

# Liečivo kanabidiol (Epidyolex) v kombinácii s klobazamom na liečbu záchvatov spojených s Dravetovej syndrómom a Lennox-Gastautovým syndrómom u pacientov od 2 rokov

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

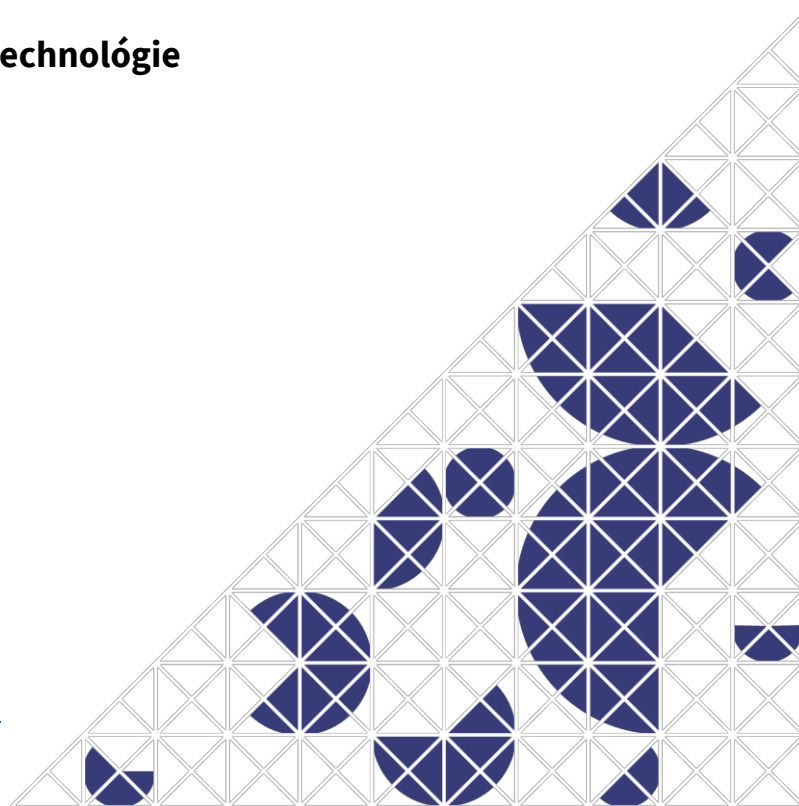
**Číslo žiadosti:**  
27504

**ATC skupina:**  
N03AX24

**ŠÚKL kód:**  
2550D

**Publikované dňa:**

**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: 37A/2023

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	8
1. Predmet hodnotenia .....	9
1.1. Výskumné otázky .....	9
1.2. Inklúzne kritéria .....	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 patientske organizácie .....	12
3. Úvod .....	14
3.1. Zdravotný problém a klinická prax .....	14
3.2. Opis a vlastnosti technológie .....	17
4. Hodnotenie klinického prínosu .....	21
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu .....	21
4.2. Klinická účinnosť.....	21
4.3. Bezpečnosť.....	27
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu.....	32
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	36
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	36
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013).....	36
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	49
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	52
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	53
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	53
6.2. Základný scenár predložený DR .....	53
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	55
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	59
7.1. Etická analýza .....	59
7.2. Organizačné aspekty .....	60
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	60
7.4. Právne aspekty.....	61
8. Zdroje .....	64
9. Apendix .....	68
9.1. Vstupy odborníkov bez konfliktu záujmov.....	68
9.2. Vstupy odborníkov, ktorí nepredložili informáciu o konflikte záujmov.....	72
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	75
9.4. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	82

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO .....	9
Tabuľka 2: Porovnanie s postupmi NICE a UpToDate pri DS.....	16
Tabuľka 3: Porovnanie s postupmi NICE a UpToDate pri LGS.....	16
Tabuľka 4: Prehľad liečiv používaných na liečbu DS a LGS .....	18
Tabuľka 5: Zastúpenie jednotlivých liečiv v terapii pacientov s DS podľa DR .....	19
Tabuľka 6: Zastúpenie jednotlivých liečiv v terapii LGS podľa DR .....	19
Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	22
Tabuľka 8: Počty pacientov v jednotlivých ramenách štúdií 1-4 .....	23

Tabuľka 9: Zníženie frekvencie konvulzívnych záchvatov pri DS oproti placebo.....	25
Tabuľka 10: Zníženie frekvencie všetkých záchvatov pri DS.....	26
Tabuľka 11: Zníženie frekvencie záchvatov s pádom pri LGS oproti placebo.....	26
Tabuľka 12: Zníženie frekvencie všetkých záchvatov pri LGS.....	26
Tabuľka 13: Výskyt všetkých nežiaducich účinkov v štúdiách 1-4 (RCTs).....	28
Tabuľka 14: Hodnoty užitočnosti získané metódou time trade-off pre DS.....	33
Tabuľka 15: Hodnoty užitočnosti získané metódou time trade-off pre LGS.....	33
Tabuľka 16: Rozdiely medzi hodnotami medián a priemer hmotnosti u jednotlivých vekových skupín pacientov s DS a LGS.....	38
Tabuľka 17: Nežiaduce účinky u pacientov s LGS.....	39
Tabuľka 18: Rozloženie pacientov s DS do stavov pri vstupe do modelu.....	41
Tabuľka 19: Rozloženie pacientov s LGS do stavov pri vstupe do modelu.....	41
Tabuľka 20: Príklady prechodových pravdepodobností pre pacientov s DS v ramene CBD.....	41
Tabuľka 21: Prechodové pravdepodobnosti pre pacientov s DS v ramene UC.....	42
Tabuľka 22: Split pacientov s DS v CBD ramene.....	42
Tabuľka 23: Split pacientov s DS v CBD ramene.....	42
Tabuľka 24: Pravdepodobnosti ukončenia liečby a „stopping rule“ pre DS (na 1 cyklus).....	43
Tabuľka 25: Pravdepodobnosti ukončenia liečby a „stopping rule“ pre LGS (na 1 cyklus).....	43
Tabuľka 26: Náklady na akútne hospitalizácie.....	48
Tabuľka 27: Náklady na dlhodobú hospitalizáciu.....	49
Tabuľka 28: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	51
Tabuľka 29: Počet pacientov s DS začínajúcich liečbu CBD v modeli dopadu na rozpočet.....	54
Tabuľka 30: Počet pacientov s LGS začínajúcich liečbu CBD v modeli dopadu na rozpočet.....	54
Tabuľka 31: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky pre indikáciu DS.....	55
Tabuľka 32: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky pre indikáciu LGS.....	55
Tabuľka 33: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia, pre DS.....	55
Tabuľka 34: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, pre LGS.....	55
Tabuľka 35: Scenár A - Dopad na rozpočet pre DS pri podieli pacientov na CLB 89,75%, rozpočítané na roky.....	56
Tabuľka 36: Scenár A - Dopad na rozpočet pre DS pri podieli pacientov na CLB 89,75%, rozpočítané na obdobia ..	57
Tabuľka 37: Scenár B - Dopad na rozpočet pre DS pri podieli pacientov na CLB 79,50%, rozpočítané na roky .....	57
Tabuľka 38: Scenár B - Dopad na rozpočet pre DS pri podieli pacientov na CLB 79,50%, rozpočítané na obdobia ..	57
Tabuľka 39: Scenár A - Dopad na rozpočet pre LGS pri podieli pacientov na CLB 73,88%, rozpočítané na roky.....	57
Tabuľka 40: Scenár A - Dopad na rozpočet pre LGS pri podieli pacientov na CLB 73,88%, rozpočítané na obdobia ..	58
Tabuľka 41: Scenár B - Dopad na rozpočet pre LGS pri podieli pacientov na CLB 47,75%, rozpočítané na roky.....	58
Tabuľka 42: Scenár B - Dopad na rozpočet pre LGS pri podieli pacientov na CLB 47,75%, rozpočítané na obdobia ..	58

## Obrázky

Obrázok 1: Počty pacientov s DS v štúdiách.....	23
Obrázok 2: Počty pacientov s LGS v štúdiách.....	24
Obrázok 3: Výsledky parametra CGIC v štúdii 2.....	27
Obrázok 4: Výsledky parametra CGIC v štúdii 3.....	27
Obrázok 5: Nežiaduce účinky zaznamenané v GWPCARE5 u pacientov s DS.....	30
Obrázok 6: Nežiaduce účinky zaznamenané v GWPCARE5 u pacientov LGS.....	31
Obrázok 7: Prehľad zdravotných stavov a podkategórií použitých v modeli.....	37

## Použité skratky

AE	Adverse Events - nežiaduce účinky
ALT	Alanínaminotransferáza
AST	Aspartátaminotransferáza

BIA	Model dopadu na rozpočet
CBD	kanabidiol
CGIC	Caregiver Global Impression of Change - celkový dojem opatrovateľa o zmene stavu
CLB	klobazam
DR	držiteľ registrácie
DS	Dravetovej syndróm
EEG	elektroencefalografické vyšetrenie
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor
GABRA1	Gamma aminobutyric acid type A receptor subunit Alpha 1
GABRG2	Gamma aminobutyric acid type A receptor subunit Gamma 2
HTA	Health Technology Assessment - hodnotenie zdravotníckych technológií
ICUR	Incremental Cost-Utility Ratio - pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
ILAE	International League Against Epilepsy
IVRS	Interactive Voice Response System - interaktívny hlasový systém
LGS	Lennox-Gastautov syndróm
MeSH	Medical Subject Heading - nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb -10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NEU	neuroológ
NICE	The National Institute for Health Care and Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NÚ	nežiaduce účinky
OLE	Open Label Extension - nezaslepená pokračovacia štúdia
PCDG19	Protocadherin-19
PICO	Population - Intervention - Compator - Outcome
PLA	placebo
QALY	Quality-adjusted Life Year - rok života v štandardizovanej kvalite
RCT	Randomized Controlled Trial - randomizovaná kontrolovaná štúdia
RR	risk ratio
SCN1A	Sodium voltage-gated channel Alpha 1 subunit
SCN1B	Sodium voltage-gated channel Beta 1 subunit
SCN2A	Sodium voltage-gated channel Alpha 2 subunit
SMEI	Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy -
SPC	Summary of Product Characteristics - Súhrn charakteristických vlastností lieku
STXBP1	Syntaxin binding protein 1
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
THC	tetrahydrokanabidol
TSC	Tuberous Sclerosis Complex - komplex tuberóznej sklerózy
TTO	Time Trade-off
UC	Usual care - štandardná starostlivosť
VAL	valproát
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

- **vyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Epidyolex (kanabidiol) v indikácii v kombinácii s klobazamom na liečbu záchvatov spojených s Dravetovej syndrómom a Lennox-Gastautovým syndrómom u pacientov, u ktorých liečba aspoň dvomi predchádzajúcimi antiepileptikami nebola dostatočne účinná.

### Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

- „Účinnosť liečby sa vyhodnocuje každých 6 mesiacov; liečba je ukončená, pokiaľ z nej pacient na základe vyhodnotenia ošetrojúceho lekára ďalej neprofituje (napr. v zmysle zníženia frekvencie alebo intenzity záchvatov oproti hodnotám pred liečbou).“

### Odôvodnenie

- Dravetovej syndróm (DS) a Lennox-Gastautov syndróm (LGS) sú nevyliciteľné epileptické encefalopatie, ktoré pretrvávajú od útleho detstva do konca života. Typické pre tieto ochorenia sú epileptické záchvaty, ktoré sa ťažko dajú kontrolovať súčasnou liečbou. Prítomný býva aj určitý stupeň mentálneho postihnutia a zvýšené riziko úmrtia. Pacienti zostávajú výrazne závislí na rodičoch alebo iných opatrovateľoch po celý život. Pre časté záchvaty musí byť táto starostlivosť nepretržitá a môže u opatrovateľov vyvolávať veľkú mieru stresu. Negatívne ovplyvňuje aj súrodencov týchto pacientov. Z vyjadrenia odborníkov vyplýva, že považujú zaradenie Epidyolexu do Zoznamu kategorizovaných liekov za potrebné, keďže dostupná liečba je často nedostatočná na kontrolu záchvatov a kanabidiol je súčasťou aktuálnych medzinárodných postupov pri liečbe týchto ochorení.
- **Kanabidiol v kombinácii s klobazamom (CBD + CLB) ako adjuvantná liečba k štandardnej starostlivosti (UC – usual care) preukázal v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách (RCT) GWPCARE1-4 v porovnaní s placebom + UC štatisticky signifikantné a klinicky relevantné prínosy.**
  - **Prínos CBD + CLB + UC v ukazovateli mortalita nebol v štúdiách sledovaný** vzhľadom na krátku trvanie štúdie.
  - **CBD + CLB + UC preukázal prínos v ukazovateľoch morbiditý.** Prínos spočíva v percentuálnom znížení frekvencie konvulzívnych záchvatov pri DS bol v podskupine CBD10 + CLB v štúdiu na úrovni 37,4% (95 % CI 13,9 – 54,5 %; p = 0,0042) a zníženie frekvencie záchvatov s pádom pri LGS bolo na úrovni 29,6% (95% IS 2,4 – 49,2 %; p = 0,0355) oproti placebo + UC.
  - **Pacienti dosiahli zlepšenie kvality života** merané ukazovateľom CGIC (OR 2,93 pri p=0,0009 v ramene CBD10 pri DS a OR 2,57 pri p=0,002 v ramene CBD10 pri LGS)
  - **Pridanie CBD + CLB + UC nevedlo k zásadnému zvýšeniu toxicity.** Užívanie CBD bolo spojené s tolerovateľnými nežiaducimi udalosťami. Závažné nežiaduce udalosti sa vyskytli u 20% pacientov v ramenách s CBD a 11% pri placebe vo všetkých RCT.
- NICE (National Institute for Health Care and Excellence – anglická HTA agentúra) pri hodnotení CBD zaviedol do praxe tzv. „stopping rule“ – („pravidlo zastavenia liečby“) - každých 6 mesiacov sa má posúdiť, či frekvencia záchvatov je nižšia aspoň o 30% oproti obdobiu pred začatím liečby a v opačnom prípade sa má liek vysadiť. Český SÚKL takisto zaviedol do indikačného obmedzenia požiadavku na pravidelné vyhodnocovanie účinnosti, ale posúdenie dostatočného účinku necháva na ošetrojúceho lekára. Vyjadrenia klinického odborníka pre NIHO je v súlade s prístupom SÚKL. NIHO odporúča v rámci indikačného obmedzenia zaviesť požiadavku na pravidelné vyhodnotenie účinku liečby ošetrojúcim lekárom.
- **Podmienka užívania v kombinácii s klobazamom môže byť problematická z dôvodu jeho nedostupnosti na Slovensku (liek Frisium).** DR uvádza, že určitý počet pacientov aj v momentálnej situácii klobazam užíva vďaka jeho dostupnosti v zahraničí, a preto jeho nedostupnosť nie je prekážkou pre nasadenie kanabidiolu. Považujeme však za nejasné, koľko pacientov v súčasnosti prístup ku klobazamu zo zahraničia nemá, čo pre nich obmedzuje prístup k liečbe kanabidiolom. DR deklaroval

snahu o zabezpečenie dodávok lieku Frisium na Slovensko pravdepodobne v priebehu roka 2024, napriek tomu problém s nedostupnosťou nepovažujeme za vyriešený a vnímame ho ako potenciálnu prekážku pre časť pacientov. Z tohto aspektu zároveň vyplýva neistota ohľadom počtu pacientov vhodných na liečbu kanabidiolom, ktorú sme sa v odhade dopadu zohľadnili aplikovaním dvoch scenárov.

- **CBD pri požadovanej výške úhrady 1 139,77 eur za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol CBD + CLB + UC voči UC ICUR vo výške 38 293 €/QALY pri DS a 27 710 €/QALY pri LGS, pričom prahová hodnota bola 181-tisíc €/QALY. V základnom scenári DR sme identifikovali viacero nedostatkov, pre ktoré model nezodpovedal klinickej praxi na Slovensku. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

**Podľa NIHO nastavenia CBD + CLB dosahuje ICUR 104 361 € /QALY pri DS a 70 847 €/QALY pri LGS, pričom v oboch prahová hodnota je 181-tisíc eur/QALY. Klinický prínos CBD je ■■■ QALY pri DS a ■■■ QALY pri LGS.** Epidyolex je nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., pri požadovanej úhrade vo výške 1 139,77 eur za balenie. V modeli zostáva niekoľko zdrojov neistoty, vzhľadom na výsledok nákladovej efektívnosti nie je potrebné neistotu zohľadniť v dodatočnej zlave.

- **Pre indikácie v tomto hodnotení (DS/LGS) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Epidyolex v tretí rok v dvoch samostatných scenároch:**
  - **v Scenári A (predpoklad NIHO – nárast počtu pacientov na CLB): vo výške 700-tisíc eur pri DS a 2,3 mil. eur pri LGS a**
  - **v Scenári B (predpoklad DR – súčasný počet pacientov na CLB): vo výške 800-tisíc eur pri DS a 3,5 mil. eur pri LGS**

Odhad je zároveň hrubým aj čistým očakávaným dopadom na rozpočet a týka sa DR požadovanej výšky úhrady (1 139,77 eur za balenie). Neistotu v odhade vnímame ako stredne veľkú a spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov na liečbu Epidyolexom.

#### **Poznámka**

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

## Časový prehľad priebehu hodnotenia

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	05.01.2023
<b>Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	06.01.2023 (deň nasledujúci po dni doplnenia dokumentov na portál kategorizácie)
<b>Zverejnenie projektového protokolu</b>	14.04.2023
<b>Prerušenie konania č. 1</b>	05.05.2023 - 02.06.2023 (04.05.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 02.06.2023 DR odpovedal na výzvu)
<b>Prerušenie konania č. 2</b>	07.06.2023 – 06.07.2023 (06.06.2023 bola zverejnená výzva č. 2, 06.07.2023 DR odpovedal na výzvu)
<b>Vydanie odporúčania</b>	13.07.2023
<b>Celkové trvanie hodnotenia (so zohľadnením prerušení)</b>	130 dní



# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť kanabidiolu v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa kanabidiol zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva kanabidiol?

## 1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO

<p>Populácia (z angl. <b>P</b>opulation)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienti s Dravetovej syndrómom (DS) alebo Lennox-Gastautovým syndrómom (LGS)</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: G40.8, G40.4</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienti s DS alebo LGS od 2 rokov veku, u ktorých liečba aspoň 2 antiepileptikami nebola dostatočne účinná</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b> Pacienti s DS alebo LGS od 2 rokov veku, u ktorých liečba aspoň 2 antiepileptikami nebola dostatočne účinná</p> <p>MeSH<sup>2</sup>: Epilepsy myoclonic, Lennox Gastaut syndrome, epileptic encephalopathy</p>
<p>Intervencia (z angl. <b>I</b>ntervention)</p>	<p>Kanabidiol v kombinácii s klobazamom ako adjuvančná terapia k štandardnej liečbe</p> <p>MeSH: cannabidiol, clobazam</p>
<p>Komparátor (z angl. <b>C</b>ontrol)</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, lakosamid, brivaracetam,</p> <p>MeSH: valproic acid, clobazam, stiripentol, lamotrigine, rufinamide, topiramate, levetiracetam, zonisamide, brivaracetam</p>
<p>Ukazovatele (z angl. <b>O</b>utcomes)</p>	

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

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

Klinická účinnosť	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentuálne zníženie frekvencie konvulzívnych záchvatov pri DS/záchvatov s pádom pri LGS</li> <li>• Zníženie frekvencie všetkých typov záchvatov</li> <li>• Kvalita života meraná pomocou CGIC<sup>3</sup></li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events)</li> <li>• Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events).</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) Otvorená pokračovacia štúdia (OLE)
Bezpečnosť	RCTs OLE
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

<sup>3</sup> CGIC z angl. Caregiver Global Impression of Change – celkový dojem opatrovateľa o zmene stavu

## 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 ILAE<sup>4</sup>, NICE<sup>5</sup>, odporúčania UpToDate, slovenské Štandardné postupy
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- 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, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL).
- 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; 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

<sup>4</sup> International League Against Epilepsy

<sup>5</sup> National Institute for Health and Care Excellence

hodnotenia a ďalej sa viac zamerat' na literat'uru, ktor'á bola k t'eme publikovan'á nesk'ôr. Budovanie na systematick'ych hodnoteniach in'ych HTA in'stit'uci' 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 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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

### 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 11.4.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 11.4.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bolo nájdených 5 ukončených štúdií a 3 prebiehajúce štúdie.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (KC) a kontrované ďalšími dvomi (MP, LG).

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

### 2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 14.4.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli 17.4.2023 oslovení hlavní odborníci MZ pre neurológiu, pediatrickú neurológiu a jeden ďalší lekár so špecializáciou v odbore detská neurológia. Do hodnotenia sa zapojili sa dvaja odborníci.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 29.3.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 5 organizácií (Asociácia na ochranu práv pacienta, Združenie občanov Slovenska postihnutých epilepsiou, Slovenská aliancia zriedkavých chorôb, OZ ASTUS, OZ Melibeli). Do hodnotenia sa zapojilo občianske združenie (OZ) Melibeli.

## Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. 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 neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

### *Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom 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 začíernenie 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. Začíernenie 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 klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

#### 3.1.1. Predmetné ochorenie

##### Základná charakteristika (A0002)

Epilepsia je ochorenie mozgu prejavujúce sa pretrvávajúcou predispozíciou k epileptickým záchvatom [1]. Záchvaty sa delia na generalizované, ktoré začínajú v oboch hemisférach a fokálne, ktoré majú pôvod v jednej hemisfére, ale môžu sa z nich následne stať tzv. sekundárne generalizované [2]. Podľa sprievodných motorických prejavov sa delia na tonické (so zvýšeným svalovým tonusom), klonické (so záškľbmi svalstva), atonické (s náhlym poklesom svalového tonusu). Generalizované záchvaty bez motorických prejavov sa označujú ako absencie (niekoľkosekundová náhla porucha vedomia bez straty rovnováhy a zmeny polohy tela). Záchvat trvajúci viac ako 5 minút alebo záchvaty vyskytujúce sa po sebe označujeme ako status epilepticus. Je to závažný život ohrozujúci stav, ktorý vyžaduje akútnu lekársku starostlivosť [3].

Epileptické syndrómy, medzi ktoré patria aj Dravetovej syndróm a Lennox-Gastautov syndróm, sú ťažké formy epilepsie, niekedy sa označujú aj ako epileptické encefalopatie. Postihnutie mozgu (encefalopatia) je pri nich spôsobené jednak prvotnou príčinou a jednak epileptickými záchvatmi a subklinickou epileptoformnou aktivitou, ktoré zhoršujú kognitívne a iné funkcie mozgu a brzdia rozvoj schopností [4].

Dravetovej syndróm (DS), označovaný tiež ako SMEI (z angl. severe myoclonic epilepsy of infancy – závažná myoklonická epilepsia dojčiat), je epileptická encefalopatia ktorá postihuje približne 6.5 zo 100 000 detí. Má genetický podklad [4].

Lennox-Gastautov syndróm (LGS) je epileptická encefalopatia, ktorá je prevažne symptomatická (na podklade poškodenia mozgu) [5]. Incidencia je približne 0,1 až 0,26 na 100 000 ročne [6]. Prevalencia v európskych krajinách je asi 2 z 10 000 [7].

##### Rizikové faktory ochorenia (A0003)

DS je ochorenie s genetickou príčinou - 80-90% pacientov má mutáciu v géne SCN1A (napätovo riadený sodíkový kanál), ale sú známe aj iné gény, ktorých mutácia spôsobuje DS (SCN1B, SCN2A, GABRG2, GABRA1, STXBP1, PCDG19)[8]. Vo väčšine prípadov je mutácia de novo, prípady familiárnej epilepsie sú výnimočné (v týchto prípadoch sa najčastejšie u jedného z rodičov potvrdí genetický mozaicizmus s menej závažnými prejavmi)[9].

LGS má rozmanitú etiológiu, môže vzniknúť po poškodení mozgu úrazom, ochorením, ako dôsledok nádoru, štruktúrnej vady, vyvinúť sa z iného typu epilepsie (Westov syndróm) alebo bez zjavnej príčiny (tzv. kryptogénne – asi 20-30%)[5].

### **Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200)**

DS a LGS sú závažné nevyliciteľné ochorenia, ktoré sa len obmedzene darí kontrolovať antiepileptickou liečbou a celková prognóza je nepriaznivá. Pacienti do konca života ostávajú čiastočne alebo úplne závislí na svojich opatrovateľoch [7][10]. Mortalita je výrazne vyššia oproti bežnej populácii (pri DS 15,84 úmrtí na 1000 osoborokov, pri LGS je riziko smrti 13,92-krát vyššie, v porovnaní s celkovou mortalitou u pacientov s rovnakým vekom, pohlavím a rasou. Ako hlavné príčiny úmrtia sa udávajú SUDEP (náhla neočakávaná smrť pri epilepsii – z angl. sudden unexpected death in epilepsy) a následky status epilepticus [11].

DS sa prejavuje obvykle do 15. mesiaca života (najčastejšie okolo 5. mesiaca) u inak zdravých detí hemiklonickým záchvatom, ktorý je vyprovokovaný horúčkou. Menej obvyklý je nástup vyprovokovaný predchádzajúcou vakcináciou, horúcim kúpeľom alebo nevyprovokovaný.

V ďalších rokoch života sa pridávajú ďalšie typy záchvatov (pričom spúšťačom sa môže stať aj teplota prostredia, fyzická aktivita, fotostimulácia, vzrušenie) a iné pridružené postihnutia (zaostávanie vo vývoji, autistické prejavy v správaní, poruchy spánku, poruchy osobnosti, poruchy reči, pyramídové príznaky a iné motorické prejavy).

Kritické obdobie trvá zhruba do 5. roku života, kedy sa frekvencia záchvatov znižuje, prípadne sa obmedzí na nočné záchvaty. Ochorenie ale nevymizne, pretrváva do dospelosti, rovnako ako mentálne postihnutie. [4].

LGS je charakterizovaný prítomnosťou:

- refraktérnych polymorfných záchvatov (tonické počas spánku a minimálne jeden ďalší typ – atypické absencie, tonické a atonické s pádmi, iné) s nástupom pred 18. rokom,
- kognitívnych a behaviorálnych porúch a
- špecifického nálezu na EEG (pomalé komplexy hrotu a vlny)

Pretrváva do dospelosti, kedy sa najčastejšie prejavuje ako refraktérne tonické záchvaty a atypické absencie spolu s mentálnym postihnutím a motorickými problémami [5][12].

### **3.1.2. Cesta pacienta**

#### **Diagnostika ochorenia (A0024)**

DS diagnostikuje neurológ na základe klinických príznakov, genetických testov, prípadne MRI na vylúčenie inej príčiny záchvatov. Hlavný príznak je prítomnosť dlhotrvajúcich (5 - 30 minút) febrilných záchvatov vo veku 2 - 15 mesiacov, ak nie sú prítomné iné zjavné príčiny alebo príznaky, ktoré by nasvedčovali inú diagnózu (napr. odpoveď na liečbu blokátormi sodíkového kanálu, horúčka bez záchvatov). Môže sa potvrdiť genetickým testom [8].

LGS sa diagnostikuje na základe špecifickej triády príznakov – polymorfné záchvaty, nález na EEG a kognitívne poruchy. Za kľúčové pri diagnostike sa považuje spánkové EEG vyšetrenie. U časti pacientov sa LGS vyvinie z iného typu epilepsie (u 3,6% detí s epilepsiou sa eventuálne diagnostikuje LGS) alebo sa kompletná triáda sa prejaví až časom – je potrebné diagnózu vyhodnocovať opakovane [12].

#### **Liečba pacienta (A0025)**

Podľa postupov vydaných v 2022 v spolupráci s ILAE sa pri DS v 1. línii nasadzuje valproát alebo klobazam, pri nedostatočnom účinku v 2. línii kombinácia valproát + klobazam + stiripentol, kanabidiol alebo fenfluramín, prípadne topiramát. V ďalšom postupe je možné nasadiť levetiracetam, brivaracetam, perampnel, etosuximid, Kontraindikované je podávanie blokátorov sodíkových kanálov – fenytoínu, karbamazepínu, lamotrigínu

a lakosamidu, keďže môžu zhoršiť stav pacienta. U menších detí môže vigabatrín zhoršiť myoklonické záchvaty. Z nefarmakologických sa môže použiť ketogénna diéta a stimulácia nervus vagus [13].

Tabuľka 2: Porovnanie s postupmi NICE a UpToDate pri DS

	NICE	UpToDate
1. línia	valproát	valproát
2. línia	valproát + klobazam + stiripentol	klobazam, stiripentol, fenfluramín
3. línia	klobazam + kanabidiol	kanabidiol

Zdroj: [14,15]

Podľa Diagnosticko-terapeutického štandardu pre Lennoxov-Gastautov syndróm, ktorý vydalo MZ SR v máji 2021, je liekom prvej voľby valproát. Ak sa nedosiahne zlepšenie, odporúča sa prídanie lamotrigínu, ďalej rufinamidu (s následným vysadením valproátu alebo lamotrigínu). V ďalšej línii do úvahy prichádzajú topiramát, klobazam (hlavne v kritických obdobiach so zhoršením stavu), levetiracetam, zonisamid, perampnel, etosuximid (na liečbu absencií), fenobarbital (na liečbu generalizovaných tonicko-klonických záchvatov). Na druhej strane, karbamazepín, oxkarbazepín, eslikarbazepín, fenytoín a tiagabín môžu zhoršiť myoklonické záchvaty. Pri farmakorezistencii vždy treba zvažovať nefarmakologickú liečbu – vhodnosť resekcnej epileptochirurgie u pacientov s fokálnymi záchvatmi alebo štrukturálnymi léziami; kalosotómiu (chirurgický zásah v oblasti mozgu nazývanej *corpus callosum*, pri ktorom sa preruší spojenie medzi hemisférami mozgu a tým sa obmedzí šírenie elektrickej aktivity z jednej hemisféry do druhej) v prípadoch, keď sú atonické záchvaty v popredí; ketogénnu diétu alebo vágový stimulátor. U mnohých pacientov sa ani kombinovanou terapiou (farmakologickou aj nefarmakologickou) nepodarí dosiahnuť bezzáchvatový stav[12].

