ekonomickom modeli používa viaceré individuálne ukazovatele z primárneho a sekundárneho kompozitného cieľového ukazovateľa, pre ktoré bola sila výsledku poddimenzovaná. Projektovanú veľkosť prínosu finerenónu na základe štatisticky nesignifikantných individuálnych HR považujeme preto za oblasť značnej neistoty.
- Prechodové pravdepodobnosti určené na základe dát pri 2,6 ročnom sledovaní považujeme za krátke pre určenie realistického obrazu o progresii ochorenia. V štúdiu FIDELIO-DKD sa väčšina pacientov sa na začiatku štúdie nachádzala v štádiu CKD 3, ktorého priebeh zvykne trvať niekoľko rokov. Predpokladáme preto, že miera progresie do ESKD nemusela byť adekvátne zachytená. Použitie týchto prechodov na projektovanie dlhodobého prínosu liečiva na horizonte 34 rokov považujeme preto za neisté.
- Zatiaľ čo v praxi pacienti s CKD a DM2 najčastejšie zomierajú z KV príčin, pri CKD časť pacientov zomrie z renálnej príčiny. Túto realitu model však neodráža v dostatočnej miere, čomu nasvedčuje zanedbateľný vplyv renálnych úmrtí na výsledok. Uvedené pridáva na neistote.
- Pri projektovaní úmrtnosti z iných príčin boli použité riziká úmrtia zo všetkých príčin (aj KV a renálne), čo mohlo znevýhodniť konečný ICUR finerenónu. Výpočet rizík úmrtia na dialýze a transplantácii obličiek považujeme tiež za potenciálne nadhodnotený. Úprava týchto rizík úmrtia na nižšie by zlepšilo výsledok finerenónu, z pohľadu výsledkov nákladovej efektívnosti ide preto o pozitívne riziko.
- Za ďalšiu oblasť neistoty považujeme kvalitu života. DR nepredpokladá zníženie kvality života na základe veku pre pacientov vo veku 65-74 rokov, čo považujeme za klinicky neočakávateľné. Pre skupinu nad 75 rokov DR aplikoval jeden multiplikátor, namiesto zohľadnenia každého zníženia utility pre každý rok života. Potenciálna úprava by navýšila ICUR. Na druhej strane použité hodnoty utilít u pacientov na dialýze a po transplantácii určené za základe štúdie považujeme za neistú. Zdajú sa byť príliš vysoké s ohľadom na utility používané v iných ochoreniach. Predpokladáme, že hodnoty mohli byť ovplyvnené nízkym počtom pacientov v ESKD v štúdiu. Potenciálna úprava by znížila výsledok ICUR.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomický model na základe údajov o subpopulácii pacientov zo štúdie FIDELIO-DKD. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvyhodňovali aj znevýhodňovali výsledok FIN + SoC voči komparátoru SoC. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie, vo viacerých prípadoch na základe expertízy anglického inštitútu NICE.

FIN ako add-on terapia k SoC preukázala klinický prínos voči štandardu liečby (+■ QALY), kategorizovanie lieku Kerendia by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s DM2 s CKD na Slovensku.

Finerenón pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Finerenón dosahuje ICUR voči SoC vo výške **35,1-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je 33,7-tisíc eur. Aby Kerendia bola nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 70,11 eur.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu najmä z dôvodu projektovania účinnosti liečiva na základe použitia štatisticky nesignifikantných individuálnych HR a nedostatočného odzrkadlenia reality v niektorých predpokladoch modelu. Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR zľavu aspoň vo výške ■% čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Na základe NIHO navrhovaných indikačných obmedzení (diskutované v časti 5.1), predpokladáme, že počet vhodných pacientov na Kerendia bude zásadne nižší, ako projektoval DR.

Oslovení klinickí odborníci nevedeli poskytnúť akýkoľvek expertný odhad podielu pacientov, ktorí nebudú tolerovať dapagliflozín alebo budú na neho kontraindikovaní. Liečivo dapagliflozín (Forxiga) je podľa SPC kontraindikovaný iba pacientom precitliveným na toto liečivo. Dapagliflozín je z pohľadu výskytu nežiadúcich účinkov pacientmi dobre tolerovaný.

