

**Vážený pane doktore/paní doktorko,**

Prosíme o zodpovězení níže uvedených otázek. Cílem dotazníku je co nejlépe zmapovat možnosti vstupu LP SIBNAYAL na trh a zároveň identifikovat zdravotní péči poskytovanou pacientům s distální renální tubulární acidózou (dRTA) v České republice. Vaše odpovědi budou využity při tvorbě farmakoekonomických podkladů, které budou sloužit k podání žádosti o **úhradu z veřejného zdravotního pojištění pro LP SIBNAYAL**.

**Indikace LP SIBNAYAL dle SPC:**

*„Přípravek Sibnayal je indikován k léčbě distální renální tubulární acidózy (dRTA) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku jeden rok a starších.“*

V tabulce níže jsou uvedena zařazovací a vylučovací kritéria studie B21CS autorů Bertholet-Thomas a kol. (2020), kde byla zkoumána účinnost a bezpečnost LP SIBNAYAL:

Zařazovací kritéria	Vylučovací kritéria
<p>1. Pacient, u kterého byla diagnostikována <b>dRTA s metabolickou acidózou</b>.</p> <p>2. Věk od 6 měsíců do 17 do 55 let.</p> <p>3. U pacientek (dívek po pubertě nebo žen) užívání antikoncepční metody, kterou zkoušející považuje za účinnou (nebo chirurgická sterilizace), pokud jsou sexuálně aktivní a mají negativní těhotenský test při zařazení do studie</p> <p>4. Pacient a/nebo rodiče nebo zákonný zástupce (zástupci) byli ochotni a schopni se studii zúčastnit, porozumět jí a dodržovat studijní postupy po celou dobu trvání studie.</p> <p>5. Pacient nebo rodiče či zákonný zástupce (zástupci) poskytli podepsaný písemný informovaný souhlas.</p> <p>6. U pacientů ve věku ≤ 17 let musel být potvrzen souhlas (nebo pokus o jeho získání).</p> <p>7. Pacient musel mít platné zdravotní pojištění a/nebo compliance s doporučeními, které se týkají biomedicínského výzkumu.</p>	<p>1. Pacient, u kterého se vyskytly přidružené proximální tubulární příznaky (tj. např. hypofosfatémie, betamikroglobulin v moči, hyponatrémie).</p> <p>2. Pacient, u něhož byla přítomna kaliémie &gt;5,0 mmol/l.</p> <p>3. Pacient, u kterého byla přítomna těžká nebo středně těžká porucha funkce ledvin.</p> <p>4. Pacient, u něhož byl – s výjimkou zkoumaného onemocnění – přítomen jakýkoli předchozí nebo souběžný zdravotní stav nebo jakýkoli laboratorní či klinický nálezn nebo jakýkoli jiný stav, který by podle názoru zkoušejícího byl negativně ovlivněn zkoumanou medikací nebo který by ovlivnil zkoumanou medikaci nebo který by vylučoval účast ve studii, např. nekontrolovaný diabetes mellitus, adrenální insuficience, onemocnění srdce, opakované infekce, metabolická alkalóza, chronický průjem.</p> <p>5. Pacient, který užíval nebo nemohl vysadit kalium šetřící diuretika, ACEI, antagonisty receptoru angiotenzinu II, takrolimus, draselné desodické soli.</p> <p>6. Těhotné nebo kojící pacientky.</p> <p>7. Pacient, který během 4 týdnů před zařazením do studie užíval jakýkoli lék, který by mohl interferovat se zkoumanou léčbou.</p> <p>8. Pacient, který vykazoval kontraindikace pro podávání zkoumané léčby, jako jsou známé alergické reakce nebo přecitlivělost na účinné léčivé látky nebo jiné pomocné látky přípravků, anamnéza obtížného přístupu k perorálnímu způsobu podání a/nebo stavu, které by mohly ztížit compliance a/nebo absorpci zkoumané léčby.</p> <p>9. Pacient, který byl přijat do nemocnice v akutním stavu.</p> <p>10. Pacient, který se v posledních 3 měsících před zařazením do studie účastnil klinického hodnocení.</p> <p>11. Pacient, u něhož podle úsudku zkoušejícího hrozilo riziko nedodržení studijního postupu.</p> <p>12. Pacient, u kterého se vyskytl jakýkoli jiný stav, který by podle názoru zkoušejícího vylučoval účast ve studii.</p> <p>13. Pacient, kterého by nebylo možné kontaktovat v případě nouze.</p> <p>14. Pacient pod jakýmkoli správním nebo právním dohledem.</p>