Tabuľka 3: Porovnanie s postupmi NICE a UpToDate pri LGS

	NICE	UpToDate
1. línia	valproát	valproát
2. línia	lamotrigín	lamotrigín, rufinamid
3. línia	klobazam + kanabidiol, klobazam, rufinamid, topiramát	topiramát, klobazam, kanabidiol, fenfluramin, felbamate

Zdroj: [16,17]



## 3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

### 3.2.1. Opis technológie (B0001)

Kanabidiol je látka pochádzajúca z rastliny Cannabis sativa. Presný mechanizmus účinku nie je známy, má pôsobiť prostredníctvom endokanabinooidového systému a viacerých typov receptorov. Má mať anxiolytické, antidepresívne, antikonvulzívne a antipsychotické účinky, ale nemá na rozdiel od THC psychoaktívne účinky[18][19].

Epidyolex je perorálny roztok s obsahom kanabidiolu 100 mg na 1 ml. V balení sa nachádzajú kalibrované dávkovacie striekačky – 2 s obsahom 5 ml odstupňované po 0,1 ml a 2 s obsahom 1 ml odstupňované po 0,05 ml.

SPC prípravku Epidyolex uvádza ako udržiavaciu dávku 10 mg/kg/deň. Akékoľvek zvýšenie dávky až do maximálnej doporučenej dávky 20 mg/kg/deň sa má vykonať s ohľadom na individuálny prínos a riziko.

DR v žiadosti uvádza, že sa má kanabidiol podávať v kombinácii s klobazamom [20]. Klobazam je benzodiazepínové anxiolytikum, ktoré sa používa ako podporná liečba pre pacientov s epilepsiou. Na Slovensku je registrovaný liek Frisium obsahujúci klobazam, nie je však kategorizovaný a na Slovensku je dlhodobo nedostupný. Frisium sú tablety s obsahom 10 mg s deliacou ryhou. Môžu sa užívať celé alebo rozdrviť a užiť zmiešané s jablkovou šťavou.

SPC lieku Frisium uvádza dávkovanie pre deti nad 6 rokov: liečba sa obvykle má začať dávkou 5 mg klobazamu a ako udržiavacia dávka obvykle postačuje 0,3 až 1,0 mg/kg telesnej hmotnosti denne. Deti môžu byť náchylnejšie na nežiaduce účinky a postupné zvyšovanie dávky si vyžaduje dôsledné pozorovanie. Deťom sa benzodiazepíny bez dôkladného zhodnotenia nutnosti podania nesmú podávať [21].

Podľa databázy UpToDate sa deťom do 2 rokov môže podať 0,5 – 1 mg/kg/deň, maximálne 5 mg za deň, a od 2 rokov 0,5 – 1 mg/kg/deň, maximálne 10 mg za deň v jednej alebo dvoch dávkach [22].

### 3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [23]

Epidyolex je v EMA registrovaný:

- od 07/2019 – na adjuvantnú liečbu záchvatov spojených s DS a LGS v kombinácii s klobazamom pre pacientov od 2 rokov
- od 02/2021 – na adjuvantnú liečbu záchvatov spojených s komplexom tuberóznej sklerózy (TSC) pre pacientov od 2 rokov

Orphan deznácia:

- pre DS od 10/2014
- pre LGS od 03/2017
- pre TSC od 01/2018.

### 3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007)[20]

Pre toto hodnotenie sú relevantné nasledovné indikácie:

- Hradená liečba sa môže indikovať ako adjuvantná liečba záchvatov spojených s Dravetovej syndrómom (DS) v kombinácii s klobazamom u pacientov vo veku od 2 rokov. Liečba sa môže indikovať u pacientov, u ktorých predchádzajúca liečba dvomi antiepileptikami nebola dostatočne účinná.
- Hradená liečba sa môže indikovať ako adjuvantná liečba záchvatov spojených s Lennox-Gastautovým syndrómom (LGS) v kombinácii s klobazamom u pacientov vo veku od 2 rokov. Liečba sa môže indikovať u pacientov, u ktorých predchádzajúca liečba dvomi antiepileptikami nebola dostatočne účinná.

V oboch indikáciách je určené preskripčné obmedzenie NEU – neurológ a úhrada je podmienená predchádzajúcim súhlasom poisťovne.

Navrhovaná indikácia je užšia, ako EMA registrácia. Epidyolex je v navrhovanej indikácii zaradený do línie za 2 predchádzajúce nedostatočne účinné antiepileptiká, EMA podmienku nedostatočnej kontroly aspoň dvoma predchádzajúcimi antiepileptikami neuvádza.

### 3.2.4. Komparátory (B0001)

Epidyolex je registrovaný ako adjuvantná liečba a zároveň aj žiadosť o kategorizáciu uvádza ako indikáciu adjuvantnú liečbu (liečbu, ktorá sa pridáva k štandardnej starostlivosti). Štandardná starostlivosť pozostáva z antiepileptických liečiv alebo nefarmakologických prístupov a nastavuje ju ošetrojúci lekár individuálne podľa konkrétnych prejavov, znášanlivosti a komorbidít každého pacienta.

Na rozdiel od bežných epileptických záchvatov, ktoré sa často darí kontrolovať jedným antiepileptikom, pri DS a LGS sú záchvaty farmakorezistentné. Pacienti užívajú kombinácie liečiv s cieľom znížiť počet a dĺžku záchvatov, ale musí byť snahou lekára nájsť rovnováhu medzi účinkom liekov a nežiaducimi účinkami. Antiepileptická liečba sa vždy nasadzuje a vysadzuje postupne – aj pri zámene jedného antiepileptika za druhé treba najprv postupne nastaviť pacienta na nový liek a až následne vysadzovať pôvodný [12]. Prehľad liečiv používaných v liečbe DS a LGS uvádzame v tabuľke (Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Prehľad liečiv používaných na liečbu DS a LGS

komparátor	monoterapia	prídavná liečba	vek	pozn.
valproát	+	+		teratogénny
klobazam	+	+		
stiripentol		+		DS v komb. S VAL a CLB
levetiracetam	+	+	od 1 mesiaca	monoterapia od 16 rokov
topiramát	+	+	od 2 rokov	monoterapia od 6 rokov
klonazepam		+		
zonisamid	+	+	od 6 rokov	
lamotrigín		+	od 2 rokov	
rufinamid		+	od 2 rokov	LGS
lakosamid	+	+	od 4 rokov	
kanabidiol		+	od 2 rokov	
brivaracetam		+	od 2 rokov	
perampanel		+	od 4 rokov	
Ketogénna diéta				DS, LGS
Stimulácia <i>nervus vagus</i>				DS, LGS
Resekčná chirurgia				LGS
Kalososotómia				LGS

Zdroj: [12,13,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34]

Podľa postupov vydaných v 2022 v spolupráci s ILAE sa pri DS v 1. línii nasadzuje valproát alebo klobazam, pri nedostatočnom účinku v 2. línii kombinácia valproát + klobazam + stiripentol, kanabidiol alebo fenfluramín, prípadne topiramát. V ďalšom postupe je možné nasadiť levetiracetam, brivaracetam, perampnel, etosuximid, zonisamid. Je vhodné zvažovať aj nefarmakologické postupy – stimuláciu nervus vagus alebo ketogénnu diétu [13]. DR uvádza podiel jednotlivých liečiv na Slovensku z dát získaných metódou Delphi panelu odborníkov v roku 2022 (viď Tabuľka 5) [35].

Tabuľka 5: Zastúpenie jednotlivých liečiv v terapii pacientov s DS podľa DR

Liečivo	Podiel pacientov v slovenskej praxi
Klobazam	79,50%
Stiripentol	93,50%
Levetiracetam	30,00%
Topiramát	15,25%
Valproát	100,00%
Klonazepam	20,00%
Zonisamid	8,50%

Zdroj: [20]

V liečbe LGS sa podľa slovenského Diagnosticko-terapeutického štandardu uplatňuje v 1. línii valproát, v 2. línii pridanie lamotrigínu, pri nedostatočnej odpovedi rufinamid s následným vysadením buď valproátu alebo lamotrigínu. V 3. línii sa môže zväžiť topiramát, klobazam, levetiracetam, zonisamid, perampnel, etosuximid, fenobarbital. DR navyše uvádza s malým podielom klonazepam a kanabidiol, a brivaracetam u takmer polovice pacientov. Aj títo pacienti sú pri nedostatočnom účinku liekov kandidátmi na nefarmakologickú liečbu – stimuláciu nervus vagus, ketogénnu diétu a chirurgickú liečbu. Tabuľka 6 uvádza podiel liečiv v slovenskej praxi, ktorý je výsledkom Delphi panelu odborníkov [35].

Tabuľka 6: Zastúpenie jednotlivých liečiv v terapii LGS podľa DR

Liečivo	Podiel pacientov v slovenskej praxi
Klobazam	47,75%
Valproát	92,50%
Lamotrigín	52,50%
Levetiracetam	31,50%
Rufinamid	84,00%
Topiramát	46,25%
Lakosamid	6,50%
Klonazepam	3,75%
Zonisamid	35,00%
Felbamát	0,00%
Kanabidiol	10,00%
Brivaracetam	47,80%

Zdroj: [20]

### 3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za 100 ml balenie Epidyolexu 1 139,77 €. Táto úhrada vychádza z európskej referenčnej ceny a predpokladá nulový doplatok pacienta [20].

Úhrada v Anglicku a Česku:

- NICE v 11/2019 odporučil používanie Epidyolexu na liečbu DS a LGS pri dodržaní dohodnutej zľavy a s podmienkou kontroly účinnosti prípravku každých 6 mesiacov (na pokračovanie liečby je nutné zníženie frekvencie záchvatov aspoň o 30% v porovnaní s obdobím pred začatím liečby)[36, 37].

- SÚKL v 10/2022 vydal rozhodnutie o maximálnej cene Epidyolexu, konanie o schválení výšky úhrady začalo v 12/2022 a dňa 29.6.2023 SÚKL vydal hodnotiacu správu, v ktorej odporúčal schválenie výšky úhrady a zároveň rozšírenie indikačného obmedzenia o vetu: „Účinnosť liečby vo všetkých indikáciách je vyhodnocovaná každých 6 mesiaců; liečba je ukončena, pokiaľ z nej pacient, dle vyhodnocení ošetrovateľského lekáře, již neprofituje (např. ve smyslu snížení frekvence nebo intenzity záchvatů oproti hodnotám před léčbou).“ [38][39].

Na Slovensku Epidyolex nie je hrazený v žiadnej indikácii [40].

### **3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [20]**

DR predpokladá prínos kanabidiolu v liečbe DS a LGS v redukcii počtu záchvatov na základe výsledkov klinických štúdií GWPCARE1, GWPCARE2, GWPCARE3, GWPCARE4 a GWPCARE5 (NCT02091206, NCT02224703, NCT02224560, NCT02224690, NCT02224573).

Očakávaný prínos spočíva v znížení frekvencie záchvatov a s tým spojenom zvýšení kvality života pacientov. Vplyv na mortalitu sa neočakáva.

## 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

**Kanabidiol v kombinácii s klobazamom ako adjuvantná liečba preukázal v klinickom skúšaní v porovnaní s placebom + štandardná liečba štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy.**

- **Prínos kanabidiolu v ukazovateli mortalita nebol v štúdiách sledovaný** vzhľadom na krátke trvanie štúdie.
- **Kanabidiol preukázal prínos v ukazovateľoch morbidity.** Zníženie frekvencie konvulzívnych záchvatov pri DS bolo v podskupine CBD10 + CLB na úrovni 37,4% (95 % CI 13,9 – 54,5 %; p = 0,0042) oproti placebo a zníženie frekvencie záchvatov s pádom pri LGS bolo na úrovni 29,6% (95% IS 2,4 – 49,2 %; p = 0,0355) oproti placebo.
- **Pacienti dosiahli zlepšenie kvality života** merané ukazovateľom CGIC (OR 2,93 pri p=0,0009 v ramene CBD10 pri DS a OR 2,57 pri p=0,002 v ramene CBD10 pri LGS)

**Pridanie kanabidiolu nevedlo k zásadnému zvýšeniu toxicity.** Užívanie CBD bolo spojené s tolerovateľnými nežiaducimi udalosťami.

Výsledky sú spojené s neistotou, vyplývajúcou z nízkeho počtu pacientov a krátkeho trvania RCTs, analýzy nepreddefinovanej podskupiny s klobazamom a rozdielov medzi inklúznymi kritériami pre pacientov s DS a indikačným obmedzením.

### 4.2. Klinická účinnosť

#### 4.2.1. Hodnotené ukazovatele

##### Mortalita

- V štúdiách neboli sledované ukazovatele mortality.

##### Morbidity

- **Zníženie frekvencie konvulzívnych záchvatov pri Dravetovej syndróme** je percentuálne vyjadrený rozdiel medzi frekvenciou konvulzívnych záchvatov v sledovacom období štúdie a počas užívania liečiva. Záchvaty sa zaznamenávali každý deň pomocou IVRS (Interactive Voice Response System – interaktívny

hlasový systém) a frekvencia počas liečby sa porovnávala s frekvenciou počas sledovacieho obdobia. Výsledky sa následne porovnávali s placebom, aby sa odstránil vplyv placebo efektu.

- **Zníženie frekvencie záchvatov s pádom pri Lennox-Gastautovom syndróme** je percentuálne vyjadrený rozdiel medzi frekvenciou záchvatov s pádom v sledovacom období štúdie a počas užívania liečiva. Záchvaty sa zaznamenávali každý deň pomocou IVRS a frekvencia počas liečby sa porovnávala s frekvenciou počas sledovacieho obdobia. Výsledky sa následne porovnávali s placebom, aby sa odstránil vplyv placebo efektu.
- **Zníženie frekvencie všetkých typov záchvatov** je percentuálne vyjadrený rozdiel medzi frekvenciou všetkých typov záchvatov v sledovacom období štúdie a počas užívania liečiva. Záchvaty sa zaznamenávali každý deň pomocou IVRS a frekvencia počas liečby sa porovnávala s frekvenciou počas sledovacieho obdobia. Výsledky sa následne porovnávali s placebom, aby sa odstránil vplyv placebo efektu.

#### Kvalita života

- **CGIC** (Caregiver Global Impression of Change – z angl. celkový dojem opatrovateľa o zmene stavu). CGIC je číselná škála od 1 do 7 (veľmi veľké zlepšenie, veľké zlepšenie, malé zlepšenie, bez zmeny, malé zhoršenie, veľké zhoršenie a veľmi veľké zhoršenie), na ktorej opatrovateľ označí číslo vyjadrujúce jeho dojem o zmene stavu pacienta.

#### 4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs (randomized controlled trials – randomizované kontrolované štúdie), ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u pacientov s DS alebo LGS, u ktorých bol podávaný kanabidiol ako adjuvantná liečba (viď Tabuľka 7).

DR v žiadosti dokazuje účinnosť kanabidiolu s kombináciou s klobazamom pomocou dát z týchto štúdií, ktoré sa týkajú podskupiny pacientov zároveň liečených klobazamom.

Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02091206	GWPCARE1 časť B	kanabidiol	PLA	120	09/2015
NCT02224703	GWPCARE2	kanabidiol	PLA	199	04/2018
NCT02224560	GWPCARE3	kanabidiol	PLA	225	05/2016
NCT02224690	GWPCARE4	kanabidiol	PLA	171	03/2016
NCT02224573	GWPCARE5	kanabidiol	open label	681	09/2020

Zdroj: [41,42,43,44,45]

#### Popis klinických štúdií GWPCARE1, GWPCARE2, GWPCARE3, GWPCARE4, GWPCARE5

##### Základná charakteristika štúdií:

##### GWPCARE1-4:

Všetky štyri štúdie boli multicentrické, dvojito zaslepené, placebom kontrolované a randomizované. V žiadnej z nich nebola vopred definovaná podskupina pacientov s klobazamom, takže pacienti neboli podľa tohto kritéria stratifikovaní. Na začiatku pacienti absolvovali 28-dňové sledovacie obdobie a po ňom boli randomizovaní. Nasledujúce dva týždne prebiehala titrácia dávky na cieľovú dávku a 12 týždňová liečba. Po skončení bola liečba postupne vysadená.

Množstvo a typ záchvatov sa zaznamenávalo pomocou IVRS a porovnávalo sa s údajmi z počiatočného sledovania. Po skončení účasti v týchto štúdiách boli pacienti pozvaní do pokračovacej štúdie bez zaslepenia.

Štúdia GWPCARE1 pozostávala z 2 častí. Časť A (fáza 2 – štúdia farmakokinetiky a bezpečnosti) s 34 účastníkmi s Dravetovej syndrómom vo veku 4-10 rokov. Primárnym ukazovateľom bol výskyt nežiaducich účinkov. Pre účely tohto hodnotenia je relevantná časť B (fáza 3 – štúdia účinnosti). V GWPCARE1 časť B (štúdia 1) a GWPCARE2 (štúdia 2) bola primárnym ukazovateľom percentuálna zmena frekvencie konvulzívnych záchvatov. Zúčastnilo sa ich 319 pacientov s DS, z ktorých 192 dostávalo kanabidiol.

GWPCARE3 a 4 prebehli podobným spôsobom s pacientami s Lennox-Gastautovým syndrómom, s dvoma výraznými rozdielmi v inklúzyčných kritériách – diagnóza LGS a vek. Kým pacienti s DS boli vo veku do 18 rokov, pacienti s LGS mohli byť vo veku až do 55 rokov. Z celkového počtu 396 pacientov s LGS 235 dostávalo CBD.

Tabuľka 8 uvádza prehľad jednotlivých ramien v štúdiách GWPCARE1-4, spolu s počtom pacientov, ktorí zároveň užívali klobazam (CLB) v každom ramene.

Tabuľka 8: Počty pacientov v jednotlivých ramenách štúdií 1-4

štúdia	počet pacientov						
	celkom	PLA	PLA+CLB	CBD10	CBD10+CLB	CBD20	CBD20+CLB
1	120	59	38	-	-	61	40
2	199	65	41	66	45	67	40
3	225	76	37	73	37	76	36
4	171	85	42	-	-	86	42

Zdroj: [46]

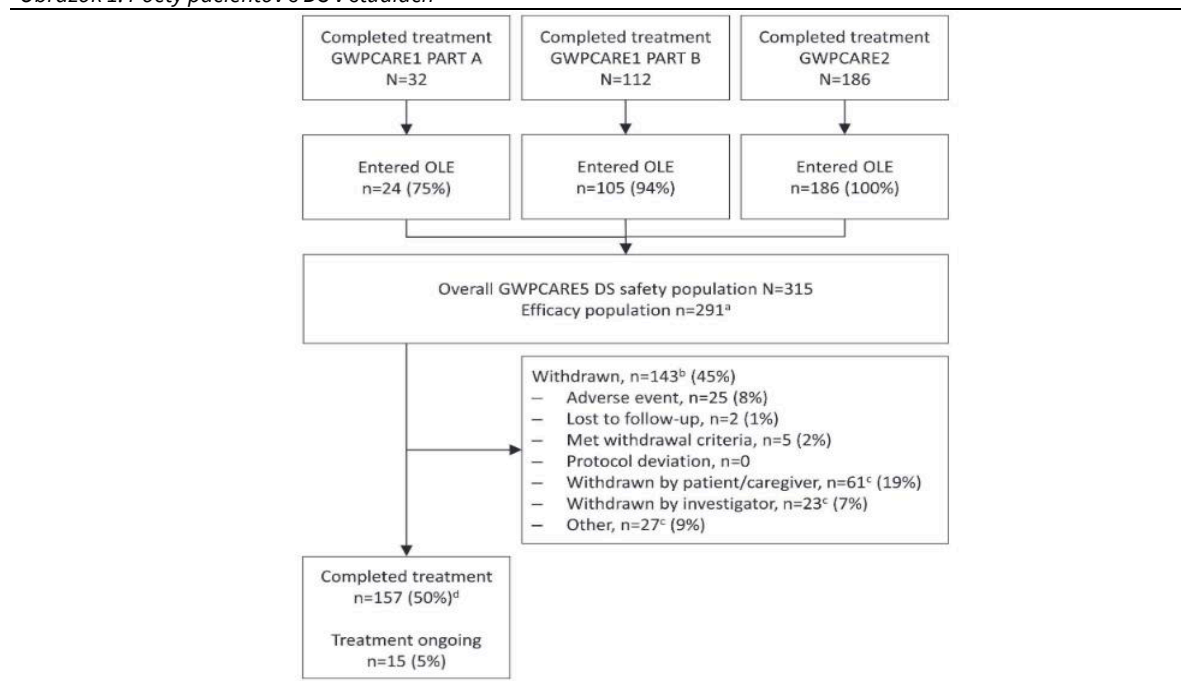
Celkový počet pacientov s DS bol 353 (vrátane pacientov z GWPCARE1 časť A), z nich 330 dokončilo štúdiu a boli pozvaní do otvorenej pokračovacej štúdie (OLE – z angl. open label extension) s názvom GWPCARE5. 315 z nich sa následne zúčastnilo OLE. Z celkového počtu pacientov s DS v štúdiách 1 a 2 bolo 227 takých, ktorí súčasne užívali aj CLB.

Počet pacientov s LGS, ktorí boli randomizovaní v pôvodných štúdiách bol 396, z nich 368 štúdiu dokončilo a 366 sa rozhodlo pokračovať v OLE. Celkom 194 z týchto 396 pacientov užívalo CBD v kombinácii s CLB. Počty pacientov v jednotlivých štúdiách znázorňujú Obrázok 1 a **Error! Reference source not found..**

#### GWPCARE 5

Štúdia GWPCARE5 bola pokračovaním štúdií 1-4 bez zaslepenia, všetci jej účastníci užívali kanabidiol – dávka bola titrovaná na 20 mg/kg/deň a následne mohla byť upravená nadol alebo nahor až do 30mg/kg/deň (priemerne 24 mg/kg/deň u LGS a 22 mg/kg/deň u DS). Zúčastnili sa jej pacienti s DS (315 pacientov) a LGS (366 pacientov) z predchádzajúcich štúdií vo veku 2 a viac rokov. Medián trvania liečby bol 444 dní (18-1535) u DS a 1090 dní (3-1421) u LGS. 215 pacientov s DS (68%) a 199 pacientov s LGS (54,4%) v OLE užívali zároveň aj klobazam. Základné informácie o štúdiu sú zhrnuté v tabuľke (Tabuľka 7).

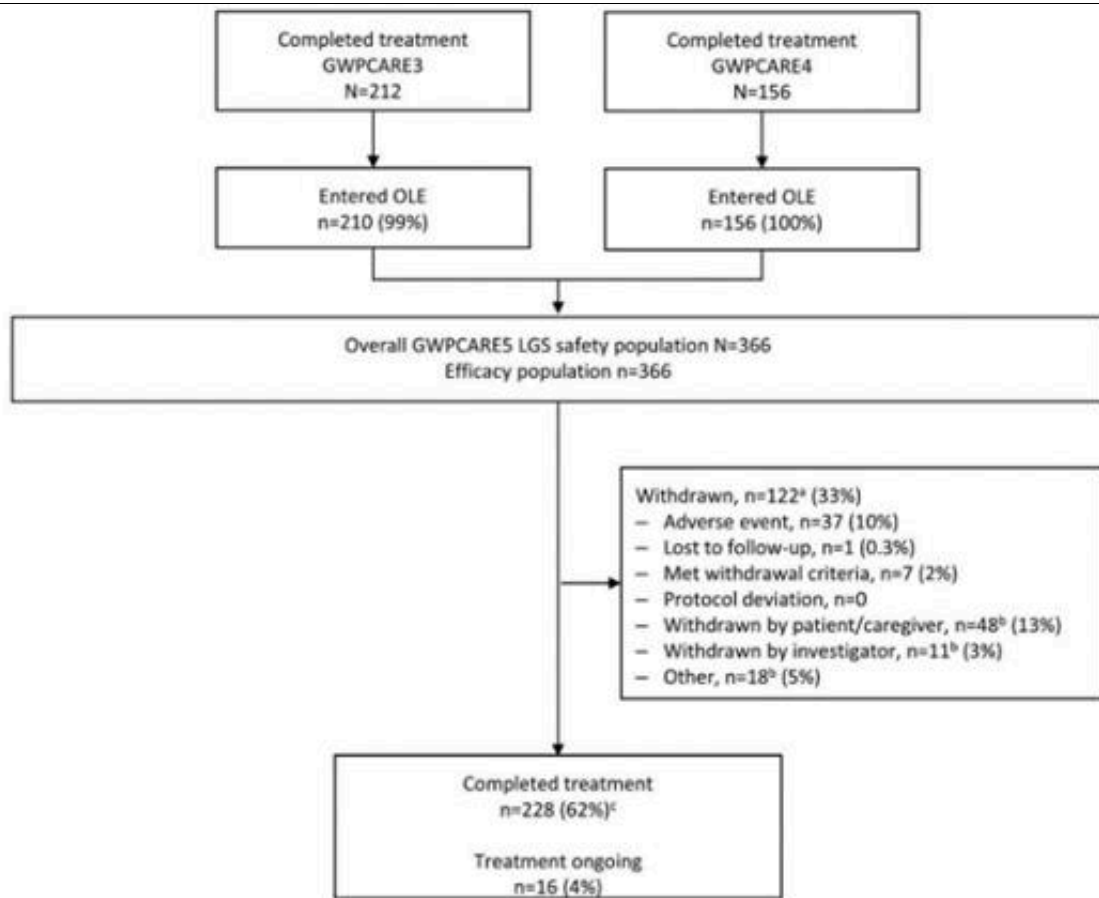
Obrázok 1: Počty pacientov s DS v štúdiách



Zdroj: [48]

**Error! Reference source not found..**

Obrázok 2: Počty pacientov s LGS v štúdiách



Zdroj: [49]

Všetky predmetné štúdie boli sponzorované spoločnosťou Jazz Pharmaceuticals.

#### Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Zaradení boli pacienti s DS a LGS, ktorí užívali antiepileptickú liečbu a ich ochorenie nebolo touto liečbou úplne kontrolované. V GWPCARE1 a 2 boli kritériá definované nasledovne:

- muži a ženy vo veku 2-18 rokov
- s diagnózou Dravetovej syndróm, ktorý nie je úplne kontrolovaný liečbou,
- ktorí mali aspoň 4 konvulzívne záchvaty počas 28-dňového sledovacieho obdobia
- ktorí užívali aspoň jedno antiepileptikum a
- ich liečba bola stabilná aspoň 4 týždne pred začiatkom štúdie (vrátane ketogénnej diéty a stimulácie nervus vagus)

V GWPCARE3 a 4:

- muži a ženy vo veku 2-55
- s diagnózou Lennox-Gastautov syndróm (splnené diagnostické kritériá týkajúce sa EEG výsledkov),
- ktorí trpeli záchvatmi s pádom s frekvenciou aspoň 2 za týždeň
- u ktorých zlyhala liečba viac než jedným predchádzajúcim antiepileptikom
- ktorí užívali aspoň jedno antiepileptikum a
- ich liečba bola stabilná aspoň 4 týždne pred začiatkom štúdie (vrátane ketogénnej diéty a stimulácie nervus vagus)



V GWPCARE 5:

- účasť v niektorej z predchádzajúcich štúdií.

Vylúčení boli pacienti:

- s iným klinicky významným ochorením a
- pacienti, ktorí užívali iné prípravky s obsahom kanabinoïdov (rekreačné aj medicínálne užívanie) menej ako 3 mesiace pred začatím štúdie.
- v GWPCARE1 časť B boli vylúčení pacienti, ktorí sa zúčastnili časti A
- v GWPCARE3 a 4 vylúčení pacienti s progresívnym neurologickým ochorením (pacienti s TSC mohli vstúpiť do štúdie, ak nemali progresívny tumor)

#### Opis populácie zo štúdií.

Pacienti s DS do 18 rokov (50-54% mužov) a pacienti s LGS do 55 rokov (52-59% mužov). Všetci užívali aspoň jedno antiepileptikum.

#### Čas analýzy dát

Všetky štúdie boli ukončené a dáta z nich analyzované po ukončení. Dostupné dáta z OLE majú dĺžku 156 týždňov, teda približne 3 roky. Štúdia bola dizajnovaná na 5 rokov, po troch rokoch bolo v štúdiu sledovaných 4% pacientov s DS a 5% pacientov s LGS.

### 4.2.3. Výsledky

#### Mortalita (D0001)

V štúdiách neboli sledované ukazovatele mortality (trvanie štúdií by pravdepodobne neumožnilo získať dostatočné množstvo dát o mortalite). Nie sú tak dostupné údaje, ktoré by preukazovali vplyv CBD na mortalitu pacientov. Lepšia kontrola záchvatov pri epilepsii je všeobecne spojená s nižším rizikom úmrtia [47], ale pre potvrdenie účinku CBD na mortalitu bude potrebné vykonať ďalšie štúdie.