Vzhľadom na uvedené, nie je možné poskytnúť spoľahlivý odhad dopadu finerenónu na rozpočet, predpokladáme však dopad v tretí rok od zaradenia nižší ako 0,5 mil. eur a dopad by ani po plnom nábehu nemal presiahnuť 1 mil. eur. Miera neistoty v odhade je veľmi vysoká.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR za účelom odvodenia počtu vhodných pacientov použil údaje z NCZI výkazu o činnosti diabetologických ambulancií v SR za rok 2020, podľa ktorých na Slovensku je 46 751 pacientov, ktorých postihuje DM2 spolu s CKD. Na tento počet DR aplikuje predpokladaný podiel pacientov v CKD3-4 s abuminúriou a bez SZ s EF≤40% & NYHA II-IV na základe publikácie Pharmin [9]. Podrobnosti uvádzame v tabuľke nižšie.

Tabuľka 16: Odhad veľkosti cieľovej populácie podľa DR

	Podiel %	Absolútny počet	Zdroj / spôsob výpočtu
Podiel registrovaných pacientov s DM 2. typu na Slovensku k 31.12.2020 a s CKD zároveň	14,52%	46 562	NCZI 2020 výkaz o činnosti diabetologických amb.
Podiel pacientov s DM 2. typu s CKD (3. a 4. stupeň)	43,64%	20 320	[9] (46 562 * 43,64%)
Podiel pacientov s DM 2. typu s CKD (3. a 4. stupeň) a albuminúriou	58,85%	11 958	[9] (20 320 * 58,85 %)
Podiel pacientov s CKD (stupeň 3 a 4) s albuminúriou, okrem pacientov so Srdcovým zlyhávaním (EF≤40% a NYHA II-IV)	70,00%	8 371	[9] (11 958 * 70,00 %)
Absolútny počet pacientov v cieľovej populácii		8 371	

Zdroj: [1]

Ďalšie predpoklady, ktoré aplikoval DR za účelom výpočtu dopadu na rozpočet:

- Počet pacientov v cieľovej populácii sa nebude meniť, keďže v NCZI dátach sa nepozoruje nárast prevalencie.
- Kerendia bude zaradená v ZKL od 1.11.2022, pričom maximálna penetrácia (podiel pacientov užívajúcich finerenón na cieľovej populácii) bude 90% a bude dosiahnutá od 5. roku po zaradení do ZKL.

- Noví pacienti budú pribúdať rovnomerne v mesiacoch počas roka.
- Mesačná miera ukončenia liečby je 0,84% (údaj odvodený zo 40,3% ukončenia po 4 rokoch vo FIDELIO-DKD).

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Držiteľ registrácie v základnom scenári predpokladá dopad na rozpočet v 1. až 3. rok od zaradenia do ZKL na úrovni 0,9-3,9 mil. eur. V posledný projektovaný rok – 2027 by mal dopad dosiahnuť 6,0-mil. eur.

Tabuľka 17: Odhadované náklady na finerenón po zaradení do ZKL

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov	300	2216	4006	5384	6528	7498
z toho nových	300	1920	1920	1680	1590	1530
z toho pokračujúcich	0	296	2086	3704	4938	5968
Náklady na Kerendiu	34 200 €	1 181 223 €	2 744 656 €	4 042 339 €	5 084 105 €	5 954 903 €

*Pozn: prezentujeme výsledok základného scenára bez zarátania nákladov na SoC keďže pacienti by mali náklady na SoC aj bez kategorizovania Kerendie v identickej miere pri aplikovaní použitých predpokladov.

Zdroj: [1]

Tabuľka 18: Odhadované náklady na finerenón po zaradení do ZKL na 12-mesačnej báze

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Náklady na Kerendiu	905 692 €	2 494 944 €	3 850 206 €

Zdroj: [1]

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Na základe NIHO navrhovaných indikačných obmedzení (diskutované v časti 5.1), predpokladáme, že počet vhodných pacientov na Kerendia bude zásadne nižší, ako projektoval DR.

Odborníci A a B nevedeli poskytnúť akýkoľvek expertný odhad podielu pacientov, ktorí nebudú tolerovať dapagliflozín alebo budú na neho kontraindikovaní. Liečivo dapagliflozín (Forxiga) je podľa SPC kontraindikovaný iba pacientom precitliveným na toto liečivo. Dapagliflozín je z pohľadu výskytu nežiadúcich účinkov pacientmi dobre tolerovaný [32].

