

Liečivo kanabidiol (Epidyolex) na adjuvantnú liečbu záchvatov spojených s komplexom tuberóznej sklerózy (TSC)

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.

Autori: Mgr. Katarína Gáliková, 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. 05.01.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 06.01.2023), t.j. termín 15.05.2023

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 15.05.2023** (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:

Komplex tuberóznej sklerózy (TSC) je geneticky podmienené dedičné ochorenie, ale môže vzniknúť aj náhodnou mutáciou (de novo) u dieťaťa. V tomto prípade ochorenie u rodičov nie je prítomné. Ak má človek potvrdenú diagnózu TSC, má 50% pravdepodobnosť prenosu ochorenia na svoje deti. Ochorenie je spôsobené mutáciou v génoch regulujúcich rast a smrť bunky. Tieto gény sa označujú ako TSC1 a TSC2. Táto mutácia vedie k vzniku nádorov v rôznych orgánových systémoch. Klinická manifestácia ochorenia je veľmi rôznorodá. Jedným z najväznejších komplikácií TSC sú neurologické poruchy vyskytujúce sa u 80-90% pacientov s TSC, ktoré sa zväčša prejavujú už v skorom detskom veku. TSC sa zaraďujem k ojedinelým ochoreniam.

Epilepsia vyskytujúca sa pri TSC je často rezistentná na základnú antiepileptickú liečbu. Nekontrolované záchvaty, obzvlášť v detskom veku, sa úzko spájajú s poškodením mozgu a následnými kognitívnymi a behaviorálnymi poruchami, ktoré súhrnne označujeme ako TAND (z angl. TSC-associated neuropsychiatric disorders – s TSC súvisiace neuropsychiatrické poruchy). Tento stav bráni deťom dosiahnuť nezávislosť v dospelosti. Značne znižuje kvalitu života im a aj ich rodinným príslušníkom. Epilepsia je najčastejšou príčinou úmrtia pre pacientov s TSC, či už v dôsledku status epilepticus alebo v dôsledku SUDEP (z angl. sudden unexpected death in epilepsy – náhle neočakávané úmrtie u pacientov s epilepsiou).

Liečivo kanabidiol (liek EPIDYOLEX) schválila EMA¹ v krajinách Európskej únie 19.09.2019 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie (DR) podal žiadosť o zaradenie lieku EPIDYOLEX do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 30.12.2022. Žiada o kategorizáciu perorálneho roztoku 100 mg/ml v celkovom objeme 100ml v indikácii: adjuvantná liečba záchvatov spojených s komplexom tuberóznej sklerózy (TSC) u pacientov vo veku od 2 rokov, u ktorých predchádzajúca liečba dvomi antiepileptikami nebola dostatočne účinná. DR žiada celkovo o 3 indikácie, pričom predmetom tohto hodnotenia je len jedna.

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 TSC od 2 rokov účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Splní 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)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s epileptickými záchvatmi spojenými s komplexom tuberóznej sklerózy. • MKCH–10²: Q85.1 • MeSH³: Tuberous Sclerosis <p>Populácia podľa EMA⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s diagnózou TSC, starší ako 2 roky, užívajúci inú antiepileptickú liečbu. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti vo veku od 2 rokov vyžadujúci adjuvantnú liečbu záchvatov spojených s komplexom tuberóznej sklerózy (TSC), u ktorých predchádzajúca liečba dvomi antiepileptikami nebola dostatočne účinná.
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Kanabidiol ako adjuvantná liečba epileptických záchvatov k štandardnej antiepileptickej liečbe. • Presný mechanizmus antikonvulzívneho účinku nie je známy, má ovplyvňovať hladiny vápnika v bunke, čím má znižovať jej excitabilitu. • Kanabidiol sa užíva ako perorálny roztok so začiatočnou titráciou dávky (2,5 mg/kg dvakrát denne po dobu jedného týždňa), až do dosiahnutia udržiavacej dávky 5 mg/kg dvakrát denne. Na základe individuálnej klinickej odpovede a znášanlivosti sa môže každá dávka ďalej týždenne zvyšovať o 2,5 mg/kg podávaných dvakrát denne až do maximálnej odporúčanej dávky 12,5 mg/kg dvakrát denne. <p>MeSH: cannabidiol</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Zaužívaný klinický manažment pacienta indikovaný na základe povahy epileptických prejavov. • Súčasná liečba epilepsie môže zahŕňať: valproát, vigabatrín, levetiracetam, klobazam, lamotrigin, lakosamid, oxkarbazepin, topiramát, karbamazepin, zonisamid, brivaracetam a everolimus <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov bude prehodnotená po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: valproic acid, vigabatrin, levetiracetam, clobazam, lamotrigine, lacosamide, oxcarbazepine, topiramate, carbamazepine, zonisamide, brivaracetam, everolimus</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežítie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zníženie frekvencie epileptických záchvatov

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Vrodené chyby, deformácie a chromozómové anomálie \(Q00-Q99\)](#).

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

⁴ Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

	<p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vlnetová štúdia typu TTO (time-trade-off) • Dotazníky: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EQ-5D-3L ▪ HUI-3⁵ ▪ CGIC a PGIC dotazníky (celkový dojem opatrovateľa/účastníka zo zmeny z anj. Caregiver/Participant Global Impression of Change) <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <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) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>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</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, sociálne-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁵ Health Utilities Index

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA⁶-ESMO 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, SÚKL⁷)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CADTH¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²)
- 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.

⁶ [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

⁷ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁸ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹⁰ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹¹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹² [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 klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.