#### Morbidita (D0005, D0006, D0011)

#### Dravetovej syndróm:

Hlavným ukazovateľom bolo zníženie frekvencie konvulzívnych záchvatov. V oboch štúdiách sa preukázal štatisticky významný prínos CBD oproti placebo. Pre indikačné obmedzenie na Slovensku je relevantné rameno s dávkou 10 mg/kg/deň (CBD10) a v ňom podskupina s CLB. V tejto skupine pacientov sa dosiahlo zníženie frekvencie konvulzívnych záchvatov o 37,4% (95 % CI 13,9 – 54,5 %, p=0,0042) v porovnaní s placebo. Tabuľka 9 ukazuje výsledky primárneho ukazovateľa v celej populácii a v podskupine s CLB, kde bolo zníženie ešte výraznejšie.

Tabuľka 9: Zníženie frekvencie konvulzívnych záchvatov pri DS oproti placebo

	Rameno štúdie	Celá populácia	Podskupina s klobazamom
GWPCARE 1	CBD 20 mg/kg/deň	22,8 % (95 % CI 5,4 – 41,1 %) p = 0,0123	42,8 % (95 % CI 17,4 – 60,4 %) p = 0,0032
GWPCARE2	CBD 10 mg/kg/deň	29,8 % (95 % CI 8,4 – 46,2 %) p = 0,0095	37,4 % (95 % CI 13,9 – 54,5 %) p = 0,0042
	CBD 20 mg/kg/deň	25,7 % (95 % CI 2,9 – 43,2 %) p = 0,0299	30,8 % (95 % CI 3,6 – 50,4 %) p = 0,0297

Zdroj: [20]

Ako sekundárny ukazovateľ sa sledovalo zníženie frekvencie všetkých záchvatov. Dosiahlo sa štatisticky významné zlepšenie pri CBD10 o 38% (95% CI 20,1 - 51,9%, p<0,001) oproti placebo. Výsledky pre podskupinu s CLB nie sú dostupné. Výsledky tohto ukazovateľa v celej populácii štúdie znázorňuje Tabuľka 10.

Tabuľka 10: Zníženie frekvencie všetkých záchvatov pri DS

Štúdia	Rameno	Celá populácia
GWPCARE1	CBD20	19,2% (95% CI 1,2 - 39,3%) p=0,03
GWPCARE2	CBD10	38,0% (95% CI 20,1 - 51,9%) p<0,001
	CBD20	25,1% (95% CI 13,5 - 41,9%) p=0,03

Zdroj: [20]

### Lennox-Gastautov syndróm:

Hlavným ukazovateľom bolo zníženie frekvencie záchvatov s pádom. V relevantnej podskupine CBD10 s CLB bolo v porovnaní s placebom dosiahnuté štatisticky významné zníženie frekvencie záchvatov s pádom o 29,6% (95% IS 2,4 – 49,2 %, p = 0,0355). Výsledky tohto ukazovateľa pre celú populáciu a pre podskupinu s CLB sú zhrnuté v tabuľke (Tabuľka 11).

Tabuľka 11: Zníženie frekvencie záchvatov s pádom pri LGS oproti placebo

	Rameno štúdie	Celá populácia	Podskupina s klobazamom
GWPCARE3	CBD 10 mg/kg/deň	19,2 % (95 % IS 7,7 – 31,2 %) p = 0,0016	29,6 % (95 % IS 2,4 – 49,2 %) p = 0,0355
	CBD 20 mg/kg/deň	21,6 % (95 % IS 26,7 – 34,8 %) p = 0,0047	53,8 % (95 % IS 35,7 – 66,8 %) p < 0,0001
GWPCARE 4	CBD 20 mg/kg/deň	17,2 % (95 % IS 4,1 – 30,3 %) p = 0,0135	45,7 % (95 % IS 27,4 – 59,6 %) p < 0,0001

Zdroj: [20]

Sekundárnym ukazovateľom bolo zníženie frekvencie všetkých záchvatov. Dosiahlo sa štatisticky významné zlepšenie o 19,5% (95% CI 7,5 - 30,4%, p=0,002) v ramene CBD10 oproti placebo. Výsledky pre podskupinu s CLB nie sú dostupné. Výsledky tohto ukazovateľa v celej populácii štúdie znázorňuje Tabuľka 12.

Tabuľka 12: Zníženie frekvencie všetkých záchvatov pri LGS

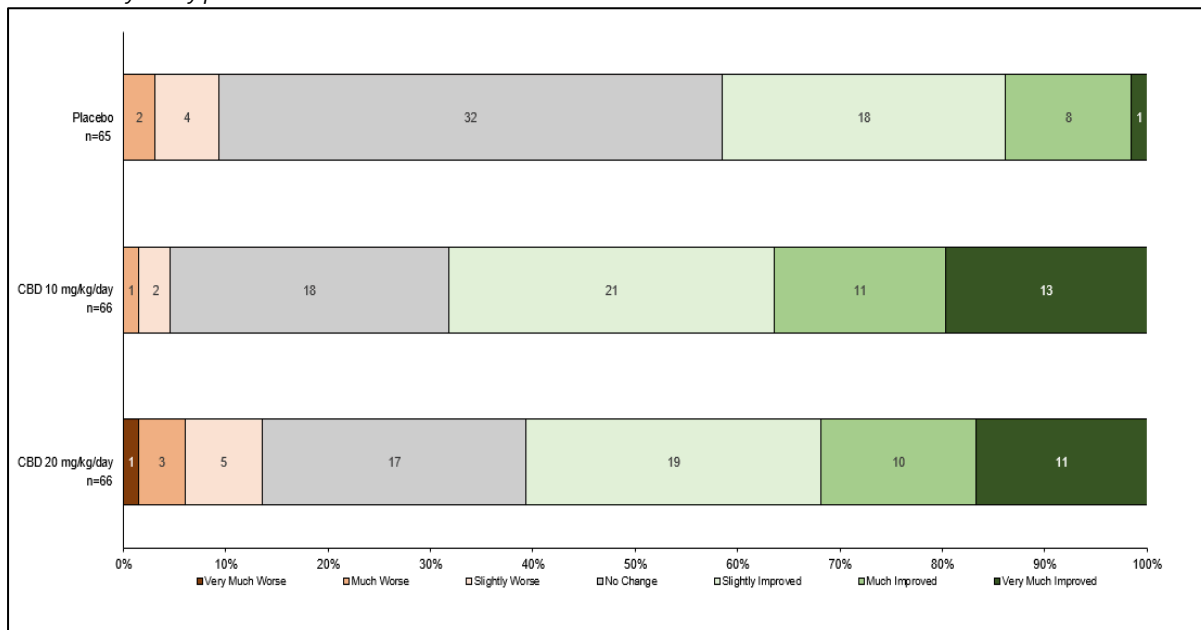
Štúdia	Rameno	Celá populácia
GWPCARE3	CBD10	19,5% (95% CI 7,5 - 30,4%) p=0,002
	CBD20	18,8% (95% CI 4,4 - 31,8%) p=0,009
GWPCARE4	CBD20	21,1% (95% CI 9,4 - 33,3%) p=0,0005

Zdroj: [20]

### Kvalita života (D0012, D0013)

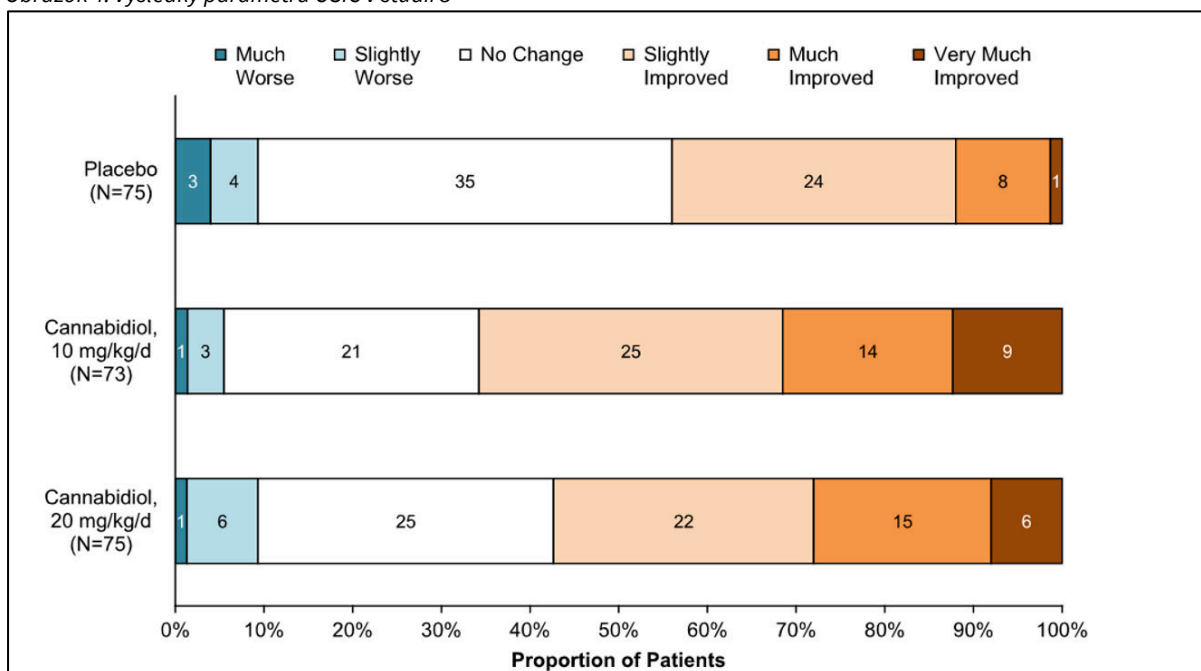
Sledovala sa zmena zdravotného stavu meraná pomocou CGIC. Nie sú dostupné výsledky podskupín s CLB, ale výsledky ramena CBD10 v GWPCARE2 (Dravetovej syndróm) ukazujú štatisticky významný rozdiel v prospech CBD (OR 2,93 pri p=0,0009) a výsledky ramena CBD10 v GWPCARE3 štatisticky významný rozdiel v prospech CBD (OR 2,57 pri p=0,002). Grafické znázornenie výsledkov CGIC v štúdiách 2 a 3 ukazujú Obrázok 3 a Obrázok 4.

Obrázok 3: Výsledky parametra CGIC v štúdiu 2



Zdroj: [49]

Obrázok 4: Výsledky parametra CGIC v štúdiu 3



Zdroj: [50]

### 4.3. Bezpečnosť

#### 4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiaduce účinky.
- Nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiaduce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

### 4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť sa sledovala vo všetkých piatich štúdiách. Údaje s porovnaním s placebom sú dostupné z GWPCARE1,2,3,4. Tieto štúdie sú podrobne popísané v stati 3.2.2.

### 4.3.3. Výsledky kanabidiolu v porovnaní so štandardnou liečbou

#### Bezpečnosť (C0008) [48,49,50,51]

V štúdiách sa nepozorovalo významné zvýšenie toxicity pridaním kanabidiolu k štandardnej liečbe. Porovnanie s placebom sa vykonalo v štúdiách 1-4 (s dĺžkou sledovania 12 týždňov) a dlhodobé sledovanie bez porovnania s placebom sa vykonalo v štúdiu 5. V porovnaní s placebom sa nežiaduce účinky sa vyskytovali častejšie v ramenách s kanabidiolom, vid Tabuľka 13. Najčastejšie nežiaduce účinky v ramenách s kanabidiolom boli:

- gastrointestinálne
  - hnačka
  - zvracanie
  - znížená chuť do jedla
  - zvýšenie hodnôt súvisiacich s funkciou pečene
- respiračné
  - infekcie horných dýchacích ciest
  - pneumónia
- celkové
  - únava
  - ospalosť
  - horúčka
- neurologické
  - záchvaty
  - status epilepticus.

Závažné nežiaduce účinky sa vyskytli u 20% pacientov v ramenách s CBD v RCTs (pri placebe 11%), najčastejšie status epilepticus, pneumónia, horúčka, menej často závažné gastrointestinálne nežiaduce účinky (hnačka a zníženie chuti do jedla). Prerušenie liečby bolo taktiež častejšie pri CBD – 8% oproti 1% pri placebe. Podľa očakávania sa vyšší výskyt nežiaducich účinkov zistil pri vyšších dávkach CBD a nezistili sa rozdiely medzi pacientami s DS a LGS.

Vo všetkých štúdiách sa vyskytlo zvýšenie parametrov súvisiacich s funkciou pečene, najvýraznejšie v dlhobodej štúdiu GWPCARE5 – u 15% pacientov s LGS a 22% pacientov s DS sa vyskytlo zvýšenie ALT (alanínaminotransferáza) alebo AST (aspartátaminotransferáza) na viac než trojnásobok horného limitu normálnych hodnôt, z nich väčšina užívala súčasne aj valproát (84% u LGS a 74% u DS). Žiadny z nich nespĺnil kritéria pre závažnú liekmi vyvolanú chorobu pečene (z angl. severe drug-induced liver injury). Vo väčšine prípadov (95% a 86%) sa hodnoty upravili buď samovoľne alebo po úprave dávkovania či prerušení liečby [52,53].

Z dôvodu možného poškodenia pečene počas užívania CBD je nevyhnutné, aby sa u pacientov parametre súvisiace s funkciou pečene sledovali pravidelne v priebehu liečby a obzvlášť pred a po začiatku liečby a pri zmene dávkovania, aby bolo možné liečbu včas upraviť alebo vysadiť a predišlo sa tak závažnému poškodeniu pečene. Tento postup upravuje časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní v SPC prípravku Epidyolex.

Tabuľka 13: Výskyt všetkých nežiaducich účinkov v štúdiách 1-4 (RCTs)

	PLA	CBD10	CBD20
GWPCARE1	75%	-	93%
GWPCARE2	89%	87%	90%
GWPCARE3	72%	84%	94%
GWPCARE4	69%	-	86%

Zdroje: [48,49,50,51]

V štúdiu GWPCARE5, ktorá má z hľadiska dlhodobej bezpečnosti najväčší význam, nie je dostupné porovnanie s placebom. Nežiaduce účinky zaznamenané v tejto štúdiu majú podobný profil ako v predchádzajúcich štúdiách. U takmer všetkých pacientov (97%) sa vyskytol akýkoľvek nežiaduci účinok, z toho u 42% závažné nežiaduce účinky. U 9% pacientov s DS a 12% pacientov s LGS sa vyskytli nežiaduce účinky, ktoré viedli k prerušeniu liečby. Prehľad všetkých nežiaducich účinkov s výskytom u viac než 10% pacientov a závažných nežiaducich účinkov častejších než 1% pacientov v OLE znázorňuje Obrázok 5 (pacienti s DS) a Obrázok 6 (pacienti s LGS).

Obrázok 5: Nežiaduce účinky zaznamenané v GWPCARE5 u pacientov s DS

	CBD modal dose			CBD, N = 315
	≤20 mg/kg/day, n = 178	>20–25 mg/kg/day, n = 57	>25 mg/kg/day, n = 80	
All-causality AEs, n (%)	172 (97)	57 (100)	77 (96)	306 (97)
AEs leading to withdrawal, n (%) <sup>a</sup>	25 (14)	1 (2)	2 (3)	28 (9)
Serious AEs, n (%)	73 (41)	26 (46)	33 (41)	132 (42)
AEs reported in >10% of patients, n (%)				
Diarrhea	64 (36)	35 (61)	36 (45)	135 (43)
Pyrexia	61 (34)	25 (44)	38 (48)	124 (39)
Decreased appetite	53 (30)	20 (35)	26 (33)	99 (31)
Somnolence	49 (28)	17 (30)	21 (26)	87 (28)
Nasopharyngitis	38 (21)	22 (39)	18 (23)	78 (25)
Convulsion	43 (24)	15 (26)	21 (26)	79 (25)
Upper respiratory tract infection	39 (22)	17 (30)	22 (28)	78 (25)
Vomiting	27 (15)	17 (30)	19 (24)	63 (20)
Status epilepticus	20 (11)	9 (16)	18 (23)	47 (15)
Cough	16 (9)	10 (18)	15 (19)	42 (13)
Fatigue	24 (14)	6 (11)	9 (11)	39 (12)
AST increased	24 (14)	8 (14)	6 (8)	38 (12)
Influenza	17 (10)	7 (12)	13 (16)	37 (12)
Sinusitis	13 (7)	8 (14)	17 (21)	38 (12)
Pneumonia	19 (11)	9 (16)	9 (11)	35 (11)
Ear infection	13 (7)	10 (18)	12 (15)	35 (11)
ALT increased	21 (12)	8 (14)	7 (9)	36 (11)
Abnormal behavior	17 (10)	10 (18)	7 (9)	34 (11)
GGT increased	18 (10)	6 (11)	8 (10)	32 (10)
Serious AEs reported in >1% of patients, n (%)				
Status epilepticus	20 (11)	9 (16)	18 (23)	47 (15)
Convulsion	18 (10)	6 (11)	10 (13)	34 (11)
Pneumonia	11 (6)	4 (7)	5 (6)	20 (6)
Pyrexia	13 (7)	2 (4)	2 (3)	17 (5)
AST increased	6 (3)	2 (4)	2 (3)	10 (3)
ALT increased	3 (2)	2 (4)	2 (3)	7 (2)
Influenza	3 (2)	0	4 (5)	7 (2)
Dehydration	4 (2)	1 (2)	1 (1)	6 (2)
Diarrhea	4 (2)	0	1 (1)	5 (2)
Sudden unexplained death in epilepsy	4 (2)	0	0	4 (1)
Generalized tonic-clonic seizure	2 (1)	0	2 (3)	4 (1)
GGT increased	3 (2)	1 (2)	0	4 (1)
Gastroenteritis, viral	1 (1)	0	3 (4)	4 (1)
Respiratory syncytial virus infection	1 (1)	2 (4)	1 (1)	4 (1)
Pneumonia aspiration	2 (1)	0	2 (3)	4 (1)

Abbreviations: AE, treatment-emergent adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CBD, cannabidiol; GGT, gamma glutamyl transferase; N, number of patients in analysis set; n, number of patients with data/characteristic.

<sup>a</sup>Includes all patients with an AE listed as one of the reasons for withdrawal.

Zdroj: [53]

Obrázok 6: Nežiaduce účinky zaznamenané v GWPCARE5 u pacientov LGS

	CBD modal dose			CBD, N = 366
	≤20 mg/kg/day, n = 145	>20–25 mg/kg/day, n = 85	>25 mg/kg/day, n = 136	
All-causality AEs, n (%)	137 (94.5)	85 (100)	131 (96.3)	353 (96.4)
AEs leading to withdrawal, n (%) <sup>a</sup>	31 (21.4)	9 (10.6)	3 (2.2)	43 (11.7)
Serious AEs, n (%)	58 (40.0)	34 (40.0)	63 (46.3)	155 (42.3)
AEs reported in >10% of patients by MedDRA preferred term, n (%)				
Convulsion	52 (35.9)	37 (43.5)	52 (38.2)	141 (38.5)
Diarrhea	50 (34.5)	33 (38.8)	57 (41.9)	140 (38.3)
Pyrexia	36 (24.8)	31 (36.5)	59 (43.4)	126 (34.4)
Somnolence	40 (27.6)	28 (32.9)	39 (28.7)	107 (29.2)
Vomiting	36 (24.8)	21 (24.7)	50 (36.8)	107 (29.2)
Upper respiratory tract infection	38 (26.2)	25 (29.4)	39 (28.7)	102 (27.9)
Decreased appetite	43 (29.7)	20 (23.5)	30 (22.1)	93 (25.4)
Cough	16 (11.0)	20 (23.5)	27 (19.9)	63 (17.2)
Weight decreased	21 (14.5)	13 (15.3)	27 (19.9)	61 (16.7)
Nasopharyngitis	16 (11.0)	17 (20.0)	24 (17.6)	57 (15.6)
Pneumonia	12 (8.3)	13 (15.3)	32 (23.5)	57 (15.6)
Urinary tract infection	12 (8.3)	12 (14.1)	27 (19.9)	51 (13.9)
Ear infection	15 (10.3)	16 (18.8)	19 (14.0)	50 (13.7)
Sinusitis	8 (5.5)	13 (15.3)	28 (20.6)	49 (13.4)
Nasal congestion	11 (7.6)	13 (15.3)	22 (16.2)	46 (12.6)
Influenza	11 (7.6)	13 (15.3)	21 (15.4)	45 (12.3)
Constipation	15 (10.3)	7 (8.2)	21 (15.4)	43 (11.7)
Status epilepticus	16 (11.0)	7 (8.2)	19 (14.0)	42 (11.5)
Insomnia	12 (8.3)	13 (15.3)	15 (11.0)	40 (10.9)
Fatigue	13 (9.0)	11 (12.9)	14 (10.3)	38 (10.4)
Serious AEs reported in >1% of patients by MedDRA preferred term, n (%)				
Convulsion	14 (9.7)	10 (11.8)	19 (14.0)	43 (11.7)
Status epilepticus	16 (11.0)	7 (8.2)	19 (14.0)	42 (11.5)
Pneumonia	5 (3.4)	8 (9.4)	17 (12.5)	30 (8.2)
Pneumonia aspiration	9 (6.2)	3 (3.5)	4 (2.9)	16 (4.4)
Vomiting	8 (5.5)	1 (1.2)	4 (2.9)	13 (3.6)
Pyrexia	3 (2.1)	2 (2.4)	6 (4.4)	11 (3.0)
Acute respiratory failure	3 (2.1)	2 (2.4)	5 (3.7)	10 (2.7)
Urinary tract infection	3 (2.1)	2 (2.4)	4 (2.9)	9 (2.5)
Hypoxia	2 (1.4)	0	7 (5.1)	9 (2.5)
Respiratory failure	4 (2.8)	1 (1.2)	3 (2.2)	8 (2.2)
ALT increased	5 (3.4)	1 (1.2)	1 (.7)	7 (1.9)
Sepsis	2 (1.4)	0	4 (2.9)	6 (1.6)
AST increased	4 (2.8)	0	2 (1.5)	6 (1.6)
Hepatic enzyme increased	4 (2.8)	0	2 (1.5)	6 (1.6)
Mental status changes	0	1 (1.2)	5 (3.7)	6 (1.6)
Respiratory distress	4 (2.8)	1 (1.2)	1 (.7)	6 (1.6)
Diarrhea	2 (1.4)	1 (1.2)	2 (1.5)	5 (1.4)
Transaminases increased	2 (1.4)	1 (1.2)	2 (1.5)	5 (1.4)
Dehydration	2 (1.4)	0	3 (2.2)	5 (1.4)
Acute kidney injury	2 (1.4)	1 (1.2)	2 (1.5)	5 (1.4)
Ileus	2 (1.4)	0	2 (1.5)	4 (1.1)
Hypotension	2 (1.4)	0	2 (1.5)	4 (1.1)
Weight decreased	1 (.7)	2 (2.4)	1 (.7)	4 (1.1)

Abbreviations: AE, treatment-emergent adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CBD, cannabidiol; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, number of patients in analysis set; n, number of patients with data/characteristic.

<sup>a</sup>Includes all patients with an AE listed as one of the reasons for withdrawal.

Zdroj: [52]



## Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

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.

## 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

### 4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Adjuvantná liečba CBD dosiahla u pacientov s DS a LGS v klinickej štúdií klinicky relevantné a štatisticky významné výsledky s relatívne dobrou celkovou tolerovateľnosťou. Výsledky v podskupinách pacientov, ktorí súčasne užívali CLB, boli taktiež klinicky relevantné a štatisticky významné. Podskupiny s CLB tvorili menšiu časť pacientov v štúdiách, sú však relevantné pre toto hodnotenie z dôvodu indikačného obmedzenia, ktoré vychádza z indikačného obmedzenia schváleného EMA. Na základe údajov zo štúdií EMA zhodnotila efekt CBD u pacientov, ktorí neužívali CLB, ako malý až nedetekovateľný a schválila jeho používanie výhradne v kombinácii s CLB. [46]

V štúdiách nebola sledovaná mortalita. RCTs s dĺžkou 12 týždňov ani OLE s dĺžkou 156 týždňov nemali medzi ukazovateľmi zaradenú mortalitu. Hoci je pravdepodobné, že úmrtnosť pacientov sa zlepšuje pri celkovom zlepšení stavu a záchvatov, údaje o vplyve na mortalitu zatiaľ nie sú dostupné a prínos liečby spočívajúci v znížení mortality nie je v prípade kanabidiolu hlavným klinickým prínosom.

Prínos sa preukázal v zmene frekvencie konvulzívnych záchvatov pri DS (zníženie o 37,4% v podskupine CBD10 + CLB) a záchvatov s pádom pri LGS (zníženie o 29,6% v podskupine CBD10 + CLB) oproti placebo. Prínos bol zaznamenaný aj v zmene frekvencie všetkých typov záchvatov (o 38% pri DS a o 19,5% pri LGS).

Rozdiel v kvalite života spôsobený znížením počtu záchvatov reflektuje zlepšenie v parametri CGIC, ktoré sa preukázalo pri CBD.

#### Lo et al. 2021: Patient and Caregiver Health State Utilities in Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome

Štúdia vykonaná na určenie utilít pacientov s DS a LGS a ich opatrovateľov. Jej účastníci neboli rodičmi ani opatrovateľmi pacienta s epilepsiou. Použili sa tzv. vinety - kartičky opisujúce daný zdravotný stav v týchto ohľadoch: záchvaty, každodenný život, psychologické a sociálne aspekty, vplyv na zdravie a život opatrovateľa. Hodnotených bolo 6 viniet z pohľadu pacienta a 6 viniet z pohľadu opatrovateľa pre DS a rovnako aj pre LGS. 100 účastníkov hodnotilo vinety pre DS a iných 100 účastníkov pre LGS [54]. Výsledky štúdie sumarizuje Tabuľka 14 a Tabuľka 15. Pre každý syndróm sa v štúdií získalo 6 hodnôt užitočnosti pre pacientov, pričom ďalšie tri hodnoty pre LGS a dve pre DS sa určili ako priemer susedných stavov a ostatné stavy neboli naplnené pacientami.

Štúdia zodpovedá metodickým postupom preferovaným v NICE [55, str. 19], [56, str. 19]. Táto metodika na rozdiel od vizuálnej škály (ktorú NICE akceptoval, keďže štúdia Lo et al. bola publikovaná až neskôr) umožňuje získať aj negatívne hodnoty (teda kvalitu života nižšiu než smrť). DS a LGS sú svojou povahou podobné ochoreniam, u ktorých sa takéto hodnoty dajú očakávať, a v prípade LGS sa získali tri záporné hodnoty, čo potvrdzuje vierohodnosť tejto metodiky.

Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou GW Pharmaceuticals.



Tabuľka 14: Hodnoty užitočnosti získané metódou time trade-off pre DS

Počet záchvatov za mesiac	Počet dní bez záchvatov za mesiac	Priemerná užitočnosť (SD)	95% CI
bez záchvatov	>24	0,778 (0,229)	0,732 - 0,823
≤8	>18–≤24	0,652 (0,318)	0,589 - 0,715
>8–≤25	>24	0,618 (0,281)	0,562 - 0,674
>8–≤25	≤18	0,386 (0,400)	0,307 - 0,465
>25	>18–≤24	0,383 (0,408)	0,302 - 0,464
>25	≤18	0,171 (0,533)	0,065 - 0,276

Zdroj:[20]

Tabuľka 15: Hodnoty užitočnosti získané metódou time trade-off pre LGS

Počet záchvatov za mesiac	Počet dní bez záchvatov za mesiac	Priemerná užitočnosť (SD)	95% CI
bez záchvatov	>15	0,754 (0,371)	0,681 - 0,828
≤45	>3–≤15	0,375 (0,575)	0,261 - 0,489
>45–≤110	>15	0,228 (0,598)	0,110 - 0,347
>45–≤110	≤3	-0,008 (0,613)	-0,129 - 0,114
>110	>15	0,032 (0,626)	-0,093 - 0,156
>110	≤3	-0,186 (0,623)	-0,310 - -0,062

Zdroj: [20]

Bezpečnosť CBD je relatívne dobrá. Nežiaduce účinky sa v porovnaní s placebo vyskytujú častejšie, ale vo väčšine prípadov nie sú závažné. Nežiaduce účinky sa v určitej miere vyskytujú pri všetkých antiepileptických liekoch a nevyhnutnou súčasťou manažmentu antiepileptickej liečby individualizovaný prístup s cieľom nastaviť optimálnu kombináciu liekov z pohľadu účinnosti liekov aj nežiaducich účinkov.

Interná validita a externá validita štúdií je spojená s niekoľkými potenciálnymi zdrojmi neistoty. Za najdôležitejšie považujeme malý počet pacientov v RCTs, analýzu nepreddefinovanej podskupiny a rozdiely medzi inklúznymi kritériami pre pacientov s DS a indikačným obmedzením.

#### 4.4.2. Validita klinických dát

##### Interná validita

###### Klinické štúdie GWPCARE1-5

Štúdie majú podľa hodnotenia NICE dobrý dizajn a nízke celkové riziko bias. Tri významné zdroje neistoty predstavuje:

- Krátke trvanie, ktoré neumožňuje získať údaje o dlhodobej účinnosti alebo vplyve na mortalitu. Dáta z RCT fázy sa vo farmako-ekonomickom modeli použili iba pre 1 cyklus. Dáta z OLE (ktoré však nie sú kontrolované placebo) sa použili na ďalších 8 cyklov. Nevýhodou je jednoramenná povaha štúdie, pretože v takomto prípade nemáme dostupné porovnanie s placebo. Výhodou je dlhšie trvanie, ktoré umožňuje lepšie sledovanie dlhodobého účinku a nežiaducich účinkov lieku. Výsledky účinnosti však môžu byť opticky skreslené počtom pacientov, ktorí ukončili liečbu (39,4%, z toho 16,2% na vlastnú žiadosť, 5% na žiadosť investigátora a 6,6% z iných dôvodov). Z veľkej časti to môžu byť tí, u ktorých liečba nebola dostatočne účinná a výsledok tak reprezentuje iba tú časť, kde CBD dosiahol dobrý efekt. Od 10. cyklu je efekt CBD vo farmako-ekonomickom modeli odvodený na základe predpokladu a s týmto predpokladom je spojená veľká neistota (viac v časti 5.2).
- Malý počet pacientov, ktorí boli v štúdiách liečení dávkou 10 mg/kg/deň. V GWPCARE2 išlo o 66 pacientov s DS, pričom iba 45 z nich súčasne užívalo aj CLB. V GWPCARE3 to bolo 73 pacientov s LGS a z nich 37 súčasne užívalo klobazam. V GWPCARE 1 a 4 rameno s dávkou 10 mg/kg/deň nebolo dizajnované. Táto skutočnosť znižuje silu dôkazu klinickej účinnosti. Malý počet pacientov sa vzhľadom na orphan povahu ochorenia dá očakávať a výsledky sú štatisticky významné, avšak spojené s neistotou. V štúdiu GWPCARE5 takisto nebolo dizajnované rameno s dávkou 10 mg/kg/deň. Pacienti začínali titráciou dávky na 20

mg/kg/deň, a následne mohla byť dávka znížená alebo zvýšená až do 30mg/kg/deň (priemerne 24 mg/kg/deň u LGS a 22 mg/kg/deň u DS).

- Súčasné užívanie CLB nebolo inklúznym kritériom ani súčasťou dizajnu štúdie. K dispozícii sú dodatočné analýzy podskupiny pacientov užívajúcich súčasne aj klobazam, ktoré poskytujú štatisticky významné výsledky. Keďže takáto analýza nebola vopred plánovaná, podskupiny neboli vopred randomizované a výsledky sú preto spojené s neistotou.

Štúdie považujeme za vhodné pre analýzu.

## Externá validita

### Klinické štúdie GWPCARE1-5

Pri hodnotení externej validity štúdií sme sa opierali o hodnotenia EMA, NICE a IQWiG. Externú validitu štúdií považujeme za spojenú s neistotou. Identifikovali sme tieto zdroje neistoty:

- Na rozdiel od indikačného obmedzenia (ktoré uvádza nedostatočnú účinnosť aspoň dvoch antiepileptík) je medzi inklúznymi kritériami pre DS uvedená iba nedostatočná kontrola záchvatov a užívanie aspoň jedného antiepileptika. Inklúzne kritériá pre LGS zodpovedajú požadovanému indikačnému obmedzeniu v SR.
- Štúdie 1 a 2 zahŕňali pacientov s DS iba do veku 18 rokov. Z hľadiska bezpečnosti sú pre dospelých pacientov s DS aplikovateľné dáta o LGS, účinnosť však môže byť spojená s neistotou. Počet dospelých pacientov s DS na Slovensku, ktorých sa to týka, je taktiež nejasný.

Špecifickým problémom pri podávaní v slovenskej klinickej praxi môže byť požiadavka na súčasné podávanie klobazamu. Liečivé prípravky s obsahom klobazamu nemajú európsku registráciu v EMA, ale iba národné registrácie. Tablety s obsahom klobazamu sú na Slovensku registrované, nie sú však zaradené v kategorizačnom zozname a na Slovensku sú dlhodobo nedostupné. Pacienti, ktorí tento liek užívajú, ho musia vybrať v lekárni v inom členskom štáte EÚ. Tablety sú registrované napr. v Rakúsku a Česku.

Situácia je ešte komplikovanejšia u malých detí, u ktorých podávanie tabliet nie je možné. Tekuté perorálne formy sú spomedzi krajín EÚ registrované iba vo Francúzsku, Spojenom kráľovstve, Írsku a na Malte [57].

V odpovedi na výzvu č. 1 DR uviedol, že spolupracuje s distribútorom Epidyolexu na zabezpečení dostupnosti lieku Frisium pre pacientov na Slovensku v priebehu roka 2024 a je pripravený informovať MZ SR o pokrokoch v tejto veci. Napriek tomu problém s nedostupnosťou nepovažujeme za vyriešený a vnímame ho ako potenciálnu prekážku pre časť pacientov.

DR zároveň uvádza, že určitý počet pacientov aj v momentálnej situácii klobazam užíva vďaka jeho dostupnosti v zahraničí, a preto jeho nedostupnosť nie je prekážkou pre nasadenie kanabidiolu. Považujeme však za nejasné, koľko pacientov v súčasnosti prístup ku klobazamu zo zahraničia nemá, čo pre nich obmedzuje prístup k liečbe kanabidiolom. DR deklaroval snahu o zabezpečenie dodávok lieku Frisium na Slovensko pravdepodobne v priebehu roka 2024, napriek tomu problém s nedostupnosťou nepovažujeme za vyriešený a vnímame ho ako potenciálnu prekážku pre časť pacientov.

### 4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Pri prehľadávaní databázy clinicaltrials.gov sme identifikovali 3 štúdie, ktorých výsledky možno v budúcnosti očakávať. Všetky sa týkajú primárne bezpečnosti kanabidiolu.

- NCT04485104 zameraná na bezpečnosť, farmakokinetiku a účinnosť u pacientov od 1 do 2 rokov by mala byť ukončená do decembra 2024.
- NCT05485831 s predpokladaným koncom v októbri 2023 má ako primárny ukazovateľ určený počet pacientov, ktorí zotrávajú na terapii.
- NCT05044819 by mala trvať až do marca 2028 a sleduje chronické poškodenie pečene alebo fibrózu pečene u pacientov liečených kanabidiolom

#### 4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Z pôvodného PICO sme vyňali:

- jeden zo sekundárnych ukazovateľov účinnosti - počet pacientov s minimálne 50%-ným znížením frekvencie záchvatov a
- jeden z ukazovateľov kvality života – time trade-off
- niektoré liečivá a postupy, ktoré sme pôvodne uvádzali ako súčasť komparátora (štandardnej liečby) - perampanel, fenobarbital, etosuximid, kanabidiol, ketogénnu diétu, stimuláciu nervus vagus, chirurgickú liečbu

Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

## 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

**CBD pri požadovanej výške úhrady 1 139,77 eur za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol CBD ako prídavná liečba k štandardnej liečbe (v angl. usual care, UC) ICUR voči samotnej UC vo výške 38 293 €/QALY pri DS a 27 710 €/QALY pri LGS, pričom prahová hodnota pri oboch bola 181 086,42 €/QALY. V základnom scenári DR sme identifikovali viacero nedostatkov, pre ktoré model nezodpovedal klinickej praxi na Slovensku. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

**Podľa NIHO nastavenia dosahuje CBD ICUR voči UC 103 088 €/QALY pri DS a 70 416 €/QALY pre LGS, pričom prahová hodnota je 181-tisíc eur.** CBD dosahuje klinický prínos voči UC (+■ QALY pri DS a ■ QALY pri LGS). Epidyolex je nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, pri požadovanej úhrade za jedno balenie vo výške 1 139,77 € za balenie.

Farmako-ekonomický model obsahuje niekoľko zdrojov neistoty, najmä nemožnosť overiť niektoré údaje o nákladoch pochádzajúce z Delphi panelu s veľkým vplyvom na ICUR, predpoklad o stabilnom dlhodobom účinku kanabidiolu a predpoklad o dlhodobej miere ukončenia liečby, ktoré nie sú priamo podložené klinickými dátami. Riziko nesplnenia podmienky nákladovej efektívnosti vyplývajúce z tejto neistoty by sme štandardne považovali za stredne vysoké, ale s prihliadnutím na výšku prahovej hodnoty považujeme riziko nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti za nízke a nie je potrebné neistotu zohľadniť v dodatočnej zlave.

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

DR používal v pôvodne dodanom modeli niektoré údaje, ktoré NIHO nepovažoval za vierohodné (údaje o hmotnosti pacientov a náklady spojené s úmrtím – viac v častiach 5.2.2 a 5.2.9.) a vo výzve č.2 požadoval ich opravu. DR požiadavke vyhovel a poskytol aktualizovaný model s novými výsledkami nákladovej efektívnosti. Z časových dôvodov a s ohľadom na malý vplyv na celkový výsledok nákladovej efektívnosti sme tieto zmeny nezahrnuli do základného scenára podľa DR. Pôvodné nastavenie DR uvádzame podľa výsledkov pôvodne predloženého modelu. Zmeny vyplývajúce z modelu dodaného po výzve sme zahrnuli do výsledkov podľa NIHO nastavenia. Zmeny ICUR popisované v texte sú tak zmenami oproti pôvodne predloženému modelu.

#### 5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

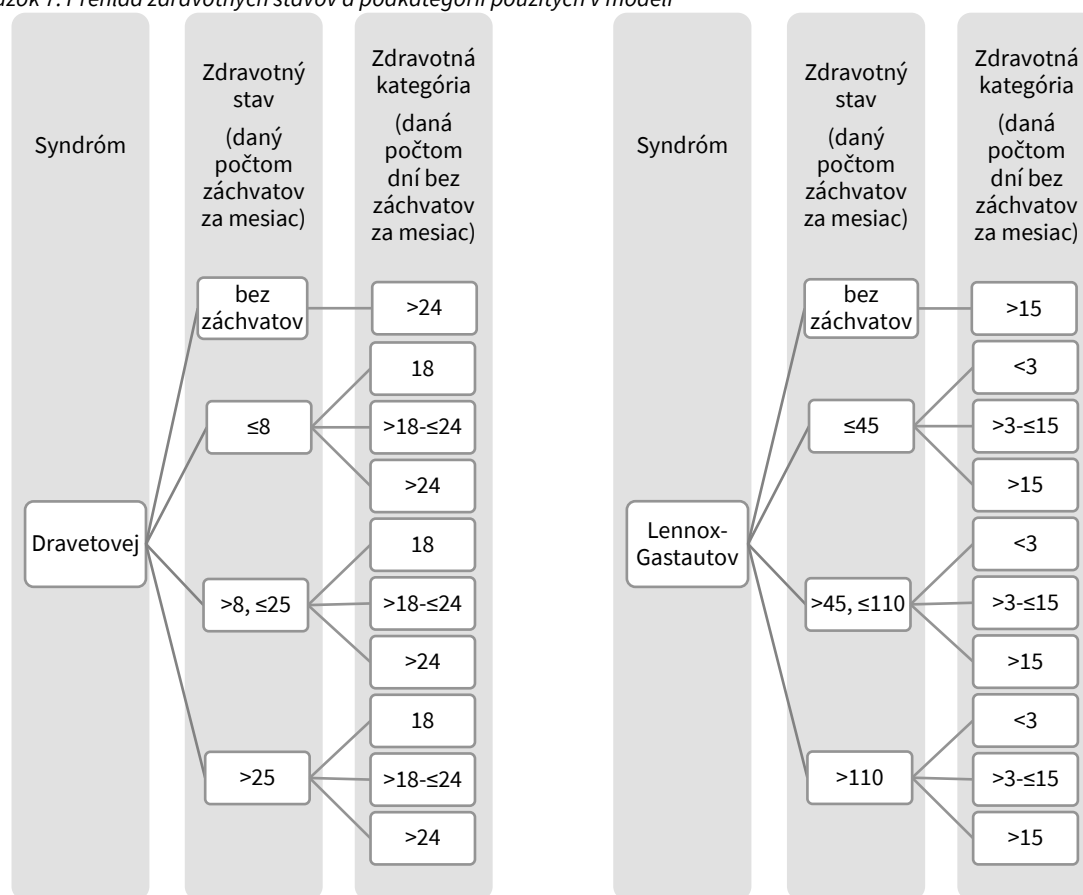
Predložený model je Markovov model, identický pre DS a LGS. Má celkovo 5 zdravotných stavov: štyri zdravotné stavy definované počtom záchvatov, ktoré sú ďalej rozdelené na podkategórie podľa počtu dní bez záchvatov (v

týchto stavoch pacienti vstupujú do modelu) a smrť. Na obrázku (Obrázok 7) uvádzame prehľad 4 zdravotných stavov a ich podkategórií. Dĺžka cyklu je nastavená na 3 mesiace a časový horizont modelu je 90 rokov. Model obsahuje len jeden komparátor – štandardnú starostlivosť (ďalej UC – z angl. usual care) pozostávajúcu z antiepileptických liečiv v rôznych kombináciách. Hodnotená intervencia pozostáva z CBD ako prídavnej liečby k UC.

Prechody medzi jednotlivými stavmi sú dané pravdepodobnosťami odvodenými na základe výsledkov štúdií GWPCARE1-5 z podskupiny pacientov liečených CLB. V ramene s CBD sú pravdepodobnosti určené osobitne pre prvý cyklus (zo zaslepených randomizovaných štúdií GWPCARE 1-4), nasledujúcich 8 cyklov (zo štúdie OLE GWPCARE 5) a nasledujúce cykly s konštantne do konca horizontu (predpoklad DR). Rovnakým spôsobom sú v modeli nastavené aj pravdepodobnosti ukončenia liečby CBD (prechod z CBD na UC). Pre rameno UC sú pravdepodobnosti prechodov určené pre 1. cyklus (RCTs) a nasledujúce cykly (predpoklad). Štandardnú liečbu v modeli nie je možné ukončiť.

Piatym stavom v modeli je stav smrti. Prechod do tohto stavu je možný zo všetkých stavov a modeluje sa pomocou všeobecnej mortality navýšenej o špecifickú mortalitu prevzatú z údajov o mortalite pacientov s Dravetovej syndrómom (aplikuje sa pri DS aj LGS).

Obrázok 7: Prehľad zdravotných stavov a podkategórií použitých v modeli



Zdroj: [20]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**, je však spojený s neistotou pri extrapolácii dlhodobého prínosu podľa nastavenia DR. Pri dĺžke dostupných dát približne 3 roky (GWPCARE1-4 mali trvanie 12 týždňov, dáta z GWPCARE5 majú dĺžku 156 týždňov) je otázne, akú spoľahlivosť má model s časovým horizontom 90 rokov. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- Markovov model je štandardne využívaný farmako-ekonomický model. NICE akceptoval predloženie podobného ekonomického modelu ako na Slovensku.
- Komisia NICE spochybnila adekvátnosť zdravotných stavov v modeli a ich klinickú relevanciu. Keďže rozpätie stavu so stredným počtom záchvatov (8-25 pri DS, 45-110 pri LGS) považovala za príliš široké, aby

zachytávalo klinicky významné zmeny stavu, žiadala model s užším rozpätím. Po diskusii s komisiou DR poskytol NICE alternatívny model s vhodnejšie definovanými stavmi (8-20 pri DS a 45-90 pri LGS). Komisia uznala tento alternatívny model ako prijateľný pre ďalšie rozhodovanie. [58, str. 9],[59, str. 9]. Po výzve č.2 DR poskytol model, ktorý v roku 2019 akceptovala komisia NICE. Tento model a jeho nastavenia nie sú totožné s pôvodne predloženým modelom v SR (vekové skupiny sú iba 2 a dávka CBD je 10 mg). Taktiež hodnoty utilít získané pre stavy v pôvodnom scenári nemusia úplne zodpovedať upraveným stavom. Keďže rozdiel v inkrementálnych QALY medzi výsledkami pôvodného scenára (0,548 pri DS a 0,866 pri LGS) a scenára s užšími stavmi (0,544 pri DS a 1,071 pri LGS) nie je výrazný a pôvodný model je značne prehľadnejší (model pre NICE z veľkej časti pracuje prostredníctvom makra), považujeme tento scenár za informatívny a pôvodný model s širším rozpätím za základný scenár.

### 5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Priemerný vek pacientov s DS v modeli je 11,50 roka a s LGS 13,15 roka (prevzaté z GWPCARE1-4). Podiel mužov a žien model nezohľadňuje. Časový horizont modelu je 90 rokov, dĺžka cyklu 3 mesiace a použitá diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. DR v modeli použil medián hmotnosti v jednotlivých vekových kategóriách (viď Tabuľka 16), hoci FER nesprávne uvádza, že ide o priemerné hmotnosti.

Tabuľka 16: Rozdiely medzi hodnotami medián a priemer hmotnosti u jednotlivých vekových skupín pacientov s DS a LGS

		2-5 rokov	6-11 rokov	12-17 rokov	18-55 rokov
DS	medián hmotnosti	17,50	27,00	53,65	50,80
	priemer hmotnosti	18,19	30,51	55,02	49,30
LGS	medián hmotnosti	17,90	26,15	49,05	56,10
	priemer hmotnosti	17,94	28,67	51,35	59,73

Zdroj: [20]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, upravili sme nasledujúce aspekty:

- Model pracuje s úmrtnostnou tabuľkou bez zohľadňovania pomeru mužov a žien. Štandardom modelov by malo byť zohľadnenie rozdielnej úmrtnosti podľa pohlavia. Po dodaní údajov o podskupine pacientov s CLB sme toto nastavenie upravili. Túto zmenu bližšie diskutujeme v časti 5.2.5.
- Použitie mediánovej hodnoty hmotnosti považujeme za menej vierohodné než použitie priemeru, navyše podhodnocuje ICUR. NICE pri hodnotení kanabidiolu požadoval opravu údajov o hmotnosti pacientov (priemer namiesto mediánu) [58, str. 11], [59, str. 12]. Po výzve DR upravil hodnoty hmotnosti použité v modeli na priemerné. Táto úprava zvyšuje ICUR o 4 374 €/QALY pri DS a 6 198 €/QALY pri LGS.
- Dĺžku horizontu modelu akceptujeme v súlade s NICE [58, str. 8][59, str. 9]. Pri priemernom veku pri vstupe do modelu by sa pri 90-ročnom horizonte mala časť pacientov dožívala viac ako 100 rokov, ale toto prežívanie je v modeli limitované nastavením 100%-nej všeobecnej mortality u pacientov vo veku nad 100 rokov. V anglickom NICE hodnotení bol rovnako akceptovaný celoživotný (90-ročný) časový horizont.
- Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami, akceptujeme nastavenie.

### 5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Účinnosť a bezpečnosť CBD dokazuje DR výsledkami štúdií GWPCARE1, 2, 3, 4 a 5. Prínos sa modeluje pomocou dvoch parametrov – počet záchvatov za mesiac (zdravotné stavy s prechodovými pravdepodobnosťami) a počet bezzáchvatových dní za mesiac (zdravotné podkategórie bez prechodov, určené pre každé rameno na celý horizont). Pacienti sú rozdelení do stavov a v rámci stavov do podkategórií znázornených v obrázku (Obrázok 7). Prínos spočívajúci v znížení počtu záchvatov spojených s DS a LGS v porovnaní so štandardnou liečbou DR predpokladá na základe porovnania s placebom v GWPCARE1-4 (v 1. cykle) a údajov z GWPCARE5 (OLE) bez porovnania s placebom (v 2. až 9. cykle). V ďalších cykloch model pracuje s predpokladom, že účinok liečby ostáva stabilný v ramene CBD (rozloženie pacientov z 9. cyklu) aj UC (rozloženie pacientov z 1. cyklu) až do konca horizontu. Prínos spočívajúci v zvýšení počtu bezzáchvatových dní je modelovaný pomocou rozdelenia pacientov do podkategórií, toto rozdelenie je odvodené z dát z GWPCARE1-4 a je konštantné vo všetkých cykloch modelu - teda je závislé od liečby (ramena), ale nie je závislé od času.

Na modelovanie DR použil údaje zo štúdií GWPCARE1-4 získané zo spojenej analýzy (tzv. „pooled“) všetkých ramien CBD (10 mg aj 20 mg/kg/deň dávka) pre dané ochorenie a údaje z GWPCARE5 (priemerná dávka 24 mg/kg/deň u LGS a 22 mg/kg/deň u DS). Požadovaná indikácia uvádza dávku 10 mg, ktorá sa môže v odôvodnených prípadoch zvýšiť až do 20 mg. DR predpokladá, že 80% pacientov bude užívať udržiavaciu dávku 10 mg a 20% pacientov maximálnu doporučenú dávku 20mg. V modeli preto použil priemernú dávku 12 mg/kg/deň.

Nežiaduce účinky v modeli sú podložené dátami z GWPCARE1-4. Modelované sú závažné nežiaduce účinky osobitného významu počas prvého cyklu z hľadiska vplyvu na kvalitu života. Nežiaduce účinky osobitného významu všetkých stupňov závažnosti sú modelované počas prvých 9 cyklov z hľadiska nákladov.

Tabuľka 24: Nežiaduce účinky u pacientov s DS

Nežiaduci účinok	Použité na výpočet nákladov (NÚ všetkých stupňov závažnosti)		Použité na výpočet disutilít (NÚ stupňa závažné - z angl. severe)	
	Epidyolex	Placebo	Epidyolex	Placebo
Vyrážka	5,80%	0,00%	0,00%	0,00%
Ospalosť	34,78%	15,48%	2,30%	0,00%
Únava	20,29%	8,33%	0,00%	0,00%
Letargia	7,25%	5,95%	0,90%	0,00%
Sedácia	4,35%	0,00%	0,50%	0,00%
Hnačka	21,01%	10,71%	0,50%	0,00%
Znížená chuť do jedla	28,26%	9,52%	0,90%	0,00%
Agresia	2,90%	1,19%	0,50%	0,00%
Podráždenosť	7,97%	2,38%	0,00%	0,00%

Zdroj: [20]

Tabuľka 17: Nežiaduce účinky u pacientov s LGS

Nežiaduci účinok	Použité na výpočet nákladov (NÚ všetkých stupňov závažnosti)		Použité na výpočet disutilít (NÚ stupňa závažné - z angl. severe)	
	Epidyolex	Placebo	Epidyolex	Placebo
Vyrážka	7,89%	1,25%	0,40%	0,00%
Ospalosť	30,70%	10,00%	0,90%	0,00%
Únava	10,53%	0,00%	0,00%	0,00%
Letargia	9,65%	2,50%	0,90%	0,00%
Sedácia	9,65%	1,25%	0,40%	0,00%
Hnačka	9,65%	8,75%	0,40%	0,00%
Znížená chuť do jedla	12,28%	5,00%	0,90%	0,00%
Agresia	6,14%	0,00%	0,00%	0,00%
Podráždenosť	5,26%	2,50%	0,00%	0,00%

Zdroj: [20]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Predložené nastavenie akceptujeme s výhradami.** Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Použitie „pooled“ dát zo skupín pacientov s rôznou dávkou je spojené s neistotou. Indikácii by zodpovedala iba podskupina pacientov s dávkou 10 mg a súčasným užívaním klobazamu. DR po výzve dodal alternatívny scenár s využitím dát výhradne pacientov v ramene RCT s 10 mg dávkou a dávkou 10 mg pre všetkých pacientov. Zároveň uviedol, že ďalej preferuje použitie „pooled“ dát. Ako argument v prospech „pooled“ dát uvádza väčšiu štatistickú silu, keďže jednotlivé ramená v štúdiách mali pomerne malý počet pacientov. Zároveň EMA v SPC lieku Epidyolex uvádza, že v štúdiách LGS a DS nedošlo ku konzistentnej odpovedi závislej od dávky medzi 10 mg/kg/deň a 20 mg/kg/deň, a preto sa má kanabidiol na začiatku liečby titrovať na odporúčanú udržiavaciu dávku 10 mg/kg/deň. Nastavenie, pri ktorom sa použijú iba dáta získané v ramene CBD10, má vplyv na ICUR -1 530 eur/QALY pri DS a -24 938 eur/QALY pri







Tabuľka 18: Rozloženie pacientov s DS do stavov pri vstupe do modelu

Stav	Podiel pacientov
≤ 8 záchvatov	36,96%
> 8 - ≤ 25 záchvatov	33,70%
> 25 záchvatov	29,35%

Zdroj: [20]

Tabuľka 19: Rozloženie pacientov s LGS do stavov pri vstupe do modelu

Stav	Podiel pacientov
≤ 45 záchvatov	27,53%
> 45 - ≤ 110 záchvatov	39,33%
> 110 záchvatov	33,15%

Zdroj: [20]

V prvom cykle pacienti v oboch ramenách prechádzajú medzi stavmi podľa určených prechodových pravdepodobností. Prechodové pravdepodobnosti boli získané ako podiely počtu pacientov v GWPCARE1-5, ktorých zdravotný stav v daných časových intervaloch zodpovedal stavom v modeli. V ramene CBD pacienti naďalej prechádzajú medzi stavmi až do 9. cyklu a od 10. cyklu zotrávajú v daných stavoch až pokiaľ liečbu neukončia alebo nezomrú. V ramene UC pacienti už od 2. cyklu už nemajú určené prechody a zotrávajú v daných stavoch do ukončenia liečby alebo do smrti. Prechodové pravdepodobnosti pre každé rameno v oboch indikáciách sú uvedené vo FER, pre ilustráciu uvádzame v tabuľkách (Tabuľka 20 a Tabuľka 21).

DR používa v ramene CBD na modelovanie zníženia frekvencie záchvatov dáta zo štúdií GWPCARE1-4 v prvom cykle a zo štúdie GWPCARE5 v cykloch 2 – 9. V nasledujúcich cykloch (10+) až do konca modelu predpokladá zachovanie stabilného účinku CBD, ktoré sa modeluje zachovaním rozloženia pacientov v cykle 9 v jednotlivých stavoch do konca časového horizontu.

Dlhodobý efekt liečby UC (od 2. cyklu) sa modeluje zachovaním rozloženia pacientov v stavoch v cykle 2 do konca horizontu. Model teda predpokladá, že účinok liečby je stabilný po celý život pacientov alebo kým liečbu neukončia. Rozdelenie do podkategórií je taktiež rovnaké po celú dĺžku liečby.

Tabuľka 20: Príklady prechodových pravdepodobností pre pacientov s DS v ramene CBD

	bez záchvatov	≤ 8 záchvatov	> 8 - ≤ 25 záchvatov	> 25 záchvatov
<b>1. cyklus</b>	<b>Štúdia RCT</b>			
bez záchvatov	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
≤ 8 záchvatov	29,27%	68,29%	2,44%	0,00%
> 8 - ≤ 25 záchvatov	11,90%	52,38%	30,95%	4,76%
> 25 záchvatov	0,00%	20,00%	28,00%	52,00%
<b>2. cyklus</b>	<b>Štúdia OLE</b>			
bez záchvatov	56,25%	43,75%	0,00%	0,00%
≤ 8 záchvatov	14,55%	72,73%	9,09%	3,64%
> 8 - ≤ 25 záchvatov	0,00%	38,10%	57,14%	4,76%
> 25 záchvatov	0,00%	0,00%	20,00%	80,00%
<b>3. - 8. cyklus</b>	<b>prechody podľa štúdie OLE (viac vo FER)</b>			
<b>9. cyklus</b>	<b>Štúdia OLE</b>			
bez záchvatov	84,62%	15,38%	0,00%	0,00%
≤ 8 záchvatov	8,70%	78,26%	13,04%	0,00%
> 8 - ≤ 25 záchvatov	0,00%	14,29%	85,71%	0,00%
> 25 záchvatov	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%
<b>10. cyklus a ďalšie</b>	<b>predpoklad</b>			
bez záchvatov	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
≤ 8 záchvatov	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%
> 8 - ≤ 25 záchvatov	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
> 25 záchvatov	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

Zdroj: [20]

Tabuľka 21: Prechodové pravdepodobnosti pre pacientov s DS v ramene UC

	bez záchvatov	≤ 8 záchvatov	> 8 - ≤ 25 záchvatov	> 25 záchvatov
1. cyklus	<b>RCTs</b>			
bez záchvatov	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
≤ 8 záchvatov	14,81%	85,19%	0,00%	0,00%
> 8 - ≤ 25 záchvatov	5,00%	35,00%	55,00%	5,00%
> 25 záchvatov	0,00%	3,45%	17,24%	79,31%
2. cyklus a ďalšie	<b>predpoklad</b>			
bez záchvatov	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
≤ 8 záchvatov	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%
> 8 - ≤ 25 záchvatov	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
> 25 záchvatov	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

Zdroj: [20]

### Počet bezzáchvatových dní

Okrem zdravotných stavov daných počtom záchvatov model zohľadňuje v modelovaní prínosu aj počet dní bez záchvatov (konvulzívnych záchvatov pri DS a záchvatov s pádom pri LGS) za mesiac. Pacienti v jednotlivých stavoch sú rozdelení do podkategórií (viď Obrázok 7). Podiel pacientov v podkategóriách je určený pre každé rameno zvlášť (teda je závislý od toho, či pacient užíva CBD), ale nemení sa v čase. Tieto údaje pochádzajú zo štúdií GWPCARE1-4. V modeli sa toto rozdelenie (tzv. split) aplikuje v každom cykle a v každom zdravotnom stave po aplikovaní pravdepodobností prechodu, ukončenia a úmrtia. Podiel pacientov v jednotlivých podkategóriách v ramene CBD uvádzame v tabuľkách (Tabuľka 22, Tabuľka 23).

Tabuľka 22: Split pacientov s DS v CBD ramene

Zdravotný stav	Počet dní bez záchvatov za mesiac		
	≤ 18 dní	> 18 - ≤ 24 dní	> 24 dní
bez záchvatov	0,00%	0,00%	100,00%
≤ 8 záchvatov	0,00%	19,51%	80,49%
> 8 - ≤ 25 záchvatov	11,90%	33,33%	54,76%
> 25 záchvatov	60,00%	20,00%	20,00%

Zdroj: [20]

Tabuľka 23: Split pacientov s DS v CBD ramene

Zdravotný stav	Počet dní bez záchvatov za mesiac		
	≤ 3 dní	> 3 - ≤ 15 dní	> 15 dní
bez záchvatov	0,00%	0,00%	100,00%
≤ 45 záchvatov	0,00%	17,65%	82,35%
> 45 - ≤ 110 záchvatov	3,03%	48,48%	48,48%
> 110 záchvatov	39,39%	30,30%	30,30%

Zdroj: [20]

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

#### Nastavenie **akceptujeme s výhradami**.

- Použitie prechodov v cykloch podľa rôznych zdrojov komentujeme v časti 5.2.3.
- S extrapoláciou účinku (ponechaním pacientov v identickom rozložení v zdravotných stavoch do konca horizontu) je spojená výrazná neistota, keďže tento predpoklad nemá oporu v dátach z klinických štúdií.
- Napriek tomu akceptujeme nastavenie prechodových pravdepodobností a splitu pacientov. S týmto nastavením sa stotožnil aj NICE [58, 59].