## 1) PODMÍNKY ÚHRADY

Na základě indikace LP SIBNAYAL uvedené v úvodu dotazníku bylo navrženo znění podmínek úhrady. Prosíme Vás o případné doplnění/úpravu návrhu textace dle Vašeho uvážení a komentář. Navrhované podmínky úhrady:

*„Fixní kombinace dávek citrátu draselného a hydrogenuhličitanu draselného je hrazena k léčbě distální renální tubulární acidózy (dRTA) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku jeden rok a starších.“*

### Expertní komentář:

*Súhlasím, dobrá formulácia indikácií. Event. sa môže doplniť – Fixná kombinácia dávok citrátu draselného a hydrogenuhličitanu draselného s pomalým uvoľňovaním je indikovaná u pacientov s dRTA a nedostatečnou odpoveďou na štandardnú alkalizačnú liečbu.*

## 2) EPIDEMIOLOGIE

Prevalence dRTA v EU je odhadována ve výši 2,1 na 10 000 obyvatel<sup>1</sup>, což odpovídá celkem 1 143 pacientům v SR<sup>2</sup>. Prevalence diagnostikovaných případů dRTA byla na základě dat UK databáze odvozena ve výši 0,46 na 10 000 obyvatel<sup>3</sup>. Tato prevalence by odpovídala 250 diagnostikovaným pacientům v SR. Souhlasíte s tímto odhadem?

ANO / **NE**

Pokud **NE**, doplňte prosím vlastní odhad, včetně postupu odvození:

*Odhad je určite príliš vysoký. V praxi s geneticky potvrdenou (primárnou) formou dRTA je veľmi málo pacientov, prakticky sú to ojedinelé prípady. Třeba si uvedomiť, že v UK databáze sú prevažne dospelí pacienti, u ktorých je častá sekundárna forma dRTA.*

Kolik pacientů z výše uvedených byste zvažovali na léčbu LP SIBNAYAL dle navrhovaných podmínek úhrady?

*Sama profesorka má v starostlivosti 3 detských pacientov, spolu budú v SR jednotky detských pacientov. Celkový počet detských a dospelých pacientov s dRTA na Slovensku nepresiahne desiatky.*

---

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171888>

<sup>2</sup> Česká republika měla k 30. červnu 2022 10 525 739 obyvatel

<sup>3</sup> [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(19\)32064-9/fulltext#relatedArticles](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(19)32064-9/fulltext#relatedArticles)

**3) VSTUP NA TRH**

Cílem této části je zmapovat počet vhodných pacientů k nasazení LP SIBNAYAL a rychlost implementace (penetraci) LP SIBNAYAL na trh v případě získání úhrady z veřejného zdravotního pojištění. Prosíme, uveďte, jaký podíl pacientů z cílové populace dle navržených podmínek úhrady byste převedl(a) na LP SIBNAYAL v prvním až pátém roce od případného získání úhrady ze zdravotního pojištění?

Rok od získání úhrady	Expertní odhad
1. rok	50 %
2. rok	70 %
3. rok	80 %
4. rok	85 %
5. rok	90 %

**4) SOUČASNÉ MOŽNOSTI LÉČBY**

Cílem této části je zjistit, jaké léčebné režimy jsou relevantními komparátory pro LP SIBNAYAL (tzn. co je v současné době, kdy LP SIBNAYAL není hrazen z veřejného zdravotního pojištění, předepisováno těmto pacientům). S těmito komparátory bude LP SIBNAYAL porovnáván v rámci farmakoekonomického hodnocení.