Vzhľadom na uvedené, nie je možné poskytnúť spoľahlivý odhad dopadu finerenónu na rozpočet, predpokladáme však dopad v tretí rok od zaradenia nižší ako 0,5 mil. eur a dopad by ani po plnom nábehu nemal presiahnuť 1 mil. eur. V odhade sme zohľadnili nižšiu odporúčanú výšku úhrady za finerenón. Miera neistoty v odhade je veľmi vysoká.

Nestotožňujeme sa s niektorými predpokladmi, ktoré DR aplikoval pri výpočte dopadu na rozpočet. Dáta NCZI mali návratnosť 83,9%, čo DR nezohľadnil. Z predloženej analýzy tiež nie je jasné, ako bola zohľadnená incidencia (koľko nových pacientov ročne pribudne do cieľovej skupiny) a akým spôsobom bola na počet vhodných pacientov v jednotlivých rokoch aplikovaná penetrácia pri zohľadnení miery ukončenia liečby. Výpočet dopadu sme neupravovali, nepovažovali sme to za relevantné vzhľadom na absenciu spoľahlivých odhadov k podielu pacientov spĺňajúcich NIHO navrhované indikačné obmedzenie.

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne 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 neploleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony/záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukazujú prínos kombinácie SoC s finerenónom v spomalení progresie ochorenia CKD a zníženie výskytu KV morbidít a KV mortality, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie Kerendie. Neboli identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania Kerendie na vzťah lekára a pacienta. Odborník B sa vyjadril, že najnovšie medzinárodné odporúčania zahŕňajú už aj liečivo finerenón.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

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

Kidney Care UK uvádza na základe štúdie Marthur et al. (2018), že niektoré etnické skupiny môžu byť citlivejšie na kombinované účinky proteínúrie a hypertenzie ako iné etnické skupiny. Štúdia taktiež uvádza, že lekári si tiež musia uvedomiť, že mladší ľudia s diabetom (<55 rokov) s CKD majú dvojnásobné riziko rýchlej progresie CKD v porovnaní s pacientmi nad 65 rokov, a preto potrebujú dôkladnejšie sledovanie, manažment rizikových faktorov a včasné vyšetrenie odborníkom, aby sa oddialila progresia [14, 33].

Odborník B uviedol, že finerenón prináša novú možnosť liečby u pacientov s CKD a DM2 a pozitívne ovplyvňuje klinicky významné obličkové a KV ukazovatele.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

Finerenón je podávaný vo forme tabliet, buď samotným pacientom alebo zdravotníckym pracovníkom. Liečba finerenónom si žiada potrebnú pravidelnú návštevu u lekára pre monitorovanie hladiny séra draslíka. Implementovanie finerenónu tak vytvorí organizačnú záťaž v porovnaní s používaním iba SoC.

Liečba finerenónu je spojená so zlepšením KV ukazovateľov a oddialením progresie ochorenia CKD do ďalších štádií, dá sa preto očakávať aj nižšia záťaž zdravotného systému vďaka nižšiemu počtu hospitalizácií a zníženiu potreby RRT.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia, sa má vykonať posúdenie vhodnosti liečby na jednom z piatich špecifikovaných pracovísk. Liek môže predpísať diabetológ, internista, kardiológ, nefrológ a geriatér. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Odborníci A a B potvrdili, že by nové liečivo malo byť predpisované lekármi v odbore diabetológie, internej medicíny, kardiológie, nefrológie a geriatrickej medicíny.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Nakoľko ide o nové liečivo pacienti na Slovensku s ním nemajú zatiaľ žiadne skúsenosti. Podľa Kidney Care UK, oddialenie progresie ochorenia by malo benefit na fyzické aj psychické zdravie pacientov, nakoľko podstúpenie dialýzy v ESKD je časovo, psychicky aj fyzicky náročné [33].

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborník A uviedol, že aktuálne u pacientov s DM2 a CKD súčasná liečba neponúka liečivá ako finerenón, ktoré majú protizápalový a antifibrotický účinok. Odborníci A a B uviedli, že finerenón prináša novú možnosť liečby u pacientov s CKD a DM2 a pozitívne ovplyvňuje klinicky významné obličkové a kardiovaskulárne ukazovatele.