### 5.2.5. Mortalita

Mortalita v modeli je definovaná ako súčet všeobecnej mortality v bežnej populácii a mortality súvisiacej s epilepsiou. Mortalita súvisiaca s epilepsiou sa ďalej delí na dve kategórie – úmrtia označované ako SUDEP (z angl. sudden unexpected death in epilepsy – náhla neočakávateľná smrť pri epilepsii) a non-SUDEP (úmrtie spojené s epilepsiou, ale inej povahy ako SUDEP). Údaje o všeobecnej mortalite sú prevzaté z dát Štatistického úradu za rok 2021 a v modeli nie je jasné, aký podiel mužov a žien vstupuje do výpočtu. Údaje o SUDEP a non-SUDEP sú prevzaté zo štúdie o mortalite pri DS Cooper et al. [11], tieto údaje sú následne použité v modeli u pacientov s DS aj LGS. Riziko úmrtia na tieto príčiny je v základnom nastavení rovnaké pre všetky zdravotné stavy v oboch ramenách, pre pacientov v stave bez záchvatov je možné v modeli ako alternatívny scenár znížiť mortalitu na SUDEP a non-SUDEP (použiť risk ratio 0,71 – teda zníženie rizika o 29%).

**Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:**

Nastavenia týkajúce sa mortality **neakceptujeme**.

- Neakceptujeme predložené údaje o všeobecnej mortalite podľa zastúpenia mužov a žien v bežnej populácii. Toto nastavenie sme po dodaní údajov o pomere mužov a žien podľa predmetnej populácie v štúdiách GWPCARE1-5 v odpovedi na výzvu (50,5% mužov pri DS a 52,1% mužov pri LGS) upravili s použitím úmrtnostných tabuliek podľa pohlavia z FEM k TSC, prevzatých od Štatistického úradu SR z roku 2021. Zmena má zanedbateľný dopad na ICUR.
- Akceptujeme nastavenie, ktoré používa rovnaké riziko úmrtia pre pacientov vo všetkých stavov v súlade s NICE [58, str. 14][59, str. 14].

**5.2.6. Ukončenie liečby (z angl. treatment discontinuation)**

Ukončenie liečby je možné iba v ramene CBD - pacienti v tomto ramene dostávajú liečbu, až kým ju neukončia alebo nezomrú. Pacienti po ukončení nemajú prínos z liečby CBD a aplikujú sa na nich všetky náklady a prínosy ako v ramene s UC. Z ramena UC nie je možné prejsť do ramena CBD ani ukončiť liečbu. Pravdepodobnosti ukončenia v ramene CBD sú v prvom cykle odvodené z údajov z RCTs z podskupiny s klobazamom, bez ohľadu na zdravotný stav – DR predpokladá, že ukončovať budú všetci pacienti s rovnakou pravdepodobnosťou, keďže príčinou bude vo väčšej miere výskyt nežiaducich účinkov, než nedostatok účinnosti lieku. V ďalších 8 cykloch sú použité údaje pochádzajúce z OLE, a líšia sa pre každý zdravotný stav – vyššie pravdepodobnosti sú v stavoch s vyšším počtom záchvatov. To zodpovedá situácii, keď pacienti, ktorí nemajú dostatočný prínos z liečby alebo sa u nich prínos časom znižuje, liečbu ukončujú s väčšou pravdepodobnosťou. Od 10. cyklu sú údaje odvodené z dostupných dát o dlhodobom užívaní kanabidiolu (tzv. Expanded Access Programme, ktorý prebiehal v USA od 2014 do 2019 [61]), so zahrnutím predpokladaného vyprchania prínosu (viac nižšie v časti 5.2.7).

Tabuľka 24 a Tabuľka 25 uvádzajú prehľad pravdepodobností ukončenia pre jednotlivé cykly a podiel pacientov, ktorí ukončia liečbu po zapnutí funkcie stopping rule (zastavenie liečby).

Tabuľka 24: Pravdepodobnosti ukončenia liečby a „stopping rule“ pre DS (na 1 cyklus)

Stav	ukončenie			stopping rule		
	cyklus 1	cyklus 2-9	cyklus 10+	Stop 1 (6m)	Stop 2 (12m)	Stop 3 (24m)
bez záchvatov	8,70%	0,00%	0,50%	0,0%	0,00%	0,00%
≤ 8 záchvatov	8,70%	3,67%	10,00%	18,0%	17,95%	0,00%
>8 - ≤ 25 záchvatov	8,70%	8,30%	10,00%	71,4%	71,43%	33,33%
> 25 záchvatov	8,70%	9,15%	10,00%	75,0%	0,00%	33,33%

Zdroj: [20]

Tabuľka 25: Pravdepodobnosti ukončenia liečby a „stopping rule“ pre LGS (na 1 cyklus)

Stav	ukončenie			stopping rule		
	cyklus 1	cyklus 2-9	cyklus 10+	Stop 1 (6m)	Stop 2 (12m)	Stop 3 (24m)
bez záchvatov	7,87%	1,46%	0,50%	0,0%	0,00%	0,00%
≤ 45 záchvatov	7,87%	1,82%	10,00%	12,0%	10,00%	6,67%
>45 - ≤ 110 záchvatov	7,87%	4,94%	10,00%	40,9%	23,08%	0,00%
> 110 záchvatov	7,87%	10,25%	10,00%	80,0%	66,67%	50,00%

Zdroj: [20]

**Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:**

**Akceptujeme** nastavenia týkajúce sa ukončenia liečby, viac v časti 5.2.7.

Nastavenie ukončenia liečby je totožné s tým, ktoré bolo akceptované v rozhodnutí NICE, s výnimkou tzv. „stopping rule“ (zastavenie liečby), ktoré žiadal zapracovať NICE, keďže „stopping rule“ (pravidlo pre zastavenie liečby v prípade, že sa po 6 mesiacoch nedosiahne zníženie počtu záchvatov minimálne o 30%) [58,59]. NICE toto pravidlo v rozhodnutí zahrnul do indikačného obmedzenia lieku Epidyolex. DR v modeli pre NICE zapracoval funkciu, ktorá po zapnutí zastaví liečbu u daného počtu pacientov v 2., 4. a 8. cykle (6, 12, 24 mesiacov po začatí liečby). Údaje použité pre určenie počtu pacientov, ktorí v danom časovom bode nespĺnili kritériá, boli získané analýzou pacientov

v OLE. Táto funkcia je k dispozícii aj v slovenskej verzii modelu a po zapnutí tejto funkcie ICUR klesne pri DS o 29-tisíc € a pri LGS o 13,5-tisíc €.

- Funkcia zastavenia liečby nie je v základnom nastavení zapnutá, toto nastavenie akceptujeme. Považujeme pravdepodobnosť ukončenia v cykloch 10+ za dostatočne vysokú, aby zachytila pacientov, ktorých liečbu lekár ukončí z podobných dôvodov, ako sú obsiahnuté v stopping rule.
- Aj na základe konzultácií s českým SÚKLom a s odborníkmi má NIHO má za to, že benefit pacienta z liečby kanabidiolom nespočíva len v znížení frekvencie záchvatov. Vylúčením pacienta, ktorý nedosahuje aspoň 30% redukciu v počte záchvatov by mohli byť ukrátení o liečbu tí pacienti, ktorí síce nepocitujú zníženie frekvencie záchvatov, ale benefitujú z liečby kanabidiolom v inom zmysle. Odborník A za významný klinický ukazovateľ nepovažuje len počet záchvatov, ale aj zmiernenie ich intenzity. Súhlasí, že pri takto nákladnom lieku by bolo vhodné presne špecifikovať podmienky, pri ktorých má byť kanabidiol nasadený a liečba ním ukončená. Zároveň však uvádza, že vzhľadom na komplexnosť merania účinnosti liečby by kritériá o užívaní kanabidiolu mali vychádzať z konsenzu viacerých špecialistov na Slovensku.
- V súlade s indikačným obmedzením odporúčaným českým SÚKL v hodnotiacej správe [39] však navrhujeme do IO pridať formuláciu:
  - „Účinnosť liečby sa vyhodnocuje každých 6 mesiacov; liečba je ukončená, pokiaľ z nej pacient na základe vyhodnotenia ošetrojúceho lekára ďalej neprofituje (napr. v zmysle zníženia frekvencie alebo intenzity záchvatov oproti hodnotám pred liečbou).“

### 5.2.7. Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Model nezahŕňa štandardné vyprchanie prínosu, v modeli je však nastavená vyššia pravdepodobnosť ukončenia liečby, ktorá čiastočne nahrádza modelovanie vyprchania. Od 10. cyklu kalkuluje DR s pravdepodobnosťou ukončenia liečby 10% pre stavy so záchvatmi a 0,5% pre stav bez záchvatov na 1 cyklus (viď Tabuľka 24 a Tabuľka 25). Pôvodné nastavenie na 5% a 0,5% odvodené z údajov v Expanded Access Programme v USA bolo na žiadosť komisie NICE zvýšené na dvojnásobok s výnimkou bezzáchvatového stavu.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s výhradami**.

- NICE akceptoval takýto postup DR použil v podaní na Slovensku hodnoty, s ktorými sa komisia v NICE stotožnila. NIHO sa stotožňuje s predpokladom, že zvýšenie miery ukončenia v cykloch 10+ môže čiastočne nahradiť modelovanie vyprchania prínosu. Zvolená hodnota (dvojnásobné zvýšenie) však nemá jasný klinický podklad, preto považujeme tento aspekt za zdroj neistoty. V modeli po 10 rokoch ostáva na liečbe približne ■■■ pacientov s LGS a ■■■ pacientov s DS, preto nepovažujeme za pravdepodobné, že by modelovanie ďalšieho vyprchania malo veľký vplyv na ICUR a neistotu považujeme za miernu.
- Agentúra NICE v procese hodnotenia liečiva vyžiadala od DR alternatívny scenár zohľadňujúci vyprchanie prínosu. V tomto scenári DR zahrnul náklady na CBD ešte v jednom ďalšom cykle po ukončení liečby CBD. NICE tento alternatívny scenár nakoniec nezohľadnil. V predložennom modeli v SR nie je k dispozícii alternatívne nastavenie dodatočných nákladov na liek, ktoré by simulovali vysadenie lieku až po vymiznutí účinku. Nepredpokladáme, že by tieto dodatočné náklady mali podstatný vplyv na ICUR. V odpovedi na výzvu k súčinnosti českého SÚKL-u DR poskytol výsledky scenára, kde modelovanie dodatočných nákladov v dĺžke 2 cyklov zvýšilo ICUR o približne 93-tisíc Kč (necelých 4-tisíc €/QALY), čo vzhľadom na výsledky scenára NIHO považujeme za zanedbateľný dopad [62].

### 5.2.8. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty utilít uvedené v tabuľke (Tabuľka 28) v závislosti od zdravotného stavu a podkategórie pacienta. Údaje pochádzajú zo štúdie Lo et al, 2021[54]. Zber bol vykonaný metódou time trade-off. V modeli je možné nastaviť použitie hodnôt zo štúdie Verdian et al, 2008 [63] alebo hodnôt získaných od pacientov v štúdiách GWPCARE1-4 pomocou VAS (z angl. visual analogue scale – vizuálna analógová stupnica).

Hodnota disutilít z dôvodu závažných nežiaducich účinkov bola určené ako -0,120 (prebraté z de Kinderen et al., 2016 [64]) a zníženie kvality života z dôvodu nežiaducich účinkov sa modelovalo iba v prvom cykle. Model umožňuje nastaviť zníženie kvality života z dôvodu nežiaducich účinkov na 9 cyklov. Model neobsahuje funkciu zohľadňujúcu pokles kvality života s vekom.

Tabuľka 28: Prehľad hodnôt utilít v zdravotných stavoch v ekonomickom modeli

Zdravotný stav Dravetovej syndrómu		Hodnota utility	Zdravotný stav Lennox-Gastautov syndrómu		Hodnota utility
0 záchvatov	>24 dní	0,778	0 záchvatov	> 15 dní	0,754
≤8 záchvatov	>24 dní	0,715	≤45 záchvatov	> 15 dní	0,565
	>18 a ≤24 dní	0,652		>3 a ≤15 dní	0,375
	≤18 dní	-		≤3 dni	-
>8 a ≤25 záchvatov	>24 dní	0,618	> 45 a ≤110 záchvatov	> 15 dní	0,228
	>18 a ≤24 dní	0,502		>3 a ≤15 dní	0,110
	≤18 dní	0,386		≤3 dni	-0,008
>25 záchvatov	>24 dní	-	>110 záchvatov	> 15 dní	0,032
	>18 a ≤24 dní	0,383		>3 a ≤15 dní	-0,077
	≤18 dní	0,171		≤3 dni	-0,186

Zdroj: [20]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Hodnoty utilít zo štúdie Lo et al. považujeme za **akceptovateľné**. V žiadosti v Anglicku DR použil hodnoty získané metódou VAS a komisia NICE ich akceptovala s výhradami (NICE preferuje hodnoty získané od osôb z bežnej populácie). Utility použité v modeli predloženom na Slovensku pochádzajú zo štúdie, ktorá zodpovedá metodickým postupom preferovaným v NICE [55] str. 19, [56] str. 19, hoci NICE nové hodnoty utilít nemal k dispozícii. Táto metodika na rozdiel od vizuálnej škály umožňuje získať aj negatívne hodnoty (teda kvalitu života nižšiu než smrť). DS a LGS sú svojou povahou podobné ochoreniam, u ktorých sa takéto hodnoty dajú očakávať, a v prípade LGS sa získali tri záporné hodnoty, čo potvrdzuje vierohodnosť tejto metodiky.
- Modelovanie disutilít súvisiacich s nežiaducimi účinkami iba po obmedzený počet cyklov nepovažujeme za vhodný prístup. V modeli predloženom k indikácii TSC sú disutility započítavané po celú dĺžku liečby DR objasnil v emailovej komunikácii, že disutility sú priradené iba závažným NÚ, ktoré viedli k ukončeniu liečby. Keďže DR predpokladá, že k ukončeniu liečby z dôvodu závažných NÚ dochádzalo najmä počas RCT fázy štúdií v trvaní 3 mesiace, aplikoval ich iba v 1. cykle (komunikácia s DR je zhrnutá v časti 9.4.). DR však dostatočne nevysvetlil, prečo zvolil iný postup v prípade indikácie TSC [60]. Nastavenie **akceptujeme** vzhľadom na nízky predpokladaný dopad na výsledky.
- V priloženom farmako-ekonomickom rozbere je uvedené, že na výpočet disutilít sa používajú iba frekvencie nežiaducich účinkov označených ako „osobitného významu“ a závažných (z angl. severe). DR po žiadosti o vysvetlenie poskytol odpoveď, o ktoré NÚ sa jedná, ale nevysvetlil, z akého dôvodu boli zaradené práve tieto NÚ medzi NÚ osobitného významu. Nie je jasné, prečo sa do zoznamu nedostali napr. NÚ súvisiace so zhoršením pečeňových parametrov. Tento aspekt preto považujeme za spojený s neistotou.
- Model nezahŕňa znižovanie kvality života s vekom. Keďže časový horizont modelu je celoživotný, je odôvodnené zohľadniť tento aspekt. Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili pomocou metodiky prevzatej od Ara et Brazier (2010). Táto zmena zvýši ICUR pri DS o 739 €/QALY a 358 €/QALY pri LGS.

## 5.2.9. Náklady

### Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 12/2022 kategorizačného zoznamu a zoznamu úradne určených cien liekov. Dávkovanie jednotlivých liekov zodpovedá dávkovaniu v SPC pre dané vekové kategórie. Na výpočet nákladov na lieky sa v modeli používa cena za mg liečiva (zo ZKL), dávka v mg na kilogram hmotnosti (z SPC), hmotnosť pacientov v jednotlivých vekových kategóriách (z GWPCARE1-5) a podiel pacientov, ktorí užívajú jednotlivé liečivá v klinickej praxi na Slovensku (z Delphi panelu).

Pri výpočte nákladov na lieky vzhľadom na dávku DR v modeli použil medián hmotnosti v jednotlivých vekových kategóriách, ako bolo diskutované v stati 5.2.2.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie jednotkových nákladov **akceptujeme**. Ceny sme overili podľa kategorizačného zoznamu 05/2023. Neakceptovanie nastavenia hmotnosti diskutujeme v časti 5.2.2.

### Náklady na následnú liečbu

Pacienti po ukončení liečby kanabidiolom prechádzajú na štandardnú liečbu. Následná liečba má teda rovnaké zloženie ako komparátor. Zloženie liečby v ramene komparátora a zároveň aj následnej liečby uvádzame v tabuľkách (Tabuľka 5 a Tabuľka 6) v časti 3.2.4.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Použitie údajov získaných pomocou Delphi panelu je spojené s miernou neistotou, keďže nemusí zodpovedať klinickej praxi na celom Slovensku (Delphi panelu sa zúčastnili 4 odborníci). Podiely jednotlivých liečiv na trhu však výrazne neovplyvňujú celkové náklady.

### Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Považujeme za realistickejšie v prvom cykle modelu neaplikovať korekciu na polovicu cyklu pre náklady na liek. Model sme adekvátne upravili, táto zmena má minimálny vplyv na ICUR.

### Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na výkony použil údaje získané od odborníkov v Delphi paneli. Náklady sa líšia pre deti (2-17 rokov) a dospelých (od 18 rokov). Pravdepodobnosť a frekvencia potreby hospitalizácie, záchranej medicíny alebo inej zdravotnej starostlivosti sa líši podľa zdravotného stavu a veku. Model zahŕňa:

- Náklady na hospitalizácie
  - Bežná starostlivosť
  - Intenzívna starostlivosť
  - Dlhodobá starostlivosť
- Náklady na čerpanie ostatnej zdravotnej starostlivosti
- Náklady na záchrannú medicínu
- Náklady na zvládanie nežiaducich účinkov
- Náklady spojené s úmrtím

V modeli nie sú zahrnuté náklady spojené so smrťou, ktorá vyplýva z bežnej mortality. Náklady spojené so smrťou priamo súvisiacou s epilepsiou sú určené na základe údajov z panelu. Prehľad nákladov spojených so smrťou uvádza Tabuľka.

Tabuľka 29: Náklady spojené so smrťou použité v modeli

	SUDEP	Non-SUDEP
Deti (2-17 rokov)	3 537,76 €	1 739,06 €
Dospelí (18+ rokov)	7 53,37 €	626,12 €

Zdroj: [20]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Náklady na akútne hospitalizácie (bežné, JIS) a na dlhodobé hospitalizácie sú spojené s vysokou neistotou, zvolili sme hodnovernejšie údaje. Táto zmena zvýši ICUR o 58 051€/QALY pri DS a 35 265€/QALY pri LGS Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Jedným z dôvodov je výrazný nesúlad s údajmi v žiadosti v SR a ČR. Hoci v českej žiadosti použil DR údaje zo slovenského Delphi panelu, týkajúce sa frekvencie a dĺžky hospitalizácií, ale jednotkové náklady na hospitalizácie sú v ČR výrazne nižšie (Tabuľka 26 a Tabuľka 27). Zmena nákladov zároveň výrazne hýbe výškou ICUR (najmä dlhodobé hospitalizácie). DR v e-mailovej komunikácii poskytol vysvetlenie metodického postupu odhadu nákladov od spoločnosti Pharm-In, ktorý ale neobsahoval podrobný spôsob, akým boli náklady určené. Chýbalo tiež vysvetlenie, o aké konkrétne hospitalizácie ide, na akých oddeleniach alebo v akých zariadeniach sú poskytované. Spoločnosť Pharm-In sme kontaktovali priamo,



avšak odpoveď sme dostali tesne pred zverejnením hodnotenia. Náklady teda nebolo možné riadne posúdiť v dostatočnom predstihu. NIHO preto preferuje iné, hodnovernejšie údaje na základe vlastného výpočtu. Vyjadrenie k dodatočnej odpovedi spoločnosti Pharm-In uvádzame v bode nižšie. Výsledné použité hodnoty sú uvedené nižšie (*Tabuľka 26 a Tabuľka 27*). Nižšie v bodoch uvádzame technický postup:

- V rámci akútnych hospitalizácií sme použili Databázu jednotkových nákladov MZ SR so základnou sadzbou 2 400 eur pre rok 2023. Spomedzi DRG kódov sme identifikovali hospitalizácie, ktoré by mohli zodpovedať hospitalizáciám pre hodnotené indikácie. Keďže podľa popisu nebolo možné DRG hospitalizácie priradiť k nákladovým kategóriám v modeli, podľa algoritmickeho diagramu Definičnej príručky DRG[65] sme identifikovali najbližšie možné DRG prípady, uvedené v tabuľke nižšie (*Tabuľka 26*).
- V systéme DRG, ktorý sa používa v SR (doplnkovo popri paušálnych platbách), sú náklady určené za hospitalizačný prípad definovanej náročnosti a v praxi sa typicky nemenia sa podľa počtu dní, ktoré následne pacient v nemocnici strávi – nemocnica dostane rovnakú sumu a je motivovaná vybaviť pacienta efektívnejšie. V modeli sú použité náklady na akútne hospitalizácie na deň vynásobené počtom dní, v prípade použitia DRG by ich ideálne nahradila jedna suma na hospitalizáciu bez ohľadu na počet dní.
- Keďže sa však počet hospitalizačných dní v modeli výrazne líši medzi zdravotnými stavmi a vzhľadom na neistotu spojenú s párovaním DRG kódov na hospitalizačné kategórie v modeli, ponechali sme výpočet cez hospitalizačné dni. Náklady na deň sme určili ako náklady na DRG prípad delené strednou hodnotou ošetrovacej doby daného prípadu podľa údajov v Databáze jednotkových nákladov.
- Výsledné náklady na deň sú uvedené v tabuľke (*Tabuľka 26*) Výsledné náklady podľa NIHO sú oveľa bližšie nákladom v ČR, zároveň sú stále o niečo vyššie.
- V prípade dlhodobých hospitalizácií dospelých pacientov v eur/týždeň chýbala podstatná informácia o type zariadenia/oddelenia, aby bolo možné náklady odvodiť. V tomto prípade nebolo možné určiť príbuzný DRG kód. Oslovení odborníci z oblasti neurológie aj dlhodobej zdravotnej starostlivosti uviedli, že bez bližších informácií nevedia dané náklady posúdiť. Z tohto dôvodu sme zvažovali viacero scenárov, a zvolili Scenár C (*Tabuľka 27*):
  - Scenár A: ak by išlo o dlhodobú zdravotnú starostlivosť v zdravotníckom zariadení dom ošetrovateľskej starostlivosti (DOS), náklady na ošetrovací deň by sa riadili cenovým opatrením, t.j. 78 eur/deň, teda 546 eur/týždeň pre rok 2023 [66]. Odborník oslovený NIHO však poznamenal, že táto suma nezahŕňa ďalšie náklady na ambulantnú starostlivosť a lieky spojené s dlhodobým pobytom v DOS, bola by preto podhodnotená.
  - Scenár B: v ČR boli tieto náklady 2,5-krát nižšie, v prepočte približne 730 eur.
  - Scenár C (scenár NIHO): Vzhľadom na vyššie vypočítané náklady na akútne hospitalizácie v SR oproti ČR sme náklady v scenári B vynásobili koeficientom podielu nákladov na bežnú hospitalizáciu dospelých pacientov v SR/ČR ( $= 369/308 = 1,2$ ). Výsledné náklady na týždeň tak predstavujú 875 eur.
  - Scenáre sme testovali vzhľadom na dopad na ICUR a prípadnú potrebnú zľavu z požadovanej úhrady za liek Epidyolex pre splnenie podmienky nákladovej efektívnosti, ak by hypoteticky prahová hodnota klesla na 90,5-tisíc eur/QALY (viac v časti 5.3.3). Rozdiely v ICUR sú medzi scenármi síce výrazné, avšak vzhľadom na to, že náklady na liečivo predstavujú relatívne malú časť celkových nákladov, rozdiely v potrebnej zľave sú zanedbateľné.
  - NIHO preferovaný scenár je scenár C – náklady v ČR prepočítané koeficientom podľa nákladov na ostatné hospitalizácie
- Vyjadrenie NIHO na dodatočnej odpovedi spoločnosti Pharm-In: Autorka predmetnej štúdie zo spoločnosti Pharm-In vzhľadom na časovú tieseň telefonicky pre NIHO objasnila postup pri výpočte jednotkových nákladov na hospitalizácie. V prípade akútnych hospitalizácií autorka po konzultácii s lekármi identifikovala čiastočne iné DRG kódy než NIHO<sup>7</sup> a pre výpočet nákladov na hospitalizácie na deň použila priemernú dĺžku hospitalizácie 3,08 dňa (z dát zo zdravotných poisťovní, resp. dát poskytovateľov zdravotnej starostlivosti). V prípade nákladov na dlhodobú zdravotnú starostlivosť malo ísť o hospitalizáciu na oddelení neurológie. Náklady na týždeň boli odvodené z dát zdravotných poisťovní za ukončenú hospitalizáciu a počtu hospitalizačných dní v prepočte na 7 dní. Takýto postup spoločnosť Pharm-In zvolila vzhľadom na požiadavku DR,

<sup>7</sup> Pediatria bežná: B76B, JIS: B76C, Dospelí bežná: B76E, JIS: B76D. Aplikovanie týchto kódov má minimálny dopad na ICUR v porovnaní s finálnym nastavením NIHO.

avšak nebol jej poskytnutý FEM a teda jej nebola známa jeho štruktúra, čo z pohľadu NIHO zamedzilo adekvátnemu naceneniu týchto položiek v kontexte poskytovania zdravotnej starostlivosti na Slovensku. Napr. výsledné relatívne vysoké jednotkové náklady totiž vyšli zo zisteného nízkeho počtu ošetrovacích dní a následne sú v modeli aplikované na výrazne vyšší počet dní v niektorých zdravotných stavoch. Vzhľadom na túto skutočnosť a ďalšie problémy opísané vyššie preferujeme ponechať údaje o nákladoch identifikované NIHO.

- Náklady na záchrannú medicínu, ambulantné vyšetrenia, diagnostiku a zvládanie NÚ **akceptujeme s neistotou**, keďže ani tieto náklady nebolo možné z dodaných podkladov dostatočne overiť. DR celkovo určil údaje o na základe výpočtov spoločnosti Pharm-In a Delphi panelu – jednotkové náklady, frekvencie jej využitia a podiel pacientov. Nie je preto jasné, aká zhoda bola medzi odborníkmi na odpovediach. DR vo FER uvádza ako zdroj pre určenie štruktúry čerpania zdravotnej starostlivosti Delphi panel expertov. Z dodatočnej komunikácie s DR sme zistili, že hlavným zdrojom informácií boli dáta evidované Národným centrom zdravotníckych informácií SR (NCZI) v tzv. účte pacienta. Tieto dáta boli následne pre účely modelu spresnené odborným odhadom Delphi panelu. DR po žiadosti o dodanie podrobných výsledkov Delphi panelu odpovedal, že nie je možné údaje dodať z dôvodu zachovania anonymity účastníkov. Záverom však zostáva, že adekvátnosť týchto nákladov nebolo možné overiť.
- Je štandardným postupom pri zohľadňovaní nákladov spojených s úmrtím zohľadniť aj náklady vyplývajúce z bežnej mortality. DR sme vo výzve požiadali o zapracovanie týchto nákladov. DR upravil model tak, aby sa náklady prislúchajúce úmrtiu na non-SUDEP započítavali pri každom úmrtí okrem SUDEP.

Tabuľka 26: Náklady na akútne hospitalizácie

typ hospitalizácie v modeli	deti	dospelí
Náklady v modeli podľa DR		
bežná	824 €	448 €
JIS	872 €	764 €
DRG kódy*		
bežná	B76F	B76G
JIS	B76B	B76D
náklady na DRG hospitalizáciu		
bežná	1,924 €	1,625 €
JIS	3,851 €	3,572 €
náklady na DRG hospitalizáciu/ deň		
bežná	437 €	369 €
JIS	475 €	376 €
náklady na hospitalizačný deň, podanie ČR (v prepočte)		
bežná	250 €	308 €
JIS	413 €	340 €
násobok nákladov na deň SR/ČR		
bežná	1.7	1.2
JIS	1.2	1.1

\*B76F - záchvaty, viac ako jeden deň, bez ťažkých CC, bez komplexnej diagnózy/EEG, vek pod 6 rokov;

B76B - Záchvaty, viac ako jeden ošetrovací deň, bez komplexnej diagnózy a liečby, s veľmi ťažkými CC, vek < 16 rokov;

B76G - Záchvaty, viac ako jeden deň, bez ťažkých CC, bez komplexnej diagnózy/EEG, nad 6 rokov;

B76D - záchvaty, viac ako jeden deň, s ťažkými CC, vek nad 3 roky, vrodená chyba;

Zdroj: [20, 67, 68, prepočty NIHO]



Tabuľka 27: Náklady na dlhodobú hospitalizáciu

Scenár	náklady/ týždeň
Scenár DR, zdroj Pharm-In	1,794 €
Scenár A: DOS, cenové opatrenia	546 €
Scenár B: Náklady podľa žiadosti v ČR	730 €
Scenár C – Scenár NIHO: Náklady podľa žiadosti v ČR vynásobené podielom nákladov na bežné hospitalizácie v SR vs. ČR, Tabuľka X.	875 €

Zdroj: [20, 66, 68, prepočty NIHO]

### Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR nezahrnul do modelu žiaden odpad z lieku (predpokladá, že pacient spotrebuje celý obsah každého balenia).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Hoci je Epidyolex v tekutej forme, ktorá umožňuje dávkovať presne podľa hmotnosti pacienta, nestotožňujeme sa s predpokladom, že pacientom nevznikne žiaden odpad. Po ukončení liečby s veľkou pravdepodobnosťou vznikne odpad z načatého a nespotrebovaného balenia. Model sme preto upravili, aby sa započítala polovica nespotrebovaného balenia na pacienta. ICUR sa zvýši o 356 € pri LGS a 454 € pri DS.