- a) Účinnost a bezpečnost LP SIBNAYAL byla zkoumána ve studii B21CS autorů Bertholet-Thomas a kol. (2020). Přípravek SIBNAYAL zde byl srovnáván se standardem léčby (SoC) sestávajícím z perorální alkalické léčby, jejíž zastoupení ukazuje tabulka níže. Jakým způsobem a v jaké výši jsou tyto LP aktuálně hrazeny v SR?

	Komparátor LP SIBNAYAL ve studii B21CS	Podíl uživatelů ve studii B21CS	Způsob a výše úhrady ze zdravotního pojištění daného LP v SR
Monoterapie	1) Hydrogenuhličitan draselný	8.10 %	
	2) Kalium citrát	21.70 %	
	3) Modifikovaný Schollův roztok	2.70 %	
	4) Hydrogenuhličitan sodný	18.90 %	
Kombinace	5) Hydrogenuhličitan draselný + Kalium citrát	8.10 %	(viz jednotlivé LP výše)
	6) Hydrogenuhličitan draselný + Hydrogenuhličitan sodný	13.50 %	(viz jednotlivé LP výše)
	7) Kalium citrát + Hydrogenuhličitan sodný	24.30 %	(viz jednotlivé LP výše)
	8) Modifikovaný Schollův roztok + Hydrogenuhličitan sodný	2.70 %	
		<b>100 %</b>	

*Výška úhrady bude známa vedúci lékárně.*

- b) Prosím, představte si pacienta s profilem odpovídajícím indikaci LP SIBNAYAL, kterého byste na tuto terapii plánovali nasadit. Jaké LP v současnosti tento pacient užívá? Odpovídá složení SoC studii B21CS (tabulce výše)?

**ANO / NE**

**5) ČERPÁNÍ ZDRAVOTNÍ PÉČE – validace UK panelu expertů**

Cílem této části je zjistit, jaká zdravotní péče je pacientům poskytována, jaké zdravotní výkony jsou u nich vykazovány a v jaké frekvenci. Vámi uvedená zdravotní péče bude následně finančně oceněna a výsledkem budou průměrné náklady vynaložené na péči o pacienty s dRTA. Zdravotní péče poskytovaná pacientům s dRTA byla v rámci přípravy globálního farmakoeconomického modelu konzultována s 11 experty z Anglie, Irska, Skotska a Walesu. Tabulka níže ukazuje výsledek tohoto dotazování, a to zvláště pro pacienty odpovídající na léčbu (respondér) a neodpovídající na léčbu (non-respondér).

Spotřebovaná péče	Počet výkonů ročně (respondér)	Počet výkonů ročně (non-respondér)
Vyšetření lékařem	2	4
Krevní testy	2	4
Analýza moči	2	4
RTG vyšetření	1	2
DEXA scan	0,1	0,5
USG vyšetření	0,5	1
Léčba močové infekce (dospělí)		0,5

- a) Pro účely adaptace modelu na lokální podmínky je nutná validace tohoto dotazníku. Pokud s počtem výkonů/rok v tabulce nesouhlasíte, uveďte, prosím, vlastní odhad v tabulce níže.

Spotřebovaná péče	Počet výkonů ročně (respondér)	Počet výkonů ročně (non-respondér)
Vyšetření lékařem	2	4
Krevní testy	2	4
Analýza moči	2	4
RTG vyšetření	0	0
DEXA scan	1	1
USG vyšetření	2	4
Léčba močové infekce (dospělí)		

- b) Dále, prosím, specifikujte, jaká specifická vyšetření se pro danou položku provádí (specifické laboratorní testy, specifické výkony v rámci jednotlivých položek atp.)

