

Kanabidiol na liečbu záchvatov spojených s Dravetovej syndrómom a Lennox-Gastautovým syndrómom u pacientov od 2 rokov

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 27504; ATC skupina: N03AX24; ŠÚKL kód: 2550D).

Zadávatel': Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 15.5.2023*

Vedúci projektu pre klinickú časť: MUDr. Matej Palenčár

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Daniel Kozák, M. Sc.

Autor: Mgr. Katarína Colotková

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo kanabidiol (Epidyolex) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 5.1.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 6.1.2023), t.j. termín 15.5.2023

Upozornenie pre pacienta!

Liek Epidyolex aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Epidyolex je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Epidyolex zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 15.5.2023** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27504>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Epidyolex. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika:

Lennoxov-Gastautov syndróm (LGS) a Dravetovej syndróm (DS) sú epileptické syndrómy, postihujúce pacientov v detskom veku a pretrvávajúce až do dospelosti. Napriek rôznej etiológii a niektorým odlišným symptómom, mnohé aspekty týchto ochorení sú spoločné.

Prejavujú sa od útleho veku vážnymi epileptickými záchvatmi viacerých typov, ktoré nereagujú na liečbu antiepileptikami – pacienti užívajú obvykle dva a viac rôznych liekov, napriek tomu väčšina z nich trpí záchvatmi. Tieto záchvaty výrazne obmedzujú život pacienta a jeho rodiny, a ohrozujú jeho život a zdravie (hrozí riziko úrazov, *status epilepticus*, SUDEP – náhla neočakávaná smrť pri epilepsii).

Obidva syndrómy typicky sprevádza aj mentálna retardácia, poruchy správania, poruchy spánku alebo autistické rysy v správaní, pre ktoré je pacient trvalo odkázaný na iných. Frekvencia a závažnosť záchvatov sa vekom obvykle znižuje, ale len málo pacientov je úplne bez záchvatov. Kognitívne a behaviorálne problémy však pretrvávajú, navyše sa v dospelosti často pridávajú psychózy, depresie alebo úzkostné poruchy. Všetky tieto okolnosti vytvárajú veľkú fyzickú aj psychickú záťaž pre opatrovateľov pacientov s DS a LGS.

Liečivo kanabidiol sa používa pri týchto ochoreniach ako adjuvantná terapia s cieľom znížiť frekvenciu záchvatov (hlavne konvulzívnych a záchvatov s pádom) a tým zlepšiť celkovú kvalitu života pacientov aj ich rodinných príslušníkov.

V EÚ je liek Epidyolex (perorálny roztok s obsahom kanabidiolu) registrovaný na použitie v týchto indikáciách u pacientov od 2 rokov od 2019. Držiteľ registrácie (DR) požiadal o zaradenie lieku Epidyolex do zoznamu kategorizovaných liekov s indikačným obmedzením: adjuvantná liečba záchvatov spojených s Dravetovej syndrómom/Lennox-Gastautovým syndrómom v kombinácii s klobazamom u pacientov vo veku od 2 rokov, u ktorých predchádzajúca liečba dvomi antiepileptikami nebola dostatočne účinná.

Jedno balenie lieku Epidyolex obsahuje 100 ml perorálneho roztoku s obsahom kanabidiolu 100 mg/ml a dávkovacie striekačky s objemom 1 ml a 5 ml.

Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky:

1. Je liečivo kanabidiol (liek Epidyolex) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii pacientov s DS a LGS od 2 rokov účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo kanabidiol (liek Epidyolex) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva kanabidiol (liek Epidyolex)?

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s Dravetovej syndrómom (DS) alebo Lennoxov-Gastautovým syndrómom (LGS) • MKCH-10¹: G40.8, G40.4 <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s DS alebo LGS od 2 rokov veku, u ktorých liečba aspoň 2 antiepileptikami nebola dostatočne účinná <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: Pacienti s DS alebo LGS od 2 rokov veku, u ktorých liečba aspoň 2 antiepileptikami nebola dostatočne účinná</p> <p>MeSH²: Epilepsy myoclonic, Lennox Gastaut syndrome, epileptic encephalopathy</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Kanabidiol v kombinácii s klobazamom ako adjuvantná terapia k štandardnej liečbe</p> <p>MeSH: cannabidiol, clobazam</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Štandardná liečba pozostáva z mono- alebo polyterapie niektorými z týchto liečiv/nefarmakologických postupov podľa uváženia lekára:</p> <p>DS: valproát, klobazam, stiripentol, topiramát, levetiracetam, klonazepam, zonisamid</p> <p>LGS: valproát, klobazam, lamotrigín, rufinamid, topiramát, levetiracetam, zonisamid, perampnel, etosuximid, fenobarbital, lakosamid, kanabidiol, brivaracetam</p> <p>MeSH: valproic acid, clobazam, stiripentol, lamotrigine, rufinamide, topiramate, levetiracetam, zonisamide, perampnel, ethosuximide, phenobarbital, cannabidiol, brivaracetam</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival – celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percentuálne zníženie frekvencie konvulzívnych záchvatov pri DS/záchvatov s pádom pri LGS • Zníženie frekvencie všetkých typov záchvatov • Počet pacientov so znížením frekvencie konvulzívnych záchvatov pri DS/záchvatov s pádom pri LGS aspoň o 50% <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kvalita života meraná pomocou CGIC³ • Kvalita života meraná technikou <i>time trade-off</i>
<p>Bezpečnosť</p>	<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>

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Ochorenia nervového systému \(G00-G99\)](#)

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

³ CGIC z angl. Clinical Global Impression of Change – celkový klinický dojem zmeny stavu

Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované MZ SR, a odporúčania UpToDate
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁴)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁵, IQWiG⁶, CADTH⁷, HAS⁸, ZIN⁹)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁴ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁵ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁶ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁷ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

⁸ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

⁹ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

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?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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