### 5.2.10. Ďalšie aspekty modelu

#### Fungovanie modelu a kvalita farmako-ekonomického rozboru

DR predložil ekonomický model, ktorý fungoval primeranou rýchlosťou a bol relatívne prehľadný. Farmako-ekonomický rozbor (FER) v niektorých častiach neuvádzal zdroj informácií, a namiesto nich uvádzal formulácie typu „predpokladalo sa“ a „bolo uvažované“, „NÚ osobitného významu“. Takisto sme v FER našli niekoľko faktických chýb, napr. OLE štúdiu namiesto GWPCARE5 označuje za GWPCARE6, použitú mediánovú hmotnosť označuje FER za priemernú a pod.. DR v pôvodnom podaní neuviedol všetky charakteristiky pacientov v podskupine s klobazamom. Vzhľadom na to, že analýza podskupiny s klobazamom bola vypracovaná dodatočne, vo verejne dostupných zdrojoch podrobné informácie o tejto podskupine nebolo možné dohľadať. Tento fakt neumožnil NIHO hlbšiu kontrolu použitých dát.

### 5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

#### 5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Výsledky základného scenára sú uvedené v tabuľke nižšie. CBD + UC dosahuje voči komparátoru ICUR 38-tisíc €/1 QALY pri DS a necelých 28-tisíc €/QALY pri LGS.

Tabuľka 30: Výsledky základného scenára predloženého DR

	Dravetovej syndróm			Lennox-Gastautov syndróm		
	CBD + UC	UC	Rozdiel	CBD + UC	UC	Rozdiel
<b>Roky života (diskontované)</b>	15,462	15,462	0	15,421	15,421	0
<b>QALY</b>						
<b>QALY</b>	10,105	9,732	0,373	5,676	4,909	0,767
<b>Zníženie kvôli NÚ</b>	-1,281	-1,456	0,175	-1,807	-1,906	0,099
<b>Spolu</b>	8,824	8,276	0,548	3,869	3,003	0,866
<b>Náklady</b>						
<b>Lieky</b>	219 003 €	130 072 €	88 931 €	134 185 €	48 690 €	85 495 €
<b>Zdravotný stav (vrátane úmrtia)</b>	377 234 €	447 110 €	-69 876 €	705 637 €	769 756 €	-64 119 €
<b>Nežiaduce účinky</b>	5 112 €	2 545 €	2 567 €	4 308 €	1 695 €	2 613 €
<b>Spolu</b>	601 349 €	580 357 €	20 992 €	844 130 €	820 142 €	23 988 €
<b>Porovnanie</b>						
<b>Inkrementálne QALY</b>			0,548			0,866
<b>Inkrementálne náklady</b>			20 991 €			23 988 €
<b>ICUR</b>			<b>38 293 €</b>			<b>27 710 €</b>
<b>Prahová hodnota - násobok *</b>			10			10
<b>Prahová hodnota - v eur *</b>			181 086,42 €			181 086,42 €

\* doplnené NIHO

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

### 5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

V základnom scenári DR sme identifikovali viacero nedostatkov, pre ktoré model nezodpovedal klinickej praxi na Slovensku. Zapracovali sme preto opravy zistených nedostatkov, popísaných v časti 5.2. DR sme adresovali výzvu, kde sme žiadali o zapracovanie niektorých zmien, ktoré sú takisto zahrnuté nižšie. Tento upravený scenár považuje NIHO za preferovaný pre rozhodovanie o nákladovej efektívnosti.

Sumár zapracovaných úprav:

- Mediánové hodnoty hmotnosti pacientov používané na výpočet nákladov na lieky DR po výzve nahradil priemernými
- Do modelu sme zapracovali mortalitu podľa pomeru mužov a žien z klinickej štúdie v skupine pacientov s klobazamom
- Do modelu sme zapracovali znižovanie kvality života s vekom
- Korekciu na polovicu cyklu sme v prvom cykle pre náklady odstránili
- Náklady na hospitalizácie sme upravili na základe systému DRG resp. podľa žiadosti DR v Českej republike.
- Pri úmrtí vyplývajúcom z bežnej mortality sa v modeli po výzve používajú náklady spojené s úmrtím pacienta na non-SUDEP
- Do modelu sme pridali náklady na odpad (náklady na polovicu nespotrebovaného balenia)

### 5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, CBD + UC je dosahuje ICUR 103 088 €/QALY DS a 70 416 €/QALY pri LGS a preto je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre obe indikácie je 181 086 €/QALY).

Tabuľka 31: Výsledky podľa NIHO preferovaného nastavenia

	Dravetovej syndróm			Lennox-Gastautov syndróm		
	CBD + štandardná starostlivosť	Štandardná starostlivosť	Rozdiel	CBD + štandardná starostlivosť	Štandardná starostlivosť	Rozdiel
Roky života (diskontované)	■	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■	■
Zníženie kvôli NÚ	■	■	■	■	■	■
Spolu	■	■	■	■	■	■
Náklady	■	■	■	■	■	■
Lieky	■	■	■	■	■	■
Zdravotný stav (vrátane úmrtia)	■	■	■	■	■	■
Nežiaduce účinky	■	■	■	■	■	■
Spolu	■	■	■	■	■	■
Porovnanie	■	■	■	■	■	■
Inkrementálne QALY	■	■	■	■	■	■
Inkrementálne náklady	■	■	■	■	■	■
ICUR			103 088 €			70 416 €
Prahová hodnota – násobok *			10			10
Prahová hodnota - v eur *			181 086,42 €			181 086,42 €

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

### Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Výsledok NIHO je spojený s neistotou a môže byť optimistický. 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 28: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Za významné zdroje neistoty považujeme:

- Použitie dát z jednoramennej OLE štúdie pre modelovanie prínosov aj ukončenie liečby CBD medzi 2. a 9. cyklom. Účinnosť v týchto cykloch v UC nebola v klinických štúdiách sledovaná.

- Modelovanie dlhodobého prínosu CBD nad rámec dostupných dát z OLE (po 9. cykle) založené na predpoklade, že veľkosť účinku CBD bude od 9. cyklu stabilná. Zároveň modelovanie stabilného dlhodobého prínosu UC už od 2. cyklu podľa dát z RCT. Nemáme k dispozícii dáta, ktoré by tieto predpoklady o dlhodobom prínose podložili.
- Modelovanie miery ukončenia liečby CBD v cykloch 10+ nastavené na 10% pre všetky stavy s výnimkou bezzáchvatového za účelom zachytenia „waning effect“ je výsledkom konzultácií počas procesu hodnotenia v NICE, nie je však podložená klinickými dátami a zároveň zníženie tejto hodnoty výrazne zvyšuje ICUR. Pokladáme preto tento aspekt za výrazný zdroj neistoty.
- Modelovanie nákladov na hospitalizácie z Delphi panelu – údaje o početnosti a dĺžke hospitalizácií pochádzajú z Delphi panelu odborníkov, a nie je možné ich na základe poskytnutých údajov dostatočne overiť. Tieto hodnoty majú potenciálne veľký vplyv na ICUR a preto ich považujeme za významný zdroj neistoty.
- Modelovanie prínosu pomocou stavov, ktoré nie sú svojou šírkou vhodne nadizajnované, aby zachytávali zmeny stavu pri týchto ochoreniach – NICE kritizoval šírku jednotlivých stavov, pretože nemá klinický podklad a nie je schopná zachytávať niektoré klinicky významné zmeny stavu. DR po výzve č. 2 dodal model, ktorý bol akceptovaný v NICE, ktorý považujeme za informatívny scenár, keďže nemá nastavenia prispôbené pre SR. Výsledky tohto modelu však nenaznačujú veľké rozdiely v prínose. DR avizoval, že pracuje na novej verzii modelu.
- Modelovanie prínosu na základe dát z „pooled“ analýzy všetkých skupín pacientov – nie je jasné, ako by použitie dát iba od pacientov s dávkou podľa SPC (mg/kg/deň) ovplyvnilo celkový výsledok. DR po výzve č. 2 zapracoval do modelu alternatívne nastavenie s použitím dát iba z ramena CBD10 a toto nastavenie nemá výrazný vplyv na výsledok ako veľkosť dávky.
- Modelovanie nežiaducich účinkov je v modeli obmedzené na 1 cyklus z hľadiska disutility a 9 cyklov z hľadiska nákladov. DR neposkytol presvedčivé argumenty o tom, či takéto nastavenie zodpovedá klinickej praxi. Model k indikácii TSC pracuje s NÚ odlišným spôsobom, tento rozdiel nepovažujeme za dostatočne vysvetlený a preto ho pokladáme za zdroj neistoty.

Z uvedených dôvodov (bližšie diskutovaných v časti 5.2.1) by sme štandardne považovali neistotu výsledkov farmako-ekonomického rozboru za stredne vysokú. Avšak vzhľadom na priaznivé výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia vnímame riziko nesplnenia podmienky nákladovej efektívnosti ako nízke a nepovažujeme za nutné žiadať od DR dodatočnú zľavu.

#### 5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

Kanabidiol pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti pri adjuvantnej liečbe záchvatov spojených s DS a LGS.

DR predložil výsledky farmako-ekonomického modelu, podľa ktorých má Epidyolex ICUR 38 293 €/QALY pri DS a 27 710 €/QALY pri LGS pri prahovej hodnote 181-tisíc eur/QALY. V základnom scenári DR sme identifikovali viacero nedostatkov, pre ktoré model nezodpovedal klinickej praxi na Slovensku. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie, vo viacerých prípadoch na základe expertízy anglického inštitútu NICE.

Výsledky modelu v NIHO nastavení:

- ICUR Epidyolexu pri DS je 103 088 €/QALY (inkrementálne QALY [redacted])
- ICUR Epidyolexu pri LGS je 70 416 €/QALY (inkrementálne QALY [redacted])

Epidyolex v adjuvantnej liečbe v kombinácii s klobazamom preukázal klinický prínos voči štandardnej starostlivosti pozostávajúcej z (kombinácie) antiepileptických liečiv. Kategorizovanie lieku Epidyolex by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s DS a LGS na Slovensku.

Epidyolex pri požadovanej výške úhrady 1 139,72€ spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Model obsahuje niekoľko zdrojov neistoty, vzhľadom na výsledok nie je nutné neistotu zohľadniť v dodatočnej zľave.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

### 6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Pre indikácie v tomto hodnotení (DS/LGS) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Epidyolex, resp. hrubý/čistý dopad na rozpočet v tretí rok pri úhrade požadovanej DR (1 139,77 €), ktorá je zároveň nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.:

- v Scenári A (predpoklad NIHO – nárast počtu pacientov na CLB): vo výške 700-tisíc eur pri DS a 2,3 mil. eur pri LGS a
- v Scenári B (predpoklad DR – súčasný počet pacientov na CLB): vo výške 800-tisíc eur pri DS a 3,5 mil. eur pri LGS

Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov na liečbu Epidyolexom.

### 6.2. Základný scenár predložený DR

DR pôvodne predložil model dopadu na rozpočet, ktorý použil zjednodušený výpočet ukončenia liečby CBD. V odpovedi na výzvu č.2 DR predložil aktualizovaný model, kde zapracoval ukončenie liečby v súlade s modelom nákladovej efektívnosti. Aktualizovaný model považujeme za nový základný scenár DR (viac nižšie).

#### 6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Analýza dopadu na rozpočet, ktorú predložil DR, predpokladá vstup na trh v 3. kvartáli roka 2023. Vzhľadom na lehoty konania kategorizačného procesu NIHO predpokladá vstup na trh vo 4. kvartáli 2023. Upravili sme preto základný scenár dopadu na rozpočet o tento aspekt.

Prevalencia a incidencia DS a LGS je prevzatá z literárnych zdrojov. Pri DS použil DR pre výpočet dopadu na rozpočet hodnotu 1:40 000 (údaje o prevalencii sa pohybujú od 1:15 000 po 1:40 000) ako incidenciu aj prevalenciu. Výsledná prevalencia je tak na Slovensku 136 pacientov a incidencia 0,61 pacienta ročne. Pri LGS použil DR hodnotu 12,5:100 000 (údaje o prevalencii sa pohybujú od 1:100 000 do 2,8:100 000). Výsledná prevalencia je tak na Slovensku 652 pacientov a incidencia 3,1 pacienta ročne.

Do modelu vstupujú pacienti po kvartáloch. DR predpokladal vstup prevalentných pacientov postupne počas prvých 8 cyklov (kvartálov) a vstup incidentných pacientov v každom kvartáli (počet incidentných pacientov je prepočítaný z ročnej incidence so začiatkom od 10/2023). Z celkového počtu pacientov predpokladá DR 60% podiel liečených pacientov a z nich 80% pri DS a necelých 50% pri LGS užíva klobazam, takže je podľa DR vhodných na liečbu Epidyolexom.

Podiel pacientov, ktorí ukončia liečbu, je v pôvodne predloženom modeli dopadu na rozpočet prevzatý z farmako-ekonomického modelu (FEM). Pravdepodobnosti ukončenia liečby vo FEM uvádzame v časti 5.2.6. V modeli dopadu na rozpočet v prvých 3 mesiacoch liečby (1. kvartál) bola pôvodne pravdepodobnosť ukončenia odvodená od pravdepodobnosti ukončenia získanej z RCT fázy štúdie. V nasledujúcom období (od 2. kvartálu ďalej), bola aplikovaná pravdepodobnosť ukončenia získaná z OLE fázy štúdie pre najľahší stav (DS: ≤ 8 záchvatov za týždeň, LGS: ≤ 45 záchvatov za týždeň). Takéto nastavenie považujeme za neprimerane zjednodušené z pohľadu závažnosti

stavov a dlhodobej miery ukončenia liečby. DR sme vo výzve požiadali o zapracovanie rôznej miery ukončenia liečby vo FEM. Po výzve DR poskytoval aktualizovaný model dopadu na rozpočet, v ktorom je miera ukončenia pre cykly 2-9 a 10+ vypočítaná priamo z počtu pacientov v jednotlivých cykloch vo FEM a zahŕňa aj vplyv mortality. Toto nastavenie **akceptujeme ako nový základný scenár.**

Jednotkové náklady na lieky a náklady na zvládanie nežiaducich účinkov a zdravotnú starostlivosť sú taktiež prebraté z modelu nákladovej efektívnosti.

DR predpokladá penetráciu trhu na úrovni 80% v 2023, 85% v 2024-25 a 90% od 2026. Náklady na CBD a UC v modeli dopadu na rozpočet sú prevzaté z modelu nákladovej efektívnosti. DR kalkuluje v dopade na rozpočet aj s ostatnými nákladmi (na zvládanie NÚ, na ostatné antiepileptiká a čerpanie zdravotnej starostlivosti), v súlade s predchádzajúcimi hodnoteniami NIHO ich v tabuľkách neuvádzame.

Tabuľka 29: Počet pacientov s DS začínajúcich liečbu CBD v modeli dopadu na rozpočet

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
prevalentní pacienti	17	68	51	-	-	-
incidentní pacienti	0	1	1	1	1	1
pacienti celkom	17	69	52	1	1	1
liečení (60%)	10	41	31	0	0	0
užívajú klobazam (79,5%)	8	33	25	0	0	0
penetrácia trhu	80%	85%	85%	90%	90%	90%
<b>pacienti novo liečení Epidyolexom</b>	<b>7</b>	<b>28</b>	<b>21</b>	<b>0,3*</b>	<b>0,3*</b>	<b>0,3*</b>

\*predpokladáme vstup 1 pacienta každé 3-4 roky

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

Tabuľka 30: Počet pacientov s LGS začínajúcich liečbu CBD v modeli dopadu na rozpočet

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
prevalentní pacienti	82	326	245	-	-	-
incidentní pacienti	1	3	3	3	3	3
pacienti celkom	82	329	248	3	3	3
liečení (60%)	49	197	149	2	2	2
užívajú klobazam (47,75%)	24	94	71	1	1	1
penetrácia trhu	80%	85%	85%	90%	90,0%	90,0%
<b>pacienti novo liečení Epidyolexom</b>	<b>19</b>	<b>80</b>	<b>60</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

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

## 6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie. Predpokladaný vstup do ZKL je v 4. kvartáli 2023.

Tabuľka 31: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky pre indikáciu DS

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
počet nových pacientov	7	28	21	0*	0*	0*
počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho roka)	7	34	49	41	33	26
<b>Náklady na Epidyolex (hrubý/čistý dopad na rozpočet) pri požadovanej úhrade (1 139,77 €)</b>	<b>28 349</b>	<b>376 731</b>	<b>711 336</b>	<b>658 921</b>	<b>528 193</b>	<b>409 415</b>

\*predpokladáme vstup 1 pacienta každé 3-4 roky.

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

Tabuľka 32: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítaný na roky pre indikáciu LGS

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
počet nových pacientov	19	80	60	1	1	1
počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho roka)	19	98	146	127	105	78
<b>Náklady na Epidyolex (hrubý/čistý dopad na rozpočet) pri požadovanej úhrade (1 139,77 €)</b>	<b>96 719</b>	<b>1 304 832</b>	<b>2 525 768</b>	<b>2 430 901</b>	<b>1 932 708</b>	<b>1 392 274</b>

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

Tabuľka 33: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia, pre DS

	1-12 m	13-24m	25-36m
počet nových pacientov	27	28	0*
počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho roka)	27	51	43
<b>Náklady na Epidyolex (hrubý/čistý dopad na rozpočet) pri požadovanej úhrade (1 139,77 €)</b>	<b>274 685</b>	<b>657 647</b>	<b>692 980</b>

\*predpokladáme vstup 1 pacienta každé 3-4 roky

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

Tabuľka 34: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, pre LGS

	1-12 m	13-24m	25-36m
počet nových pacientov	79	80	1
počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho roka)	79	149	131
<b>Náklady na Epidyolex (hrubý/čistý dopad na rozpočet) pri požadovanej úhrade (1 139,77 €)</b>	<b>944 869</b>	<b>2 314 873</b>	<b>2 534 848</b>

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

## 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

### 6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

**Akceptujeme** predpoklad o incidencii a prevalencii pacientov v populácii s miernou neistotou. Evidujeme, že český SÚKL na základe vyjadrenia odbornej spoločnosti akceptoval výrazne nižší počet pacientov. Z vyjadrení odborníkov oslovených NIHO nevyplýva, že by počet pacientov mal byť výrazne odlišný než odhad DR.

**Niektoré predpoklady DR o počte nových pacientov neakceptujeme**, upravili sme ich v nasledujúcich bodoch:

- V klinickej praxi existuje určitý podiel pacientov, ktorí majú zároveň diagnózu TSC aj LGS (približne 6% podľa dostupných zdrojov [69]). Z tohto dôvodu sme v dopade na rozpočet pri indikácii LGS znížili podiel liečených pacientov z 60% na 54%.
- Kalkulovanie iba s pacientami, ktorí momentálne užívajú klobazam, je spojené s neistotou. Predpokladáme aj na základe vyjadrení odborníka, že z 20% pacientov s DS a 50% pacientov s LGS, ktorí momentálne neužívajú klobazam, aspoň určitá časť klobazam začne užívať, či už pre splnenie indikačného obmedzenia Epidyolexu, alebo z dôvodu nedostatočného účinku ich súčasnej liečby. Zároveň je možné, že časť pacientov momentálne klobazam neužíva z dôvodu nedostupnosti. Berúc do úvahy odpoveď DR na výzvu č. 1, v ktorej deklaroval snahu o zabezpečenie dovozu lieku Frisium, aj časť týchto pacientov môže klobazam začať užívať. Keďže nie je možné na základe dostupných údajov odhadnúť, akého počtu pacientov sa to bude týkať, uvádzame dva scenáre:
  - Scenár A - navýšenie počtu pacientov o polovicu zostávajúcich pacientov.
  - Pri DS sme v scenári zvýšili počet pacientov na CLB z 79,50% na 89,75% (Tabuľka 35 a Tabuľka 36), \*predpokladáme vstup 1 pacienta každé 3-4 roky  
Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR
  - Tabuľka 36
  - pri LGS z 47,75% na 73,88% oproti základnému nastaveniu (Tabuľka 39 a Tabuľka 40)
  - Scenár B - pôvodný scenár DR\*predpokladáme vstup 1 pacienta každé 3-4 roky
  - Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR
  - Tabuľka 37 a \*predpokladáme vstup 1 pacienta každé 3-4 roky  
Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR
  - Tabuľka 38 pre DS, predpokladáme vstup 1 pacienta každé 3-4 roky Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR
  - 
  - Tabuľka 41 a Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR
  - Tabuľka 42 pre LGS
- **Akceptujeme** predpoklady o penetrácii trhu a rozdelení prevalentných pacientov do prvých 8 kvartálov
- **Akceptujeme** náklady na liek prevzaté z FEM po úprave hmotnosti z mediánovej na priemernú. Ďalšie náklady v dopade na rozpočet nezohľadňujeme.
- Percentuálny podiel penetrácie trhu v roku 2024 je v modeli dopadu na rozpočet iný ako vo FER (85% a 80%), za smerodajnú považujeme hodnotu uvedenú v modeli na rozpočet.

### 6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

#### Dravetovej syndróm

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Epidyolex (a zároveň čistý dopad na rozpočet) v tretí rok vo výške 700-tisíc eur (Scenár A) až 800-tisíc eur (Scenár B). Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov vhodných na liečbu Epidyolexom. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 35: Scenár A - Dopad na rozpočet pre DS pri podiele pacientov na CLB 89,75%, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
počet nových pacientov	7	31	24	0	0	0
počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho roka)	7	38	56	46	38	30
<b>Náklady na Epidyolex (hrubý/čistý dopad na rozpočet) pri požadovanej nákladovo efektívnej úhrade (1 139,77 €)</b>	<b>32 004</b>	<b>425 303</b>	<b>803 050</b>	<b>743 876</b>	<b>596 294</b>	<b>462 202</b>

\*predpokladáme vstup 1 pacienta každé 3-4 roky

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



Tabuľka 36: Scenár A - Dopad na rozpočet pre DS pri podiele pacientov na CLB 89,75%, rozpočítané na obdobia

	1-12 m	13-24m	25-36m
počet nových pacientov	31	31	0
počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho roka)	31	58	49
<b>Náklady na Epidyolex (hrubý/čistý dopad na rozpočet) pri požadovanej nákladovo efektívnej úhrade (1 139,77 €)</b>	<b>310 017</b>	<b>741 990</b>	<b>783 022</b>

\*predpokladáme vstup 1 pacienta každé 3-4 roky

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

Tabuľka 37: Scenár B - Dopad na rozpočet pre DS pri podiele pacientov na CLB 79,50%, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
počet nových pacientov	7	28	21	0*	0*	0*
počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho roka)	7	34	49	41	33	26
<b>Náklady na Epidyolex (hrubý/čistý dopad na rozpočet) pri požadovanej nákladovo efektívnej úhrade (1 139,77 €)</b>	<b>28 349</b>	<b>376 731</b>	<b>711 336</b>	<b>658 921</b>	<b>528 193</b>	<b>409 415</b>

\*predpokladáme vstup 1 pacienta každé 3-4 roky

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

Tabuľka 38: Scenár B - Dopad na rozpočet pre DS pri podiele pacientov na CLB 79,50%, rozpočítané na obdobia

	1-12 m	13-24m	25-36m
počet nových pacientov	27	28	0*
počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho roka)	27	51	43
<b>Náklady na Epidyolex (hrubý/čistý dopad na rozpočet) pri požadovanej nákladovo efektívnej úhrade (1 139,77 €)</b>	<b>274 685</b>	<b>657 647</b>	<b>692 980</b>

\*predpokladáme vstup 1 pacienta každé 3-4 roky

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

## Lennox-Gastautov syndróm

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Epidyolex (a zároveň čistý dopad na rozpočet) v tretí rok vo výške 2,5 mil. eur (Scenár A) až 3,5 mil. eur (Scenár B). Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov vhodných na liečbu Epidyolexom. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 39: Scenár A - Dopad na rozpočet pre LGS pri podiele pacientov na CLB 73,88%, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
počet nových pacientov	26	112	84	1	1	1
počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho roka)	26	136	203	177	146	108
<b>Náklady na Epidyolex (hrubý/čistý dopad na rozpočet) pri požadovanej nákladovo efektívnej úhrade (1 139,77 €)</b>	<b>134 682</b>	<b>1 816 982</b>	<b>3 517 139</b>	<b>3 385 036</b>	<b>2 691 302</b>	<b>1 938 745</b>

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

Tabuľka 40: Scenár A - Dopad na rozpočet pre LGS pri podiele pacientov na CLB 73,88%, rozpočítané na obdobia

	1-12 m	13-24m	25-36m
počet nových pacientov	110	112	1
počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho roka)	110	208	183
<b>Náklady na Epidyolex (hrubý/čistý dopad na rozpočet) pri požadovanej nákladovo efektívnej úhrade (1 139,77 €)</b>	<b>1 315 295</b>	<b>3 223 270</b>	<b>3 529 868</b>

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

Tabuľka 41: Scenár B - Dopad na rozpočet pre LGS pri podiele pacientov na CLB 47,75%, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
počet nových pacientov	17	72	54	1	1	1
počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho roka)	17	88	131	114	94	70
<b>Náklady na Epidyolex (hrubý/čistý dopad na rozpočet) pri požadovanej nákladovo efektívnej úhrade (1 139,77 €)</b>	<b>87 047</b>	<b>1 174 349</b>	<b>2 273 192</b>	<b>2 187 811</b>	<b>1 739 438</b>	<b>1 253 046</b>

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

Tabuľka 42: Scenár B - Dopad na rozpočet pre LGS pri podiele pacientov na CLB 47,75%, rozpočítané na obdobia

	1-12 m	13-24m	25-36m
počet nových pacientov	71	72	1
počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho roka)	71	134	118
<b>Náklady na Epidyolex (hrubý/čistý dopad na rozpočet) pri požadovanej nákladovo efektívnej úhrade (1 139,77 €)</b>	<b>850 268</b>	<b>2 083 500</b>	<b>2 281 820</b>

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

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

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
<b>Etická analýza</b>	
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?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
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?
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?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a priania 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?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / 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 kanabidiolu na zníženie frekvencie záchvatov spojených s DS a LGS a zlepšenie kvality života. Tieto prínosy majú pozitívny vplyv aj na rodinu pacienta (zníženie záťaže a miery stresu pre rodičov, iných opatrovateľov, ale aj súrodencov). Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie kanabidiolu. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

### 7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník A sa vyjadril, že DS a LGS sú diagnózy spojené s výraznou farmakorezistenciou. Zavedenie Epidyolexu do klinickej praxe považuje za potrebné rozšírenie terapeutického arzenálu. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve implementácie alebo stiahnutia Epidyolexu na vzťah lekára a pacienta.

### 7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

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

Pacientska organizácia uviedla ako faktory, ktoré by mohli zabrániť časti pacientov získať prístup k hodnotenému liečivu sú nedostupnosť na SR a vysoká cena. V prípade zaradenia lieku do kategorizácie tieto okolnosti nepredpokladáme.

Indikačné obmedzenie zabraňuje prístupu k liečivu pacientom mladším než 2 roky. Odborník A uviedol, že na základe vedeckých prác považuje Epidyolex za vhodný na použitie aj u mladších pacientov. Išlo by o tzv. off-label použitie, ktoré však na základe navrhovaného indikačného obmedzenia (vychádzajúceho z EMA registrácie) nemôže byť pacientom hradené.

Indikácia taktiež neumožňuje podávať kanabidiol bez súčasného podávania klobazamu. Pacienti, u ktorých nie je podávanie klobazamu možné (napr. ho netolerujú alebo ho nemôžu užívať z finančných dôvodov alebo z dôvodu nedostupnosti), nebudú môcť užívať kanabidiol.

## 7.2. Organizačné aspekty

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

Epidyolex sa podáva vo forme perorálneho roztoku v domácich podmienkach. Indikuje ho a liečbu sleduje neurológ, tak ako v prípade iných antiepileptických liečiv.

Vzhľadom na nepriaznivý efekt kanabidiolu na funkciu pečene a nutnosť sledovania s tým súvisiacich biochemických parametrov predpokladáme zvýšenú potrebu návštev lekára v období titrovania dávky a bezprostredne po ňom. Pri užívaní stabilnej dávky predpokladáme bežnú frekvenciu návštev lekára.

Pri očakávanom účinku kanabidiolu sa dá predpokladať znížená potreba hospitalizácií a záchranej medicíny a tým aj zníženie organizačnej záťaže.

Podmienka užívania v kombinácii s klobazamom pri DS aj LGS sa javí ako problematická z dôvodu jeho nedostupnosti na Slovensku (liek Frisium). DR uvádza, že určitý počet pacientov aj v momentálnej situácii klobazam užíva vďaka jeho dostupnosti v zahraničí, a preto jeho nedostupnosť nie je prekážkou pre nasadenie kanabidiolu. Považujeme však za nejasné, koľko pacientov v súčasnosti prístup ku klobazamu zo zahraničia nemá, čo pre nich obmedzuje prístup k liečbe kanabidiolom. DR deklaroval snahu o zabezpečenie dodávok lieku Frisium na Slovensko pravdepodobne v priebehu roka 2024, napriek tomu problém s nedostupnosťou nepovažujeme za vyriešený a vnímame ho ako potenciálnu prekážku pre časť pacientov.