Spotřebovaná péče	Specifikace vyšetření (respondér)	Specifikace vyšetření/léčby (non-respondér)
-------------------	-----------------------------------	---------------------------------------------

Vyšetření lékařem <sup>4</sup>	<i>Cielená anamnéze, kompletné fyzikálne vyšetrenie, antropometrické parametre, krvný tlak</i>	<i>Cielená anamnéze, kompletné fyzikálne vyšetrenie, antropometrické parametre, krvný tlak</i>
Krevní testy <sup>5</sup>	<i>KO, ABR, kompletná biochemia, vitamín D, PTH, kostné markery</i>	<i>KO, ABR, kompletná biochemia, vitamín D, PTH, kostné markery</i>
Analýza moči <sup>6</sup>	<i>Ph, index kalcium/kreat., sediment, elektroty v moči, močový sediment</i>	<i>pH, index kalcium/kreat., sediment, elektroty v moči, močový sediment</i>
CT scan <sup>7</sup>	<i>0</i>	<i>0</i>
DEXA scan	<i>1x ročne</i>	<i>1x ročne</i>
USG vyšetření <sup>8</sup>	<i>2x ročne</i>	<i>4x ročne</i>
Léčba močové infekce (dospělí)		

Farmakoekonomický model dále pracuje s ročními náklady na zdravotními stavy nefrolitiázy a nefrokalcinózy. V tabulce níže prosím specifikujte jednotlivé výkony, LP, laboratorní vyšetření či hospitalizace, které jsou v těchto zdravotních stavech indikovány.

Zdravotní výkon	Počet provedených výkonů/rok	Utilizace (% pacientů, u kterých je daný výkon v rámci ošetření proveden)
<b>Nefrolitiáza</b>		
<i>Ureteroskopická litotripsia a extrakcia konkrementu pri jednoduchej ureterolitiáze</i>		<i>u približne 20 % pacientov</i>
<b>Nefrokalcinóza</b>		
<i>Nie je potrebná žiadna ďalšia liečba</i>		

U pacientů může dále dojít k různým nežádoucím (přechodným) událostem, jako jsou neprospívání (failure to thrive), osteomalacie/křivice, gastrointestinální událost či hypokalémie. V tabulce níže prosím specifikujte jednotlivé výkony, laboratorní vyšetření, LP či hospitalizace, které jsou v souvislosti s těmito událostmi indikovány.

Zdravotní výkon	Počet provedených výkonů ročně	Utilizace (% pacientů, u kterých je daný výkon v rámci ošetření proveden)
<b>Neprospívání (failure to thrive)</b>		
<i>Ďalšie vyšetrenie endokrinológom a vzorky na diferenciálnu diagnostiku</i>		
<b>Gastrointestinální událost</b>	Počet provedených výkonů při dané události	Utilizace (% pacientů, u kterých je daný výkon v rámci ošetření proveden)

<sup>4</sup> Např. cílené vyšetření nefrologem

<sup>5</sup> Např.: KO a diferenciál, sedimentace, základní biochemické vyšetření séra (plazmy): Na, Ka, Cl, urea, kreatinin, kyselina močová, albumin, mikroalbuminurie, bílkoviny celkové, vápník celkový

<sup>6</sup> Např. moč chemicky a sediment

<sup>7</sup> Např. CT vyšetření kteréhokoliv orgánu nebo oblasti

<sup>8</sup> Např. UZ vyšetření ledvin

Nie je potrebná žiadna špecifická liečba		
<b>Hypokalémie</b>	Počet provedených výkonů při dané události	Utilizace (% pacientů, u kterých je daný výkon v rámci ošetření proveden)
KALIUM CHLORATUM BIOMEDICA	Dávkovanie: 50-100 mg 4-krát denne počas 1 týždňa	
+ jeden dodatočný celkový odber ako pri bežnej kontrole		

## 6) KLINICKÉ ÚDAJE

- a) Pro odvození účinnosti LP SIBNAYAL byly použity klinické údaje ze studie B21CS<sup>9</sup> a studie B22CS<sup>10</sup>. Vzhledem k tomu, že počet pacientů po uplynutí 36 měsíců byl omezený, byla **účinnost pro měsíce 36-48 považována za stejnou jako v předchozím časovém intervalu (24-36 měsíců)**. Tento předpoklad byl potvrzen experty v UK panelu. Souhlasíte s tímto předpokladem?

**ANO / NE**

- b) Účastníci UK expertního panelu byli dále dotázáni na typické dodržování léčby SoC u dětí a dospělých s dRTA. Vzhledem k tomu, že v literatuře nebylo možné identifikovat žádné údaje informující o míře ukončení léčby SoC u osob s dRTA, byla míra ukončení léčby odvozena na základě compliance. Pokud pacient nedodrží léčbu, předpokládalo se, že to odpovídá ukončení léčby, tj. že pacienti již nedostávají léčbu, která by zajišťovala metabolickou kontrolu. Expertní panel se shodl na **roční míře ukončení léčby v rameni SoC ve výši 39 % u dětí a 45 % u dospělých**. Souhlasíte s tímto předpokladem?

**ANO / NE**

Pokud **NE**, navrhněte prosím alternativní předpoklad.

*U dětí percnto compliance je určite vyššie – hodnotím až 80%.*

- c) Z důvodu nedostatku publikovaných dat byl v modelu použit expertní názor UK panelu 11 expertů i pro odhad některých přechodových pravděpodobností mezi zdravotními stavy a přechodnými událostmi. Souhlasíte s těmito odhady?

**ANO / NE**

<sup>9</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7701073/>

<sup>10</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33635379/>

Přechody mezi zdravotními stavy – roční pravděpodobnosti							
Přechod ze stavu	Přechod do stavu	Respondéři* SIBNAYAL a SoC	Zdroj	Non-respondéři* SIBNAYAL a SoC	Zdroj	Ukončení* Pacienti bez léčby	Zdroj
Bez NC	NC	12.56%	Klinický názor: Poloviční riziko non-respondérů	25.13%	Palazzo et al.	100.00%	Klinický názor: 100% po dvou letech
NC	NC+NL	4.66%	Klinický názor: Poloviční riziko non-respondérů	9.23%	Lopez-García et al.	40.00%	Klinický názor
NC+NL	NC	20.00%	Klinický názor	20.00%	Klinický názor	20.00%	Klinický názor
NC	CKD2	3.82%	Klinický názor: 7.5% ve 2. roce	3.98%	Lopez-García et al.	7.96%	Klinický názor: 2x riziko non-respondérů
NC+NL	CKD2	3.82%	Klinický názor: 7.5% ve 2. roce	3.69%	Lopez-García et al.	7.37%	Klinický názor: 2x riziko non-respondérů
CKD2	CKD3-4	n/a		3.00%	Klinický názor	7.80%	Klinický názor: 2,6x riziko non-respondérů
CKD3-4	ESRD	n/a		3.00%	Klinický názor	7.80%	Klinický názor: 2,6x riziko non-respondérů

Zkratky: NC: nefrokalcinóza; NL: nefrolitiáza; CKD: chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease).

\*Roční pravděpodobnost uplatňovaná v každém cyklu.

Přechody mezi přechodnými událostmi – roční pravděpodobnosti				
Přechodná událost	Non-respondéři: SIBNAYAL a SoC	Zdroj	Ukončení: Pacienti bez léčby	Zdroj
Hypokalémie	9.39%	Klinický názor	72.00%	Klinický názor
Neprospívání	12.91%	Palazzo et al.	12.91%	Klinický názor: Stejně riziko jako u non-respondérů
Neprospívání – zotavení	10.00%	Předpoklad	10.00%	Klinický názor: Stejně riziko jako u non-respondérů
Zlomenina	0.17%	Zhang et al.	0.34%	Klinický názor: 2x riziko non-respondérů
Osteomalacie	40.00%	Klinický názor	80.00%	Klinický názor: 2x riziko non-respondérů
Kostní deformity	8.09%	Jha et al.	16.17%	Klinický názor: 2x riziko non-respondérů

Přechodné události jsou uplatňovány u pacientů v následujících zdravotních stavech: bez nefrokalcinózy, s nefrokalcinózou, nefrolitiázou, CKD2, CKD3-4 a ESRD.