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

Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu Kerendie na prácu a každodenný život. Z dôvodu prínosu v KV mortalite a morbiditách a oddialenia progresie CKD však očakávame pozitívny vplyv v porovnaní s komparátormi.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti by mali porozumieť, aké sú riziká spojené s ochorením a čo môžu byť nežiadúce účinky lieku.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Finerenón sa podáva dospelým pacientom. V prípade tehotenstva sa má dôkladne zvážiť prínos pre matku a riziko pre plod, nakoľko bola preukázaná reprodukčná toxicita liečiva. Ak žena otehotnie počas užívania finerenónu, má byť informovaná o možných rizikách pre plod. Ženám vo fertílno m veku sa preto odporúča počas liečby finerenónom užívať antikoncepciu. V prípade dojčenia sa musí rozhodnúť medzi prerušením dojčenia alebo prerušením liečby [17].

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Informovaný súhlas za osoby nespôsobilé na rozhodovanie (I0034)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. Spočívajú vo vymedzení pojmu neplnoletá a nespôsobilá osoba, ako i okruhu osôb, ktoré môžu byť o zdravotnom stave neplnoletého či nespôsobilého informované a za akých podmienok. Cieľom by malo byť uchopenie problematiky jednanja za inú osobu (pacienta) a právne dôsledky neudelenia súhlasu za neplnoleté a nespôsobilé osoby, ako i možností právnej ochrany takýchto osôb.

7.4.3. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu: Daniel Kozák, M.Sc.
Autori: BSc. Viktória Doanová

Podpora

Interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.
Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]
Odborník B: [REDACTED]

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

Doanová V., Kozák D.; Liečivo finerenón (Kerendia) na liečbu pacientov s chronickou chorobou obličiek spojenou s diabetes mellitus 2. typu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 9; 2022; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori a recenzenti, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [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] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Kerendia a jeho prílohy; ID konania 25307; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25309>
- [2] UpToDate; Mottlet A. K. et al.; Diabetic kidney disease: Manifestations, evaluation, and diagnosis; 2022; použité v 07/2022; <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-kidney-disease-manifestations-evaluation-and-diagnosis>
- [3] Cozzolino, M., et al.; Cardiovascular disease in dialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation; Vol. 33 (Issue suppl_3); 2018; str. iii28–iii34.; <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy174>
- [4] Kaiser, M., et al.; Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. A clinical review; Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology; 59(3) 2007; str.281–297; <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>
- [5] Ahmadmehrabi, S., & Tang, W.; Hemodialysis-induced cardiovascular disease; Seminars in dialysis; 31(3); 2018, str. 258–267; <https://doi.org/10.1111/sdi.12694>
- [6] Georgianos, P. I., & Agarwal, R.; Mineralocorticoid Receptor Antagonism in Chronic Kidney Disease; Kidney international reports; 6(9); 2021; str. 2281–2291; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.027>
- [7] KDIGO; KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease; Kidney International Supplements; 3(1); 2013; https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
- [8] NCZI; Činnosť diabetologických ambulancií v SR 2020; Národné centrum zdravotníckych informácií; 2021; použité v 08/2022; https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Diabetologia/Pages/default.aspx
- [9] Ondrusova, M., Bonova, M.; Manažment liečby a nákladovosť chronického ochorenia obličiek a diabetes mellitus 2. typu u dospelých pacientov na Slovensku; PharmIn; 2022; použité v 10/2022; <https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/manazment-liecby-a-nakladovost-chronickeho-ochorenia-obliciek-a-diabetes-mellitus-2-typu-u-dospelych-pacientov-na-slovensku/>
- [10] Burrows, N. R., Li, Y., & Geiss, L. S.; Incidence of treatment for end-stage renal disease among individuals with diabetes in the U.S. continues to decline. Diabetes care, 73–77; 2010; <https://doi.org/10.2337/dc09-0343>
- [11] Tsai, W. C. et. al.; Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. Medicine, 95(11); 2016; <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003013>
- [12] Okša et al. Odporúčané postupy Slovenskej nefrologickej spoločnosti a Slovenskej diabetologickej spoločnosti (2021) <https://www.prolekare.cz/casopisy/diabetes-a-obezita/2021-supplementum/diabeticka-nefropatia-chronicka-choroba-obliciek-pri-diabetes-mellitus-diagnostika-prevencia-a-liecba-127219>
- [13] Spustová V.; Definícia, hodnotenie a klasifikácia chronického ochorenia obličiek; 152–154; 2010; <https://www.solen.sk/storage/file/article/80d36f157e704fe21dbc7ef65a3c0419.pdf>
- [14] Finerenone for treating chronic kidney disease in people with type 2 diabetes [ID3773]: Committee Papers; 2022; použité v 08/2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10820/documents/committee-papers>
- [15] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work, G., KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease; Kidney Int. 98(4S): 1-115; 2020; <https://www.kidney-international.org/action/showPdf?pii=S0085-2538%2820%2930718-3>
- [16] ADA. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Provider, Clin Diabetes 2022;40(1):10–38. <https://diabetesjournals.org/clinical/article/40/1/10/139035/Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes-2022>
- [17] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Kerendia; použité v 07/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_en.pdf
- [18] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2022 – 31.10.2022; Časť B: Indikačné obmedzenia 1.10.2022 – 31.10.2022, použité v 10/2022; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202210>
- [19] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Spironolactone Accord 25mg; použité v 08/2022; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=733000&dok_sec=ca82387975bf1687df2a79348e4a95aa
- [20] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Eplerenon Mylan 25 mg; použité v 08/2022; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=712643&dok_sec=6627b4eab154b93aecd137501282cdd4
- [21] EMA; Kerendia; použité v 07/2022; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kerendia>
- [22] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2022 – 31.10.2022; Časť I: Abecedný zoznam liekov 1.10.2022 – 31.10.2022, použité v 10/2022; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202210>
- [23] SÚKL; Hodnotící správa Detail správního řízení Finerenonum; použité v 10/2022; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS67329%2F2022>