### 7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Úhrada liečby Epidyolexom pre pacientov s DS a LGS je možná po splnení indikačného obmedzenia, preskripčného obmedzenia (liečbu predpisuje neurológ) a po predchádzajúcom súhlase zdravotnej poisťovne. Pre splnenie indikačného obmedzenia musí mať pacient v anamnéze liečbu aspoň dvomi predchádzajúcimi antiepileptikami s nedostatočnou kontrolou záchvatov a vek aspoň 2 roky.

## 7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacienti a ich rodičia očakávajú zníženie počtu záchvatov spolu s lepšou bezpečnosťou, s tým spojené zlepšenie kvality života a vytvorenie možností pre navštevovanie zariadení sociálnych služieb, školy, terapií a iných aktivít, prípadne opatrovanie pacienta inými príbuznými. Rodičom sa tým vytvára možnosť zamestnať sa, venovať sa iným

aktivitám, venovať sa zdravým súrodencom pacienta. V neposlednom rade sa znižuje úzkosť rodičov spôsobená častým výskytom záchvatov, ktoré sú spojené s vysokým rizikom komplikácií a úmrtia.

Pacientska organizácia zároveň uvádza, že niektorí rodičia majú skúsenosť s podávaním CBD v inej forme na vlastné riziko, ale jednoznačne preferujú podávanie schváleného lieku s presne určenou dávkou pod dohľadom lekára.

### **7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)**

Z odpovede pacientskej organizácie vyplýva, že pacienti majú prístup k neurologickej starostlivosti a farmakologickej liečbe DS a LGS. Problémom môže byť dostupnosť ďalšej potrebnej starostlivosti, napríklad rehabilitačných a logopedických terapií, ktoré sú obvykle dostupné podľa veľkosti mesta alebo monitorovania hladín liekov, ktoré je dostupné iba v Bratislave. Tieto druhy starostlivosti sú teda obmedzené schopnosťou pacienta a rodičov dochádzať alebo absolvovať na vlastné náklady pobytové terapie. Zároveň platí, že pacienti s veľkým počtom záchvatov alebo závažným priebehom záchvatov môžu mať problém absolvovať časté cesty za týmto účelom.

Zároveň je potenciálne problematická dostupnosť liečby klobazamom (liek Frisium), ktorý je kvôli dlhodobému výpadku dostupný pacientom na priamu platbu v zahraničí. Tento aspekt môže pre časť pacientov sťažiť dostupnosť liečby kvôli finančným či geografickým bariéram (viac v časti 7.2.1).

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

Pacientska organizácia uvádza, že pri zlepšení stavu pacienta očakávajú zlepšenie školskej dochádzky, počtu absolvovaných terapií a návštev zariadení sociálnych služieb. Tým sa zlepšia aj možnosti rodičov pracovať.

### **7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)**

Ochota lekárov otvorene komunikovať o benefitoch a rizikách spojených s podávaním lieku a záujem o pacienta a jeho optimálnu liečbu sú kľúčové faktory, ktoré motivujú rodičov a pacientov spolupracovať s lekárom a dodržiavať jeho odporúčania.

### **7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)**

Užívanie Epidyolexu môže spôsobiť zhoršenie funkcie pečene, ktoré sa prejaví ako zvýšenie ALT a/alebo AST nad trojnásobok horného limitu normálu. Riziko je vyššie u pacientov, ktorí majú zhoršenú funkciu pečene už pred začatím užívania a u pacientov, ktorí súbežne užívajú valproát a/alebo klobazam. Vyššia dávka kanabidiolu je spojená s vyšším rizikom poškodenia pečene.

Riziko výskytu somnolencie alebo sedácie je vyššie u pacientov súbežne užívajúcich klobazam a tiež pri vyššej dávke kanabidiolu.

## **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. 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.

#### **7.4.3. Neplnoleté a nespôsobilé osoby (I0034)**

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov a 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 jednania za inú osobu (pacienta) a právne dôsledky neudelenia súhlasu za neplnoleté a nespôsobilé osoby, ako i možností právnej ochrany takýchto osôb.

### Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): MUDr. Matej Palenčár  
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Lucia Grajcarová, M.Sc.  
Autor: Mgr. Katarína Colotková  
Konzultácie a interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.

### Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: ■  
Odborník B: ■  
Pacientske organizácie: OZ Melibeli, ■

### Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

### Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Colotková K., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo kanabidiol (Epidyolex) v kombinácii s klobazamom na liečbu záchvatov spojených s Dravetovej syndrómom a Lennox-Gastautovým syndrómom u pacientov od 2 rokov. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 37A; 2023; Bratislava: NIHO.

### Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade 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](http://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] ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy, *Epilepsia*, 55(4):475–482, 2014
- [2] Fisher, R.S., Cross, J.H., D'Souza, C., French, J.A., Haut, S.R., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F.E., Lagae, L., Moshé, S.L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I.E., Schulze-Bonhage, A., Somerville, E., Sperling, M., Yacubian, E.M. and Zuberi, S.M. (2017), Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58: 531-542. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>
- [3] Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A.O., Scheffer, I.E., Shinnar, S., Shorvon, S. and Lowenstein, D.H. (2015), A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 56: 1515-1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
- [4] Zuberi, SM, Wirrell, E, Yozawitz, E, Wilmshurst, JM, Specchio, N, Riney, K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; 63: 1349–1397. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>
- [5] Specchio, N, Wirrell, EC, Scheffer, IE, Nabbout, R, Riney, K, Samia, P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; 63: 1398–1442. <https://doi.org/10.1111/epi.17241>
- [6] Orpha.net; Lennox-Gastaut syndrom definition, použité v 04/2023; [https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=2382](https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=2382)
- [7] EMA, Orphan assesment report Epidyolex, použité v 04/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/epidyolex-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/epidyolex-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf)
- [8] Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:3-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02994.x. PMID: 21463272
- [9] Genton, P., Velizarova, R. and Dravet, C. (2011), Dravet syndrome: The long-term outcome. *Epilepsia*, 52: 44-49. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03001.x>
- [10] Hyo Jeong Kim, Heung Dong Kim, Joon Soo Lee, Kyoung Heo, Dong-Seok Kim, Hoon-Chul Kang, Long-term prognosis of patients with Lennox–Gastaut syndrome in recent decades, *Epilepsy Research*, Volume 110, 2015, Pages 10-19, ISSN 0920-1211, <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.11.004>.
- [11] Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, Ganesan V, Gill D, Kivity S, Lerman-Sagie T, McLellan A, Pelekanos J, Ramesh V, Sadleir L, Wirrell E, Scheffer IE. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2016 Dec;128:43-47. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.10.006. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27810515.
- [12] Ramos Rivera G. A.: Diagnosticko-terapeutický štandard pre Lennoxov – Gastautov syndróm; použité v 04/2023; [https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/15-5-2021/21\\_1\\_Diagnosticko-terapeuticky-standard-pre-Lennoxov-Gastautov-syndrom-Pediatricka-neurologia.pdf](https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/15-5-2021/21_1_Diagnosticko-terapeuticky-standard-pre-Lennoxov-Gastautov-syndrom-Pediatricka-neurologia.pdf)
- [13] Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs*. 2022 Mar;36(3):217-237. doi: 10.1007/s40263-022-00898-1. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35156171; PMCID: PMC8927048.
- [14] UpToDate: Andrare D. M., Nascimento F. A.; Dravet syndrome: Management and prognosis; 2022; použité v 04/2023; <https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-management-and-prognosis>
- [15] NICE guideline 217: Epilepsies in children, young people and adults; 2022; použité v 04/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/chapter/6-Treating-childhood-onset-epilepsies#dravet-syndrome>
- [16] UpToDate: Wilfong A.: Lennox-Gastaut syndrome; 2023; použité v 04/2023; <https://www.uptodate.com/contents/lennox-gastaut-syndrome>
- [17] NICE guideline 217: Epilepsies in children, young people and adults; 2022; použité v 04/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/chapter/6-Treating-childhood-onset-epilepsies#lennoxgastaut-syndrome>
- [18] Khan, R., Naveed, S., Mian, N. *et al.* The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review. *J Cannabis Res* 2, 2 (2020). <https://doi.org/10.1186/s42238-019-0012-y>
- [19] Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, Herkes GK, Farrell M, Degenhardt L. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jul;89(7):741-753. doi: 10.1136/jnnp-2017-317168. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29511052.



- [20] DR; Žiadosť o zaradenie lieku do Zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku a jej prílohy; ID konania 27504; použité v 04/2023; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27504>
- [21] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Frisium; použité v 04/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00700334.pdf>
- [22] UpToDate: Oral antiseizure medication maintenance therapy for children with epilepsy; použité v 04/2023; [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F68462&topicKey=PEDS%2F6203&source=outline\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F68462&topicKey=PEDS%2F6203&source=outline_link)
- [23] EMA: Epidyolex; použité v 04/2023; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
- [24] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Depakine Chrono; použité v 04/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00789426.pdf>
- [25] EMA: Summary of product characteristics Diacomit; použité v 04/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/diacomit-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/diacomit-epar-product-information_sk.pdf)
- [26] EMA: Summary of product characteristics Keppra; použité v 04/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keppra-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keppra-epar-product-information_sk.pdf)
- [27] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Topimark; použité v 04/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00788616.pdf>
- [28] SÚKL; Souhrn charakteristických vlastností léku Rivotril; použité v 04/2023; <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/12645>
- [29] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Zonisamide Neuraxpharm; použité v 04/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00781725.pdf>
- [30] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Plexxo; použité v 04/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00661266.pdf>
- [31] EMA: Summary of product characteristics Inovelon; použité v 04/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inovelon-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inovelon-epar-product-information_sk.pdf)
- [32] EMA: Summary of product characteristics Vimpat; použité v 04/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimpat-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimpat-epar-product-information_sk.pdf)
- [33] EMA: Summary of product characteristics Briviact; použité v 04/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briviact-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briviact-epar-product-information_sk.pdf)
- [34] EMA: Summary of product characteristics Fycompa; použité v 04/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fycompa-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fycompa-epar-product-information_sk.pdf)
- [35] Ondrušová M., Bónová M.: Manažment liečby a nákladovosť u pacientov s Dravetovej syndrómom, Lennox-Gastautovým syndrómom a tuberóznou sklerózou na Slovensku. 2022 Pharm-In; použité v 04/2023; <https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/manazment-liecby-a-nakladovost-u-pacientov-s-dravetovej-syndromom-lennox-gastautov-syndromom-a-tuberoznou-sklerozou-na-slovensku/>
- [36] NICE; Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome – Technology appraisal guidance; 2019; použité v 04/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/resources/cannabidiol-with-clobazam-for-treating-seizures-associated-with-dravet-syndrome-pdf-82608956790469>
- [37] NICE; Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome – Technology appraisal guidance; 2019; použité v 04/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/resources/cannabidiol-with-clobazam-for-treating-seizures-associated-with-lennoxgastaut-syndrome-pdf-82608958470085>
- [38] SÚKL; Rozhodnutí o maximální ceně léčivého přípravku Epidyolex; 10/2022; použité v 05/2023; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS179285%2F2022>
- [39] SÚKL; Hodnotící zpráva o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku Epidyolex; 06/2023; použité v 07/2023; [https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp\\_pisemnost&\\_idspis=659574782&\\_idpis=710170179](https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_pisemnost&_idspis=659574782&_idpis=710170179)
- [40] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2022 – 31.5.2022; Časť I: Abecedný zoznam liekov; použité v 05/2023; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202304>
- [41] ClinicalTrials.gov; Antiepileptic Efficacy Study of GWP42003-P in Children and Young Adults With Dravet Syndrome (GWPCARE1); použité v 04/2023; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02091375>

- [42] ClinicalTrials.gov; GWPCARE2 A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome; použité v 04/2023; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02224703>
- [43] ClinicalTrials.gov; Efficacy and Safety of GWP42003-P for Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Children and Adults (GWPCARE3); použité v 04/2023; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02224560>
- [44] ClinicalTrials.gov; A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as Adjunctive Treatment for Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Children and Adults (GWPCARE4); použité v 04/2023; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02224690>
- [45] ClinicalTrials.gov; An Open Label Extension Study of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Adults With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes (GWPCARE5); použité v 04/2023; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02224573>
- [46] EMA; Assessment report: Epidyolex; 07/2019; použité v 05/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [47] Trinka E, Rainer LJ, Granbichler CA, Zimmermann G and Leitinger M (2023) Mortality, and life expectancy in Epilepsy and Status epilepticus—current trends and future aspects. *Front. Epidemiol.* 3:1081757. doi:0.3389/fepid.2023.1081757
- [48] Devinsky, O., J. H. Cross, L. Laux, E. Marsh, I. Miller, R. Nabbout, I. E. Scheffer, E. A. Thiele, and S. Wright. 2017. Trial of Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 376 (21):2011–20. doi:10.1056/NEJMoa1611618.
- [49] Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, Saneto RP, Checketts D, Dunayevich E, Knappertz V; GWPCARE2 Study Group. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020 May 1;77(5):613-621. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0073. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2020 May 1;77(5):655. PMID: 32119035; PMCID: PMC7052786.
- [50] Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al; GWPCARE3 Study Group. [Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome.](#) *N Engl J Med* 2018; 378 (20) 1888-1897
- [51] Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Mar 17;391(10125):1085-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29395273.
- [52] Patel, AD, Mazurkiewicz-Beldzińska, M, Chin, RF, Gil-Nagel, A, Gunning, B, Halford, JJ, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia.* 2021; 62: 2228– 2239. <https://doi.org/10.1111/epi.17000>
- [53] Scheffer, IE, Halford, JJ, Miller, I, Nabbout, R, Sanchez-Carpintero, R, Shiloh-Malawsky, Y, et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia.* 2021; 62: 2505– 2517. <https://doi.org/10.1111/epi.17036>
- [54] Lo, Siu Hing et al. Patient and Caregiver Health State Utilities in Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome *Clinical Therapeutics*, Volume 43, Issue 11, 1861 - 1876.e16. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.09.017>
- [55] NICE; Cannabidiol for Lennox-Gastaut syndrome ACD; 2019; použité v 06/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/documents/129>
- [56] NICE; Cannabidiol for Dravet syndrome ACD; 2019; použité v 06/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/documents/129>
- [57] EMA; List of nationally authorised medicinal products – Active substance: clobazam; 10/2020; použité v 05/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/clobazam-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00000798/202002\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/clobazam-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00000798/202002_en.pdf)
- [58] NICE; Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome; 11/2019; použité v 05/2023 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/documents/final-appraisal-determination-document>
- [59] NICE; Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome; 11/2019; použité v 05/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/documents/final-appraisal-determination-document>
- [60] Gáliková K., Grajcarová L., Palenčár M, Kozák D.: Liečivo kanabidiol (Epidyolex) ako adjuvančná liečba záchvatov spojených s komplexom tuberóznej sklerózy (TSC) u pacientov vo veku od 2 rokov, u ktorých predchádzajúca liečba dvomi antiepileptikami nebola dostatočne účinná. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 37B; 2023; Bratislava: NIHO.
- [61] Szaflarski JP, Devinsky O, Lopez M, Park YD, Zentil PP, Patel AD, et al. Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program. *Epilepsia.* 2023;64:619–629. <https://doi.org/10.1111/epi.17496>

[62] SÚKL; Odpověď na výzvu k součinnosti poskytování informací; 06/2023; použité v 07/2023; [https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp\\_spis&\\_idspis=659574782](https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=659574782)

[63] Verdian, L., Yi, Y., Oyee, J., Heyes, A., Tolley, K., 2008. Eliciting Preferences for Health States Associated with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). Presented at the AES 62nd Annual Meeting, Seattle (WA).

[64] de Kinderen RJ, Wijnen BF, van Breukelen G, Postulart D, Majoie MH, Aldenkamp AP, Evers SM. From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: A time trade-off study. *Epilepsy Res.* 2016 Sep;125:24-31. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2016.05.005. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27344139.

[65] MZ SR; Definičná príručka SK-DRG 2023; použité v 07/2023; [https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Definicna\\_prirucka\\_2023\\_zvazok1?id=230](https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Definicna_prirucka_2023_zvazok1?id=230)

[66] Vestník MZ SR; Opatrenie o rozsahu regulácie cien v oblasti zdravotníctva; 02/2023; použité v 07/2023; [https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/vestniky\\_mz\\_sr/2023/vestnik-2023-5-6.pdf](https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/vestniky_mz_sr/2023/vestnik-2023-5-6.pdf)

[67] MZ SR; Databáza jednotkových nákladov; použité v 07/2023; <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>

[68] SÚKL; Strukturované podání Epidyolex – Syndrom DRavetové a Lennox-Gastautuv syndrom; ; použité v 06/2023; [https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl/fname/vp\\_pisemnost/\\_idspis/659574782/\\_idpis/659484921/\\_file/659484898/f/CAU-08\\_verze1\\_Priloha1\\_Strukturovane\\_podani%20DS\\_LGS.pdf](https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl/fname/vp_pisemnost/_idspis/659574782/_idpis/659484921/_file/659484898/f/CAU-08_verze1_Priloha1_Strukturovane_podani%20DS_LGS.pdf)

[69] Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2010 Jul;51(7):1236-41. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x. Epub 2009 Dec 22. PMID: 20041940; PMCID: PMC3065368.

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborníkov bez konfliktu záujmov

#### Vstup odborníka A

Liečivo kanabidiol (Epidyolex) na liečbu záchvatov spojených s Dravetovej syndrómom, Lennox-Gastautovým syndrómom a komplexom tuberóznej sklerózy

**Indikácia A:** v kombinácii s klobazamom na adjuvantnú liečbu záchvatov spojených s Dravetovej syndrómom a Lennox-Gastautovým syndrómom u pacientov od 2 rokov, u ktorých liečba aspoň dvoma predchádzajúcimi antiepileptikami nebola dostatočne účinná.

**Indikácia B:** na adjuvantnú liečbu záchvatov spojených s komplexom tuberóznej sklerózy u pacientov od 2 rokov, u ktorých liečba aspoň dvoma predchádzajúcimi antiepileptikami nebola dostatočne účinná.

<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 dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.</li> <li>Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.</li> <li>Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
Vaše meno	■
Názov organizácie	■
Pracovná pozícia	lekár so špecializáciou v odbore detská neurológia
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):
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	

<b>B0002</b> 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 súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	DS: 1. Počet záchvatov, vplyv na kogníciu pacienta, bezpečnostný profil lieku 2. Redukcia počtu a zmiernenie intenzity epileptických záchvatov pri vyhovujúcom bezpečnostnom profile 3. Áno – dokazujú to doterajšie výsledky dostupné v literatúre – vid' Kühne F, Becker L, Bast T et al. Real-world data on cannabidiol treatment of various epilepsy subtypes: A retrospective, multicenter study. Epilepsia open, 2023 – <a href="#">článok prikladám k dotazníku</a>
	LGS: 1. Rovnako ako pri DS 2. Rovnako ako pri DS 3. Rovnako ako pri DS
	TSC: 1. Rovnako ako pri DS 2. Rovnako ako pri DS 3. Rovnako ako pri DS
<b>A0023</b> 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, napíšte, prosím, ktoré.	DS: 1. Pri prevalencii 1 : 20 000 až 40 900 je predpokladaný počet pacientov s DS na Slovensku <b>135 až 275</b> . Všetci sú podľa aktuálnej aktuálnej indikácie vhodní na Epidyolex. 2. Pozorovaný lepší efekt u pacientov s DS s dokázanou mutáciou génu SCN1A ako pri mutáciách iných génov
	LGS: 1. Pri prevalencii 1 až 2,8 : 10 000 je predpokladaný počet pacientov s LGS na Slovensku <b>550 až 1540</b> . Všetci sú podľa aktuálnej aktuálnej indikácie vhodní na Epidyolex. 2. Pozorovaný lepší efekt u pacientov s genetickou a štrukturálnou etiológiou v porovnaní s pacientmi s nejasnou etiológiou
	TSC: 1. Pri prevalencii 1 : 12 000 až 14 000 je predpokladaný počet pacientov s TSC na Slovensku 390 – 450. Z nich 310 – 350 pacientov má epilepsiu (okolo 80 %) a z toho 1/3 farmakorezistentné záchvaty, t.j. <b>100 - 120 pacientov</b> – to sú pacienti, ktorí by boli indikovaní na Epidyolex. 2. Pacienti, ktorí užívajú klobazam v liečbe mali v literatúre lepší outcome. Nebola rozdielna účinnosť podľa typu záchvatov (fokálne vs. generalizované).
<b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	DS: Veková indikácia – rôzne práce poukazujú na dobrý efekt a tolerabilitu u detí mladších ako 2 roky
	LGS: Rovnako ako pri DS
	TSC: Rovnako ako pri DS

<p><b>A0025, A0024, B0001</b> Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</li> <li>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</li> <li>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</li> <li>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</li> <li>5. Za akých okolností je indikovaný epileptochirurgický zákrok? Po zlyhaní koľkých antiepileptík je indikovaný? Je indikovaný v prítomnosti/nepřítomnosti štrukturálneho ložiska? Aká je úspešnosť zákroku?</li> <li>6. Za akých okolností je indikovaná stimulácia nervus vagus? Po zlyhaní koľkých antiepileptík je indikovaná? Aká je úspešnosť zákroku?</li> <li>7. Za akých okolností je indikovaná ketogénna diéta? Po zlyhaní koľkých antiepileptík je indikovaná? Aká je úspešnosť diéty?</li> <li>8. Aké miesto má v liečbe pacientov s TSC everolimus (Votubia)? Aké má zastúpenie v liečbe?</li> <li>9. Aké miesto má v liečbe pacientov s TSC adrenokortikotropný hormón (ACTH)? Aké má zastúpenie v liečbe? Do akého veku ho pacienti užívajú? Ako hodnotíte jeho dostupnosť?</li> <li>10. V liečbe DS a LGS je kanabidiol indikovaný v kombinácii s klobazamom. SPC klobazamu však uvádza dávkovanie od 6 rokov. Stretávate sa v praxi s podávaním Frisia deťom mladším než 6 rokov?</li> <li>11. Ako pristupujete k problému s nedostupnosťou Frisia na slovenskom trhu?</li> </ol>	<p>DS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnostika sa výrazným spôsobom zlepšila dostupnosťou genetického vyšetrenia ako aj osvetou medzi neurológmi.</li> <li>2. Všetky antiepileptiká (okrem Fyntepty a Frisia) sú dostupné na Slovensku.</li> <li>3. Nie</li> <li>4. Podľa literatúry v prípade nedostatočného účinku CBD prichádza do úvahy ketogénna diéta, stimulátor vágového nervu (VNS) event. ďalšia farmakologická liečba.</li> <li>5. Nakoľko ide o geneticky podmienenú epilepsiu, nie je klasické chirurgické riešenie v zmysle resekcie alebo odpojenia ložiska možné.</li> <li>6. VNS je indikovaný celkovo pri DS. Počet potrebných antiepileptík nie je stanovený, ale zvyčajne dávame pristupujeme k VNS po nedostatočnom efekte klasickej trojkombinácie stiripentol + klobazam + valproát. Efektivita je na úrovni 40-50 %.</li> <li>7. Rovnako ako pri otázke č. 6. Efektivita je na úrovni 50 %.</li> <li>10. Áno, bežne predpisujeme Frisium deťom mladším ako 6 r.</li> <li>11. Pacienti resp. rodičia sú odkázaní na kúpu Frisia v zahraničí.</li> </ol>
	<p>LGS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nakoľko ide o elektroklinický syndróm (t.j. diagnóza je postavená na základe klinického obrazu a EEG nálezov) s veľmi rozmanitou etiológiou je diagnostika výrazne podhodnotená.</li> <li>2. Všetky antiepileptiká (okrem Fyntepty a Frisia) sú dostupné na Slovensku.</li> <li>3. ■■■</li> <li>4. Podľa literatúry v prípade nedostatočného účinku CBD prichádza do úvahy ketogénna diéta, stimulátor vágového nervu (VNS) event. ďalšia farmakologická liečba.</li> <li>5. Pri štrukturálnej etiológii kde je dokázaná prítomnosť jedného epi ohniska s bezpečnou vzdialenosťou od elokventného kortexu možno zvážiť klasické chirurgické riešenie epilepsie v zmysle resekcie alebo odpojenia ohniska. U časti pacientov s tzv. drop attacks možno zvážiť kalozotómiu.</li> <li>6. Stimulátor vágového nervu (VNS) je indikovaný celkovo pri DS. Počet potrebných antiepileptík nie je stanovený. Efektivita je na úrovni 40-50 %.</li> <li>7. Rovnako ako pri otázke č. 6. Efektivita je na úrovni 50 %.</li> <li>10. Rovnako ako pri DS.</li> <li>11. Rovnako ako pri DS.</li> </ol>
	<p>TSC:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nakoľko ide o multisystémové ochorenie s výrazným postihnutím kože a ďalších orgánov je diagnostika na dobrej úrovni, dokonca aj prenatalne pri zistení rhabdomyómov srdca na USG.</li> <li>2. Všetky antiepileptiká (okrem Fyntepty a Frisia) sú dostupné na Slovensku.</li> <li>3. Nie</li> <li>4. Celkovo v prípade farmakorezistencie treba zvážiť na prvom mieste chirurgické riešenie.</li> <li>5. V prípade, že je dokázaná prítomnosť jedného epi ohniska (kortikálneho tubera) s bezpečnou vzdialenosťou od elokventného kortexu možno zvážiť klasické chirurgické riešenie epilepsie v zmysle resekcie alebo odpojenia ohniska. Efektivita v zmysle vymiznutia záchvatov je na úrovni 60 – 80 %.</li> </ol>

	<p>6. VNS je indikovaný v prípade farmakorezistentných záchvatov pri nemožnosti realizácie klasického chirurgického riešenia. Efektivita je na úrovni 40-50 %.</p> <p>7. KD je indikovaná v prípade farmakorezistentných záchvatov pri nemožnosti realizácie klasického chirurgického riešenia. Efektivita je na úrovni 50 %.</p> <p>8. Everolimus je indikovaný na liečbu subependymálnych obrovskobunkových astrocytómov, ktoré nie sú operovateľné.</p> <p>9. ACTH je indikované v prípade epileptických spazmov bez ohľadu na etiológiu. Nakoľko je výskyt spazmov zriedkavý po 3. r. života, s vekom podstatne klesá opodstatnenie indikácie ACTH. Dostupnosť je dobrá.</p>
<b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	DS: neurológ, detský neurológ, bežne ambulantnou formou
	LGS: neurológ, detský neurológ, bežne ambulantnou formou
	TSC: neurológ, detský neurológ, bežne ambulantnou formou
<b>Etické a organizačné aspekty</b>	
<b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	DS: nie
	LGS: nie
	TSC: nie
<b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	DS: nie
	LGS: nie
	TSC: nie
<b>G0009</b> Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	DS: neurológ, detský neurológ
	LGS: neurológ, detský neurológ
	TSC: neurológ, detský neurológ
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Všetky spomínané diagnózy (DS, LGS a TSC) sú spojené s epilepsiou s výraznou farmakorezistenciou. Vzhľadom na obmedzený terapeutický arzenál, ktorý máme k dispozícii v súčasnosti pri týchto diagnózach, <b>považujem zavedenie Epidyolexu do bežnej praxe za potrebné.</b></li> </ul>	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

## 9.2. Vstupy odborníkov, ktorí nepredložili informáciu o konflikte záujmov

### Vstup odborníka B

Liečivo kanabidiol (Epidyolex) na liečbu záchvatov spojených s Dravetovej syndrómom, Lennox-Gastautovým syndrómom a komplexom tuberóznej sklerózy

**Indikácia A:** v kombinácii s klobazamom na adjuvantnú liečbu záchvatov spojených s Dravetovej syndrómom a Lennox-Gastautovým syndrómom u pacientov od 2 rokov, u ktorých liečba aspoň dvoma predchádzajúcimi antiepileptikami nebola dostatočne účinná.

**Indikácia B:** na adjuvantnú liečbu záchvatov spojených s komplexom tuberóznej sklerózy u pacientov od 2 rokov, u ktorých liečba aspoň dvoma predchádzajúcimi antiepileptikami nebola dostatočne účinná.

<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 dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.</li> <li>Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta).</li> <li>Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
Vaše meno	■
Názov organizácie	■
Pracovná pozícia	■
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input type="checkbox"/> x špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b>	DS:
4. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	4. Efektivitu lieku na stabilizáciu záchvatov 5. 50% a viac úspešnosť liečby



<p>5. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>6. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>6. Áno, DS je závažná epileptická encefalopatia, kde efektivity doterajšie liečby je vo viacerých prípadoch len čiastočná</p> <p>LGS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Efektivitu lieku na stabilizáciu záchvatov</li> <li>2. 50% a viac úspešnosť liečby</li> <li>3. Áno, LG syndróm je závažná preradujúca epileptická encefalopatia, kde efektivity doterajšie liečby je nedostatočná</li> </ol> <p>TSC:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Efektivitu lieku na stabilizáciu záchvatov</li> <li>2. 50% a viac úspešnosť liečby</li> <li>3. Áno, TS je závažné neurokutánne ochorenie, kde je epilepsia súčasťou ochorenia a v mnohých prípadoch nie je dostatočne ASM kontrolovaná</li> </ol>
<p><b>A0023</b></p> <p>3. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>4. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>DS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Do 50 pacientov</li> <li>4. Je množné, že liečivo nebudú všetci pacienti tolerovať, čo je bežné pri lieku, špeciálnu podskupinu neočakávame</li> </ol> <p>LGS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Do 100 pacientov</li> <li>2. Je množné, že liek nebudú všetci pacienti tolerovať, čo je bežné pri lieku, špeciálnu podskupinu neočakávame</li> </ol> <p>TSC:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Od 50- 100 pacientov</li> <li>2. Je množné, že liek nebudú všetci pacienti tolerovať, čo je bežné pri lieku, špeciálnu podskupinu neočakávame</li> </ol>
<p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>DS: liek ma EU registráciu - orphan</p> <p>LGS: liek ma EU registráciu - orphan</p> <p>TSC: liek ma EU registráciu - orphan</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>12. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>13. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>14. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>15. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p> <p>16. Za akých okolností je indikovaný epileptochirurgický zákrok? Po zlyhaní koľkých antiepileptík je indikovaný? Je indikovaný v prítomnosti/nepřítomnosti štruktúrného ložiska? Aká je úspešnosť zákroku?</p>	<p>DS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8. Klinicky a geneticky v prípade podozrivých príznakov</li> <li>9. Proti záchvatová liečba chronická a akútna</li> <li>10. Pre Lennox Gastautov syndróm áno, pre DS sú v príprave a pre TS komplex nemám vedomosť</li> <li>11. Liečba je rozdelená podľa antiepileptík ako lieky prvej voľby, druhej voľby a iná liečba sa podáva podľa toho ako na daný typ liečby pacient zareaguje, kritériom efektu je kontrola záchvatov alebo redukcia na najmenšiu možnú mieru</li> <li>12. Pri Dravetovej sy LG sy nie sú zvyčajne indikovaný na chirurgickú liečbu, pacienti s TS sú častí kandidáti na epileptochirurgickú liečbu za predpokladu že nájdeme fokus ( ložisko ) , ktorý by mohol byť zodpovedný za epileptické záchvaty</li> <li>13. V prípade zlyhania farmakologickej prvolíniovej a druholíniovej liečby, úspešnosť je približne 50%</li> <li>7 V prípade zlyhania farmakologickej prvolíniovej a druholíniovej liečby, úspešnosť je približne 50%</li> <li>8 Everolimus indikuje onkológ, nefrológ</li> <li>9 . ACTH sa používa v liečbe TS v úvode ak je výskyt infantilných spazmov, liek riešime cez mimoriadny dovoz žiadosťou, ktorá sa každých 6 mesiacom opakuje</li> </ol>

<p>17. Za akých okolností je indikovaná stimulácia nervus vagus? Po zlyhaní koľkých antiepileptík je indikovaná? Aká je úspešnosť zákroku?</p> <p>18. Za akých okolností je indikovaná ketogénna diéta? Po zlyhaní koľkých antiepileptík je indikovaná? Aká je úspešnosť diéty?</p> <p>19. Aké miesto má v liečbe pacientov s TSC everolimus (Votubia)? Aké má zastúpenie v liečbe?</p> <p>20. Aké miesto má v liečbe pacientov s TSC adrenokortikotropný hormón (ACTH)? Aké má zastúpenie v liečbe? Do akého veku ho pacienti užívajú? Ako hodnotíte jeho dostupnosť?</p> <p>21. V liečbe DS a LGS je kanabidiol indikovaný v kombinácii s klobazamom. SPC klobazamu však uvádza dávkovanie od 6 rokov. Stretávate sa v praxi s podávaním Frisia deťom mladším než 6 rokov?</p> <p>22. Ako pristupujete k problému s nedostupnosťou Frisia na slovenskom trhu?</p>	<p>LGS:</p> <p>10. Klobazam indikuje aj mladším deťom s epileptickou encefalopatiou tak ako je podľa ILAE a literatúry indikovaný. Jeho nedostatok sme riešili cez mimoriadny dovoz, teraz to nie je možné a pacient si ho kupuje v Česku, Rakúsku a Maďarsku na vlastné náklady s našim receptom.</p> <p>11. Oslovili sme opakovane štátne authority, máme prísľub, že sa situácia bude riešiť dovozom lieku.</p> <p>12. Keďže nemáme žiaden dopad na možnosť doviest na Slovensko Frisium naše možnosti riešenia sú značne limitované a pri súčasnom trende najnižšej ceny lieku, Frisium nie je jediný liek pre ktoré firmy nemôžu zostať na našom trhu, odchádzajú z neho. Je na zamyslenie či nenastaviť liekovú politiku tak, aby v konečnom dôsledku pre najnižšiu cenu pacient nepopríchal o lieky ktoré pre svoje ochorenie potrebuje. Takže tým sa možno dobrý úmysel mať lacné lieky minul cieľa, keďže úplne vypadli z trhu a lekárovi robí nesmierny problém písať neustále opakované mimoriadne dovozy a dodatočné žiadosti aby zabezpečil liečbu pacienta tak, ako je to potrebné a pre neho vhodné. Pacient je v konečnom dôsledku dlhodobý samoplatca a to sme asi nechali dosiahnuť.</p>
<p><b>B0004</b></p>	<p>TSC:</p>
<p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>DS: nerozumiem otázkam</p> <p>LGS: nerozumiem otázkam</p> <p>TSC: nerozumiem otázkam</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b></p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>DS: nerozumiem otázkam</p> <p>LGS: nerozumiem otázkam</p> <p>TSC: nerozumiem otázkam</p>
<p><b>F0007</b></p> <p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>DS: nerozumiem otázkam</p> <p>LGS: nerozumiem otázkam</p> <p>TSC: nerozumiem otázkam</p>
<p><b>G0009</b></p>	<p>DS: detský neurológ a neurológ pri splnení EU indikačných kritérií</p> <p>LGS: detský neurológ a neurológ pri splnení EU indikačných kritérií</p>

Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	TSC: detský neurológ a neurológ pri splnení EU indikačných kritérií
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
<p style="text-align: center;">Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

### 9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Liečivo kanabidiol (Epidyolex) na liečbu záchvatov spojených s Dravetovej syndrómom, Lennox-Gastautovým syndrómom a komplexom tuberóznej sklerózy

Indikácia A: v kombinácii s klobazamom na adjuvantnú liečbu záchvatov spojených s Dravetovej syndrómom a Lennox-Gastautovým syndrómom u pacientov od 2 rokov, u ktorých liečba aspoň dvoma predchádzajúcimi antiepileptikami nebola dostatočne účinná.

Indikácia B: na adjuvantnú liečbu záchvatov spojených s komplexom tuberóznej sklerózy u pacientov od 2 rokov, u ktorých liečba aspoň dvoma predchádzajúcimi antiepileptikami nebola dostatočne účinná.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii Participácia na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.</li> <li>• Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
Vaše meno	■

Názov organizácie	Meli Beli, o.z.
Pracovná pozícia	■
Krátky opis organizácie	Meli Beli, o.z. je občianske združenie, ktoré sa venuje pomoci rodinám detí s epilepsiou a osvetovej činnosti o ochorení epilepsia, ako i zlepšovaniu životných podmienok detí s epilepsiou a ich rodín
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Cez naše sociálne platformy a dotazníkmi.
<b>Život s ochorením</b>	
<b>A0005, A0004, H0200</b> Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	DS: S nástupom ochorenia sa mení život nielen samotného pacienta s ochorením, ale celej rodiny. Nakoľko ide o závažné ochorenie vstup špecialistov je nevyhnutný – počnúc neurológmi až po špeciálnych pedagógov a terapeutov. Všetky spomínané ochorenia so sebou nesú i mentálne znevýhodnenie, čiže ide o skupinu detí s viacnásobným znevýhodnením, čo so sebou nesie sériu obmedzení a prekážok.
	LGS: Rovnako ako DS aj toto ochorenie patrí k najzávažnejším v rámci epilepsie. Mnohí pacienti sú odkázaní na 24 hodinovú starostlivosť a opäť platí, že si vyžaduje starostlivosť 24/7 a teda celého jedného človeka. Sieť špecialistov je rovnaká ako pri DS. Ak hovoríme o rodičoch týchto detí – aj oni sú neraz tí, ktorí sami potrebujú vyhľadať pomoc špecialistov – psychológov a podporných skupín, aby prekonali traumy, ktorú so sebou vážna diagnóza ich dieťaťa prináša.
	TSC: dtt
<b>H0002</b> Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia?  Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.	DS: O 99% percent detských pacientov sa starajú rodičia, prevažne matky. Len v niekoľkých prípadoch vstupuje do procesu starostlivosti o dieťa aj asistent/opatrovateľ, nakoľko je to na Slovensku komplikované s vybavovaním, s nájdením takého človeka i so zaplatením. Väčšina matiek musí zanechať svoju profesiu a prácu, neraz i rozbehnuté úspešné podnikanie. Ostávajú na predĺženom rodičovskom a následne poberajú len opatrovateľský príspevok. Ak má rodina šťastie na dostupné sociálne zariadenie, volia matky prácu na polovičný úväzok alebo hľadajú iné možnosti zárobku. Vo veľkú časť matiek nie je pre závažnosť ochorenia ani táto možnosť. (Pri diagnóze epilepsia – mimo spomínaných dg - čelia mnohé deti a s nimi celé rodiny diskriminácii – akonáhle vidia pri zápise do škôlky túto dg, odmietajú dieťa prijímať do kolektívu a tak aj tie matky, ktoré by mohli pracovať, lebo ich dieťa je pomerne samostatné, túto možnosť strácajú.) Ak sa aj podarí umiestniť dieťa s DS, LGS či TSC do zariadenia na pár hodín denne, niekedy pre ich stav nie je možné ich vodiť do tohto zariadenia pravidelne. Denný režim celej rodiny podlieha stavu pacienta.
	LGS: Platí to isté, nakoľko sú to veľmi podobné dg. V prípade LGS pozorujeme ešte viac komplikácií so samoobsluhou dieťaťa, ako u detí s DS. Bez pomoci druhej osoby sa dieťa nenaje, neobslúži, časté sú problémy s chôdzou, deti sú inkontinentné, často nehovoriace.

	TSC: dtt
<b>Diagnostika a cesta pacienta</b>	
<p><b>A0024</b> Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>DS: Je to rôzne – prípad od prípadu. Rodičia udávajú stanovenie dg od prvej návštevy neurológa až po desať rokov! Veľmi závisí, z akého regiónu pacient pochádza, k akému odborníkovi sa dostane a v akom štádiu ochorenia. Najčastejšie je to EEG, MRI, metabolické a genetické vyšetrenia.</p> <p>LGS: Pre častý jav – meniaci sa typ záchvatov to v niektorých prípadoch trvá aj dva – tri roky.</p> <p>TSC: v priemere rok až 20 mesiacov</p>
<p><b>A0025</b> Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často?</li> <li>2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú?</li> <li>3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?</li> </ol>	<p>DS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nakoľko k týmto dg patria aj rôzne ďalšie problémy – mimo neurologických, často sú to kardiologické vyšetrenia, očné, ušné, nefrologické, endokrinologické či psychologické vyšetrenia. Štandardom sú pravidelné krvné odbery – raz za pol roka, eeg vyšetrenie – raz za pol roka. Ostatné vyšetrenia v rámci odborných ambulancií raz za rok alebo podľa potreby. Nie je ojedinelým javom, že sa pacienti pre nedostatok lekárov a ich vyťaženosť dostanú na kontroly a vyšetrenia v iných intervaloch, ako by bolo žiadúce. Čakacie lehoty na prvotné alebo aj kontrolné vyšetrenie sa v prípade niektorých špecialistov pohybujú v rozmedzí troch až šiestich mesiacov.</li> <li>2. Sabril, Frisium, CBD olej, Orfiril, Diazepam, Diacomit, Inovelon</li> <li>3. Deti s týmito dg, pre ktoré je príznačná farmakorezistentnosť skúšajú v priemere desať a viac antiepileptík. Mnohé sú krátko po nasadení pre ich nežiaduce účinky hneď vysádzané, nakoľko veľmi zhoršujú komfort pacienta a tým aj celej rodiny. Najčastejšie rodičia udávajú nespavosť, nechutenstvo alebo naopak priberanie na váhe, zlé pečevné parametre, podráždenosť, agresivitu alebo naopak apatiu, problémy s schôdzou, únavu. Niektoré deti sú na 4 kombinácii liekov a ocenili by, keby antiepileptiká mohli vysadzovať...</li> </ol> <p>LGS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. detto</li> <li>2. Sabril, Frisium, Fycompa, CBD olej, Depakine, Convulex, Topamax, Lamictal</li> <li>3. detto</li> </ol> <p>TSC:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Detto</li> <li>2. Sabril, Midza, Orfiril, Diazepam...</li> <li>3. Detto</li> </ol>

<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>DS: Opäť všeobecne platí, že možnosti terapií stúpajú s veľkosťou mesta, v ktorom pacient býva. Pre mnohých nie sú terapie dostupné z dôvodu vzdialenosti, skôr sa preto orientujú na pobytové rehabilitácie, ale tu je zase obrovský problém s nákladmi, ktoré prevyšujú možnosti rodiny, kde zarába jeden rodič, v nie málo prípadoch dokonca ide o jednorodičovskú rodinu. Pre predstavu, dva týždne rehabilitácii stoja od 3 500 eur vyššie. Takže jednak je to abnormálne poddimenzovaná sieť štátnych a teda hrazených terapií a potom nedostatok súkromných, ale príšerne predražených zariadení, ktoré si normálna rodina nemôže dovoliť. Niekedy je problém aj nedostatok kvalitného personálu a teda dlhé čakacie lehoty, kedy terapia – napr. logopédia raz za mesiac nedáva žiaden zmysel.</p> <p>Ďalším problémom je nedostupnosť určitých druhov vyšetrení, za všetky uvedieme napríklad fakt, že vyšetrenie hladín liekov všetkých antiepileptík sa dá podstúpiť len v hlavnom meste.</p> <p>LGS: dtt</p> <p>TSC:dtt</p>
<p><b>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</b></p>	
<p><b>H0100</b> Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>DS: Každý rodič očakáva od lieku, že v prvom rade zníži počet záchvatov, čo automaticky zlepší kvalitu života pacienta aj celej rodiny. Pre ťažké a nepredvídateľné záchvaty nemôže dieťa navštevovať sociálne zariadenia, terapie a pod. Súčasne očakávajú menej nežiadúcich účinkov ako pri súčasne dostupnej antiepileptickej liečbe. Nevýhodou liečiva by bolo pre rodičov len príliš vysoká cena za liek. Náklady na život s dieťaťom s DS, LGS či TSC sú príliš vysoké, než aby si mali rodičia platiť tisíce eur za liek, ktorý dáva ich dieťaťu nádej na lepší život. Len pre ilustráciu – dvojtyždňové rehabilitačné pobyty stoja okolo 4000 eur , tieto deti potrebujú špeciálne kočiare/vozičky – od 2 500 eur vyššie (nedávno sme zaznamenali kočiar za 8 000 eur!), mnohé z detí potrebujú špeciálne stoličky – od 3 500 eur vyššie, autosedačky – podobné sumy, pravidelnú logopédiu, plávanie, individuálne terapie so špeciálnymi a liečebnými pedagógmi (hodina cca 35 – 60 eur) ...</p> <p>LGS: Dtt</p> <p>TSC:dtt</p>
<p><b>D0017</b> Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku?  <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>DS:</p> <p>LGS: Na Slovensku nie je veľa tých, ktorí by mali skúsenosti s Epidyoloxom – každý rodič, ktorý vidí, že jeho dieťaťu nepomohol doteraz žiaden z dostupných liekov, by ho rád vyskúšal. Dotknuté osoby udávajú, že by sa radi zúčastnili aj klinickej štúdie.</p> <p>Vedomosť o lieku má drvivá väčšina rodičov detí s diagnózami DS, LGS, TSC, ale tiež s inými diagnózami, u ktorých je sprievodným javom epilepsia (rôzne genetické ochorenia , napr. CASK) – súčasne uvádzajú, že je veľmi frustrujúce, keď vedia (priamo od lekárov), že existuje liečivo, ktoré by konečne mohlo pomôcť (majú informácie od pacientov v zahraničí, kde je liečivo voľne dostupné), ale je prakticky nemožné sa k nemu dostať.</p>

	<p>Skúsenosti s vybavovaním výnimiek sú v 90% prípadov zlé – pacienti dostávajú zamietavé odpovede zo strany poisťovní alebo rodičov odrádza administratívna náročnosť hneď na začiatku procesu. Máme aj rodičov (asi dvoch), ktorí si to hradia na vlastné náklady a liek kupujú v zahraničí (jedno balenie ich vychádza na asi 1 300 eur) – sú na začiatku liečby, ale už vidia zlepšenie. Nevedia si však predstaviť dlhodobé užívanie a teda platenie lieku z rodinného rozpočtu. Životné náklady stúpajú a rovnako budú stúpať i náklady na liek v závislosti od veku, hmotnosti dieťaťa a teda dávkovania.</p>
	TSC: dtt
<p><b>C0005 , F0005</b> Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	<p>DS: Rodičia pacientov nemajú túto vedomosť.</p>
	LGS: dtt
	TSC: dtt
<p><b>H0203</b> Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>DS: Pre rodičov detí s DS, LGS a TSC je dôležitá predovšetkým otvorenosť zo strany lekárov a ochota s nimi diskutovať a najmä dostatočne informovať o benefitoch a prípadných rizikách spojených s podávaním lieku. Akonáhle rodič vníma úprimný záujem a erudovanosť zo strany lekára, nemá dôvod dodržiavať jeho odporúčania.</p>
	LGS: dtt
	TSC: dtt
<p><b>H0012</b> Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>DS: Nedostupnosť na slovenskom trhu a neprímeraná cena.</p>
	LGS: dtt
	TSC: dtt
<b>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</b>	
<p><b>D0014</b> Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>DS:</p>
	LGS:
	TSC:
<p><b>D0016</b> Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného</p>	<p>DS: Ak by liečivo dokázalo znížiť frekvenciu a dĺžku záchvatov, automaticky sa mení kvalita života – dieťa napreduje, nevynecháva školskú dochádzku, terapie, môže navštevovať sociálne zariadenia – rodič sa môže zamestnať, zlepši sa</p>

<p>života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>finančná situácia v rodine a v neposlednom rade i vzťahy, nakoľko ťažká choroba je neraz dôvodom rozvodov a nervozity v rodine, manželských hádok. Pre obavy z nočných záchvatov, nemalo manželských párov spáva oddelene.</p>
	<p>LGS: Niektorí rodičia udávajú, že od Epidyolexu jednoznačne očakávajú zlepšenie stavu, nakoľko im do istej miery pomohol i CBD olej, ktorý ich dieťa zbavil istého typu záchvatov alebo priniesol iné benefity.</p>
	<p>TSC: dtt</p>
<p><b>F0011</b> Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	<p>DS: Platí, čo je spomenuté vyššie. Ešte dodáme, že mnoho opatrovateľov či príbuzných sa obáva byť v prítomnosti pacientov s predmetnými dg práve pre záchvaty – ich priebeh a frekvenciu, ak by sa ich počet minimalizoval, nazdávame sa, že by bolo možné rozložiť starostlivosť o pacientov medzi viacerých ľudí (príbuzných, opatrovateľov).</p>
	<p>LGS: dtt</p>
	<p>TSC: dtt</p>
<p><b>Ďalšie problémy</b></p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	<p>DS: Rodičia nevnímajú riziko spojené s užívaním lieku a jednohlasne tvrdia, že by ho určite chceli vyskúšať. Problémom by mohli byť len podmienky jeho užívania (vek pacienta, typy záchvatov, iné lieky) a tiež nepreplácanie lieku zo strany poisťovní.</p>
	<p>LGS: Jediným súčasným problémom je nedostupnosť lieku. Rodičia siahajú po CBD oleji, ale nakoľko ho žiaden z lekárov oficiálne neuznáva, nikto nevie rodičom stanoviť dávkovanie a ide o pokus – omyl. Podávajú ho dieťaťu na vlastné riziko. Navyše máme tu boom s týmito prípravkami a rodič sa nevie zorientovať v tom, ktorý olej je pre jeho dieťa vhodný. Vzniká tu riziko ublíženia na zdraví. S príchodom lieku Epidyolex by tento problém skončil. Drvivá väčšina rodičov udáva, že by radšej siahli po schválenom lieku, než po CBD oleji, ale v súčasnosti žiadnu inú možnosť nemajú.</p>
	<p>TSC: dtt</p>
<p>Stretli sa pacienti s nedostupnosťou liekov na ich ochorenie? Ako v takom prípade postupovali? Dostali v tomto smere nejaké odporúčanie od svojho lekára? Zmenil im lekár z tohoto dôvodu liečbu, prípadne prerušili liečbu bez náhradného lieku?</p>	<p>DS: V ostatnom čase je problém s liekom Frisium a Rivotril, ktoré si musia pacienti zháňať v zahraničí.</p> <p>Áno, majú pacienti skúsenosti aj s tým, že nedostupný liek bol nahradený iným, ale s nežiadúcimi následkami – zhoršenie stavu. Je veľmi frustrujúce, keď dieťaťu konečne zaberie nejaké liečivo a následne sa prestane vyrábať alebo je stiahnutý zo slovenského trhu.</p> <p>Rodičia pacientov udávajú, že generiká neúčinkujú. „Čo sa týka dostupnosti liekov na epilepsiu je to katastrofa!!! Ako rodičia zdravotne znevýhodneného dieťaťa riešime veľa problémov a teraz k nim pribudol ďalší - musíme si kupovať lieky v okolitých štátoch, nakoľko liek, ktorý náš syn užíva nemá náhradu a jeho vysadenie by prinieslo ďalšie zhoršenie zdravotného stavu.“</p>
	<p>LGS: dtt</p> <p>Citujem matku dieťaťa s LGS: „Čo sa týka dostupnosti liekov na epilepsiu je to katastrofa!!! Ako rodičia zdravotne znevýhodneného dieťaťa riešime veľa</p>



	<p><i>problémov a teraz k nim pribudol ďalší - musíme si kupovať lieky v okolitých štátoch, nakoľko liek, ktorý náš syn užíva nemá náhradu a jeho vysadenie by prinieslo ďalšie zhoršenie zdravotného stavu.“</i></p>
	TSC:dt
<b>Hlavná správa</b>	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rodičia detí s týmito vážnymi diagnózami majú veľmi sťažený život a často majú finančné, vzťahové aj zdravotné problémy</li> <li>• Pacienti/deti s predmetnými diagnózami majú viacnásobné znevýhodnenie, ktoré so sebou prináša diskomfort nielen pre ne, ale pre celé rodiny. Často vyskúšali veľmi veľa liekov a v konkrétnom čase užívajú väčšinou viackombináciu liekov (tri, štyri antiepiletiká súčasne), čo zaťažuje ich organizmus. Každý nový liek je pre nich nádejou na kvalitnejší život.</li> <li>• Nakoľko majú slovenskí pacienti vedomosť o Epidyolexe a jeho pozitívnych účinkoch, privítali by jeho dostupnosť i na Slovensku. Pre rodičov detí so spomínanými diagnózami je kľúčové, aby bol liek dostupný na predpis, bez výnimiek, plne alebo z väčšej časti hrađený poisťovňami a dostupný, distribuovaný na celom území Slovenskej republiky.</li> <li>• U mnohých pacientov sa osvedčilo podávanie CBD, ktoré je však drahé a trh s ním je veľmi neprehľadný (veľa nekvalitných výrobkov) – preto vidia nádej v oficiálnom, testovanom lieku. Od Epidyolexu očakávajú rodičia detí s epilepsiou zlepšenie stavu dieťaťa a redukciu podávaných liekov, ktoré sa nezaobídu bez negatívnych vedľajších účinkov, na minimum. Vychádzajúc zo skúsenosti s CBD sa nádejajú, že registrovaný, oficiálne schválený, testovaný i lekármi uznávaný liek prinesie do liečebného procesu záruky a istoty, ktoré im pri voľnopredajnom CBD nikto nedá.</li> <li>• Niekoľko z účinných liekov sú dnes ťažko dostupné, za niektoré neexistuje náhrada. Ďalší dostupný liek výrazne zvyšuje šance na úspešnosť liečby.</li> </ul>	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

## 9.4. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva kanabidiol v predmetných indikáciách komunikovali prostredníctvom 3 žiadostí o súčinnosť. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

### Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (výzva)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 4.5.2023	Dátum odpovede: 2.6.2023	
Objasnenie postoja DR k problematike súčasného užívania klobazamu v situácii, kedy klobazam nie je v SR dostupný a lieková forma je nevhodná pre deti do 6 rokov.	DR v odpovedi uviedol, že napriek nedostupnosti klobazamu určitá časť pacientov klobazam užíva a preto ju nepovažujú za neprekonateľnú prekážku, napriek tomu pracuje DR v súčinnosti s distribútorom Epidyolexu na zabezpečení dovozu lieku Frisium. Čo sa týka dávkovania pre deti, DR na základe SPC nepredpokladá, že by deťom do 6 rokov nebolo možné Frisium podávať, nakoľko ide o výnimočné prípady v závažných indikáciách.	Odpoveď akceptujeme. Na základe komunikácie s odborníkmi a MZ SR považujeme vysvetlenie za dostatočné.

### Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 6.6.2023	Dátum odpovede: 13.6.2023	
Objasniť, ako sa vo farmako-ekonomickom modeli pre indikácie DS a LGS zohľadňujú nežiaduce účinky liečby a z akého dôvodu nepoužil DR rovnaký postup ako u TSC (modelovanie počas celého horizontu)	DR poskytol vysvetlenie k charakteristike modelovaných NÚ, rozdielom medzi NÚ pre náklady a disutility a rozdielom medzi modelom pre DS/LGS a modelom pre TSC. Opodstatnenosť týchto rozdielov DR nevysvetlil.	Vysvetlenie ohľadom rozdielov medzi modelom pre DS a LGS a modelom pre TSC nepovažujeme za dostatočné. Neistota diskutovaná v časti 5.2.8. nebola odstránená.
Objasniť náklady na zdravotné stavy použité v modeli pre všetky 3 diagnózy (vrátane kódov z databázy jednotkových nákladov MZ SR a podrobných výsledkov Delphi panelu).	DR poskytol vyjadrenie autorky článku, z ktorého čerpal údaje o nákladoch. Jednotlivé náklady však nebolo možné ani po odpovedi overiť.	Odpoveď neakceptujeme. Ako je diskutované v časti 5.2.9, náklady nebolo možné riadne overiť. Pre náklady na hospitalizácie sme použili vlastný prepočet. V rámci zvyšných nákladov tento aspekt predstavuje neistotu, neočakávame však, že by potenciálne úpravy nákladov negatívne ovplyvnili výsledok nákladovej efektívnosti Epidyolexu.

### Žiadosť o súčinnosť číslo 3 (výzva)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 6.6.2023	Dátum odpovede: 6.7.2023	
Dodať model so scenárom alternatívnych rozpätí jednotlivých zdravotných stavov podľa finálneho nastavenia v rozhodnutí NICE.	DR poskytol model s alternatívnym nastavením, ako ho predložil aj NICE, upravený na slovenské podmienky. Tento model pracuje s dávkou 10 mg a iba 2 vekovými skupinami (2-11, 12 a viac rokov).	Odpoveď akceptujeme. Model sme zhodnotili a použili sme pôvodný model ako základný scenár.
Objasniť, z akej podskupiny pacientov pochádzajú dáta, ktoré sú	DR objasnil, že dáta pochádzajú z „pooled“ analýzy, keďže štatistická	Odpoveď akceptujeme.

<p>v modeli použité na odvodenie pravdepodobností prechodov a ukončenia liečby. V prípade použitia dát zo spojenej analýzy všetkých ramien v štúdiách ("pooled"), vysvetliť, prečo boli dáta z CBD20 ramena použité na modelovanie pacientov s dávkou 10mg a zapracovať do modelu scenár s použitím dát výhradne z CBD10 ramena štúdií a odpovedajúceho placebového ramena, tak ako boli poskytnuté v podaní pre NICE.</p>	<p>sila tejto populácie je vyššia a poskytol alternatívny scenár s dátami výhradne podskupiny pacientov s 10mg dávkou + CLB</p>	
<p>Vysvetliť nekonzistentnosť medzi indikáciami TSC a DS/LGS v spôsobe zapracovanie dát zo štúdií v prínose liečby (počet záchvatov). Zapracovať do modelu scenár, v ktorom sa pre DS/LGS dáta zo štúdie OLE použijú len na mieru ukončenia liečby a nepoužijú sa na prínosy liečby, a prínos sa bude modelovať konzistentne podľa indikácie TSC.</p>	<p>DR v odpovedi vysvetlil rozdiely vyplývajúce z odlišnej štruktúry modelu pre TSC a DS/LGS (regresný vs. Markovov) – pri DS/LGS išlo o starší model. DR po kritike niektorých HTA agentúr pripravil zložitejší model pre TSC. Model pre DS/LGS by však bolo veľmi náročné adaptovať. DR zároveň poskytol alternatívne nastavenie, ktoré nepoužíva dáta z OLE štúdie na modelovanie účinku.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>Pre DS/LGS v analýze dopadu na rozpočet (BIA) v rámci ukončenia liečby zapracovať hodnoty použité vo FEM</p>	<p>DR dodal nový model dopadu na rozpočet so zahrnutím troch rôznych pravdepodobností ukončenia.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme. Aktualizovaný model považujeme za nový základný scenár DR.</p>
<p>Doplniť charakteristiku pacientov v podskupine s klobazamom – pomer žien a mužov.</p>	<p>DR poskytol požadovaný údaj.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>Opraviť v modeli údaje o hmotnosti pacientov použité na výpočet dávok v jednotlivých vekových skupinách z mediánovej na priemernú.</p>	<p>DR vykonal požadovanú opravu údajov v modeli.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>Doplniť v modeli náklady spojené s úmrtím u všetkých pacientov (nielen SUDEP a non-SUDEP)</p>	<p>DR vykonal požadovanú úpravu.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>