- [24] ClinicalTrials.gov; Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD); použité v 08/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02540993>
- [25] ClinicalTrials.gov; Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD); použité v 08/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02545049>
- [26] Agarwal, R. et. al.; Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *European heart journal*, 43(6), 474–484; 2022; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
- [27] EMA; Assessment report – Kerendia; 2021; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kerendia-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [28] Pitt, B. et. al.; Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes; <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/47/4789/6400296>
- [29] Bakris, G.L., et al.; Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2020; p. 11.; 2020; https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2025845?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- [30] Zhao, L. et. al.; Network Meta-Analysis on the Effects of SGLT2 Inhibitors Versus Finerenone on Cardiorenal Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8819058/>
- [31] Rossing, Peter, et al. "Finerenone in predominantly advanced CKD and type 2 diabetes with or without sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy." *Kidney international reports* 7.1 (2022): 36-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8720648/>
- [32] EMA; SPC Forxiga; použité v 10/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_sk.pdf
- [33] Mathur R. et al.; Ethnic differences in the progression of chronic kidney disease and risk of death in a UK diabetic population: an observational Patient organisation submission Finerenone for treating chronic kidney disease in people with type 2 diabetes [ID3773] 8 of 10 cohort study *BMJOpen*; 2018; <https://bmjopen.bmj.com/content/8/3/e020145>;

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo finerenón (Kerendia) v kombinácii so štandardnou liečbou na liečbu chronickej choroby obličiek sporej s diabetes mellitus 2. Typu

Indikácia: dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek s eGF $\geq 25 - < 60$ ml/min/1,73 m² ($\geq 0,42 - < 1$ ml/s/1,73 m²) a s albuminúriou UACR $\geq 30 - \leq 5000$ mg/g ($\geq 3 - \leq 500$ mg/mmol) sporej s diabetes mellitus 2. typu

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O vás	
Vaše meno	██████████
Názov organizácie	████████████████████
Pracovná pozícia	██████████
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov

Zdravotný problém a opis liečiva	
<p>B0002</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacienti s chronickou chorobou obličiek (CKD) a diabetes mellitus (DM) 2. typu sú vystavení postupnému zhoršeniu progresie ochorenia, čo môže mať negatívny vplyv na riziko vzniku kardiovaskulárnych (KV) udalostí, zníženia obličkovej funkcie s následnou potrebou dialýzy. Relevantné ukazovatele v liečbe: preukázaná účinnosť liečby, dobrá tolerabilita, s prijateľným bezpečnostným profilom v porovnaní so štandardnou liečbou. 2. Významná odpoveď na liečbu by mala zahŕňať: významné zníženie rizika obličkových ukazovateľov a kardiovaskulárnych ukazovateľov, redukcia albuminúrie nezávisle od krvného tlaku v porovnaní so štandardnou liečbou. 3. Finerenón je nesteroidný, selektívny antagonist mineralokortikoidného receptora (MR), ktorý blokuje nadmernú aktiváciu MR a inhibuje zápal a fibrózu¹. U pacientov s CKD a DM2 spomaľuje progresiu CKD a znižuje výskyt KV udalostí v porovnaní s placebom.^{2,3} V štúdií FIDELIO-DKD finerenón preukázal významnú 18% redukciu rizika primárneho kompozitného ukazovateľa (zlyhanie obličiek, trvalý pokles odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGFR) ≥ 40 % oproti východiskovej hodnote počas najmenej 4 týždňov alebo renálna mortalita) s HR=0.82 (95% CI 0.73–0.93), p=0.001 v porovnaní s placebom a významnú 14% redukciu rizika sekundárneho kompozitného ukazovateľa (KV mortalita, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda alebo hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie) s HR=0.86; 95% CI 0.75–0.99, p=0.03. Zároveň finerenón preukázal 24% redukciu rizika sekundárneho kompozitného obličkového ukazovateľa (zlyhanie obličiek, trvalý pokles eGFR ≥ 57 % oproti východiskovej hodnote počas najmenej 4 týždňov alebo renálna mortalita) s HR=0.76; 95% CI 0.65–0.90. V ramene s finerenónom po 4 mesiacoch liečby oproti východiskovým hodnotám bolo pozorované zníženie albuminúrie (UACR) o 31 %, pričom tento priaznivý účinok finerenónu pretrval až do konca klinickej štúdie. Finerenón bol v štúdií dobre tolerovaný a preukázal priaznivý bezpečnostný profil v súlade s jeho mechanizmom účinku. Na základe daných výsledkov v štúdií FIDELIO-DKD finerenón potvrdil kardioreálne benefity v liečbe pacientov s CKD a s DM2.² Referencie: 1.SPC Kerendia 02/2022; 2. Bakris GL, et al. N Engl J Med 2020;383:2219–2229; 3. Pitt B, et al. N Engl J Med 2021;385:2252-2263
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Celkový počet pacientov vhodných na liečbu finerenónom je 8371 pacientov. Odhadovaný počet pacientov vychádza z literatúry, ktorej zdroje uvádza držiteľ v žiadosti a z kvalitatívneho prieskumu Ondrusova, M., Bonova, M.: Manažment liečby a nákladovosť

<p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>chronického ochorenia obličiek a diabetes mellitus 2. typu u dospelých pacientov na Slovensku.</p> <p>2. Finerenón má EMA (Európska lieková agentúra) schválenú terapeutickú indikáciu zahrnutú v SPC produktu a je indikovaný na liečbu chronickej choroby obličiek (3. a 4. štádium s albuminúriou) spojenej s diabetes mellitus 2. typu u dospelých pacientov. (SPC Kerendia 02/2022)</p>
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Finerenón zatiaľ nie je používaný v iných indikáciách (off label).</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Manažment pacientov s diabetickou nefropatiou (DN) je zahrnutý aj v „Odporúčaných postupoch Slovenskej nefrologickej spoločnosti a Slovenskej diabetologickej spoločnosti update 2021“ (Adrián Okša, Zbynek Schroner, Katarína Rašlová, Emil Martinka, Vladimír Uličiansky). Klasifikácia chronickej choroby obličiek (CKD) podľa KDIGO, v rámci diagnostiky je perzistentná mikroalbuminúria zvyčajne prvým klinickým prejavom DN, a skrining DN zahŕňa vyšetrenie albuminúrie a výpočet glomerulovej filtrácie (GF). 2. U pacientov s CKD a DM2 sa v súčasnej klinickej praxi používajú ACEi (inhibitor angiotenzín-konvertujúceho enzýmu)/ARB (blokátor angiotenzínového receptora), SGLT2i (inhibitor sodíkového-glukózového kotransportéra 2), GLP-1RA (receptorový agonista glukagónu podobného peptidu 1) 3. Sú dostupné platné odborné odporúčania pre manažment CKD u pacientov s DM2 napr.: KDIGO, 2020 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work, G., KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int, 2020. 98(4S): p. S1-S115.), ACC 2020 (Das S.R., E.B.M.e.a., Expert Consensus Decision Pathway 2020. Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes. Journal of The American Society of Cardiology, 2020: p. 29.), ADA, 2022 (ADA. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Provider, Clin Diabetes 2022;40(1):10–38), Odporúčané postupy Slovenskej nefrologickej spoločnosti a Slovenskej diabetologickej spoločnosti update 2021. 4. Z následnej liečby: nefroprotektívny účinok okrem finerenonu majú hlavne ACEi a SGLT2 inhibítory
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Štandardná liečba u pacientov s CKD a DM2 je poskytovaná DIA,GER,INT,KAR,NEF</p>

Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	U pacientov s CKD a DM2 sa súčasné a novovznikajúce terapie zameriavajú predovšetkým na metabolické a hemodynamické faktory a finerenón potvrdil protizápalový a antifibrotický účinok, redukcii albuminúrie bez vplyvu na hodnoty krvného tlaku, s renoprotektívnym a kardioprotektívnym účinkom ^{1,2} Referencie: 1. Kolkhof P, et al. J Cardiovasc Pharm 2014;64:69–78; 2. Grune J, et al. Hypertension 2018;71:599–608
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?	Finerenón prináša novú možnosť liečby u pacientov s CKD a DM2, jeho väzba na MR vedie k špecifickému komplexu receptora ligandu, ktorý blokuje zapojenie transkripčných koaktivátorov zapojených do exprimácie prozápalových a profibrotických mediátorov. Finerenón pozitívne ovplyvňuje klinicky významné obličkové a KV ukazovatele. (SPC Kerendia 02/2022)
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Návrh indikačného obmedzenia pre finerenón zahrnutý v žiadosti o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov: Finerenón je indikovaný dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek s eGF $\geq 25 - < 60$ ml/min/1,73 m ² ($\geq 0,42 - < 1$ ml/s/1,73 m ²) a s albuminúriou UACR $\geq 30 - \leq 5000$ mg/g ($\geq 3 - \leq 500$ mg/mmol) spojenej s diabetes mellitus 2. typu. S návrhom preskripčného obmedzenia na špecializačný odbor lekára: DIA, INT, KAR, NEF,GER https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Requestor/Details/25307 https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Requestor/Details/25309
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Finerenón je selektívny, nesteroidný MRA, ktorý blokuje nadmernú aktiváciu MR a preukázal kardiorenálne benefity v liečbe pacientov s CKD a s DM2 v štúdií FIDELIO-DKD ¹ • U pacientov s CKD a DM2 liečených s RAS blokátormi (renín–angiotenzínový systém), bol finerenón dobre tolerovaný a významne redukoval riziko progresie CKD o 18% a riziko KV udalostí o 14% v porovnaní s placebom¹ • Finerenón prináša nový mechanizmus účinku, predklinické dôkazy naznačujú prínos finerenónu na základe protizápalového a antifibrotického účinku² • Preukázal priaznivý pomer prínosu a rizika (celkové NU súvisiace s liečbou a závažné NU boli porovnateľné pri liečbe s finerenónom vs placebo)² • Finerenón je zahrnutý v 2022 ADA odporúčaníach³ 	

Referencie: 1. Bakris GL, et al. N Engl J Med 2020;383:2219–2229; 2. Agarwal R, et al. Eur Heart J .2021 Jan 7;42(2):152-161;3.Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Provider, Clin Diabetes 2022;40(1):10–38

Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka B

Liečivo finerenón (Kerendia) v kombinácii so štandardnou liečbou na liečbu chronickej choroby obličiek sporej s diabetes mellitus 2. Typu

Indikácia: dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek s eGF $\geq 25 - < 60$ ml/min/1,73 m² ($\geq 0,42 - < 1$ ml/s/1,73 m²) a s albuminúriou UACR $\geq 30 - \leq 5000$ mg/g ($\geq 3 - \leq 500$ mg/mmol) sporej s diabetes mellitus 2. typu

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

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

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. 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 o vyplnení tohto dotazníku:

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

O vás

Vaše meno	██████████
Názov organizácie	████████████████████
Pracovná pozícia	Lekár - nefrológ, vedecký pracovník, VŠ pedagóg ████████████████████

Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedzte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. preukázaná účinnosť liečby – u pacientov s chronickou chorobou obličiek (CKD) spomalenie progresie CKD (renoprotektívny efekt), dobrý bezpečnostný profil v porovnaní so štandardnou liečbou. 2. štatisticky významné zníženie rizika poklesu glomerulovej filtrácie (GF), zlyhania obličiek, resp. zníženie albuminúrie o > 30% nezávisle od zníženia krvného tlaku v porovnaní so štandardnou liečbou/placebom. 3. Finerenón je nový nesteroidný, selektívny antagonist mineralokortikoidného receptora (MR), ktorý inhibuje zápal a fibrózu. V randomizovaných kontrolovaných štúdiách (RCT) u pacientov s CKD a DM2 spomalil progresiu CKD a znížil výskyt KV príhod v porovnaní s placebom. V štúdii FIDELIO-DKD finerenón preukázal významné 18% zníženie rizika primárneho renálneho cieľového ukazovateľa (zahŕňa zlyhanie obličiek, trvalý pokles odhadovanej glomerulárnej filtrácie eGF \geq 40 % alebo renálnu mortalitu) v porovnaní s placebom a tiež významné 14% zníženie rizika sekundárneho KV cieľového ukazovateľa (KV mortalita, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda alebo hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie). Zároveň sa s finerenonom dosiahlo 24% zníženie rizika sekundárneho renálneho cieľového ukazovateľa (zlyhanie obličiek, trvalý pokles eGF \geq 57 % alebo renálna mortalita). Finerenón po 4 mesiacoch liečby znížil albuminúriu o 31 % a tento priaznivý účinok pretrval až do konca štúdie. Finerenón bol v štúdii dobre tolerovaný a preukázal veľmi dobrý bezpečnostný profil bez zvýšeného rizika závažnej hyperkaliémie. Referencie: 1.SPC Kerendia 02/2022; 2. Bakris GL et al. N Engl J Med 2020;383:2219–2229; 3. Pitt B et al. N Engl J Med 2021;385:2252-2263
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	2. V súlade s SPC je indikovaný na liečbu CKD v 3. a čiastočne 4. štádiu s albuminúriou/proteinúriou u pacientov s diabetes mellitus 2. typu.
A0001	Žiadne.

Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	
<p>A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Skrining CKD zahŕňa výpočet eGF a vyšetrenie albuminúrie/proteinúrie. Pri zníženej eGF v trvaní ≥ 3 mesiace alebo perzistentnej albuminúrii nasledujú ďalšie vyšetrenia zamerané na diferenciálnu diagnostiku príčin CKD (lab. vyšetrenia, zobrazovacie metódy, biopsia obličky). 2. Blokátory renín-angiotenzínového systému (RAS), iné (steroidné) antagonisy MR - spironolaktón, eplerenón, od 08/2022 aj dapagliflozín v liečbe pacientov s CKD s/bez DM2.. 3. DIABETICKÁ NEFROPATIA – CHRONICKÁ CHOROBA OBLIČIEK PRI DIABETES MELLITUS: DIAGNOSTIKA, PREVENCIA A LIEČBA. Odporúčané postupy Slovenskej nefrologickej spoločnosti a Slovenskej diabetologickej spoločnosti - update 2021. <p>+ odporúčania medzinárodných spoločností (KDIGO, ADA, ESC/EASD...)</p>
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Steroidné antagonisy MR spironolaktón a eplerenón nemajú priamu indikáciu pre CKD a sú dostupné bez preskripčného obmedzenia. Dapagliflozín je určený na liečbu pacientov s CKD s/bez DM2 s preskripčným obmedzením na DIA,GER,INT,KAR,NEF.</p>
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	
<p>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?</p>	
<p>G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Návrh indikačného obmedzenia: Finerenón je indikovaný dospelým pacientom na liečbu CKD s eGF 25 – 60 ml/min/1,73 m² (0,42 – 1 ml/s/1,73 m²) a albuminúriou UACR 3 – 500 mg/mmol) u pacientov s DM2. Návrh preskripčného obmedzenia: DIA, INT, KAR, NEF,GER</p>
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	

Hlavná správa

Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:

- Finerenón je selektívny, nesteroidný antagonistu MR, ktorý preukázal významné kardiovaskulárne a renálne benefity u pacientov s CKD a DM2
- U pacientov s CKD a DM2 liečených blokátormi RAS finerenón významne redukoval riziko progresie CKD o 18% a riziko KV príhod o 14% v porovnaní s placebom v štúdií FIDELIO-DKD
- Finerenón bol dobre tolerovaný a mal priaznivý bezpečnostný profil (celkové nežiaduce účinky súvisiace s liečbou a závažné nežiaduce účinky boli porovnateľné s placebom). Významné je najmä nízke riziko hyperkaliémie, ktorá podstatne obmedzuje používanie iných antagonistov MR v pokročilejších štádiách CKD.
- Finerenón bol zahrnutý do manažmentu pacientov s DM2 a CKD v odporúčaní ADA 2022 aj KDIGO (public review, zatiaľ nepublikované).

Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.3. Vstupy patientskych organizácií

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie.