

Liečivo kanabidiol (Epidyolex) ako adjuvantná liečba záchvatov spojených s komplexom tuberóznej sklerózy (TSC) u pacientov vo veku od 2 rokov

Hodnotenie zdravotníckej technológie

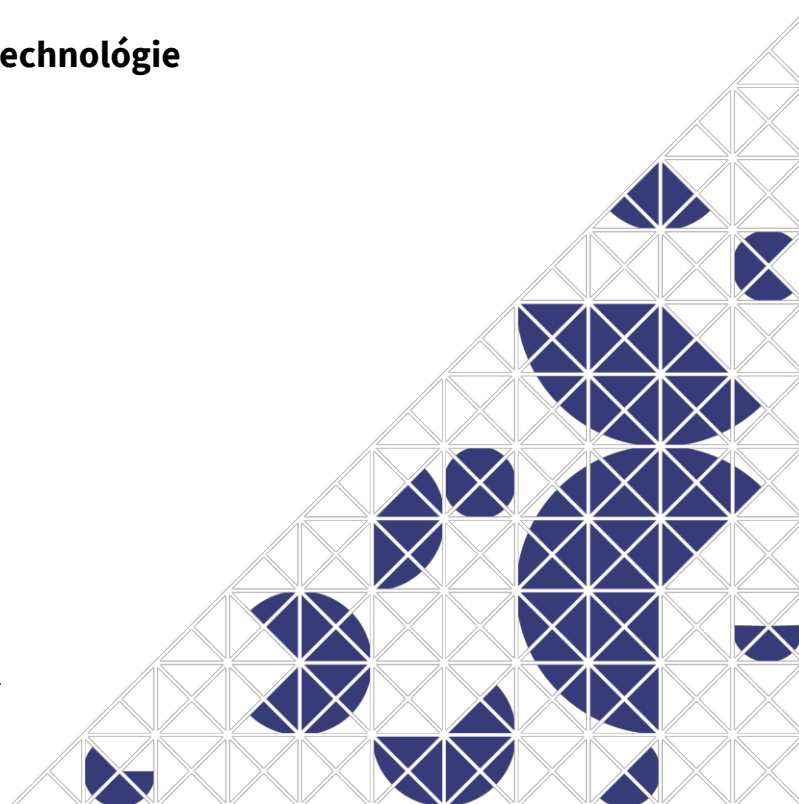
Číslo žiadosti:
27504

ATC skupina:
N03AX24

ŠÚKL kód:
2550D

Publikované dňa:
13.07.2023

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: 37B /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	18
4. Hodnotenie klinického prínosu	23
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	23
4.2. Klinická účinnosť.....	24
4.3. Bezpečnosť.....	27
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	29
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	35
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	35
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	35
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	55
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	58
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	59
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	59
6.2. Základný scenár predložený DR	59
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	61
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	63
7.1. Etická analýza	63
7.2. Organizačné aspekty	64
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	64
7.4. Právne aspekty.....	65
8. Zdroje	68
9. Apendix	72
9.1. Vstupy odborníkov bez konfliktu záujmov.....	72
9.2. Vstupy odborníkov, ktorí nepredložili vyhlásenie o konflikte záujmov	76
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	79
9.4. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	87

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia.....	9
Tabuľka 2: Diagnostické kritériá TSC	16
Tabuľka 3: Zloženie súčasnej liečby u pacientov s TSC	19
Tabuľka 4: Základná charakteristika zmiených antiepileptík	19
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	25
Tabuľka 6: Redukcia záchvatov asociovaných s TSC.....	26
Tabuľka 7: Redukcia celkových záchvatov	26
Tabuľka 8: Zmena v kvalite života zachytená dotazníkmi QOLCE a QOLIE-31-P GWPCARE6	27
Tabuľka 9: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	27
Tabuľka 10: Podkategórie použité na modelovanie nákladov a kvality (HRQL)	37
Tabuľka 11: Podiel žien vo východiskovej populácii v jednotlivých vekových skupinách.	38
Tabuľka 12: Pravdepodobnosti ukončenia liečby CBD	44
Tabuľka 13: Utility pre jednotlivé zdravotné stavy (vinety) získané vinetovou štúdiou typu time-trade-off	46
Tabuľka 14: TTO utility pre kombinované záchvaty.....	47
Tabuľka 15: Výpočet utility pre zdravotný stav „1 záchvat za deň“	47
Tabuľka 16: Použité hodnoty utilít a disutilít pre zdravotné stavy v modeli	47
Tabuľka 17: Inkrementálne utility pre kľúčové prejavy TAND.....	48
Tabuľka 18: Inkrementálne utility v súvislosti s redukciami prejavov TAND.....	48
Tabuľka 19: Inkrementálne utility pre kľúčové prejavy TAND akceptované NIHO (podľa NICE)	49
Tabuľka 20: Inkrementálne utility v súvislosti s redukciami prejavov TAND akceptované NIHO (podľa NICE)	49
Tabuľka 21: Náklady na akútne hospitalizácie	53
Tabuľka 22: Náklady na dlhodobú hospitalizáciu	53
Tabuľka 23: Výsledky ekonomického modelu podľa DR	55
Tabuľka 24: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	56
Tabuľka 25: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	57
Tabuľka 26: Odhad veľkosti cieľovej populácie	59
Tabuľka 27: Počet nových pacientov v jednotlivých rokoch.....	60
Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky*	60
Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia*	61
Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky*	62
Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia*	62

Obrázky

Obrázok 1: Nežiaduce udalosti nahlásené v štúdiu GWPCARE6 $\geq 10\%$ účastníkov	28
Obrázok 2: Nežiaduce udalosti nahlásené v štúdiu GWPCARE6 $\geq 10\%$ účastníkov – pokračovanie.....	29
Obrázok 3: Analýza podskupín pre primárny ukazovateľ	32
Obrázok 4: Štruktúra modelu - grafické znázornenie.....	36
Obrázok 5: Procesný diagram modelu.....	37
Obrázok 6: Porovnanie podielu dní bez záchvatu počas 7 dní podľa binomickej regresie a údajov z RCT fázy štúdie GWPCARE6.....	40
Obrázok 7: Porovnanie frekvencie záchvatov/deň získaných zo štúdie GWPCARE6 (RCT fáza) s údajmi vypočítanými podľa negatívneho binomického modelu.	41
Obrázok 8: Porovnanie predpovede negatívneho binomického regresného modelu a údajov zo štúdie GWPCARE6 o frekvencii záchvatov za deň. Naľavo od vertikálnej čiary - RCT fáza, napravo od vertikálnej čiary OLE fáza.....	41

Použité skratky

ACTH	Adrenokortikotropný hormón
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder - Porucha pozornosti s hyperaktivitou
AED	Anti-epileptic drug - antiepileptiká
ALT	Alaníntransamináza

AST	Aspartátaminotransferáza
BIA	Budget impact analysis - analýza dopadu na rozpočet
BSA	Body surface area - plocha povrchu tela
CBD	cannabidiol - CBD
CGIC	Caregiver Global Impression of Change - Celkový dojem opatrovateľa zo zmeny
Ct	Computed tomography - počítačová tomografia
EAP	Expanded Access Programme - program rozšíreného prístupu
ECG	elektrokardiografia
EEG	elektroencefalografia
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
ERG	Evidence Review Group - Skupina pre hodnotenie dôkazov
EÚ	Európska únia
HRQL	Health-related quality of life - kvalita života súvisiaca s liečbou
ILAE	International League Against Epilepsy - Medzinárodná liga proti epilepsii
MRI	Magnetic resonance imaging - magnetická rezonancia
mTOR	mammalian target of rapamycin - inhibítor cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
PGIC	Participant Global Impression of Change - Celkový dojem účastníka zo zmeny
RCT	Randomized controlled trial - randomizovaná kontrolovaná štúdia
SEGA	subependymal giant cell astrocytomas - subependymálny obrovskobunkový astrocytóm
SGCT	subependymal giant cell tumor - subependymálny obrovskobunkový tumor
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy - náhla a neočakávaná smrť u pacienta s epilepsiou
SUKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚSR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
TAND	TSC - Associated Neuropsychiatric Disorders - neuropsychiatrické poruchy súvisiace s TSC
TEAE	treatment-emergent adverse event - nežiaduce udalosti vznikajúce pri liečbe
TSC	Tuberous Sclerosis Complex - komplex tuberóznej sklerózy
UC	Usual care - štandardná liečba
VNS	Vagus nerve stimulation - stimulácia blúdivého nervu
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 (liečivo CBD)** v indikácii adjuvantná liečba záchvatov spojených s komplexom tuberóznej sklerózy (TSC) u pacientov vo veku od 2 rokov, u ktorých predchádzajúca liečba dvomi antiepileptikami nebola dostatočne účinná.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v praxi splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. preto odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■% z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Epidyolex na úrovni ■€ za balenie. Neistota je spojená najmä s odhadom nákladov na pridruženú zdravotnú starostlivosť, ďalej s dávkovaním CBD použitým v ekonomickej analýze, modelovaním vplyvu na záchvaty a prínosu v kvalite života.

Odporúčame zväziť 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

- Komplex tuberóznej sklerózy (TSC) je zriedkavé genetické ochorenie spôsobené mutáciou v génoch TSC1 alebo TSC2. Táto mutácia má za následok tvorbu benígnych nádorov vo viacerých orgánových systémoch vrátane kože, mozgu, srdca, obličiek očí a pľúc. Ochorenie sa môže prejaviť v každom veku, najčastejšie však v detstve. Prejavy sa môžu u rôznych ľudí výrazne líšiť. Okrem fyzických prejavov sa u značnej časti pacientov prejavujú aj kognitívno-behaviorálne ťažkosti. Prítomnosť benígnych útvarov v mozgu vedie u niektorých pacientov k ťažkým neurologickým poškodeniam, vrátane epilepsie, ktorá sa vyskytuje u 80% pacientov. U určitého podielu vzniká farmakorezistentná forma záchvatov. Mnohí pacienti sú odkázaní na nepretržitú zdravotnú starostlivosť, pričom prítomnosť ťažkých a nekontrolovateľných záchvatov predstavuje dodatočnú záťaž pre ošetrovateľov a aj samotných pacientov. Odborníci očakávajú významný klinický prínos lieku Epidyolex, nakoľko efektívnosť doterajšej liečby je vo viacerých prípadoch len čiastočná a doteraz publikované výsledky naznačujú posun v liečbe farmakorezistentnej epilepsie u pacientov s TSC.
- **Adjuvantná liečba CBD pridaná k štandardnej antiepileptickej liečbe preukázala v randomizovanej klinickej štúdii GWPCARE6 v porovnaní s placebom + štandardná antiepileptická liečba štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy. CBD má dobrý bezpečnostný profil.**
 - **Prínos CBD v ukazovateli mortalita nebol v štúdii sledovaný** vzhľadom na krátke trvanie štúdie.
 - **CBD preukázal prínos v ukazovateľoch morbidít.** CBD v dávke 25 mg/kg/deň, v porovnaní s placebom **v štúdii znížil výskyt epileptických záchvatov asociovaných s TSC o 30,1%** (95% CI, 13,9% - 43,3%; $p < 0,001$). V ukazovateli redukcia záchvatov asociovaných s TSC o minimálne 50% nastala u 36% pacientov v ramene CBD 25 mg/kg/deň v porovnaní s 22% v placebo ramene, avšak tento ukazovateľ bol tesne za hranicou štatistickej významnosti ($p=0,0692$).
 - **Štúdia nenašla relevantné rozdiely v kvalite života v prvotnom zbere údajov** medzi CBD a placebom.
 - **Prídanie CBD nevedlo k zásadnému zvýšeniu toxicity.** Väčšina nežiaducich účinkov CBD bola mierna až stredne závažná, pričom väčšina z nich vymizla po ukončení liečby CBD. Rizikom je možný interakčný potenciál v klinickej praxi.
- 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.

- **Liek Epidyolex (CBD) pri požadovanej výške úhrady 1 139,77 € za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol CBD + štandardná starostlivosť ICUR voči štandardnej starostlivosti vo výške 54 678 €/QALY, 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 s cieľom dosiahnuť vyššiu klinickú hodnovernosť.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje CBD + štandardná liečba voči samostatnej štandardnej liečbe ICUR vo výške 171-tisíc €/ 1 QALY, pričom prahová hodnota je 181-tisíc €/QALY. CBD dosahuje klinický prínos voči placebo na úrovni ■■■ QALY. Epidyolex je tak nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. pri požadovanej úhrade za jedno balenie vo výške 1 139,77 € za balenie.

Pri uvedenej úhrade je však prítomná vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v klinickej praxi splnené. Odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■. Neistota vyplýva najmä z nedostatočne podložených údajov o nákladoch na pridruženú zdravotnú starostlivosť, pričom tieto náklady majú výrazný vplyv na výsledky ekonomickej analýzy. Je vysoká pravdepodobnosť, že pri odstránení prítomných zdrojov neistoty ohľadom účinnosti by došlo k poklesu prahovej hodnoty pre určenie nákladovej efektívnosti a vzhľadom na výsledný ICUR by liečivo pri požadovanej úhrade nesplnilo podmienku nákladovej efektívnosti.

- **Pre indikáciu v tomto hodnotení (TSC) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Epidyolex v tretí rok vo výške 2,5 mil. €.** Odhad je zároveň hrubým aj čistým očakávaným dopadom na rozpočet a týka sa DR požadovanej výšky úhrady (1 139,77 eur za balenie).

Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO (úhrada ■■■ €) bude sumárna úhrada VZP za Epidyolex, resp. hrubý/čistý dopad na rozpočet v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. €. Odhad je spojený s miernou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov.

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

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

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s epileptickými záchvatmi spojenými s komplexom tuberóznej sklerózy. • MKCH-10¹: Q85.1 • MeSH²: Tuberous Sclerosis <p>Populácia podľa EMA³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s diagnózou TSC, starší ako 2 roky, užívajúci inú antiepileptickú liečbu. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti vo veku od 2 rokov vyžadujúci adjuvantnú liečbu záchvatov spojených s komplexom tuberóznej sklerózy (TSC), u ktorých predchádzajúca liečba dvomi antiepileptikami nebola dostatočne účinná.
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>CBD</p> <ul style="list-style-type: none"> • CBD ako adjuvantná liečba epileptických záchvatov k štandardnej antiepileptickej liečbe. • Presný mechanizmus antikonvulzívneho účinku nie je známy, má ovplyvňovať hladiny vápnika v bunke, čím má znižovať jej excitabilitu. • CBD sa užíva ako perorálny roztok so začiatočnou titráciou dávky (2,5 mg/kg dvakrát denne po dobu jedného týždňa), až do dosiahnutia udržiavacej dávky 5 mg/kg dvakrát denne. Na základe individuálnej klinickej odpovede a znášanlivosti sa môže každá dávka ďalej týždenne zvyšovať o 2,5 mg/kg podávaných dvakrát denne až do maximálnej odporúčanej dávky 12,5 mg/kg dvakrát denne. <p>MeSH: cannabidiol</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Zaužívaný klinický manažment pacienta indikovaný na základe povahy epileptických prejavov. • Súčasná liečba epilepsie môže zahŕňať: valproát, vigabatrín, levetiracetam, klobazam, lamotrigín, lakosamid, oxkarbazepín, topiramát, karbamazepín, zonisamid, brivaracetam a everolimus

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Vrodené chyby, deformácie a chromozómové anomálie \(Q00-Q99\)](#).

² MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

³ EMA z angl. European Medicines Agency = Európska lieková agentúra

	MeSH: valproic acid, vigabatrin, levetiracetam, clobazam, lamotrigine, lacosamide, oxcarbazepine, topiramate, carbamazepine, zonisamide, brivaracetam, everolimus
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmena v počte záchvatov asociovaných s TSC oproti východiskovému obdobiu v porovnaní s placebom. Zmena v počte celkových záchvatov. Podiel pacientov, ktorí dosiahli 50% redukciu v počte záchvatov asociovaných s TSC. Zmena v počte TSC asociovaných bezzáchvatových dní. <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> Dotazníky: <ul style="list-style-type: none"> QOLCE/QOLIE-31-P (Zmena v kvalite života u dieťaťa s epilepsiou/Kvalita života s epilepsiou z angl. Changes in the Quality of Life in Childhood Epilepsy/ Quality of Life in Epilepsy). CGIC a PGIC dotazníky (Celkový dojem opatrovateľa/účastníka zo zmeny z anj. Caregiver/Participant Global Impression of Change)
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events) Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2. <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. S tudy design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich, ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich, ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	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

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 Medzinárodnou ligou proti epilepsii (ILAE) a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy 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 (NICE⁴).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy 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, SÚKL⁵).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy 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 hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence

⁵ Státní ústav pro kontrolu léčiv

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 klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 6.4.2023 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.

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 (KG) a kontrolované vedúcimi (MP, LG).

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

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

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

V rámci zapojenia odborníkov⁶ 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.

Patientske organizácie boli vyhľadane 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 k používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná

⁶ Z dôvodu anonymizovania konkrétnych odborníkov vo verejnej časti hodnotenia používame pre všetkých zástupný mužský rod „odborník, odborníci“.

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 hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

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 hrazeným 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 € je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc € 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 vyčiernením 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)

Tuberózna skleróza je genetické ochorenie súvisiace s mutáciou v tumor-supresorových génoch TSC1 a TSC2. TSC1 kóduje proteín tuberín, TSC2 proteín hamartín. Tieto dva proteíny spolu tvoria komplex – dimér, ktorý inhibuje kaskádu mTOR. Nedostatočnou inhibíciou mTOR kaskády nastáva jej prehnaná aktivácia, čo sa prejavuje rastom buniek v rôznych orgánových systémoch. Ochorenie sa často označuje aj ako komplex tuberóznej sklerózy (TSC), kde slovo komplex indikuje práve multisystémové poškodenie [1]. Prítomnosť benígnych útvarov (hamartómov) v mozgu vedie k ťažkým neurologickým poškodeniam, vrátane epilepsie, ktorá sa vyskytuje u 80% pacientov. [2] U niektorých pacientoch môžu viesť až k mentálnej retardácii a poruchám správania. TSC je ojedinelé ochorenie s incidenciou 1 z 5 000 až 10 000 narodených detí [1]. Vzhľadom na diverzitu prejavov TSC je náročné určiť skutočný výskyt. EMA uvádza výskyt u 1 z 10 000 obyvateľov EÚ [3].

Rizikové faktory ochorenia (A0003)

Poškodený gén môže byť autozomálne dominantne zdedený od rodiča (1/3 pacientov), alebo môže vzniknúť mutáciou de novo (2/3 pacientov). Ak má človek potvrdenú diagnózu TSC, má 50% pravdepodobnosť prenosu ochorenia na svoje deti. TSC je dedený autozomálne dominantne, teda u dieťaťa stačí jedna kópia chybného génu na vznik ochorenia. Pre rodičov, nositeľov chybného génu, je k dispozícii skorá prenatálna diagnostika [6]. Vzhľadom na variabilitu klinických prejavov je častým javom, že rodičovi diagnostikuje TSC až potom, ako sa stanovila diagnóza pre jeho dieťa. Rodič s TSC môže mať dieťa s miernejším, ale aj vážnejším priebehom ochorenia. Iné rizikové faktory ako výskyt TSC v rodine nie sú známe [1].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200) [1][2]

Klinická manifestácia je veľmi rôznorodá v závislosti od druhu postihnutého tkaniva a rozsahu nálezu. Postihnuté môžu byť mozog, pokožka, obličky, srdce, pľúca, oči. Prejavy sa môžu výrazne líšiť v závažnosti a nemusia byť prítomné všetky. Môžu sa prejavovať v každom veku, najčastejšie však v detstve.

Dermatologické prejavy (depigmentované makuly, fibrómy, poškodenia nechytov...) a neuropsychiatrické prejavy sa súhrnne označujú ako neurokutánnny syndróm [4]. TSC môže byť asociovaný s ťažkými a život ohrožujúcimi formami epilepsie, ktoré môžu viesť k úmrtiu, či už v dôsledku status epilepticus alebo v dôsledku SUDEP (náhle neočakávané úmrtie u pacientov s epilepsiou). Epilepsia je najčastejšia príčina úmrtia pre pacientov s TSC, postihuje 79% - 90% všetkých pacientov. Epileptické záchvaty sa začínajú prejavovať už v prvom roku života u 60%

všetkých pacientov. Charakteristickým benígnym mozgovým tumorom je SGCT (z angl. subependymal giant cell tumor) tiež označovaný ako SEGA (z angl. subependymal giant cell astrocytomas).

Kognitívne a behaviorálne ťažkosti súhrnne označované ako TAND (neuropsychiatrické poruchy súvisiace s TSC) sťažujú deťom začlenenie sa do spoločnosti a predstavujú značnú záťaž pre rodinu a okolie. Kognitívny deficit postihuje 44% - 65% pacientov a je úzko asociovaný s históriou infantilných záchvatov a počtom neuronálnych hamartómov. Prevalencia behaviorálnej dysfunkcie u pacientov s TSC je veľmi variabilná v závislosti od štúdie. Pohybuje sa v rozmedzí 40 - 90%, pričom sa môže vyskytnúť aj u pacienta, ktorý netrpí kognitívnou dysfunkciou. TAND môžu zahŕňať: problémy s učením, depresívne nálady, úzkosti, poruchy autistického spektra, sebapoškodzovanie a ADHD.

Občianske združenie pre deti s epilepsiou Meli Beli sa vyjadrilo, že diagnóza TSC v sebe nesie značnú záťaž nie len pre samotných pacientov, ale aj ich rodičov. Vyžaduje zapojenie rôznych špecialistov – od neurológov až po špeciálnych pedagógov a terapeutov. Mnoho rodičov je tiež nútených vyhľadať pomoc špecialistov – psychológov a podporných skupín. Ošetrovateľmi detských pacientov s diagnózou TSC sú prevažne rodičia. Dôvodom sú finančné a administratívne prekážky, ktoré bránia zapojeniu asistentov/ošetrovateľom do procesu starostlivosti. Združenie poukazuje aj na častú diskrimináciu, ktorej musia rodičia pomerne samostatných detí čeliť pri zápise do škôlky. Ak sa aj rodičom podarí dieťa umiestniť do zariadenia na pár hodín denne, aktuálny zdravotný stav nie vždy umožní umiestniť dieťa v daný deň do zariadenia. Pracovný aj rodinný život plne podlieha aktuálnemu stavu pacienta. Všetky tieto skutočnosti vo väčšine vedú k tomu, že minimálne jeden rodič ostáva doma zo zamestnania a venuje sa starostlivosti o dieťa 24 hodín denne.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Hypopigmentované makuly sú pozorované u 90% pacientov s TSC. Bývajú prítomné už v dojčenskom veku. Kombinácia dermálnych prejavov v skorom detskom veku s autizmom, alebo epileptickými záchvatmi môže vyšetrojúceho lekára nasmerovať k diagnóze TSC. Práve epileptické záchvaty bývajú prvým varovným signálom, na základe ktorého rodičia vyhľadajú lekársku pomoc [4]. Dôležitá je aj rodinná anamnéza. V 33% prípadoch vieme hovoriť o prenose chybného génu z rodiča na dieťa. Diagnostické metódy, ktoré môžu napomôcť k diagnostike TSC:

- Oftalmologické vyšetrenie – prítomnosť retinálneho hamartómu
- Dermálne vyšetrenie – abnormálne lézie, fibrómy, hypomelanotické makuly, zhrubnutia kože...
- MRI vyšetrenie – nálezy v mozgu a obličkách
- Počítačová tomografia (CT)/ultrazvukové vyšetrenie – cysty v obličkách, nádor srdca, pľúc
- Elektroencefalografia (EEG) – detekcia abnormálnej elektrickej aktivity asociovej s epilepsiou
- Elektrokardiografia (ECG) – detekcia abnormálnej elektrickej aktivity v srdci (možná asociácia s nádorom v srdci) [5].

Klinické kritéria na diagnostiku TSC zahŕňajú 11 majoritných a 7 minoritných príznakov (Tabuľka 2). Definitívna diagnostika TSC vyžaduje:

- 2 majoritné prejavy alebo
- 1 majoritný prejav a minimálne 2 minoritné prejavy

Možný TSC:

- 1 majoritný prejav
- 2 alebo viac minoritných prejavov

Tabuľka 2: Diagnostické kritériá TSC

Majoritné	Minoritné prejavy
Hypomelanotické makuly (≥ 3 , v priemer min. 5 mm)	Kožné lézie typu „confetti“
Tvárové angiofibrómy (≥ 3) alebo plaký	Jamky na zubnej sklovine (≥ 3)
Nechtové fibrómy (≥ 2)	Gingiválne/ústne fibrómy (≥ 2)
Šagrénové škvrny (névus zo spojivového tkaniva)	Mnohopočetné renálne cysty
Mnohopočetné retinálne hamartómy	Ne-renálne hamartómy
Kortikálny uzol	Kostné cysty
SEGA	Retinálna achromatická škvrna
LAM (lymfangiomyomatóza)	-
Kardiálny rabdomyóm	-
Subependymálny astocytóm	-
Renálny angiomyolipóm	-

Zdroj: [8]

Všetky klinické prejavy sa nemusia prejaviť v prvom roku života. Dieťa je často najprv diagnostikované ako možný/pravdepodobný TSC. Definitívna diagnóza sa potvrdí až neskôr [1].

Genetické krvné testy sú odporúčané na podporu klinickej diagnózy. Detekcia mutácie a súčasná prítomnosť príznakov je dostatočná na stanovenie diagnózy. Na druhej strane, negatívny genetický test nie je dostatočný na jej vyvrátenie obzvlášť, ak sú prítomné závažné klinické prejavy. Diagnostika pacienta si vyžaduje v tomto prípade dôsledné zváženie [6].

Nami oslovení odborníci potvrdili, že diagnostika ochorenia prebieha na základe klinických prejavov a následných genetických testov. Odborník A uvádza, že u väčšiny pacientov je diagnostika jednoduchá, vzhľadom na prítomnosť kožných prejavov a postihnutia iných orgánov. Opisuje dokonca prenatálnu formu diagnostiky pomocou USG na základe prítomnosti rabdomyómov srdca. Občianske združenie Meli Beli odhaduje, že medzi vznikom prvých príznakov po stanovenie diagnózy v priemere uplynie rok až 20 mesiacov.

Liečba pacienta (A0025)

Neexistuje kauzálna liečba TSC. Liečba je celoživotná a individuálna na základe manifestácie konkrétnych prejavov. Stav si vyžaduje celoživotné monitorovanie viacerých orgánových systémov – neurológom, kardiológom, nefrológom, pneumológom, endokrinológom, dermatológom, niekedy dokonca psychiatrom. Včasná liečba epileptických záchvatov môže znižovať riziko kognitívneho postihnutia [7].

Medzinárodné odporúčania [8] [9] [10]

UpToDate a odborníci v oblasti pediatrickej neurológie odporúčajú rutinné EEG vyšetrenia aj asymptomatických pacientov, abnormálna EEG aktivita často predchádza klinickej manifestácii záchvatov. Väčšina dočiat s TSC zažije prvý epileptický záchvat do prvého roku života. Liekom prvej voľby infantilných spazmov detí s TSC je vigabatrín. Adrenokortikotropný hormón, jeho syntetický analóg alebo prednizolón sa pridávajú, ak liečba plnou dávkou vigabatrínu počas dvoch týždňov neprinesie zlepšenie stavu. Záchvaty sa môžu vyskytnúť aj u dospelého pacienta s TSC, pričom ich charakter sa môže počas života meniť. Je odporúčané dôsledné vyšetrenie pacienta, ktorý pociťuje iný druh záchvatov ako zvyčajne a vylúčenie s TSC nesúvisiacu etiológiu (mŕtvica, subarachnoidálne krvácanie...). Treba zdôrazniť, že všeobecné odporúčania, ktoré sa týkajú podávania konkrétneho antiepileptika (vigabatrínu), existujú len pre infantilné spazmy. Pre iné druhy záchvatov, hlavne v staršom veku, nie sú usmernenia, ktoré by odporúčali konkrétnu antikonvulzívnu terapiu a majú sa riadiť všeobecnými odporúčaniami na liečbu epilepsie. To znamená, že u starších detí a dospelých sa liečba vyberá na základe druhu epileptických záchvatov spomedzi štandardných antiepileptík.

U približne 60% pacientov s TSC sa vyvinie refraktérna forma epilepsie. Pre týchto pacientov existujú nasledujúce možnosti liečby:

- Ketogénna diéta – mala by byť súčasťou nefarmakologických opatrení u pacienta s na lieky rezistentnou epilepsiou
- Operačné odstránenie epileptogénneho ložiska – obzvlášť vhodné pre pacientov s jednoloziskovým SEGA nálezom.

- Stimulácia nervus vagus – pre pacientov nevhodných na operáciu, po neefektívnej operácii
- Everolimus - everolimus nepatrí do skupiny antiepileptík. Považuje sa za liečbu poslednej voľby pre pacientov starších ako 2 roky s refraktérnymi fokálnymi záchvatmi (nie je registrovaný pre generalizované záchvaty) [2]. Everolimus je inhibítor rastu a proliferácie buniek potlačením mTOR kaskády, čo sa využíva na zmenšenia SEGA útvarov v mozgu TSC pacientov [11].

Klinická prax na Slovensku [16]

Neexistujú slovenské odporúčania a osobitné postupy pre liečbu záchvatov spojených s TSC. Slovenské odborné články na tému TSC naznačujú, že liečba TSC na Slovensku je v súlade s medzinárodnými odporúčaniami. Tiež zdôrazňujú potrebu včasnej a efektívnej liečby ako dôležitého nástroja na prevenciu komplikácií ochorenia. Ako prvú voľbu pri liečbe infantilných spazmov odporúčajú vigabatrín. V prípade neúspechu je liečba doplnená o adrenokortikotropný hormón (ACTH). Poukazujú aj na častú potrebu siahnuť po kombinovanej antiepileptickej liečbe a možnej epileptochirurgickej liečbe. [12] Tieto zistenia sú v súlade s údajmi uvedenými vo FER, kde DR uvádza, že v slovenských odporúčaných postupoch nie sú uvedené osobitné postupy pre liečbu záchvatov spojených s komplexom tuberóznej sklerózy [16].

Odborník A a B potvrdili neexistenciu národných štandardných postupov v súvislosti s TSC. Liečba prvej a druhej voľby pozostáva z rôznej kombinácie antiepileptík, pričom hlavným kritériom účinnosti je kontrola a redukcia záchvatov. V prípade zlyhania farmakologickej liečby prvej a druhej voľby je indikovaná ketogegénna diéta alebo stimulácia nervus vagus. Odborník A a B určili ich úspešnosť zhodne, približne na 50%. Epileptochirurgický zákrok je u pacientov s TSC indikovaný relatívne často za predpokladu, že sa nájde ložisko, ktoré je pravdepodobne zodpovedné za epileptické záchvaty. Podľa odborníka A je efektivita zákroku v zmysle vymiznutia príznakov je na úrovni 60% - 80%. Odborníci potvrdili podávanie ACTH v liečbe infantilných spazmov, pričom dostupnosť lieku je zabezpečená cez mimoriadny dovoz. Nakoľko je výskyt spazmov zriedkavý po treťom roku života, s vekom klesá jeho potreba podávania.

Na základe vyjadrenia občianskeho združenia Meli Beli môžeme konštatovať, že mnoho rodičov siaha po CBD oleji na vlastné riziko. Vzhľadom na skutočnosť, že momentálne v EÚ neexistuje voľnopredajný registrovaný liek s obsahom CBD, môžeme predpokladať, že väčšinou sa jedná o prípravky s neznámym bezpečnostným profilom a dávkovaním pre pacientov s TSC. OZ Meli Beli vyjadruje znepokojenie nad možným ublížením na zdraví pri užívaní týchto otáznych prípravkov, keďže rodičia stanovujú dávkovanie na princípe pokus-omyl.

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)

CBD je látka pochádzajúca z rastliny Cannabis sativa. Presný mechanizmus účinku nie je známy, má pôsobiť prostredníctvom endokanabinoidového systému a viacerých typov receptorov. Má mať anxiolytické, antidepresívne, antikonvulzívne a antipsychotické účinky, ale nemá na rozdiel od THC psychoaktívne účinky [13,14].

Epidyolex je perorálny roztok s obsahom CBD 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.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [15]

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) [16]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať ako adjuvantná liečba záchvatov spojených s komplexom tuberóznej sklerózy (TSC) u pacientov vo veku od 2 rokov, u ktorých predchádzajúca liečba dvomi antiepileptikami nebola dostatočne účinná. DR navrhuje proskripčné obmedzenie: NEU. Podľa návrhu DR hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Indikácia navrhovaná DR predstavuje zúženie EMA indikácie. EMA nešpecifikuje úspešnosť a rozsah predchádzajúcej liečby [17].

3.2.4. Komparátory (B0001)

Hodnotenou intervenciou je adjuvantná liečba CBD pridaná k štandardnej antiepileptickej liečbe. NIHO sa stotožňuje s výberom komparátorov podľa DR, kedy je komparátorom štandardná antiepileptická liečba, resp. v klinickej štúdií štandardná liečba + placebo. CBD je v tomto prípade použitý ako adjuvans k štandardnej liečbe s cieľom posilniť jej antiepileptický účinok.

DR vo svojom FER prezentuje aktuálnu farmakoterapiu epilepsie súvisiacej s TSC prostredníctvom percentuálneho zastúpenia užívania jednotlivých antiepileptík osobitne pre dospelých a deti. Zdrojom týchto dát je prierezový kvalitatívny prieskum, ktorý bol realizovaný prostredníctvom kvalifikovaného odhadu odborníkov (tzv. Delphi panel) odbornou spoločnosťou PHARM-In. Na Slovensku nie sú k dispozícii dáta o manažmente a nákladovosti stavov súvisiacich s TSC [18].

Pre detskú populáciu má vigabatrin 99,375% zastúpenie v liečbe, zatiaľ čo skupine dospelých ho užíva len 5% populácie (podrobnejšie info. vid' *Tabuľka 3*). Tieto zistenia sú v súlade s medzinárodnými odporúčaniami, kedy je vigabatrin odporúčaný ako prvá voľba pre infantilné spazmy súvisiace s TSC, ale vo vyššom veku má liečba podliehať medzinárodným odporúčaniam v liečbe epilepsie. Viaceré antiepileptiká dosahujú vysoké percento užívania, čo korešponduje so skutočnosťou, že liečba záchvatov si často vyžaduje rôznu kombináciu niekoľkých antiepileptík s cieľom dosiahnuť bez záchvatový stav. Bližšiu charakteristiku jednotlivých antiepileptík obsahuje *Tabuľka 4*.

Tabuľka 3: Zloženie súčasnej liečby u pacientov s TSC

Liečivo	Percento pacientov 2-17 rokov	Percento pacientov ≥ 18 rokov
Valproát	93,750 %	55,000 %
Vigabatrin	99,375 %	5,000 %
Levetiracetam	46,250 %	50,000 %
Klobazam	8,875 %	0,000 %
Lamotrigin	11,250 %	25,000 %
Lakosamid	12,500 %	10,000 %
Oxkarbazepin	10,375 %	11,000 %
Topiramát	48,500 %	51,000 %
Karbamazepin	36,250 %	50,000 %
Zonisamid	48,125 %	49,000 %
Everolimus	0,688 %	50,000 %
Brivaracetam	39,250 %	51,000 %

Zdroj:[16]

Tabuľka 4: Základná charakteristika zmiených antiepileptík

Liečivo	Indikácia	Doplňková terapia dospelí	Monoterapia Dospelí	Doplňková terapia deti	Monoterapia deti	Poznámka
Valproát	Všetky druhy záchvatov	+	+	+	+	Liek 1. voľby pre generalizované záchvaty, teratogén
Vigabatrin	Infantilné spazmy (Westov syndróm)	-	-	+	+	Nepoužíva sa v iných indikáciách
Levetiracetam	Fokálne a generalizované záchvaty	+	+(od 16 rokov)	+	-	Dobre tolerovaný, široko používaný
Klobazam	Fokálne a generalizované tonicko-klonické záchvaty	+	-	+	-	Menej používaný, u pacientov s farmakorezistentnými záchvatmi
Lamotrigin	Fokálne a generalizované záchvaty	+	+	+	+	Dobre tolerovaný, široko používaný
Lakosamid	Fokálne záchvaty s alebo bez sekundárnej generalizácie	+	+	+	+	-

Oxkarbazepin	Fokálne záchvaty	+	+	+	+	Indikácie zhodné s karbamazepinom, ale má menej nežiadúcich účinkov
Topiramát	Fokálne a generalizované záchvaty	+	+	+	+	-
Karbamazepin	Fokálne záchvaty	+	+	+	+	Liek 1. voľby pre fokálne záchvaty
Zonisamid	Fokálne záchvaty	+	-	+	-	Len ako prídavná terapia
Brivaracetam	Fokálne záchvaty s alebo bez sekundárnej generalizácie	+	-	+	-	Len ako prídavná terapia

Zdroj: [19], [20], [21]

Všetky možnosti liečby, ktoré môže potenciálne pacient s TSC užívať s cieľom dosiahnuť kontrolu nad záchvatmi, môžu byť zaradené do pojmu „štandardná liečba“. Možnosti liečby, ktoré pacient s TSC má na dosiahnutie kontroly nad epileptickými záchvatmi:

- Antiepileptiká
Predpokladom úspešnej liečby je presná klasifikácia epilepsie. Liečba by vždy mala začínať jedným liečivom s postupným zvyšovaním dávky do nástupu účinku alebo do výskytu nežiadúcich účinkov. Ak sa nedostaví efekt, pridáva sa postupne druhé liečivo. Po dosiahnutí cieľovej dávky nasleduje postupné vysadzovanie prvého liečiva. Prvotným cieľom je monoterapia liekom druhej voľby. Ak zlyhá monoterapia, je potrebná polyterapia viacerými antiepileptikami [22].
- Ketogénna diéta
Odporúča sa pre pacientov neodpovedajúcich na polyterapiu antiepileptikami. Je založená na vysokom prijme tukov na úkor sacharidov, kedy telo začne ako hlavné palivo používať ketóny namiesto cukrov. Predpokladá sa, že ketóny sú za možným mechanizmom účinku tejto diéty [23].
- Chirurgická liečba
Cieľom chirurgickej liečby je odstránenie epileptického ložiska alebo zabránenie šírenia epileptického výboja. Je voľbou predovšetkým pre pacientov s farmakorezistentnými záchvatmi a presne lokalizovaným ložiskom v nevýznamnej časti kortexu [22].
- Stimulácia blúdivého nervu VNS (z angl. Vagus nerve stimulation)
Generátor elektrických impulzov je implantovaný pod kožu a napojený na blúdivý nerv. Mechanizmus účinku nie je úplne jasný [22].
- Everolimus [11][24]

Everolimus je selektívny inhibítor proteínkinázy mTOR, ktorej aktivita je práve pri TSC zvýšená. Svojím pôsobením znižuje existujúce a spomaľuje rast nových SEGA útvarov v mozgu. Je indikovaný ako podporná liečba pre pacientov s refraktérnymi parciálnymi záchvatmi (súvisiacimi s TSC) s možnou sekundárnou generalizáciou, u ktorých nie je možná operácia. Druhou indikáciou je renálny angiomyolipóm súvisiaci s TSC. Everolimus svojím mechanizmom účinku nezaraďujeme medzi antiepileptiká, ale medzi imunosupresíva, z čoho vyplýva aj jeho bezpečnostný profil (zhoršené hojenie rán, zvýšené riziko infekcií...) vyžadujúci dôkladný monitoring pacienta. Na rozdiel od CBD, everolimus je registrovaný len na špecifikovaný druh záchvatov – nie je registrovaný pre primárne generalizované záchvaty. Everolimus je určený pre pacientov nevhodných na chirurgickú liečbu a VNS.

Postavenie liečiva everolimus, ako vyplýva z jeho vlastností, je vysoko špecifické a určiť jeho presné miesto v liečbe pacienta s TSC je náročné. Pre určitý podiel pacientov môže byť everolimus súčasťou štandardnej liečby, u iných môže byť indikovaný až ako následná liečba po CBD. ERG komisia pre NICE upozorňuje, že everolimus môže byť pre určitý podiel pacientov súčasťou štandardnej liečby, keďže predchádzajúce použitie CBD nie je podmienkou pre jeho užívanie [2]. Definovať teda liečbu látkou everolimus ako čisto následnú liečbu po užívaní CBD nie je presné.

NIHO súhlasí so zaradením látky everolimus do štandardnej liečby podľa DR, napriek jeho odlišnému mechanizmu účinku a skutočnosti, že do NICE bol predložený model považujúci everolimus za následnú liečbu.

Je otáznne, akého podielu pacientov by sa týkala kombinácia everolimus + CBD. Existuje predpoklad, že podiel pacientov užívajúcich v rovnakom čase CBD a everolimus je malý. Odborník A, v komunikácii pre NIHO uviedol výskyt SEGA pri TSC na cca 25%, pričom použitie látky everolimus je indikované len pri neoperovateľných formách SEGA. Pacient užívajúci kombináciu CBD + everolimus by musel spĺňať IO pre liek Epidyolex a zároveň IO lieku Votubia (everolimus). Odhad DR, podľa ktorého everolimus užíva 50% dospeléj populácie s TSC považujeme za minimálne otázky. Vzhľadom na skutočnosť, že podiel pacientov užívajúcich everolimus nemá priamy vplyv na výslednú hodnotu ICUR, sme sa podrobne nezaoberali zisťovaním presného podielu pacientov na tejto liečbe a problematikou, či má byť everolimus súčasťou štandardnej alebo následnej liečby.

V Zozname kategorizovaných liekov (ZKL) sa nenachádzajú lieky:

- Votubia (everolimus) - indikovaný na liečbu SEGA, FER udáva úhradu na základe individuálnej výnimky. Dáta NCZI potvrdzujú spotrebu tohto lieku v diagnóze TSC.
- ACTH (jeho analóg tetrakozaktid) – v aktuálnej platnosti je povolenie MZSR na terapeutické použitie neregistrovaného lieku Synacthen depot (kód MD 524), v indikácii včasné epileptické encefalopatie. Odborníci A a B hodnotia dostupnosť toho lieku ako dobrú.
- Frisium (klobazam) – dlhodobo nedostupný na území Slovenska. Okrem nedostupnosti, problematika tohto lieku spočíva aj v jeho tabletovej liekovej forme, ktorá neumožňuje bezpečné a presné dávkovanie pre deti do 6 rokov. Na základe nevhodnosti liekovej formy SPC nestanovuje dávkovanie pre deti do 6 rokov. Frisium sa nesmie podávať deťom vo veku od 6 mesiacov do 6 rokov okrem výnimočných prípadov antikonvulzívnej liečby v závažných indikáciách. SPC udáva možnosť tabletu rozdrviť a zmiešať s ovocnou šťavou [25]. Odborník B potvrdil užívanie lieku Frisium aj deťmi mladšími ako 6 rokov, opiera sa pritom o odporúčania medzinárodnej ligy proti epilepsii (ILAE).

DR ako komparátor uvádza len farmakologickú liečbu (antiepileptiká a everolimus). Ak predpokladáme, že zastúpenie VNS, ketogénnej diéty a chirurgického zákroku by bolo rovnaké v oboch ramenách, v ekonomickej analýze (časť 5, časť 6) tak by nemali mať vplyv na výslednú hodnotu ICUR a dopad na rozpočet. Na základe tohto predpokladu akceptujeme komparátory, ktoré uviedol DR. Komisia pre NICE považuje štandardnú liečbu pozostávajúcu z antiepileptík, chirurgického zákroku a VNS za vhodný komparátor pre CBD [27, str. 5].

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 [26].

Úhrada v Anglicku a Česku:

- NICE v 03/2023 odporučil používanie Epidyolexu ako prídavnej liečby v rámci NHS na liečbu TSC pri dodržaní dohodnutej zľavy. Podávanie Epidyolexu v rámci NHS je možné u pacientov vo veku 2 a viac rokov, ak:
 - Vyskúšali 2 alebo viac antiepileptík (samostatne alebo v kombinácii) a tieto lieky dostatočne nekontrolovali ich záchvaty alebo ich pacient netoleroval.
 - Frekvencia ich záchvatov je kontrolovaná každých 6 mesiacov, pričom liečba CBD je ukončená, ak sa frekvencia neznížila aspoň o 30% v porovnaní so 6 mesiacmi pred začatím liečby [27].
- SUKL v 11/2022 vydal rozhodnutie o maximálnej cene Epidyolexu. SUKL vydal hodnotiacu správu lieku Epidyolex 27.6.2023 [28, 29], v ktorej odporúčal schválenie výšky úhrady a zároveň rozšírenie indikačného obmedzenia o vetu: „Účinnosť liečby vo všetkých indikáciách je vyhodnocovaná každých 6 mesiacov; liečba je ukončená, pokiaľ z nej pacient, dle vyhodnocení ošetrojúceho lekára, již neprofituje (např. ve smyslu snížení frekvence nebo intenzity záchvatů proti hodnotám před léčbou).“

Na Slovensku Epidyolex nie je hradený v žiadnej indikácii [30].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [16]

DR predpokladá prínos liečby CBD na základe výsledkov štúdie GWPCARE6 (NCT02544763), v ktorej pacienti dostávali CBD alebo placebo ako doplnkovú liečbu k už zavedenej antiepileptickej liečbe. CBD nelieči základné ochorenie, ale znižuje počet záchvatov spôsobených TSC. Záchvaty v sebe nesú riziko zranenia, hospitalizácie, dokonca úmrtia a značne znižujú kvalitu života pacientov a ich rodinných príslušníkov. DR predpokladá, že zníženie frekvencie záchvatov bude predstavovať zvýšenie kvality života pacientov a ich rodinných príslušníkov.

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

Adjuvantná liečba CBD pridaná k štandardnej antiepileptickej liečbe preukázala v randomizovanej klinickej štúdií GWPCARE6 v porovnaní s placebom štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy.

Prínos CBD v ukazovateli mortalita nebol v štúdií sledovaný vzhľadom na krátke trvanie štúdie.

V rámci ukazovateľov morbidity CBD v dávke 25 mg/kg/deň znižuje, v porovnaní s placebom, výskyt epileptických záchvatov asociovaných s TSC o 30,1% a výskyt všetkých druhov záchvatov o 29,1%. V sekundárnom ukazovateli štúdie GWPCARE6 "redukcia záchvatov asociovaných s TSC o minimálne 50%" nastala u 36% pacientov v ramene CBD 25 mg/kg/deň v porovnaní s 22% v placebo ramene, avšak tento ukazovateľ bol tesne za hranicou štatistickej významnosti ($p=0,0692$). Napriek tomu podporuje záver o účinnosti kanabidiolu ako adjuvantnej liečby. Ukazovateľ o redukcii záchvatov asociovaných s TSC o viac ako 75% vykázal štatistickú významnosť ($p=0,0003$). Pacienti užívajúci CBD mali o 2,8 bezzáchvatových dní za mesiac viac ako pacienti v placebo ramene ($p=0,0047$).

Štúdia nenašla relevantné rozdiely v kvalite života v prvotnom zbere údajov medzi CBD a placebom.

CBD má dobrý bezpečnostný profil. Väčšina nežiaducich účinkov bola mierna až stredne závažná, pričom väčšina z nich vymizla po ukončení liečby CBD.

Neistota vyplýva z krátkeho trvania RCT fázy štúdie GWPCARE6 (16 týždňov), nedokazuje tak dlhodobý efekt CBD. Otvorená pokračovacia fáza (OLE) štúdie GWPCARE6 bola len jednoramenná s výsledkami reportovanými pre agentúru NICE po 156 týždňoch, ku koncu s vysokou mierou ukončenia liečby zo strany pacientov. Jej výsledky podporujú zistenia RCT fázy štúdie a indikujú možný dlhodobý efekt CBD. Zdrojom neistoty je aj rozdiel v zložení štandardnej liečby medzi ramenami.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny.

Morbidity

Zmena v počte záchvatov asociovaných s TSC oproti východiskovému obdobiu v porovnaní s placebom.

Porovnáva sa frekvencia záchvatov nameraná počas východiskového obdobia s počtom záchvatov nameraných počas liečby.

Medzi TSC asociované záchvaty sú zahrnuté:

- fokálne motorické záchvaty bez poruchy vedomia (fokálny motorický záchvat typu 1)
- fokálne záchvaty s poruchou vedomia (fokálny záchvat typu 2)
- fokálne záchvaty, ktoré sa vyvinú do obojstranných generalizovaných kŕčových stavov (fokálny záchvat typu 3)
- generalizované (tonicko-klonické, tonické, klonické a atonické), ktoré sú spočítateľné.

Nezahrňajú sa tzv. iné záchvaty:

- absencie
- myoklonické záchvaty
- fokálne senzorické záchvaty
- infantilné a epileptické spazmy.

Zmena v počte celkových záchvatov.

Zahrňa všetky druhy záchvatov (s TSC asociované záchvaty + iné záchvaty).

Podiel pacientov, ktorí dosiahli 50% redukciu v počte záchvatov asociovaných s TSC.

Zmena v počte TSC asociovaných bezzáchvatových dní.

Kvalita života

Dotazníky CGIC/SGIC (zmena stavu z pohľadu pacienta/ošetrovateľa z angl. Subject Global Impression of Change/Change in Caregiver Global Impression of Change). Hodnotí zmenu celkového stavu pacienta pred a po liečbe na 7 bodovej stupnici (1 – veľmi výrazné zlepšenie, 2 – výrazné zlepšenie, 3 – mierne zlepšenie, 4 – bez zmeny, 5 – mierne zhoršenie, 6 – výrazné zhoršenie, 7 – veľmi výrazné zhoršenie)

Dotazníky QOLCE/QOLIE-31-P (Zmena v kvalite života u dieťaťa s epilepsiou/Kvalita života s epilepsiou z angl. Changes in the Quality of Life in Childhood Epilepsy/ Quality of Life in Epilepsy). Dotazníky sú dizajnové všeobecne na epilepsiu, nie konkrétne na epilepsiu asociovanú s TSC. HRQL sa hodnotí na stupnici 0 (najhoršie) – 100 (najlepšie). Hodnotia sa fyzické a kognitívne funkcie, emocionálna pohoda, sociálne funkcie, správanie, energia/únava, obavy zo záchvatov.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Jediná relevantná klinická štúdia, ktorá hodnotila klinický efekt a bezpečnosť CBD ako adjuvantnej terapie k štandardnej antiepileptickej liečbe TSC bola štúdia GWPCARE6. Ide o randomizovanú placebo kontrolovanú dvojito zaslepenú štúdiu s následnou otvorenou pokračovacou fázou. DR žiada o kategorizáciu CBD na základe výsledkov štúdie GWPCARE6.

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Akronym	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie	Poznámka
NCT02544763 (RCT)	GWPCARE6 (RCT)	CBD (25 mg/kg/deň 50 mg/kg/deň)	placebo	Celkovo - 224	Január 2019	-
NCT02544750 (OLE)				CBD25 rameno - 75 CBD 50 rameno - 73 Placebo - 76		

Zdroj: [31]

Popis klinickej štúdie GWPCARE6 (hlavná štúdia predloženého farmako-ekonomického rozboru)

Základná charakteristika štúdie [32], [33]

Randomizovaná placebom kontrolovaná GWPCARE6 štúdia pozostáva z 2 častí: randomizovanej placebom kontrolovanej dvojito zaslepenej fázy a otvorenej pokračovacej fázy. RCT štúdia sleduje bezpečnosť a účinnosť CBD ako prídavnej terapie u pacientov s TSC, zažívajúcich neadekvátnu kontrolu epileptických záchvatov.

Štúdia pozostávala zo 4-týždňového východiskového obdobia a 16-týždňového liečebného obdobia, počas ktorého sa podávala liečba (4 týždne na titráciu dávky, 12 týždňové stabilné udržiavacie obdobie). Počas východiskového obdobia sa meral počet epileptických záchvatov, ktorý sa následne porovnával s počtom záchvatov po nasadení liečby/placeba.

Dvojito zaslepená fáza – RCT

rozdeľuje účastníkov do 3 ramien:

- Intervenčné rameno užívajúce roztok CBD (GWP4200,3-P) 25 mg/kg/deň, dvakrát denne (ráno a večer) – 75 pacientov.
- Intervenčné rameno užívajúce roztok CBD (GWP4200,3-P) 50 mg/kg/deň, dvakrát denne (ráno a večer) – 73 pacientov.
- Kontrolné rameno užívajúce placebo, komparátorom je štandardná antiepileptická liečba – 76 pacientov.

Následná otvorená pokračovacia fáza – OLE (z angl. open label extension)

Pacienti, ktorí ukončili RCT fázu mali možnosť vstúpiť do otvorenej pokračovacej fázy (OLE). Optimálna dávka tu bola pre každého pacienta určená individuálne. Ak to pacient toleroval, dávka mohla byť titrovaná až do výšky 50mg/kg/deň. Primárnym ukazovateľom OLE fázy bola bezpečnosť a tolerancia liečby. Sekundárnym percentuálna redukcia záchvatov súvisiacich s TSC a celkový dojem zmeny podľa dotazníka CGIC/SGIC a miera odpovede na liečbu.

Štúdia GWPCARE6 bola sponzorovaná spoločnosťou Jazz Pharmaceuticals.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií [32]

Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku od 1 do 65 rokov, ktorí majú potvrdenú diagnózu TSC podľa medzinárodných kritérií. Zároveň epilepsiu nemajú plne kontrolovanú súčasnou antiepileptickou liečbou a užívajú minimálne jedno antiepileptikum. Ich farmakologická aj nefarmakologická liečba (vrátane ketogénnej diéty, neurostimulačných zariadení na epilepsiu) musí byť stabilná minimálne 1 mesiac pred vstupom do štúdie. Počas východiskového obdobia (baseline period) musí pacient zažiť minimálne 8 záchvatov súvisiacich s TSC.

Zo štúdie boli vyradení pacienti, ktorí podstúpili epileptochirurgický zákrok v posledných 6 mesiacoch (bol u nich takýto zákrok zvažovaný), pacienti užívajúci mTOR inhibítor (everolimus), pacienti, ktorí boli v posledných 4 týždňoch v celkovej anestézii (alebo je u nich tento stav zvažovaný). Exkluzívnym kritériom bolo aj iné ochorenie, ktoré mohlo ovplyvniť výsledky štúdie alebo pacienta predčasne vyradiť zo štúdie.

Opis populácie zo štúdie [32], [33]

V čase začatia štúdie bol vekový medián 11,4 rokov, vekové rozpätie 1,1-56,8 rokov. 93 žien predstavovalo podiel 41,5%. Celkovo štúdia zahŕňala 224 pacientov, z ktorých 201 ukončilo štúdiu. 199 ďalej vstúpilo do otvorenej pokračovacej fázy, čo predstavovalo 99%. Priemerný vek v pokračovacej otvorenej fáze bol 13 rokov (rozpätie 1-57 rokov).

Čas analýzy dát [33], [34]

RCT fáza štúdie bola ukončená po plánovaných 16 týždňoch. Reportované výsledky z tejto fázy sú konečné. DR predkladá výsledky vo FER po 72 týždňoch OLE fázy štúdie.

4.2.3. Výsledky

V tejto časti hodnotenia reportujeme výsledky RCT fázy štúdie GWPCARE6, výsledky OLE fázy štúdie sú reportované v časti 4.4.

Mortalita (D0001) [32],[33], [35], [35]

Vzhľadom na obmedzený časový rámec štúdie GWPCARE6, účinky CBD na mortalitu neboli zahrnuté medzi primárne a sekundárne ciele. Štúdia predpokladá, že CBD nemá vplyv na mortalitu súvisiacu s TSC napriek skutočnosti, že pacienti so všeobecne efektívnou antiepileptickou liečbou majú nižšie riziko SUDEP (náhla a neočakávaná smrť u pacienta s epilepsiou). Existuje predpoklad, že znížením frekvencie záchvatov nastane aj zníženie mortality súvisiacej so SUDEP.

Morbidity (D0005, D0006, D0011) [32], [27]

Záver štúdie GWPCARE6 demonštrujú, že užívanie CBD ako adjuvantnej terapie v porovnaní s placebom, má štatisticky a klinicky významný efekt na **zníženie frekvencie záchvatov asociovaných s TSC** (primárny ukazovateľ štúdie). Redukcia záchvatov asociovaných s TSC počas 16 týždňového obdobia liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou bola pre rameno užívajúce CBD 25mg/kg/deň 48,6% (95% CI; 40,4%-55,8%) v porovnaní s ramenom užívajúcim placebo 26,5% (95% CI; 14,9%-36,5%).

Rozdiel medzi týmito dvoma ramenami v percentuálnom znížení bol 30,1% (95% CI; 13,9%-43,3%; $p < 0,001$). Účastníci užívajúci CBD 25mg/kg/deň mali štatisticky významnú menšiu šancu vzniku záchvatu asociovaného s TSC v porovnaní účastníkmi v placebo skupine o 30,1%. Sumarizáciu uvádza Tabuľka 6. Tabuľka 6: Redukcia záchvatov asociovaných s TSC

Tabuľka 6: Redukcia záchvatov asociovaných s TSC

	Rameno	Zníženie frekvencie záchvatov asociovaných s TSC	Porovnanie s placebom
Štúdia GWPCARE6	Placebo	26,5% (95% CI; 14,9%-36,5%)	-
	CBD 25mg/kg/deň	48,6% (95% CI; 40,4%-55,8%)	30,1% (95% CI, 13,9%-43,3%; $p < 0,001$)

Zdroj: [32]

Redukcia celkových záchvatov počas 16 týždňového obdobia liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou bola pre rameno užívajúce CBD 25mg/kg/deň 48,1% (95% CI; 39,8%-55,3%) v porovnaní s ramenom užívajúcim placebo 26,9% (95% CI; 15,4%-36,8%). Účastníci užívajúci CBD 25mg/kg/deň mali štatisticky významnú menšiu šancu vzniku celkových záchvatov v porovnaní účastníkmi v placebo skupine o 29,1% (95% CI; 12,7%-42,4%; $p=0,001$). Sumarizáciu uvádza Tabuľka 7.

Tabuľka 7: Redukcia celkových záchvatov

	Rameno	Zníženie frekvencie celkových záchvatov	Porovnanie s placebom
Štúdia GWPCARE6	Placebo	26,9% (95% CI; 15,4%-36,8%)	-
	CBD 25mg/kg/deň	48,1% (95% CI; 39,8%-55,3%)	29,1% (95% CI; 12,7%-44,4%; $p = 0,001$)

Zdroj:[33]

Sekundárnymi ukazovateľmi štúdie bolo aj určenie tzv. respondérov na liečbu, kedy sa určoval podiel pacientov, u ktorých nastala **minimálne 50%/75% redukcia záchvatov**. U 36% pacientov v ramene CBD 25 mg/kg/deň nastala minimálne 50% redukcia záchvatov asociovaných s TSC v porovnaní s 22% v placebo ramene ($p=0,0692$). U 16% pacientov v ramene CBD 25 mg/kg/deň nastala redukcia záchvatov asociovaných s TSC minimálne o 75% v porovnaní s 0% v placebo ramene ($p=0,0003$). Prínos CBD v tomto ukazovateli je diskutovaný aj v rámci farmako-ekonomického modelu v časti 5.2.5.

Nasledujúcim ukazovateľom je **počet dní bez záchvatov asociovaných s TSC**. Pacienti v ramene CBD 25mg/kg/deň mali o 2,8 bez záchvatových dní na mesiac viacej v porovnaní s placebo ramenom ($p=0,0047$). Porovnávala východisková hodnota s hodnotou dosiahnutou počas udržiavacej fázy.

Kvalita života (D0012, D0013) [2]

Štúdia GWPCARE6 sa pokúšala zachytiť súvisiacu kvalitu života so zdravím (HRQL z angl. Health-Related Quality of Life) prostredníctvom dát získaných z dotazníkov **QOLCE a QOLIE-31-P**. Prostredníctvom týchto dotazníkov štúdia GWPCARE6 nenašla signifikantné rozdiely v HRQL medzi ramenom placebo + štandardná liečba a ramenom CBD25 + štandardná liečba. Výsledky uvádza *Tabuľka 8*.

Tabuľka 8: Zmena v kvalite života zachytená dotazníkmi QOLCE a QOLIE-31-P GWPCARE6

Dotazník	Zmena oproti východiskovej hodnote, CBD25 mg/kg/deň vs. placebo
QOLCE	Priemerný rozdiel v liečbe 1,5 (95% CI; [-3,3] - [6,3]; $p=0,5316$)
QOLIE-31-P	Priemerný rozdiel v liečbe -4,2 (95% CI; [-25,1] - [16,8]; $p=0,6868$)

Zdroj:[35]

Relevantný výstup pre hodnoty HRQL poskytli dáta získané dotazníkmi **CGIC/SGIC**, kde ošetrovatelia a pacienti hodnotia celkový stav. Touto cestou GWPCARE6 štúdia zaznamenala zlepšenie celkového stavu pacientov o 69% (skupina CBD 25 mg/kg/deň) vs. 39% (skupina placebo).

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Počet účastníkov s akoukoľvek závažnou nežiaducou udalosťou súvisiacou s liečbou

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 CBD v porovnaní s placebom bola hodnotená na základe klinickej štúdie GWPCARE6 a jej otvorenej pokračovacej fázy (OLE), ktorá trvala 208 týždňov (4 roky). Ich bližší opis sa nachádza v podkapitole 4.2.

Tabuľka 9: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Akronym	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie	Poznámka
NCT02544763	GWPCARE6 (RCT)	CBD (25 mg/kg/deň 50 mg/kg/deň)	placebo	Celkovo - 224 CBD25 rameno - 75 CBD 50 rameno - 73 Placebo - 76	Január 2019	-
NCT02544750	GWPCARE6 (OLE)	CBD	-	199	Jún 2021	Populácia z RCT fázy

Zdroj: [32],[31]

4.3.3. Výsledky CBD v porovnaní s placebom

Bezpečnosť (C0008) [32],[37]

Podľa štúdie GWPCARE6 93% pacientov v ramene CBD25 a 95% pacientov v placebo ramene nahlásilo nežiaducu udalosť. Väčšina z nich však bola mierna a tolerovateľná (88%). Najčastejšími nežiaducimi udalosťami boli:

- hnačka (placebo rameno 25%; CBD25 rameno 31%)
- znížená chuť do jedla (placebo rameno 12%; CBD25 rameno 20%)
- somnolencia (placebo rameno 9%; CBD25 rameno 13%)

RCT fázu štúdie ukončilo z dôvodu nežiaducich udalostí celkovo 20 pacientov:

- 8 pacientov v CBD25 ramene (11%)
- 10 pacientov v CBD50 ramene (14%)
- 2 pacienti v placebo ramene (3%)

OLE pokračovacia fázu štúdie ukončilo z dôvodu nežiaducich udalostí celkovo 18 pacientov z celkového počtu 199 pacientov.

Väčšina z nich sa objavila počas iniciácie liečby (2 - 4 týždňe), bola prechodná a vyriešila sa do konca štúdie. Bližšie porovnanie výskytu nežiaducich udalostí nahlásených v štúdiu GWPCARE6 u viac ako 10% účastníkov uvádza Obrázok 1 a Obrázok 2.

Obrázok 1: Nežiaduce udalosti nahlásené v štúdiu GWPCARE6 $\geq 10\%$ účastníkov

Event	Cannabidiol 25 mg/kg/day (n=75) N (%)	Placebo (n=76) N (%)
Diarrhoea	23 (30.7)	19 (25.0)
Mild	20 (26.7)	16 (21.1)
Moderate	3 (4.0)	3 (3.9)
Severe	0	0
Decreased appetite	15 (20.0)	9 (11.8)
Mild	9 (12.0)	9 (11.8)
Moderate	6 (8.0)	0
Severe	0	0
Somnolence	10 (13.3)	7 (9.2)
Mild	10 (13.3)	6 (7.9)
Moderate	0	1 (1.3)
Severe	0	0
Vomiting	13 (17.3)	7 (9.2)
Mild	8 (10.7)	7 (9.2)
Moderate	4 (5.3)	0
Severe	1 (1.3)	0
Pyrexia	14 (18.7)	6 (7.9)
Mild	13 (17.3)	4 (5.3)

Zdroj:[2]

Obrázok 2: Nežiaduce udalosti nahlásené v štúdiu GWPCARE6 $\geq 10\%$ účastníkov – pokračovanie

Event	Cannabidiol 25 mg/kg/day (n=75) N (%)	Placebo (n=76) N (%)
Moderate	1 (1.3)	2 (2.6)
Severe	0	0
Alanine aminotransferase increased	9 (12.0)	0
Mild	7 (9.3)	0
Moderate	2 (2.7)	0
Severe	0	0
Upper respiratory tract infection	7 (9.3)	10 (13.2)
Mild	6 (8.0)	8 (10.5)
Moderate	1 (1.3)	2 (2.6)
Severe	0	0
Aspartate aminotransferase increased	8 (10.7)	0
Mild	7 (9.3)	0
Moderate	1 (1.3)	0
Severe	0	0
Gamma-glutamyl transferase increased	12 (16.0)	0
Mild	11 (14.7)	0
Moderate	1 (1.3)	0
Severe	0	0

Zdroj:[2]

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

Podávanie CBD nie je spojené s vážnymi rizikami pre pacienta. SPC udáva, že zvýšená pozornosť by sa mala venovať hladine pečeňových transamináz (alanínaminotransferáza - ALT a aspartátaminotransferáza - AST) a bilirubínu. Ich zvýšené hladiny boli monitorované obzvlášť počas prvých dvoch mesiacoch od začatia liečby, hlavne u pacientov užívajúcich CBD súčasne s valproátom alebo klobazamom. K upraveniu výsledkov došlo pri úprave dávky/ukončení liečby CBD a/alebo súčasne podávaného valproátu resp. klobazamu. Lieková forma (perorálny roztok) je vhodná na presnú titráciu dávky. Možné je aj podávanie prostredníctvom nazogastrickej a gastrostomickej sondy. [36]

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Prínos CBD v ukazovateli mortalita nebol v štúdiu GWPCARE6 sledovaný vzhľadom na krátke trvanie štúdie, predpokladalo sa, že CBD nemá vplyv na mortalitu súvisiacu s TSC. Tento konzervatívny predpoklad sme s miernou neistotou akceptovali. Existuje totiž predpoklad, že znížením frekvencie záchvatov nastane aj zníženie mortality súvisiacej s epilepsiou.

Výsledky štúdie GWPCARE6 v ukazovateľoch morbidita naznačujú, že CBD je efektívnejší ako placebo v znižovaní frekvencie záchvatov a v zlepšovaní celkového dojmu zo zmeny stavu z pohľadu pacienta a ošetrovateľa. Účastníci štúdie užívajúci CBD v dávke 25 mg/kg/deň zaznamenali štatisticky významné zníženie

frekvencie záchvatov asociovaných s TSC v porovnaní placebom (30% redukcia, 95% CI; 14%-43%, $p < 0,001$). V prípade celkovej redukcie záchvatov boli výsledky obdobné 29,1% (95% CI; 12,7%-44,4%; $p = 0,001$). Sekundárne ukazovatele o podiele tzv. respondérov podporujú výsledky primárneho ukazovateľa o redukcii záchvatov asociovaných s TSC. Je však potrebné uviesť, že ukazovateľ o redukcii záchvatov o viac ako 50% bol tesne za hranicou štatistickej signifikantnosti. Účastníci v ramene CBD 25 mg/kg/deň mali navyše o 2,8 dní ($p=0,0047$) bez záchvatov za mesiac v porovnaní s placebom. Tento ukazovateľ bol zahrnutý medzi sekundárne ukazovatele. Považujeme však za dôležité zmieniť tento ukazovateľ, nakoľko DR používa stav bez záchvatov ako jeden zo stavov vo farmako-ekonomickom modeli.

Po RCT štúdií nasledovala **otvorená predĺžená fáza štúdie (OLE)**, ktorá reportuje výsledky o dlhodobom účinku. Pre účastníkov liečených aj po 3 rokoch boli zistené nasledujúce údaje o redukcii záchvatov:

- Viac ako 50% redukcia pozorovaná u 78% pacientov.
- Viac ako 75% redukcia pozorovaná u 69% pacientov.
- 100% redukcia pozorovaná 31% pacientov.

Je potrebné zdôrazniť, že v OLE fáze štúdií zostávali len pacienti, ktorí vnímali pozitívny efekt z liečby CBD. Je prirodzené predpokladať, že tí pacienti, ktorí z liečby nemali prospech, ju ukončili. To môže umelo navyšovať podiel redukcie záchvatov. Zároveň, primárnym cieľom OLE fázy nebola účinnosť, ale bezpečnosť a tolerancia dlhodobej liečby CBD a nemala už kontrolné rameno [37].

Štúdia GWPCARE6 nenašla významné rozdiely v kvalite života súvisiacej so zdravím (HRQL) prostredníctvom prvotne zvolených dotazníkov QOLCE a QOLIE-31-P medzi CBD 25 mg/kg/deň a placebo ramenom. Pôvodne použité dotazníky QOLCE a QOLLIE-31-P o kvalite života nepreukázali štatisticky významné zlepšenie kvality života pri užívaní CBD. Až dodatočne zvolené dotazníky S/CGIC preukázali zlepšenie celkového stavu pacientov (o 69% CBD 25 mg/kg/deň skupina vs. 39% placebo skupina).

Dáta získané v štúdií dotazníkmi o kvalite života neboli vhodné na modelovanie utilít potrebných na hodnotenie HRQL. V rámci systematického prehľadu literatúry DR predkladá vo FER dve štúdie zaoberajúce sa hodnotami utilít pacientov s TSC a ich ošetrovateľov. Účastníci vyplňali dotazník EQ-5D-3L (Tritton et al., 2019) alebo dotazník HUI-3 (Vergeer et al., 2019). Ani pomocou týchto nástrojov na hodnotenie HRQL DR nedokázal dostatočne zachytiť vplyv redukcie záchvatov na kvalitu života pacienta s TSC. Na určenie utilít použiteľných vo farmako-ekonomickom modeli sa uskutočnila vinetová štúdia typu time-trade-off na vzorke všeobecnej populácie Spojeného kráľovstva. Vineta je stručný opis situácie, v našom prípade zdravotného stavu, ktorého úlohou je simulovať zdravotný stav pacienta trpiaceho TSC. Vinety opisovali prejavy ochorenia, jeho vplyv na každodenné fungovanie a psychickú pohodu. Bolo vytvorených 8 vinet podľa druhu záchvatov a ich počtu za deň. Tie boli následne prezentované laickej populácii, ktorá každú vinetu ocenila metódou TTO (z angl. Time trade-off). Metóda TTO je metóda na meranie kvality života, kedy jednotlivec určuje koľko rokov života v určitom zdravotnom stave so zníženou kvalitou, by bol ochotný vymeniť za získanie plného zdravia. Každá vineta tak bola ohodnotená určitou utilitou.

Analýza bezpečnosti napovedá, že CBD spôsobuje síce časté, ale vo väčšine nie závažné nežiadúce účinky. Ak aj nastanú, sú prechodné a ľahko zvládnuteľné. Väčšina z nežiadúcich udalostí sa objavila hneď na začiatku liečby medzi 2. a 4. týždňom. Najčastejšie sa vyskytovala hnačka, znížená chuť do jedla a somnolencia [2].

V klinickej praxi je potrebné myslieť na možný vznik interakcií, ktoré môžu viesť k toxicite a nežiadúcim účinkom. CBD, v závislosti od dávky, zvyšuje hladiny pečňových enzýmov. Ich monitorovanie na začiatku liečby je vysoko odporúčané, obzvlášť pri kombinácii CBD s valproátom alebo klobazamom. Od dávky CBD bol závislý aj výskyt somnolencie a sedácie, nezanedbateľná bola aj interakcia s klobazámom. Somnolenciu hlásilo 43% pacientov liečených súčasne CBD a klobazamom v porovnaní so 14% pacientov liečených bez klobazamu [36].

NICE ďalej poukazuje na určité limitácie v metodológii klinickej štúdie GWPCARE6 (všetky limitácie sú uvedené v časti 4.4.2. Konkrétne na riziko prítomnosti selekčného skreslenia a skreslenia vo vykazovaní výsledkov:

- Vigabatrín bol omnoho častejšie podávaný v CBD ramene. Je málo pravdepodobné, že takéto prerozdelenie by mohlo vzniknúť náhodnou cestou a nevrhá dobré svetlo na proces randomizácie.

- Post-hoc rozhodnutie neprezentovať podrobnosti výsledkov dotazníkov QOLCE a QOLIE-31-P. Štúdiu GWPCARE6 sa nepodarilo prostredníctvom týchto dotazníkov dokázať štatisticky významnú asociáciu medzi zníženou frekvenciou záchvatov a zvýšením kvality života. Klinickí experti pre NICE poznamenali, že 16-týždňový čas sledovania nie je dostatočne dlhý, aby sa redukcia záchvatov odrzkadlila na zvýšenej kvalite života.

4.4.2. Validita klinických dát

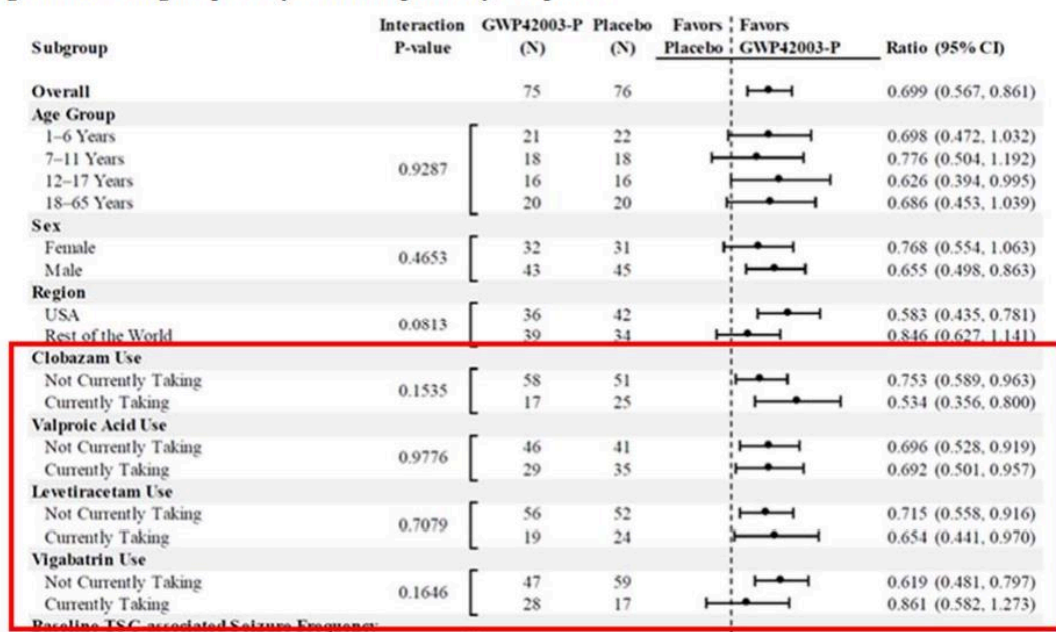
Interná validita [37], [2]

NICE vykonalo hodnotenie kvality štúdie GWPCARE6 prostredníctvom nástroja Cochrane Risk of Bias (ROB-2), podľa ktorého je riziko celkového skreslenia štúdie nejasné. To je v rozpore s tým, ako to uviedol DR, ktorý hodnotil celkové riziko skreslenia ako nízke. NICE ako najrizikovejší označuje proces randomizácie a odchýlku medzi štandardnými liečbami:

- NICE vyjadruje znepokojenie nad nejasnosťami ohľadne štandardnej liečby, ktorá bola použitá ako komparátor. Tá nebola v protokole štúdie jasne definovaná vzhľadom na jej predpokladanú vysokú variabilitu, kedy pacienti s rezistentnou formou epilepsie užívajú viacero antiepileptík v rôznych kombináciách. Medzi ramenami tak existujú rozdiely v štandardnej liečbe, ktoré môžu mať vplyv na celkové výsledky.
- Pri porovnávaní východiskových charakteristík placebo skupiny a CBD skupiny NICE poukazuje na diskrepanciu v randomizácii účastníkov užívajúcich vigabatrin a klobazam. Skupina CBD obsahuje 1,7-krát viac účastníkov užívajúcich vigabatrin v porovnaní s placebo skupinou. Len ťažko sa dá očakávať, že tento stav bol spôsobený náhodou. Toto môže vyvolať obavy z chybného randomizácie, čo nepriaznivo ovplyvňuje internú validitu. Podľa NICE mohla táto diskrepancia ovplyvniť výsledok, nie je jasné, v prospech ktorého ramena. Klinickí experti pre NICE predpokladajú, že vigabatrin nebude pravdepodobne pôsobiť na účinnosť CBD, keďže sa primárne používa na liečbu infantálnych spazmov a nie záchvatov. Na druhú stranu, pri kombinácii klobazam vs. CBD predpokladajú liekovú interakciu zvyšujúcu hladinu metabolitov oboch liečiv, čo môže viesť k zvýšenému farmakologickému efektu. Tento predpoklad podporuje aj formulácia EMA indikácie pre diagnózy LGS a DS, kde je užívanie CBD podmienené súčasným užívaním aj klobazamu. Analýza podskupín v štúdiu GWPCARE6 predpokladá, že hlavné antiepileptiká (klobazam, kyselina valproová, levetiracetam a vigabatrin) nemajú vplyv na účinnosť CBD. Zistené rozdiely v účinnosti medzi podskupinami užívajúcimi/neužívajúcimi klobazam/vigabatrin nedosahujú štatistickú významnosť. Podrobnú analýzu podskupín prezentuje Obrázok 3. Odborník A vo svojom vyjadrení pre NIHO predpokladá lepší účinok CBD v prípade, ak sa užíva súčasne s klobazamom.

Obrázok 3: Analýza podskupín pre primárny ukazovateľ

Figure 3.2: Subgroup analysis of the primary endpoint



Zdroj: [2]

Následná otvorená pokračovacia fáza štúdie mala za primárny cieľ dlhodobú bezpečnosť a účinnosť. Jej sekundárnym cieľom bolo aj sledovanie frekvencie záchvatov asociovaných s TSC. Môžeme predpokladať, že do pokračovacej fázy vstúpili prevažne účastníci vykazujúci priaznivú odpoveď na liečbu CBD. Tým mohli byť jej výsledky nadhodnotené. Z 201 pacientov, ktorí ukončili RCT časť štúdie 199 prešlo do pokračovacej a 79% v nej zotrvalo po dobu jedného roka, ale len 17,1% (34 pacientov) v nej zotrvalo do konca. Najčastejším dôvodom predčasného ukončenia štúdie boli „iné dôvody“ – 108 účastníkov. Pojem „iné dôvody“ účastníci/ošetrovatelia najčastejšie zdôvodňovali prechodom na iný produkt (92), alebo nedostatočným účinkom (11). 18 účastníkov predčasne ukončilo štúdiu z dôvodu nežiaducich udalostí. DR sa pri predpoklade o dlhodobom účinku opiera nielen o dáta z OLE fázy štúdie GWPCARE6, ale aj o externé dáta z EAP programu (z angl. Expanded Access Programme), kde 4-ročné dáta u 34 pacientov s epilepsiou spojenou s TSC preukázali pretrvávajúcu odpoveď na liečbu [2, str. 259]. Klinickí experti pre NICE potvrdili, že na základe ich skúseností z klinickej praxe, nepredpokladajú, že účinok CBD časom vyprchá [27, str.8].

Štúdia GWPCARE6 dostatočne nepreukázala súvislosť medzi redukciami záchvatov súvisiacich s TSC a zlepšením kvality života dotazníkmi QOLCE a QOLIE-31-P. DR uvádza, že tieto dotazníky sú všeobecnými nástrojmi na stanovenie kvality života s epilepsiou, nie sú validované pre špecifický druh epilepsie ako je epilepsia súvisiaca s TSC. Pre pacientov trpiacich TSC môžu byť niektoré otázky týkajúce sa spoločenskej interakcie v škole/práci irelevantné vzhľadom na ich mentálne postihnutie. Tieto dotazníky neberú do úvahy kognitívne a behaviorálne ťažkosti pacientov trpiacich na TSC. DR predpokladá, že táto skutočnosť viedla k tomu, že mnohé dáta v dotazníkoch tohto druhu neboli adekvátne vyplnené, nebolo teda možné vyvodit' závery. Tieto výsledky neboli prvotne kompletne uvedené v klinickom podaní pre NICE. NICE má za to, že takéto post-hoc rozhodnutie nezaradiť podrobnosti dotazníkov QOLCE a QOLIE-31-P do štúdie môže prinajmenšom pôsobiť neobjektívne a evokovať tendenčné vypustenie dát. Obzvlášť v situácii, kedy boli tieto dotazníky súčasťou protokolu štúdie ako jeden zo sekundárných cieľov. Máme za to, že DR mal priestor na oboznámenie sa so štruktúrou týchto dotazníkov a na zváženie ich vhodnosti pre pacientov trpiacich TSC. Záver NICE komisie je, že neexistujú dôvody neuviesť tieto výsledky do štúdie a názor na vhodnosť/nevhodnosť týchto dotazníkov má byť vyhodnotený následne. DR si zvolil spôsob hodnotenia kvality života sám s plným vedomím o charaktere ochorenia a jeho vplyvu na kognitívne a sociálne fungovanie pacientov. Na základe predchádzajúcich hodnotení CBD v indikáciách LGS a DS pre NICE sa DR rozhodol použiť metódu time trade-off (TTO) na stanovenie hodnôt utilít použitých vo farmako-ekonomickom modeli.

Externá validita [2]

NICE dospel k záveru, že východiskové charakteristiky účastníkov štúdie možno zovšeobecniť na všeobecnú populáciu Spojeného kráľovstva a teda, že účastníci dostatočne reprezentujú klinickú prax v Spojenom kráľovstve. Možným problematickým faktorom môže byť skutočnosť, že medzi inkluzívne kritéria štúdie patrí diagnostika TSC na základe medzinárodných kritérií, to ale nevylučuje skutočnosť, že štúdia môže zahŕňať špecifickú podskupinu pacientov, ktorí síce spĺňajú všeobecné kritéria diagnostiky, ale zároveň majú aj iné charakteristiky, ktoré ich odlišujú od všeobecnej populácie. Vo vzťahu k externej validite NICE požiadal DR o doplnenie analýz podskupín podľa:

- predchádzajúcej a súčasnej antiepileptickej liečby
- prítomnosti/neprítomnosti refraktérnej formy epilepsie

DR predložil analýzu podskupín, ktorá demonštrovala, že súčasné podávanie najčastejších antiepileptík (klobazam, valproát, levetiracetam, vigabatrin) nemá vplyv na primárny cieľ štúdie GWPCARE6 (Obrázok 3). Na druhej strane klinickí experti pre NICE poukazujú na zvýšenú účinnosť CBD pri súčasnom užívaní s klobazamom. Výsledky štúdie GWPCARE6 môžu byť ťažko prenositeľné do slovenskej klinickej praxe vzhľadom na nízku dostupnosť lieku s obsahom účinnej látky klobazam. Nízka dostupnosť lieku môže implikovať nižší podiel pacientov užívajúcich tento liek v porovnaní s klinickou štúdiou. Výsledky štúdie teda nemusia byť zovšeobecniteľné na klinickú prax na Slovensku. Externú validitu môže znižovať aj fakt, že zloženie štandardnej liečby nie je v štúdií presne definované. Je možné, že štandardná liečba použitá v štúdiu sa môže líšiť od štandardnej liečby používanej v klinickej praxi na Slovensku. Nevieme posúdiť, či bežná starostlivosť v štúdiu je podobná tej na Slovensku.

DR nedodal analýzu podskupín podľa prítomnosti/neprítomnosti refraktérnej formy epilepsie. Odvoláva sa na inkluzívne kritérium (aspoň 8 záchvatov počas 28 dní východiskového obdobia, pričom aspoň jeden záchvat sa vyskytol počas aspoň troch zo štyroch týždňov), podľa ktorého mali všetci účastníci rezistentnú formu epilepsie. Toto nie je v úplnom súlade s tým, ako popisuje rezistentnú formu epilepsie ILAE. Tá ju definuje ako zlyhanie adekvátnych skúšok dvoch tolerovaných, vhodne zvolených a používaných antiepileptík (buď ako monoterapia, alebo v kombinácii), ktoré nevedú k trvalému oslobodeniu od záchvatov.

SPC lieku Epidyolex uvádza terapeutické použitie lieku u pacientov vo veku od 2 rokov. Pričom do štúdie GWPCARE6 boli podľa inkluzívneho kritéria zaradení účastníci vo veku rozpätí 1-65 rokov. Populácie štúdie tak zahŕňala 9 detí vo veku menej ako 2 roky (3 v CBD25 ramene, 6 v placebo ramene). Dáta populácie mladšej ako 2 roky boli použité na výpočet účinnosti CBD, miery odpovede na liečbu CBD, pravdepodobnosti ukončenia a aj východiskových charakteristík populácie v štúdiu. Nie je jasné, do akej miery mohla táto skutočnosť ovplyvniť výsledky štúdie.

Klinická štúdia GWPCARE6 zahŕňala aj pacientov, ktorí užívali menej ako 2 druhy antiepileptík, čím vzniká diskrepancia medzi požadovaným indikačným obmedzením a populáciou v klinickej štúdiu [35, str. 17].

Exklúzne kritérium štúdie GWPCARE6 vyradilo zo štúdie účastníkov užívajúcich mTOR inhibítora – everolimus. Vzhľadom na špecifický mechanizmus účinku a indikačné obmedzenie tohto lieku nie je možné vylúčiť aj súčasné užívanie liečiva everolimus a CBD v klinickej praxi. Je otázne, či by táto lieková kombinácia viedla v klinickej štúdiu k interakcii s možným potencovaním nežiaducich účinkov, čo by viedlo k zvýšeniu nákladov na ich odstránenie a znížilo kvalitu života pacientov.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti dostupný. V procese hľadania účastníkov do klinickej štúdie je štúdia, ktorej primárnym cieľom bude hodnotiť počet účastníkov s nežiadúcimi udalosťami spôsobenými liečbou CBD u pacientov s TSC, Lennox-Gastautovým syndrómom (LGS) a Dravetovou syndrómom (DS). Odhadovaný dátum ukončenia štúdie je december 2024. Druhou štúdiou, ktorá je tiež v stave nábora účastníkov, je štúdia hodnotiaca potenciál chronického poškodenia pečene CBD. Jej odhadovaný dátum ukončenia štúdie je marec 2028.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Pôvodné PICO obsahovalo dotazníky EQ-5D-3L a HUI-3 (z angl. Health Utilities Index) na hodnotenie kvality života. Tieto dotazníky však neboli priamo použité v štúdiu GWPCARE6. DR ich uvádza vo FER len na ilustráciu hodnôt utilít pre jednotlivé zdravotné stavy a porovnáva ich s hodnotami zistenými pomocou vinetovej štúdie typu TTO. Na druhej strane, zahrnutý bol dotazník QOLCE/QOLIE-31-P (Zmena v kvalite života u dieťaťa s epilepsiou/Kvalita života s epilepsiou z angl. Changes in the Quality of Life in Childhood Epilepsy/ Quality of Life in Epilepsy). Výsledky získané týmito dotazníkmi nepreukázali signifikantný rozdiel medzi CBD a placebo ramenom pri užívaní CBD. DR výsledky týchto dotazníkov vo FER neuvádza. Spomína len ich nedostatočnú spoľahlivosť pri prepočte na hodnoty utilít, čím zdôvodňuje ich nepoužitie v analýze nákladovej efektívnosti.

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

Epidyolex (kanabidiol) pri požadovanej výške úhrady 1 139,77€ za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol kanabidiol (CBD)+ štandardná starostlivosť ICUR voči štandardnej starostlivosti vo výške 54 678 €/QALY, 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 s cieľom dosiahnuť vyššiu klinickú hodnovernosť.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje CBD ICUR voči štandardnej liečbe 170,6-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 181-tisíc €/QALY. CBD preukázal klinický prínos v porovnaní so štandardnou liečbou na úrovni ■■■ QALY. Kategorizovanie lieku Epidyolex by predstavovalo pokrok pre pacientov s diagnózou TSC. Epidyolex pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Zároveň, pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú splnené. Odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ €. Neistota vyplýva najmä z nedostatočne podložených údajov o nákladoch na pridruženú zdravotnú starostlivosť, pričom tieto náklady majú výrazný vplyv na výsledky ekonomickej analýzy. Neistota je spojená aj s priemernou dennou dávkou CBD, časovým rámcom 6,61 dňa na modelovanie stavu „bez záchvatov počas 7 dní“, štatistickou nesignifikantnosťou efektu liečby v modeli, neistými utilitami za jednotlivé zdravotné stavy a modelovaním vplyvu CBD na TAND aspekty.

Zároveň je vysoká šanca, že pri odstránení vyššie popísaných zdrojov neistoty ohľadom účinnosti by došlo k poklesu prahovej hodnoty pre určenie nákladovej efektívnosti a vzhľadom na výsledný ICUR by liečivo nesplnilo podmienku nákladovej efektívnosti.

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

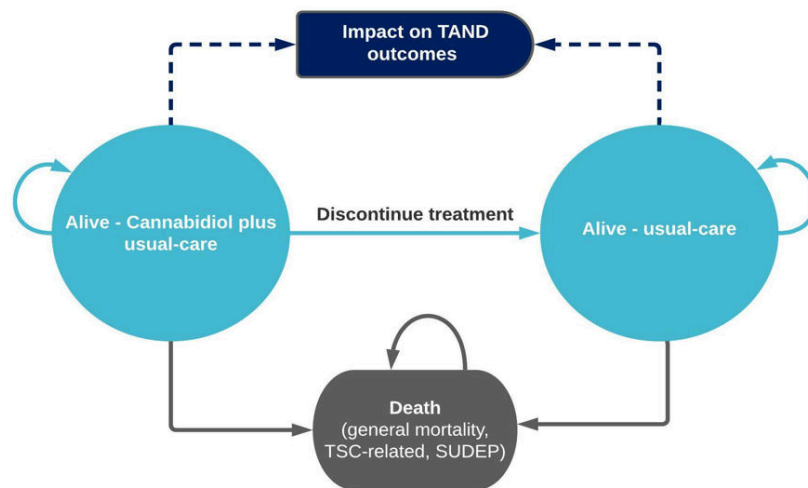
5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil kohortový model, ktorý rozdeľuje pacientov do troch zdravotných stavov:

- Pacient na štandardnej liečbe – **UC rameno** (z angl. usual care)
- Pacient na štandardnej liečbe užívajúci CBD ako adjuvantnú liečbu - **CBD rameno**
- Pacient v stave smrť

Grafické znázornenie modelu opisuje Obrázok 4. Účinnosť CBD je modelovaná cez zlepšenie v počte bezzáchvatových dní a redukcii frekvencie záchvatov.

Obrázok 4: Štruktúra modelu - grafické znázornenie



Zdroj:[16]

Komparátorom je v modeli štandardná liečba pozostávajúca z antiepileptík a liečiva everolimus. Ketogénna diéta VNS a chirurgickú liečbu nie sú zahrnuté.

V rámci každého žijúceho stavu sú pacienti distribuovaní do podkategórií na základe frekvencie záchvatov. Pacienti sa pohybujú medzi podkategóriami na základe prechodových pravdepodobností odvodených z klinickej štúdie GWPCARE6 pomocou regresných funkcií (viac v časti 5.2.4). Na modelovanie spotreby finančných prostriedkov z dôvodu čerpania zdravotnej starostlivosti boli pacienti prerozdelení do kategórií podľa počtu záchvatov za týždeň. Pri modelovaní kvality života súvisiacej so zdravím (HRQL) boli definované podkategórie podľa počtu záchvatov za deň. Model využíva dĺžku cyklu 1 týždeň a 90-ročný časový horizont. Jednotlivé podkategórie pre modelovanie nákladov a kvality života sumarizuje *Tabuľka 10*.

Pacienti užívajúci CBD sa po jeho vysadení presúvajú zo stavu „CBD + štandardná liečba“ do stavu „štandardná liečba“ podľa pravdepodobností pre ukončenie liečby CBD, ktoré boli odvodené z klinických dát štúdie GWPCARE6. Z oboch žijúcich stavov môže nastať presun do stavu „smrť“ na základe mortality pre všeobecnú populáciu (Štatistický úrad SR), k tomu navyše zvýšenej (v angl. excess) mortality súvisiacej so samotným ochorením TSC, a tiež mortality súvisiacej s náhlym a neočakávaným úmrtím spojeným s epilepsiou (SUDEP), t.j. v každom cykle je pravdepodobnosť úmrtia súčtom týchto čiastkových pravdepodobností.

Fungovanie modelu a distribúciu pacientov do jednotlivých stavov podľa frekvencie záchvatov na modelovanie nákladov a kvality života znázorňuje Obrázok 5. Dva nezávislé regresné modely sú postupne aplikované na individuálne patientske dáta štúdie GWPCARE6 s cieľom získať koeficienty, ktoré sú následne použité na predpovedanie distribúcie pacientov medzi jednotlivé podkategórie podľa frekvencie záchvatov. Podrobnejší popis v časti 5.2.4.

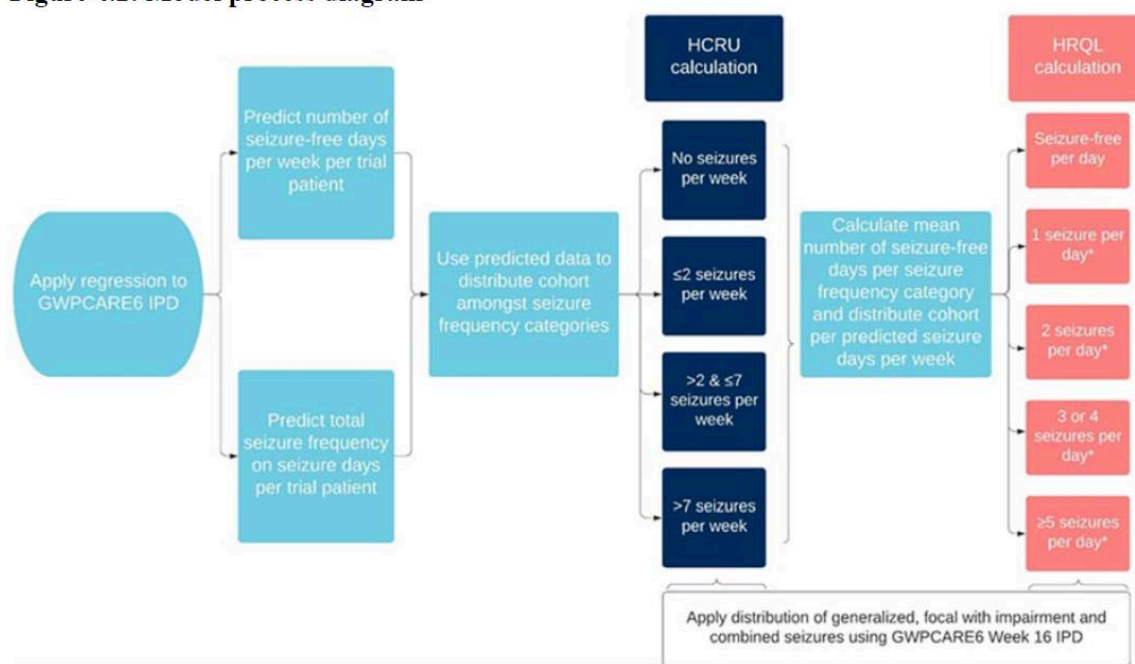
Tabuľka 10: Podkategórie použité na modelovanie nákladov a kvality (HRQL)

Podkategórie pre modelovanie nákladov	Podkategórie modelovanie kvality života
bez záchvatov počas 7 dní	bez záchvatov počas 1 dňa
≤ 2 záchvaty za týždeň	1 záchvat za deň
>2 a ≤7 záchvatov za týždeň	2 záchvaty za deň
>7 záchvatov za týždeň	3 alebo 4 záchvaty za deň
-	≥5 záchvatov za deň

Zdroj: [16]

Obrázok 5: Procesný diagram modelu.

Figure 4.2: Model process diagram



Source: Based on Figure 13 of the CS¹

CS = company submission; IPD = individual patient-level data

Zdroj: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ modelu **akceptujeme**. Zdrojom neistoty je skutočnosť, že pacienti s rezistentnou formou epilepsie užívajú viacero antiepileptík v rôznych kombináciách. Zloženie štandardnej liečby je tak vysoko variabilné. Medzi ramenami tak existujú rozdiely v zložení štandardnej liečby, ktoré môžu mať vplyv na celkové výsledky. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti uvádzame v bodoch nižšie:

- Ketogénna diéta, VNS a chirurgická liečba nie sú zahrnuté medzi komparátory v predloženom modeli. V klinickej praxi sú súčasťou štandardnej liečby o pacienta s TSC. Ani jedna z týchto 3 intervencií nebola súčasťou exkluzných kritérií štúdie GWPCARE6. Niektorí pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdie GWPCARE6, boli nastavení aj na nefarmakologickú liečbu (VNS, ketogénna diéta). Účastník však bol povinný deklarovať nemennosť liečby minimálne 1 mesiac pred vstupom do štúdie a počas nej. Epileptochirurgický zákrok musel byť vykonaný minimálne 6 mesiacov pred vstupom do štúdie. DR predpokladá rovnomernú distribúciu týchto účastníkov medzi obe ramená, čím sa prípadný efekt týchto intervencií rovnomerne aplikuje na obe z nich. Na druhej strane, NICE poukazuje na diskrepanciu v randomizácii účastníkov užívajúcich vigabatrín a klobazam [35, str. 17]. Problematike rozdielnych východiskových charakteristík v jednotlivých ramenách a diskrepancii v randomizácii pacientov sa podrobne venuje časť 4.4.2. Napriek tejto neistote, predložené nastavenie **akceptujeme**.
- Na základe exkluzných kritérií neboli do štúdie GWPCARE6 zaradení pacienti užívajúci mTOR inhibítora – everolimus. Model pôvodne predložený do NICE považoval everolimus až za následnú liečbu. V modeli, ktorý nám bol predložený je everolimus zaradený ako súčasť štandardnej liečby, s čím sa stotožňujeme. Pre časť pacientov so špecifickým stavom TSC môže byť everolimus súčasťou štandardnej liečby a nie až

následnej. Za predpokladu rovnakého zastúpenia pacientov užívajúcich everolimus v oboch ramenách, by táto skutočnosť nemala mať vplyv na výslednú hodnotu ICUR. Nastavenie **akceptujeme**.

- Dĺžku časového horizontu 90 rokov po vzore NICE akceptujeme. Vzhľadom na nízky priemerný počiatkový vek populácie (13,95 roka), existuje pravdepodobnosť, že niektorí pacienti budú po uplynutí 90 rokov stále nažive. NIHO štandardne akceptuje projekciu modelu maximálne do veku 100 rokov. V modeli sme aplikovali limitáciu veku do 100 rokov, v tomto prípade má zmena zanedbateľný dopad na výsledok.. [27, str. 10]

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Základné charakteristiky populácie v modeli sú prebraté zo štúdie GWPCARE6. Účinnosť, miera odpovede na liečbu a pravdepodobnosti ukončenia liečby boli modelované podľa populácie GWPCARE6, ktorá v sebe zahŕňala 9 detí mladších ako 2 roky. Model pracuje s časovým horizontom 90 rokov, čo korešponduje s charakterom TSC ako nevyliečiteľného ochorenia. Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 13,95 roka. Celkový podiel žien populácie je 41,7%. Podiel žien vo východiskovej populácii vstupujúcej do modelovania je v jednotlivých skupinách podľa veku premenlivý. Percentuálny podiel žien v jednotlivých vekových skupinách uvádza *Tabuľka 11*. Diskontná sadzba je 5% pre prínosy aj náklady.

Tabuľka 11: Podiel žien vo východiskovej populácii v jednotlivých vekových skupinách.

Veková skupina	2-6 rokov	7 – 11 rokov	12 – 17 rokov	≥ 18 rokov
% podiel žien	38,20	41,70	53,10	35,00

Zdroj:[16]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

- **Akceptujeme** zloženie a charakteristiku populácie, ktorá bola použitá v modeli. Zdrojom neistoty je nesúlad medzi IO, ktoré umožňuje užívanie CBD až od 2 rokov a vekovým zložením populácie zo štúdie GWPCARE6, ktorá zahŕňala 9 detí pod týmto vekovým limitom. Neistota je spojená aj s nerovnomerným percentuálnym zastúpením žien v jednotlivých vekových skupinách (*Tabuľka 11*). Prihliadame pritom na obmedzený počet pacientov s TSC vyplývajúci z charakteru TSC ako ojedinelého ochorenia. Komisia pre NICE uznala populáciu zo štúdie GWPCARE6 a akceptovala ju ako porovnateľnú s populáciou v UK [27, str. 7].
 - Dáta pacientov vo veku 1 rok boli použité na modelovanie prínosov, avšak neboli použité na modelovanie nákladov. 6 takýchto pacientov (z celkového počtu 9) dosiahlo vekovú hranicu 2 roky pred skončením RCT fázy štúdie GWPCARE6 [2, str. 79, 80]. Súhlasíme s ERG skupinou pre NICE, ktorá poukazuje na neistotu súvisiacu s modelovaním účinnosti na dátach pacientov mladších ako 2 roky. ERG skupina požiadala DR o dodanie scenára, ktorý by vyradil z modelovania populáciu mladšiu ako 2 roky. Tento scenár DR nedodal a ERG skupina tak nedokázala uzavrieť, aký vplyv má zahrnutie dát detí mladších ako 2 roky na výslednú hodnotu ICER [2, str. 254]. Nastavenie, napriek neistote, akceptujeme v súlade s komisiou NICE [27, str. 7].
 - Percentuálny podiel žien vo vekovej skupine ≥ 18 rokov je relatívne nízky v porovnaní s ostatnými vekovými skupinami. ERG skupina pre NICE sa obáva, že toto rozloženie nereflektuje klinickú skutočnosť a môže sa negatívne odraziť na počítaní priemernej dávky CBD, kedy spotreba CBD vo vekovej skupine ≥ 18 môže byť nadhodnotená vzhľadom na vyšší podiel mužov s prirodzene vyššou váhou a BSA. Efekt na ICUR je podľa ERG skupiny nejasný [2, str. 254]. NIHO nastavenie akceptuje, ale je spojené s neistotou.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Zdrojovými údajmi pre výpočet efektívnosti CBD boli individuálne dáta pacientov získané z RCT fázy štúdie GWPCARE6, konkrétne z CBD25 ramena a placebo ramena. Účinnosť je v modeli reflektovaná prostredníctvom rozdielu v počte bezzáchvatových dní a rozdielu vo frekvencii záchvatov, ktoré nastali v dôsledku užívania CBD. Od 17. cyklu sú na modelovanie zdravotných stavov používané hodnoty získané pre 16. cyklus. Percentuálne zastúpenie pacientov v jednotlivých podkategóriách podľa frekvencie záchvatov/bezzáchvatových dní je od 16. cyklu konštantné.

Primárnym ukazovateľom RCT fázy štúdie GWPCARE6 bola zmena v počte záchvatov asociovaných s TSC oproti východiskovému obdobiu v porovnaní s placebom. TSC asociované záchvaty sú špecifikované v časti 4.2.1. Model predpokladá vplyv CBD len na fokálne záchvaty s poruchou vedomia a generalizované záchvaty. Do modelu neboli zahrnuté fokálne motorické záchvaty *bez poruchy vedomia*. Dôvodom bolo zistenie RCT fázy štúdie GWPCARE6, že CBD nemá vplyv na ich frekvenciu.

Na distribúciu pacientov od 17. týždňa až po koniec časového horizontu, podľa druhu záchvatov, sa používajú dáta zo 16. týždňa, teda tiež zo štúdie RCT fázy štúdie GWPCARE6. DR aplikuje predpoklad, že distribúcia pacientov podľa druhu záchvatov (generalizované/fokálne/ich kombinácia) zostáva stabilná.

U pacientov, vykazujúcich veľmi dobrú odpoveď na liečbu, bolo v modeli predpokladané zlepšenie prejavov súvisiacich s TAND a s tým súvisiaci vplyv na utilitu a náklady. Z tohto dôvodu model po 6. mesiacoch vyhodnocuje podiel pacientov, u ktorých nastalo zlepšenie vo frekvencii záchvatov o 50%/75%, v jednotlivých vekových skupinách. Zdrojovými údajmi pre výpočet percenta pacientov, u ktorých nastala redukcia frekvencie záchvatov o 50% (75%) – respondéri, bol 6. mesiac pokračovacej OLE fázy. V prípade pacientov v UC ramene sa použili dáta zo 16. týždňa RCT fázy štúdie GWPCARE6.

Do modelu vstupujú nežiaduce udalosti prevzaté z RCT fázy štúdie GWPCARE6. Zahrnuté do modelovania boli nežiaduce udalosti, ktoré boli klasifikované ako závažné (serious) a ťažké (severe) a zároveň súviseli s liečbou. Pravdepodobnosť vzniku nežiaducej udalosti je konštantná počas celého časového horizontu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** s neistotou použitie dát zo 16. týždňa RCT fázy GWPCARE6 štúdie na modelovanie prechodov medzi zdravotnými stavmi po zvyšok časového horizontu modelu. Predpokladáme, že efekt CBD bol v 16. týždni už naplno rozvinutý. DR sa pri predpoklade o dlhodobom účinku opiera nielen o dáta z OLE fázy štúdie GWPCARE6, ale aj o externé dáta z EAP programu (z angl. Expanded Access Programme), kde 4-ročné dáta u 34 pacientov s epilepsiou spojenou s TSC preukázali pretrvávajúcu odpoveď na liečbu [2, str. 259]. NICE akceptoval toto nastavenie pre indikáciu TSC, viac v časti 5.2.4 a 5.2.6.
- **Akceptujeme**, že DR do modelovania zahrnul len tie druhy záchvatov, na ktorých výskyt má užívanie CBD vplyv. Sú to zároveň aj záchvaty, ktoré predstavujú najväčšiu záťaž pre pacientov a ich ošetrovateľov.
- **Akceptujeme** spôsob, akým DR modeluje vplyv nežiaducich udalostí na kvalitu života a náklady. V rámci nežiaducich udalostí majú podľa ERG komisie pre NICE na náklady a utility najvýznamnejší vplyv nežiaduce udalosti ťažkého a závažného charakteru, ktoré aj boli do modelovania zahrnuté. Do modelovania vstupovali NÚ, ktoré boli závažné a zároveň klasifikované aj ako ťažké. ERG nepredpokladá významný vplyv miernych a stredne ťažkých udalostí na kvalitu života a náklady s nimi súvisiace. Nastavenie z uvedených dôvodov akceptujeme. Je možné predpokladať, že výskyt NÚ je dokonca vyšší v štúdiu v porovnaní s klinickou praxou z dôvodu dávkovania, kedy dávka v ramene 25 mg/kg/deň je vyššia ako očakávaný priemer dávky v klinickej praxi. Akceptujeme aj použitie dát o bezpečnosti z RCT fázy a nie z OLE pokračovacej fázy štúdie GWPCARE6. Považujeme to za konzervatívny scenár vzhľadom na to, že DR pre NICE deklaroval pokles incidencie NÚ v OLE fázy štúdie v porovnaní s RCT fázou štúdie GWPCARE6 [2, str. 261].

5.2.4. Prechody medzi zdravotnými stavmi (počet záchvatov)

Počet záchvatov za cyklus a za deň

Predložený model pracuje v rámci zdravotných stavov s niekoľkými zdravotnými podkategóriami podľa frekvencie záchvatov. Jednotlivé podkategórie podrobne popisuje *Tabuľka 10*. Pre modelovanie nákladov model využíva 7 dňový časový rámec, pre modelovanie kvality života denný časový rámec.

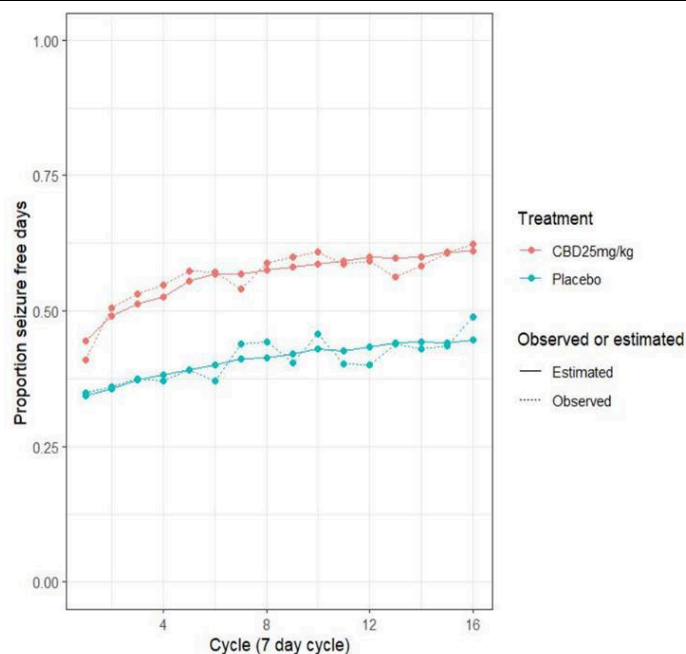
Počet bezzáchvatových dní za 7 dňový cyklus predpovedaný pomocou binomického regresného modelu, ktorý bol založený na individuálnych dátach pacientov zo 16. týždňa. Následnou negatívnou binomickou regresiou sa predpovedala celková frekvencia záchvatov počas záchvatových dní cyklu.

Regresné koeficienty boli aplikované na frekvenciu záchvatov každého pacienta v každom 7 dňovom cykle, čím model predikuje prerozdelenie pacientov do jednotlivých podkategórií podľa frekvencie záchvatov v časovom horizonte. Výsledkom je redukcia frekvencie záchvatov a zvyšujúci sa podiel bezzáchvatových dní v jednotlivých po sebe idúcich cykloch. Účinnosť je v tak reflektovaná prostredníctvom rozdielu v počte bezzáchvatových dní a rozdielu vo frekvencii záchvatov, ktoré nastali v dôsledku užívania CBD. Proces modelovania účinnosti znázorňuje Obrázok 5.

Efekt liečby v regresných modeloch nedosahuje úroveň štatistickej signifikantnosti. DR pre NICE uviedol, že dôvodom je použitie krátkych týždňových cyklov a použitie 2 regresných modelov. V rámci analýzy senzitivity DR došiel k záveru, že použitie iba negatívneho binomického modelu na predpovedanie frekvencie záchvatov vo všetkých dňoch vykazovalo štatistickú signifikantnosť. DR zvažoval zahrnutie rôznych kovariátov do regresných modelov s potenciálnym vplyvom na efekt liečby CBD. Pri určovaní, či daný kovariát má vplyv na efekt liečby DR vychádzal z analýz podskupín. DR do regresných modelov okrem liečby (CBD/placebo), zapracoval kovariáty ako liečebný cyklus, východiskový počet záchvatov a interakcia typu liečby a dĺžky liečby v cykloch (efekty kovariátov sú uvedené vo FER).

DR pri výbere spomedzi viacerých binomických modelov vychádzal zo štatistických kritérií AIC a BIC, pričom vybral model s ich najnižšou hodnotou. Predpovede zvoleného modelu sa následne porovnávali s výsledkami z RCT fázy štúdie GWPCARE6. Porovnanie podielu bezzáchvatových dní počas 7 dní, ktoré boli vypočítané binomickým regresným modelom a údajmi nameranými v RCT fáze štúdie GWPCARE6 graficky znázorňuje Obrázok 6. Porovnávané boli obe ramená.

Obrázok 6: Porovnanie podielu dní bez záchvatu počas 7 dní podľa binomickej regresie a údajov z RCT fázy štúdie GWPCARE6

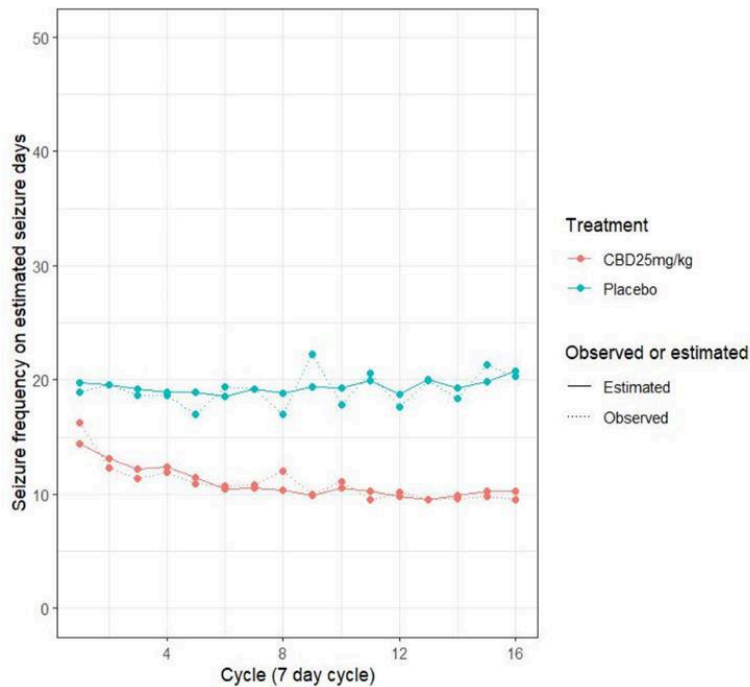


Zdroj:[16]

DR vykonal porovnanie výsledkov získaných tiež negatívnym binomickým regresným modelom s výsledkami z RCT fázy štúdie GWPCARE6. Porovnávala frekvencia záchvatov v záchvatové dni s nameranými hodnotami z RCT fázy štúdie GWPCARE6, pričom porovnávané s predpovedanými hodnotami boli obe ramená. Zistilo sa, že negatívny regresný model dobre opisuje klesajúci trend frekvencie záchvatov v RCT fáze štúdie GWPCARE6. Grafické znázornenie opisuje Obrázok 7.

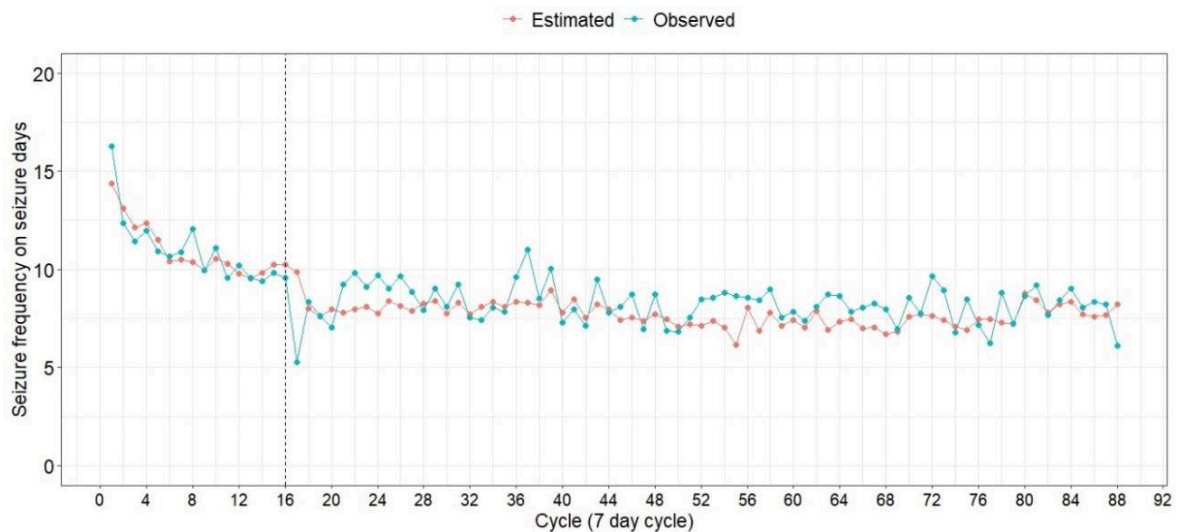
Hodnoty extrapolované negatívnym binomickým modelom o frekvencii záchvatov za deň boli porovnané s hodnotami o frekvencii záchvatov za deň nameranými v OLE fáze štúdie GWPCARE6 (Obrázok 8).

Obrázok 7: Porovnanie frekvencie záchvatov/deň získaných zo štúdie GWPCARE6 (RCT fáza) s údajmi vypočítanými podľa negatívneho binomického modelu.



Zdroj:[16]

Obrázok 8: Porovnanie predpovede negatívneho binomického regresného modelu a údajov zo štúdie GWPCARE6 o frekvencii záchvatov za deň. Naľavo od vertikálnej čiary - RCT fáza, napravo od vertikálnej čiary OLE fáza.



Zdroj:[16]

Stav „bez záchvatov počas 7 dní“

Podkategórie na modelovanie nákladov rozdeľujú pacientov do skupín podľa počtu záchvatov za týždeň na základe regresii spomínaných vyššie. Jednotlivé podkategórie uvádza *Tabuľka 10*. Na zaradenie pacientov do týchto

podkategórií model používa časový rámec 7 dní. Výnimkou je podkategória na modelovanie nákladov „bez záchvatov počas 7 dní“, kde model na zaradenie pacientov do tohto stavu nepoužíva časový rámec 7 dní, ale časové ohraničenie (cut-off) v modeli technicky nastavuje na 6,5 dňa. DR vo FER túto skutočnosť nespomína a ani ju bližšie nešpecifikuje.

Model predpokladá, že pacienti v UC ramene trpia refraktérnou formou epilepsie a teda je nemožné, že dosiahnu bezzáchvatový stav počas 7 dní. Pacienti z UC ramena nemôžu dosiahnuť bezzáchvatový stav počas celého časového horizontu modelu, nakoľko je hodnota zo 16. týždňa aplikovaná na celý časový horizont.

Prechody v dlhodobom horizonte

DR v základnom scenári predpokladá, že účinok liečby dosiahnutý v 16. týždni bude zotrvať počas celého časového horizontu modelu. Distribúcia pacientov v jednotlivých podstavoch v CBD ramene podľa frekvencie záchvatov je od 17. cyklu stabilná. Zatiaľ čo do 16. cyklu sa pacienti mohli presúvať medzi stavmi podľa frekvencie záchvatov, od 17. cyklu už tento presun nie je možný. Pacient môže opustiť svoj podstav podľa frekvencie záchvatov za týždeň, len v prípade ukončenia liečby CBD (presun do UC ramena) alebo smrti. Model predpokladá, že pacienti po úvodnej titrácii CBD dosiahli efektívnu dávku liečiva a s tým súvisiaci finálny stav, ktorý je charakterizovaný frekvenciou záchvatov za týždeň. DR podporuje svoj predpoklad o dlhodobom účinku OLE pokračovacou fázou štúdie GWPCARE6. Vo FER predkladá dáta po 72. týždeň [16]. DR pre NICE zverejnil dáta k dlhodobému účinku až po 156. týždeň (3 roky) OLE fázy [38].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie neakceptujeme. NIHO sa nestotožňuje so spôsobom akým je modelovaný stav „bez záchvatov počas 7 dní“. Za problematické považujeme aj iné aspekty modelovania účinnosti. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Predpovede modelu získané regresnou analýzou **akceptujeme** napriek skutočnosti, že takto vypočítaný efekt liečby nie je štatisticky významný. Neistotu do určitej miery znižuje skutočnosť, že predpovede o frekvencii záchvatov za deň odvodené z negatívnej binomickej regresie sú v súlade s dátami nameranými počas OLE fázy štúdie GWPCARE6. Na druhej strane, OLE fáza nezberala dáta o počte bezzáchvatových dní, validácia výsledkov binomickej regresie o počte bezzáchvatových dní teda nie je možná. Prihliadame na stanovisko NICE, ktorý uvedený spôsob modelovania záchvatov tiež akceptoval [27, str.11].
- ERG komisia pre NICE vyjadrila znepokojenie nad výberom kovariátov, ktoré DR zvolil pri konštrukcii regresných modelov a poukazuje na potenciálne selekčné skreslenie pri ich výbere. Niektoré kovariáty zahrnuté do modelovania (liečba a interakcia liečba a dĺžka liečby) nevykazujú štatisticky významný vplyv na model [2, str. 260]. Nastavenie **akceptujeme**, hoci je spojené s neistotou.
- DR vo FER nevysvetľuje dôvod cut-off nastavenia pre určenie podielu ľudí v podkategórii „bez záchvatov počas 7 dní“ na 6,5 dňa. Cut-off nastavenie na 6,5 dňa **neakceptujeme**.
 - Preferovali by sme nastavenie cut-off hodnoty na 7 dní tak, aby to odrážalo definíciu daného stavu a tak, ako to pôvodne odporúčala ERG skupina pre NICE. Cut-off nastavenie 6,5 dňa prirodzene nadhodnocuje počet pacientov v príslušnom stave (do „najľahšieho“ stavu sa dostanú aj pacienti, ktorí sú v skutočnosti v závažnejšom stave). Distribúcia pacientov v zdravotných stavoch má vplyv na následné výpočty rôznych aspektov modelu. Ovplyvňuje spotrebu zdrojov zdravotnej starostlivosti, ale aj pravdepodobnosť ukončenia liečby, ktorá sa odvíja od zdravotného stavu, v ktorom sa pacient nachádza. Model predpokladá, že stav zo 16. týždňa bude pokračovať počas celého časového horizontu. Hodnota 6,5 má teda vplyv na účinnosť a kvalitu života počítanú v modeli (viď dopad na ICUR nižšie) [2, str. 202,259,260].
 - Pri cut-off nastavení na 7 dní v modeli dosiahne bezzáchvatových stav 0% pacientov v CBD ramene. Dôvodom neschopnosti modelu zachytiť nenulové hodnoty pre bezzáchvatový stav v CBD ramene pri cut-off hodnote 7 dní je limitácia vyplývajúca z vlastností negatívnej binomickej regresie použitej na výpočet podielu bezzáchvatových pacientov počas 7 dní. Samotný model v rámci individuálnych patientskych dát pracuje s najvyššou hodnotou pre predpokladaný počet bezzáchvatových dní za týždeň 6,6196 dňa a nedokáže predikovať hodnoty za týmto limitom.
 - Stav s 0% podielom bezzáchvatových pacientov v CBD ramene nie úplne odzrkadľuje klinickú prax. Klinický odborník pre NICE potvrdil, že určitý podiel pacientov užívajúcich CBD môže dosiahnuť bezzáchvatový stav. Zároveň podotkol, že pri štandardnej starostlivosti je

pravdepodobnosť dosiahnutia bezzáchvatového stavu nižšia. Jeho tvrdenia podporujú aj výsledky štúdie GWPCARE6, v ktorej 5% pacientov v CBD ramene a 0% pacientov v UC ramene dosiahlo bezzáchvatový stav počas udržiavacieho obdobia.

- S cieľom dosiahnuť čo najvyššiu klinickú hodnovernosť modelu volíme najvyššiu možnú cut-off hodnotu, ktorú nám limitácia regresnej funkcie umožňuje, t.j. 6,61 dňa. Hodnotu 6,61 dňa na modelovanie podielu pacientov v podkategórii „bez záchvatov počas 7 dní“ zvolil aj NICE. NICE poukazuje na istú mieru neistoty, ktorá z hodnoty 6,61 vyplýva, napriek tomu ju však považuje za najvhodnejšiu. Táto zmena zvyšuje ICUR o 20 069 € / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- **Akceptujeme** nastavenie modelu znemožňujúce dosiahnuť bezzáchvatový stav v UC ramene napriek tomu, že v sebe nesie určitú mieru neistoty. Máme za to, nemožnosť dosiahnuť bezzáchvatový stav v UC ramene počas celého časového horizontu zvyhodňuje CBD rameno. Síce je vysoko nepravdepodobné, že pacient by sa stal bezzáchvatovým, ak by pokračoval bezo zmeny s užívaním aktuálnej UC liečby, ale v klinickej praxi môže nastať situácia, kedy pacientovi bude nasadená nová a vyhovujúca kombinácia antiepileptík, následkom čoho bezzáchvatový stav dosiahne. Model neumožňuje takýto stav. NICE zdôrazňuje skutočnosť, že mediánový počet antiepileptík, ktoré pacienti vyskúšali v snahe dosiahnuť kontrolu záchvatov, je 4 (minimum 0, maximum 15) [35, str. 17]. To znamená, že súbor pacientov obsahuje aj jedincov s históriou 1-2 antiepileptík, u ktorých je šanca, že budú benefitovať z alternácie liečiv a potenciálne tak môžu dosiahnuť bezzáchvatový stav počas 7 dní, hoci nebudú užívať CBD a zostanú tak v UC ramene [2, str. 260].
- **Akceptujeme** nastavenie modelu, ktoré predpokladá dlhodobý účinok CBD. Prikláňame sa tak k výslednému NICE stanovisku v indikácii TSC, ktoré predpokladá dlhodobý efekt CBD na základe skúseností klinických expertov. NICE sa pri tomto tvrdení opiera aj o výsledky OLE fázy štúdie GWPCARE6, ktorá poukazuje na ustálenú kontrolu záchvatov u pacientov dlhodobo užívajúcich CBD [27, str. 8]. Závery NICE hodnotenia v indikácii TSC však nie sú v úplnom súlade s tým, čo uvádza NICE pri hodnotení CBD v indikáciách DS a LGS, kde komisia dospela k záveru, že účinok CBD sa bude pravdepodobne časom znižovať [39, str. 23]. Tento aspekt je preto spojený s neistotou, viac v časti 5.2.5 a 5.2.6.

5.2.5. Ukončenie liečby (z angl. treatment discontinuation)

Pacienti môžu ukončiť liečbu CBD niekoľkými cestami a to uplatnením:

- **Prechodovej pravdepodobnosti pre ukončenie liečby**
 - Pravdepodobnosť ukončenia liečby CBD je rôzna pre jednotlivé podkategórie podľa frekvencie záchvatov za týždeň. Ovplyvňuje ju aj dĺžka pacienta na liečbe. Sumár pravdepodobností pre ukončenie liečby uvádza
 - *Tabuľka 12.* Pacienti v stave štandardnej liečby nemôžu liečbu ukončiť (pravdepodobnosť ukončenia je nastavená na 0% pre všetky podkategórie).
 - Pravdepodobnosť ukončenia do cyklu 16 je odvodená z údajov zistených v RCT fáze štúdie GWPCARE6, konkrétne z počtu účastníkov ukončujúcich liečbu z dôvodu nežiadúcich účinkov. Je rovnaká pre všetky podkategórie bez ohľadu na frekvenciu záchvatov.
 - Medzi 17.-88. cyklom je pravdepodobnosť ukončenia zvolená rôzne, podľa frekvencie záchvatov. Pravdepodobnosti ukončenia liečby v období od 17.- 88. cyklu reflektujú, že pacienti s lepším zdravotným stavom budú mať aj nižšiu pravdepodobnosť ukončenia liečby. DR predpokladal pravdepodobnosť ukončenia pre bezzáchvatový stav 0,04% na zachytenie skutočnosti, že hoci sú pacienti bezzáchvatoví, tak nezotrávajú na liečbe počas celého časového horizontu. Pravdepodobnosť ukončenia pre bezzáchvatový stav je od 17. cyklu rovnaká.
 - Pravdepodobnosť ukončenia pre záchvatové stavy v cykloch 17.-88. bola odvodená z podielu pacientov, ktorí ukončili liečbu CBD počas OLE fázy z obdobia do 72. týždňa. Pravdepodobnosť ukončenia od 89. týždňa bola pre všetky záchvatové stavy nastavená na rovnakú hodnotu. DR vychádzal z pravdepodobností, ktoré navrhol NICE pre pacientov liečených CBD pri diagnózach DS (TA614) a LGS (TA615). Tieto hodnoty podľa NICE boli vyššie než pôvodné údaje od DR a mali čiastočne zahrnúť aj vyprchanie prínosu [40, 41].

- **Aplikovaním pravidla pre zastavenie liečby (stopping rule)**⁷
 - Model v sebe zahŕňa aj možnosť použiť tzv. pravidlo pre zastavenie liečby vzhľadom na pokles účinnosti (u „nerespondérov“), podobne ako v prípade DS/LGS. V modeli s TSC, ktorý nám bol predložený, nie je toto pravidlo implementované.

Tabuľka 12: Pravdepodobnosti ukončenia liečby CBD

Frekvencia záchvatov za týždeň	Pravdepodobnosť ukončenia (za cyklus)		
	do 16. cyklu (RCT)	17.-88. cyklus (OLE)	Od 89. cyklu
Bezzáchvatový stav	0,67%	0,04%	0,04%
≤ 2 záchvaty	0,67%	0,10%	0,77%
> 2 - ≤ 7 záchvatov	0,67%	0,21%	0,77%
> 7 záchvatov	0,67%	0,32%	0,77%

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**. Stotožňujeme sa so spôsobom, akým DR zapracoval do modelu pravdepodobnosti ukončenia liečby odzrkadľujúce závažnosť zdravotného stavu a čas na liečbe. Vysoká pravdepodobnosť ukončenia v dlhodobom časovom horizonte potenciálne zachytáva možné ukončenie liečby z dôvodu vyprchania efektu.

Určitá miera neistoty spočíva v neimplementovaní pravidla pre zastavenie liečby, čo môže viesť k zotrvaniu na liečbe napriek nedostatočnému účinku. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** jednotlivé pravdepodobnosti ukončenia liečby CBD odvodené podľa dĺžky pacienta na liečbe. Ukončenie liečby do 16. cyklu na základe NÚ považujeme za klinicky hodnoverné. Predpokladáme, že pacienti na začiatku liečby počítajú s úvodnou titráciou a s postupne nastupujúcim účinkom CBD. Je nepravdepodobné, že by pacienti ukončili liečbu v úvode na základe nedostatočného účinku, ktorý sa ešte nemusel stihnúť naplno rozvinúť. Na druhej strane, užívanie CBD v sebe nesie riziko vzniku NÚ, ktoré sa vo väčšine prejaví v úvode liečby. Nepredpokladáme, že vznik NÚ súvisí s frekvenciou záchvatov, preto akceptujeme rovnakú hodnotu ukončenia liečby pre všetky záchvatové stavy rovnako v období do 16. týždňa. Pravdepodobnosti ukončenia liečby odvodené rovnakým spôsobom akceptovala vo svojom hodnotení aj agentúra NICE. Modelovanie ukončenia liečby v cykloch 16+ pre všetky stavy (s výnimkou bezzáchvatového) za účelom zachytenia vyprchania prínosu je výsledkom konzultácií počas procesu hodnotenia v NICE pri indikáciách LGS a DS, nie je však podložená klinickými dátami. Pokladáme preto tento aspekt za zdroj neistoty (viac v hodnotení LGS a DS [42]).
- **Akceptujeme** neimplementovanie pravidla pre zastavenie liečby do modelu. V tomto bode sa nestotožňujeme s rozhodnutím agentúry NICE, ktorá implementovala pravidlo pre zastavenie liečby do modelu a aj do indikačného obmedzenia. V modeli pacienti nedosahujúci aspoň 30% redukciu vo frekvencii záchvatov, v porovnaní s východiskovou hodnotou, ukončujú užívanie CBD a prechádzajú do stavu štandardnej liečby. To, či je pacient „respondér“ sa môže vyhodnocovať raz - po prvých 6 mesiacoch liečby, alebo každých 6 mesiacov po dobu 2 rokov. NICE v závere zahrnul toto pravidlo aj do indikačného obmedzenia lieku Epidyolex v UK (IO v UK pre liek Epidyolex: Frekvencia záchvatov je kontrolovaná každých 6 mesiacov, liečba CBD je ukončená, ak sa frekvencia záchvatov nezníži aspoň o 30% v porovnaní so 6 mesiacmi pred začatím liečby). Model predložený v SR nemá implementované hodnoty vyjadrujúce podiel „respondérov“ (podiel pacientov, u ktorých nastala aspoň 30% redukcia záchvatov) na účely pravidla pre zastavenie liečby.

Aj na základe konzultácií s odborníkmi má NIHO má za to, že benefit pacienta z liečby CBD 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 CBD 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 CBD nasadení a liečba ním ukončená. Zároveň však uvádza, že vzhľadom na komplexnosť merania účinnosti liečby by kritériá o užívaní CBD mali vychádzať z konsenzu viacerých špecialistov na Slovensku.

⁷ Pomenovania „Ukončenie liečby“ a „Zastavenie liečby“ boli určené NIHO pre pochopiteľné odlišenie nastavení.

5.2.6. Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v základnom scenári predpokladá, že účinok liečby dosiahnutý v 16. týždni bude zotrvať počas celého časového horizontu modelu. Dlhodobé zotrvanie na liečbe, v prípade vyprchania efektu/neefektívnosti, je v modeli limitované aplikovaním relatívne vysokej pravdepodobnosti ukončenia liečby od 89. cyklu. Podrobnejšie problematiku rozoberá časť 5.2.5.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie bez implementovaného efektu vyprchania prínosu **akceptujeme**. Berieme do úvahy hodnotenie ERG komisie pre NICE, v ktorom uvádza, že zapracovanie vyprchania prínosu CBD do modelu malo malý vplyv na hodnotu ICUR [2, str. 261]. Máme za to, že táto skutočnosť súvisí s vysokými pravdepodobnosťami ukončenia liečby od 89. týždňa, ktoré boli zvolené tak, aby odzrkadľovali redukciu v efekte liečby, ktorá môže časom nastať. V základnom scenári DR po 20-tich rokoch zostáva na liečbe menej ako 6% pacientov.

5.2.7. Mortalita

Pacienti oboch ramien môžu prechádzať do stavu smrť v rovnakej miere na základe všeobecnej mortality, k tomu navyše zvýšenej mortality súvisiacej s TSC a SUDEP. Zároveň sa nepredpokladá, že užívanie CBD bude znižovať mortalitu v CBD ramene. Model nemá zapracovanú limitáciu veku pacientov do 100 rokov. Vzhľadom na časový horizont modelu 90 rokov a priemerný počiatočný vek populácie 13,95 rokov sa malá časť pacientov potenciálne dožije viac ako 100 rokov.

Model disponuje dvomi druhmi všeobecnej mortality váženej podľa pohlavia – vekovo distribuovanou váženou mortalitou a váženou mortalitou podľa priemerného veku v modeli. Model v nastavení DR na výpočet celkovej mortality používa vekovo distribuovanú váženú mortalitu, kde je podiel mužov/žien a mortalita prislúchajúca k jednotlivým rokom modelu dopočítavaná cez funkciu makra. Druhá možnosť, vážená mortalita podľa priemerného veku, vychádza z mortality pre mužov a ženy podľa štatistického úradu SR a je vážená podielom mužov/žien nameraným na začiatku štúdie GWPCARE6, pričom tento podiel je každý cyklus upravovaný o mortalitu pre mužov a ženy podľa štatistického úradu SR pre daný vek a pohlavia.

V odpovedi na výzvu č. 2 DR objasnil spôsob výpočtu vekovo distribuovanej váženej mortality, ktorá je počítaná cez funkciu makra. Tento spôsob výpočtu zohľadňuje vplyv vekového rozdelenia pacientov získaného zo štúdie GWPCARE6 na výslednú hodnotu mortality, pričom zohľadňuje aj mortalitu všeobecnej populácie podľa ŠÚSR. Jeho cieľom je modelovať priemerné miery prežitia všeobecnej populácie s vekovým rozložením, aké bolo v štúdiu GWPCARE6.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. FER nešpecifikoval spôsob výpočtu vážených mortalít, čo bolo aj obsahom výzvy adresovanej na DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Spôsob, akým sú implementované údaje o klinických charakteristikách pacientov zo štúdie GWPCARE6 do vekovo distribuovanej váženej mortality nám DR zbežne objasnil v odpovedi na výzvu č. 2. NIHO vykonalo porovnanie hodnôt ICUR pri použití vekovo distribuovanej váženej mortality, ktorú predložil DR a mortality získanej štandardným postupom v iných hodnoteniach NIHO (jednoduchým vážením všeobecnej úmrtnosti podľa podielu mužov a žien v štúdiu). Rozdiel v hodnotách ICUR nebol významný. S prihliadnutím na NICE stanovisko **akceptujeme** použitie vekovo distribuovanej váženej mortality v modeli. Máme za to, že použitie vekovo distribuovanej váženej mortality je klinicky hodnovernejšie.
- **Neakceptujeme** nezpracovanie limitácie veku do 100 rokov. NIHO do modelov konzistentne zapracováva limitáciu veku do 100 rokov, aby zabránilo prežívaniu pacientov nad túto vekovú hranicu a priblížilo sa tak klinickej skutočnosti. Toto zapracovanie spôsobilo len minimálnu zmenu ICUR.
- Klinickí experti pre NICE poukazujú na nezachytený benefit CBD na mortalitu súvisiacu so SUDEP. Nezahrnutie možného benefitu do modelovania **akceptujeme**, nastavenie považujeme za konzervatívne. Stále je prítomné pozitívne riziko, komisia NICE v závere neuviedla jasnú preferenciu nastavenia [35, str. 50; 27, str. 25].

5.2.8. Údaje o kvalite života

Celkovú hodnotu kvality života model počíta z:

- Utilít, ktorých hodnota vychádza z prítomnosti pacienta v zdravotnom stave podľa frekvencie záchvatov
- Disutilít za nežiaduce udalosti
- TAND inkrementu utility

V modeli nie je zahrnuté znižovanie kvality života so zvyšujúcim sa vekom.

Kvalita života súvisiaca so zdravotným stavom

Hodnoty utilít pre jednotlivé zdravotné stavy nemajú pôvod v klinickej štúdií GWPCARE6. DR síce v štúdií GWPCARE6 zbieral dáta o kvalite živote prostredníctvom dotazníkov QOLCE a QOLIR-31-P a S/CGIC, tieto dáta však neboli v modeli použité. Podrobnejšie problematiku dotazníkov rozoberá časť 4.4.2.

Hodnoty utilít boli určené pomocou vinetovej štúdie typu TTO (podrobnejšie v časti 4.4.1). Vytvorených bolo 8 základných vinet podľa typu a frekvencie záchvatov. Každá vineta opisovala prežívanie pacienta s TSC s danou frekvenciou a druhom záchvatov a ich vplyv na každodenný život. Vinety boli opísané laickej všeobecnej populácii Spojeného kráľovstva nad 18 rokov, ktorá následne vinety oceňovala určitou hodnotou utility metódou TTO. 8 základných zdravotných stavov (vinet) s príslušnými hodnotami utilít sumarizuje *Tabuľka 13*.

Tabuľka 13: Utility pre jednotlivé zdravotné stavy (vinety) získané vinetovou štúdiou typu time-trade-off

Zdravotný stav (vineta)	Typ a frekvencia záchvatov		Váha zdravotného stavu (utilita)
	Generalizované záchvaty	Fokálne záchvaty s poruchou vedomia	
1	Žiadne záchvaty		0,725
2	-	1-2/deň	0,504
3	-	3-4/deň	0,282
4	-	5-14/deň	0,074
5	1/deň	-	0,183
6	2/deň	-	0,089
7	3-14/deň	-	-0,113
8	3-14/deň	5-14/deň	-0,234

Zdroj:[16]

V ideálnom prípade by sa pre každý zdravotný stav použitý v modeli vytvorila samostatná vineta, ktorá by bola následne samostatne hodnotená. Vinetová štúdia určila utilitu len pre jeden kombinovaný stav pozostávajúci z kombinácie záchvatov (vineta č. 8, *Tabuľka 13*). Utility pre stavy, ktoré v sebe zahŕňajú rôznu kombináciu a počet záchvatov boli matematicky dopočítané (*Tabuľka 14*) podľa nasledovného postupu, ktorý uvádza DR vo FER:

- Kombinácia 1 generalizovaného záchvatu a 1 – 4 fokálnych záchvatov s poruchou vedomia bola vypočítaná ako rozdiel medzi 1 generalizovaným záchvatom a polovicou rozdielu medzi 3 – 14 generalizovanými záchvatmi a kombináciou 3 – 14 generalizovaných záchvatov a 5 – 14 fokálnych záchvatov s poruchou vedomia: $0,183 - (-0,113 - -0,234)/2 = 0,123$.
- Ostatné hodnoty boli dopočítané analogicky, viac vo FER [16].

Výsledné hodnoty utilít, pre 5 zdravotných stavov podľa frekvencie záchvatov, sa počítali ako vážený priemer podľa podielu pacientov s príslušným typom záchvatov (generalizovaný/fokálny/ich kombinácia) zo 16. týždňa RCT fázy štúdie GWPCARE6. Postup výpočtu ilustruje *Tabuľka 15*, ktorá počíta výslednú hodnotu utility pre pacienta v stave „1 záchvat za deň“:

- $0,44 \cdot 0,183 + 0,07 \cdot 0,123 + 0,48 \cdot 0,504 = 0,33$.

Hodnoty utilít pre 5 zdravotných stavov na modelovanie kvality života uvádza *Tabuľka 16*.

Tabuľka 14: TTO utility pre kombinované záchvaty

Typ a frekvencia záchvatov (kombinované záchvaty)		Váha zdravotného stavu (utilita) Vypočítaný priemer
Generalizované záchvaty	Fokálne záchvaty s poruchou vedomia	
1/deň	1-4/deň	0,123
2/deň	1-4/deň	0,029
1/deň	5-14/deň	0,062
2/deň	5-14/deň	-0,174
3-14/deň	1-2/deň	-0,113
3-14/deň	3-4/deň	-0,174

Zdroj:[16]

Tabuľka 15: Výpočet utility pre zdravotný stav „1 záchvat za deň“

Druh záchvatu	Iba generalizované	Kombinácia generalizovaný+fokálny s poruchou vedomia	Iba fokálne záchvaty s poruchou vedomia	Výsledná hodnota utility pre stav „1 záchvat za deň“
Frekvencia na deň	≤1, 0	≤1, ≤1	0, ≤1	0,333
Distribúcia pacientov zo 16. týždňa GWPCARE6	44%	7%	48%	
Utilita	0,183	0,123	0,504	

Zdroj:[16]

Tabuľka 16: Použité hodnoty utilít a disutilít pre zdravotné stavy v modeli

Zdravotný stav	Utilita
Žiadne záchvaty za deň	0,725
1 záchvat za deň	0,333
2 záchvaty za deň	0,266
3 alebo 4 záchvaty za deň	0,114
≥5 záchvatov za deň	-0,086

Zdroj:[16]

Disutilita súvisiaca s nežiaducimi udalosťami

Do modelu boli aplikované disutility súvisiace s nežiaducimi udalosťami. Do úvahy boli brané nežiaduce udalosti zistené počas štúdie GWPCARE6, ktoré boli zároveň klasifikované ako závažné a s liečbou súvisiace. Pre všetky druhy nežiaducich udalostí bola zvolená zhodná hodnota disutility -0,061 získaná zo štúdie de Kinderen et al., 2016 [43]. Táto hodnota bola prepočítaná z mesačnej prepočítaná na týždennú: $-0,061 / 28 * 7 = -0,01525$.

Prírastok utility súvisiaci s TAND

DR v modeli predpokladá zlepšenie prejavov súvisiacich s TAND (podrobnejšie v časti 3.1.1) u pacientov odpovedajúcich na liečbu CBD. Toto zlepšenie je v modeli projektované ako zvýšenie utility u respondérov. Inkrement utility je v predloženom modeli aplikovaný na pacientov vo veku 2 - 6 rokov v oboch ramenách, u ktorých nastala aspoň 50% redukcia záchvatov v porovnaní s východiskovou hodnotou.

Táto hodnota bola zvolená na základe odporúčania Delphi panelu (Marshal et al., 2021) [44]. Skutočnosť, či je pacient „respondér“, je v modeli vyhodnocovaná po 6 mesiacoch, z tohto dôvodu je TAND inkrement utility počítaný až po uplynutí 26. týždňa (cca 6 mesiacov) vrátane. Pričom respondérom je pacient, u ktorého nastala redukcia záchvatov minimálne o 50%/75% - podľa nastavenia modelu. Pripočítanie TAND inkrementu je v modeli, predloženom DR, nastavené na celoživotný horizont (90 rokov). Percentuálny podiel respondérov, na ktorých je aplikovaný TAND benefit, sa počíta z celej kohorty pacientov v štúdiu, ale následne je v modeli aplikovaný len na skupinu 2 - 6 rokov. Aplikovanie TAND inkrementu na vekovú skupinu 2-6 rokov je založené na odporúčaní Delphi panelu, podľa ktorého má CBD na prejavy TAND najväčší efekt v detskom veku.

Inkrement TAND utility bol vypočítaný pre každú vekovú kategóriu samostatne, pričom sa aplikoval len na respondérov vo vekovej skupine 2-6 rokov. Inkrement TAND utility je počítaný podľa percentuálneho podielu pacientov trpiacich daným aspektom TAND v danej vekovej skupine a utility prislúchajúcej danému TAND aspektu (Tabuľka 17). Percentuálny podiel pacientov s jednotlivými prejavmi bol získaný zo štúdie (de Vries et al.,2018). [45] Vypočítaná vážená hodnota TAND inkrementu bola do modelu aplikovaná ako polovičná hodnota (Tabuľka 18).

Tabuľka 17: Inkrementálne utility pre kľúčové prejavy TAND

Prejav TAND	Inkrementálna utilita
Oneskorený vývoj	0,159
Poruchy správania	0,159
Intelektuálny deficit	0,159
Poruchy autistického spektra	0,190
Porucha pozornosti s hyperaktivitou	0,090
Úzkostné poruchy	0,230

Zdroj:[16]

Tabuľka 18: Inkrementálne utility v súvislosti s redukciami prejavov TAND

	Vážená inkrementálna utilita*	50%ná hodnota inkrementu utility použitá v modeli predloženom DR
2-6 rokov	0,144	0,072
7-11 rokov	0,345	0,173
12-17 rokov	0,330	0,165
≥ 18	0,255	0,128

*% podiely pacientov s jednotlivými prejavmi TAND pre prepočet váženej inkrementálnej utility pochádzajú zo štúdie De Vries et al.,2018 [45]

Zdroj:[16]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili najmä v súvislosti s modelovaním TAND prírastku utility a poklesu kvality života v dôsledku zvyšujúceho sa veku. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** spôsob modelovania vplyvu CBD na prejavy TAND, avšak akceptujeme zahrnutie tohto aspektu do modelu. Napriek tomu, že odborná skupina (ERG) pre NICE odporúča úplné odstránenie TAND problematiky z modelu [2, str. 283], NIHO sa prikláňa stanovisku komisie NICE, kedy je benefit z liečby CBD na prejavy TAND modelovaný, avšak konzervatívnejším spôsobom než predložil DR. Samotné zahrnutie TAND aspektov v modeli je však naďalej spojené s neistotou.
- Modelovanie disutilít v dôsledku TAND vychádza z neistých predpokladov. Dlhodobé dáta z klinických štúdií, ktoré by slúžili ako podklad o dlhodobej účinnosti, zatiaľ nie sú k dispozícii. Predpokladať prínos na celoživotný časový horizont považujeme za veľmi neisté a preto ho neakceptujeme. Prikláňame sa k scenáru, ktorý preložil DR aj do agentúry NICE, kde je TAND benefit aplikovaný len na 5-ročný časový horizont [35, str. 45]. NICE skonštatoval, že napriek neistote, je vhodné do modelovania zahrnúť aj vplyv TAND [27, str. 22]. Aplikovanie TAND benefitu na 5 ročný časový horizont zvyšuje ICUR o 5 304 € / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- Neakceptujeme východzie hodnoty inkrementálnych utilít pre jednotlivé prejavy TAND. Prikláňame sa k použitiu nižších, konzervatívnejších hodnôt utilít, ktoré boli predložené aj v scenári pre NICE – použitie najnižšej utility 0,09 (Tabuľka 19). Táto zmena zvyšuje ICUR o 2 422 € / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- Určitú mieru neistoty vyvoláva aj neúplná zhoda Delphi panelu v otázke, aká redukcia záchvatov je potrebná, aby sa prejavilo zlepšenie v prejavoch TAND. S tvrdením, že minimálna redukcia záchvatov, ktorá je potrebná na detekciu priaznivého vplyvu na prejavy TAND, je 47,5% (≈50%) súhlasilo 6 z 9 odborníkov. NIHO sa, napriek neistote, tiež prikláňa k scenáru, ktorý uvažuje s minimálne 50% redukciami záchvatov potrebnou na zlepšenie TAND prejavov.
- Určitú mieru neistoty vyvoláva aj predpoklad, že pri 50% redukcii záchvatov nastane aj 50% zlepšenie v prejavoch TAND, a preto je možné aplikovať 50% vážený inkrement utility (Tabuľka 18). Tento predpoklad, napriek tomu, **akceptujeme**. NIHO vo výzve č. 2 kontaktovalo DR s cieľom objasniť, na základe akých dát DR aplikoval vyššie zmienený postup. DR v odpovedi na výzvu uviedol, že nedisponuje údajmi, ktoré by preukazovali konkrétnu výšku zmeny kvality života v dôsledku ovplyvnenia TAND prejavov. DR sa odvoláva na štúdie, ktoré popisujú existujúcu súvislosť medzi redukciami záchvatov a následného zlepšenia v aspektoch TAND. Aplikovanie 50% zlepšenia utilít považujeme za potenciálne optimistické. Nastavenie však akceptujeme, keďže zvýšené nastavenia aspektov TAND v scenári NIHO vedú k značne konzervatívnejmu výsledku a dodatočné zníženie inkrementálnych utilít by malo zanedbateľný

dopad na výsledný ICUR. Hodnoty inkrementálnych utilít akceptované NICE, ktoré preferuje aj NIHO, boli tiež počítané ako 50% podiel váženej inkrementálnej utility. Sú však nižšie v porovnaní s hodnotami, ktoré predložil vo svojom scenári DR (*Tabuľka 18 vs. Tabuľka 20*), keďže vychádzali z nižších pôvodných hodnôt utilít pre kľúčové prejavy TAND. [35, str. 45].

- **Akceptujeme** postup, kedy DR pri výpočte podielu respondérov vychádza z celej kohorty pacientov, ale následne toto číslo aplikuje len na vekovú skupinu 2-6 rokov. DR v odpovedi na výzvu č. 2 dodal analýzu podskupiny pacientov vo veku 2-6 rokov s podielmi pacientov vykazujúcich 50%/75% redukcii frekvencie záchvatov spojených s TSC. Počty pacientov vo vekovej skupine 2-6 rokov boli nízke, čo bolo aj dôvodom, prečo DR v základnom scenári vychádzal z údajov zistených pre celú kohortu pacientov. Scenár, ktorý predložil DR bol navyše aj konzervatívny.
- **Neakceptujeme** nezahrnutie poklesu kvality života v dôsledku zvyšujúceho sa veku. NIHO v hodnoteniach konzistentne zohľadňuje vplyv zvyšujúceho sa veku na hodnotu utilít. Toto nastavenie bližšie zodpovedá klinickej praxi. Do modelu sme aplikovali metodiku použitú v štúdiu Ara and Brazier [46]. Táto zmena zvyšuje ICUR o 1 250 € / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- **Akceptujeme** hodnoty utilít pre jednotlivé zdravotné stavy a ich spôsob odvodenia na základe vinetovej štúdie typu TTO vo všeobecnej populácii. Istú mieru neistoty vyvoláva relatívne vysoká hodnota utility pre bezzáchvatový stav. Záchvaty sú len jedným z prejavov ochorenia TSC, postihnuté sú aj iné orgánové systémy, čo značne ovplyvňuje kvalitu života pacientov. Komisia pre NICE vyjadrila znepokojenie, že táto skutočnosť nebola vo vinetovej štúdiu typu TTO dostatočne zachytená a preto sú hodnoty utilít pre bezzáchvatový stav, vzhľadom na multisystémový charakter ochorenia, relatívne vysoké. Komisia pre NICE akceptuje použitie utilít pre zdravotné stavy z vinetovej štúdie, poukazuje však na vysoký level neistoty s tým spojenej. Zdrojom jej neistoty je neexistencia dát, ktoré by potvrdili dôveryhodnosť utilít získaných vinetovou štúdiou (obzvlášť pre bezzáchvatový stav a najťažšie záchvatové stavy) a rozdielnosť utilít medzi jednotlivými hodnoteniami CBD [27, str. 17].
- **Akceptujeme** modelovanie poklesu kvality života v dôsledku NÚ. Za pozitívne riziko považujeme aplikovanie disutilít za NÚ na celý časový horizont, keďže podľa výsledkov klinickej štúdie sa NÚ objavovali skôr pri iniciácii liečby. Odlišný prístup DR zvolil v indikáciách DS a LGS, kde disutility za NÚ aplikuje len na 1. cyklus a náklady za NÚ na prvých 9 cyklov. Dĺžka jedného cyklu v modeli pre DS a LGS je 3 mesiace, pre TSC týždeň. DR, v dodatočnej e-mailovej komunikácii s NIHO, nevysvetlil, prečo zvolil odlišný prístup v modelovaní NÚ a s nimi spojenými nákladmi a disutilitami. Nastavenie v predloženej modeli pre indikáciu TSC akceptujeme.
- Ostatné nastavenia súvisiace s hodnotami utilít pre jednotlivé zdravotné stavy a nežiaduce udalosti akceptujeme.

Tabuľka 19: Inkrementálne utility pre kľúčové prejavy TAND akceptované NIHO (podľa NICE)

Prejav TAND	Inkrementálna utilita
Oneskorený vývoj	0,090
Poruchy správania	0,090
Intelektuálny deficit	0,090
Poruchy autistického spektra	0,090
Porucha pozornosti s hyperaktivitou	0,090
Úzkostné poruchy	0,090

Zdroj: [35, str. 45]

Tabuľka 20: Inkrementálne utility v súvislosti s redukcii prejavov TAND akceptované NIHO (podľa NICE)

Veková skupina	50%ná hodnota inkrementu utility podľa NICE
2-6 rokov	0,041
7-11 rokov	0,099
12-17 rokov	0,093
≥ 18	0,071

Zdroj: [2, str. 269]

5.2.9. Náklady

Náklady na lieky

Pri výpočte nákladov na liečbu CBD DR vychádza z ceny lieku Epidyolex 1 139,77€ v objeme 100 ml. Pre každú vekovú kategóriu boli vypočítané náklady na liečbu CBD samostatne. DR vychádza pri výpočte z údajov o priemernej dávke (mg/kg/deň), priemernej hmotnosti v danej vekovej kategórii a ceny za 1mg CBD (0,114€). Do úvahy bola braná aj postupná titrácia CBD počas úvodných 2 týždňov. Priemerná denná dávka CBD je v základnom scenári nastavená na hodnotu 12 mg/kg/deň.

Náklady na štandardnú liečbu boli počítané ako vážený priemer, pričom zastúpenie užívania jednotlivých liečiv v populácii je odvodené zo stanoviska panelu expertov [16]. Vzhľadom na charakter CBD, ako adjuvantného liečiva, sa náklady na štandardnú liečbu započítavajú do oboch ramien. DR pri počítaní nákladov na štandardnú liečbu nepoužíva celé portfólio dostupných antiepileptík na trhu. Náklady na štandardnú liečbu sú počítané zjednodušene, kedy je zanedbaná existencia rôznych síl, veľkostí balenia a výrobcov. Hlavným zdrojom informácií o spotrebe liekov boli štatistiky o spotrebe liekov evidované Národným centrom zdravotníckych informácií SR (NCZI) v tzv. účte pacienta. Liek Frisium (klobazam) sa nenachádza v ZKL, náklady na tento liek znášajú v plnej výške pacienti. Náklady na tento liek nie sú v modeli uvažované.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**.

- Nastavenie priemernej dávky CBD 12 mg/kg/deň **neakceptujeme**, používame hodnotu 15 mg/kg/deň a stotožňujeme sa tak s preferovaným nastavením komisie NICE.
 - Efektívnosť liečby bola hodnotená podľa údajov z RCT fázy štúdie GWPCARE6, kde cieľová dávka dosahovala až 25 mg/kg/deň u všetkých pacientov v 5.-16. týždni. Rozumieme, že dávka 25 mg/kg/deň je podľa SPC v klinickej praxi považovaná za maximálnu, nie cieľovú dávku, ale napriek tomu sa prikláňame k záveru NICE o priemernej dávke 15 mg/kg/deň.
 - DR ako argument pre nastavenie 12 mg/kg/deň v Anglicku aj v SR predložil dáta z klinickej praxe v Nemecku, kde stredná dávka CBD u detí bola 12,21 mg/kg/deň a dospelých 7,7 mg/kg/deň. Klinickí experti pre NICE uviedli, že väčšina pacientov v klinickej praxi bude užívať dávku okolo 12 mg/kg/deň. Uviedli tiež, že vyššia dávka môže zvýšiť účinnosť, avšak 12 mg/kg/deň označili ako kompromis medzi účinnosťou a výskytom NÚ. Predchádzajúce hodnotenie agentúry NICE v indikáciách DS a LGS tiež preferovalo dávku 12 mg/kg/deň [47, str. 15] Komisia NICE sa odvolávala sa aj na hodnotenie liečiva fenfluramín (Fintepla) na liečbu záchvatov asociovaných s DS, kde bola akceptovaná priemerná dávka CBD 15 mg/kg/deň. Vzhľadom na potenciálne zníženie prínosu pri užívaní dávky 12 mg/kg/deň v klinickej praxi v porovnaní so štúdiou GWPCARE6, NICE uprednostnil nastavenie dávky v modeli na 15 mg/kg/deň. [27, str. 13].
 - Nastavenie priemernej dávky CBD na 15 mg/kg/deň podporuje aj skutočnosť, že medián dávky kanabidolu v OLE fázy dosahoval až 25 mg/kg/deň [37, str. 27]. Rozumieme argumentu DR v odpovedi na výzvu č. 2, že údaje z OLE fázy štúdie GWPCARE6 neboli použité na modelovanie účinku. Dávka 25 mg/kg/deň bola v RCT fázy štúdie dosiahnutá už po 4-týždňovom titračnom období, pričom dáta z RCT fázy na modelovanie účinku použité boli. Z celkového 16-týždňového trvania RCT fázy, tak pacienti užívali 25 mg/kg/deň 14 týždňov, čo je značný nesúlad s predpokladanou klinickou praxou podľa DR. Predpokladáme, že v klinickej praxi bude titrácia prebiehať pomalšie, čo umožní ošetrovateľovi zachytiť efekt liečby aj pri nižšej dávke. Vzhľadom na vyššie zmienené a vysoký vplyv priemernej dennej dávky na výslednú hodnotu ICUR, NIHO považovalo za dôležité preskúmať scenár s nastavením priemernej dennej dávky na 25 mg/kg/deň s cieľom zhodnotiť potenciálny vplyv dávky na výšku požadovanej zľavy z dôvodu vyplývajúcej neistoty. Vplyv priemernej dennej dávky na výšku požadovanej zľavy z požadovanej úhrady liečiva pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti NIHO hodnotí ako malý. Zmena priemernej dennej dávky CBD na 15 mg/kg/deň zvyšuje ICUR o 34 504€ / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- **Neakceptujeme** nastavenie titrácie CBD. Predložený model neberie do úvahy vplyv úvodnej titrácie dávky v 1. a 2. týždni na náklady za CBD v skupine dospelých pacientov. Znížením nákladov na CBD v prvých dvoch titračných týždňoch nastalo zníženie ICUR o 197 € / 1 QALY.

- **Akceptujeme** zloženie štandardnej (UC) liečby, kde percentuálne zastúpenie jednotlivých liekov bolo získané zo stanoviska panelu expertov. Vzhľadom na charakter CBD ako liečiva na adjuvantnú liečbu, kedy štandardná liečba vstupuje rovnako do oboch ramien v rovnakom zastúpení, akékoľvek zmeny v zložení štandardnej liečby (percentuálnom zastúpení jednotlivých antiepileptík), nemajú vplyv na výslednú hodnotu ICUR.
Trebá však poznamenať, že podiel pacientov užívajúcich everolimus, podľa panelu odhadnutý na 50% v dospeljej populácii TSC, je v rozpore s údajmi od odborníkov oslovených NIHO. Odborník A uviedol, že everolimus sa používa pri neoperovateľných SEGA a neoperovateľných renálnych angiomyolipómoch, pričom výskyt SEGA pri TSC odhadol na 25% a výskyt renálnych angiomyolipómoch na 0,3%.
- Zároveň liek Votubia (everolimus) v sile 5mg má v Zozname liekov s úradne určenou cenou, pre mesiac 06/2023 a aj 07/2023, určenú cenu na 1 241,90€, čo nie je v súlade so sumou uvedenou v modeli a FER (2 235,79€) [48]. DR vychádzal ešte z úradne určených cien pre mesiac 12/2022. DR aplikoval cenu uvedenú v Zozname s úradne určenou cenou, nakoľko liek Votubia nie je kategorizovaný a pacienti ho užívajú na základe výnimky. NIHO v prípade použitia úradnej ceny preferuje jej navýšenej o maržu a DPH. Keďže liečba vstupuje rovnako do oboch ramien, takáto úprava by nemala dopad na ICUR, preto sme nastavenie ponechali.

Ostatné náklady

DR predpokladá ostatné náklady samostatne pre deti a dospelých na :

- **Zvládnutie prejavov TAND** – Model pracuje s nákladmi na zvládnutie prejavov súvisiacich s TAND, pričom tieto náklady sú aplikované na non-respondérov v CBD ramene a na celé UC rameno. Na druhej strane, respondéri v CBD ramene majú tieto náklady redukované o 50% a zároveň je im pripočítavané aj zvýšenie utility. Podrobnejšie problematiku TAND rozoberá časť 5.2.8.
- **Záchrannú medikáciu** – Podanie záchranných liekov uvoľňujúcich spazmy Buccolam a Diazepam Desitin.
- **Hospitalizáciu** samostatne pre deti a dospelých, ktorá je zároveň delená na bežnú a intenzívnu.
- **Vyšetrenia u špecialistov** (neurologické, kardiologické, nefrologické, očné, kožné) a lekárov prvého kontaktu (**pediater, všeobecný lekár**).
- **Diagnostiku** (MR/CT hlavy, Usg. brucha, PET vyšetrenie, EEG monitoring)
- **Laboratórne vyšetrenia** (biochémia, krvný obraz, hepatálne testy, vyšetrenie moču, CRP, TSH)
- **Dlhodobá zdravotná starostlivosť** – FER uvádza, že určité percento dospelých pacientov je dlhodobo hospitalizovaných, obzvlášť ak ide o pacientov s vyššou frekvenciou záchvatov.
- **Zvládnutie NÚ**
- **Náklady spojené s úmrtím**

Všetky náklady vrátane jednotkových nákladov a spotreby (okrem jednotkových nákladov spojených s TAND) boli pre DR poskytnuté spoločnosťou Pharm-In.

Jednotkové náklady spojené s TAND boli odvodené z publikácie Gustavsson et al. (2010) [49], ktorá reportovala náklady spojené s určitými kognitívno-behaviorálnymi ochoreniami aj na Slovensku. Tieto údaje pochádzajú z roku 2010, DR ich upravil o infláciu pre rok 2021.

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 40 191 € / QALY. 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, jednotkové náklady na hospitalizácie sú v ČR výrazne nižšie (*Tabuľka 21 a Tabuľka 22*). 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 21* a *Tabuľka 22*). Nižšie v bodoch uvádzame technický postup:

- V rámci akútnych hospitalizácií sme použili Databázu jednotkových nákladov MZ SR – január 2022 [50] so zapracovaním základnej sadzby 2 400 € 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 nákladových kategóriám v modeli, podľa algoritmického diagramu Definičnej príručky DRG⁸ sme identifikovali najbližšie možné DRG prípady, uvedené v tabuľke nižšie (*Tabuľka 21*).
- V systéme DRG, ktorý sa používa v SR (doplňovo popri paušálnych platbách), sú náklady určené za hospitalizačný prípad definovanej náročnosti a 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 sa v modeli výrazne líši medzi zdravotnými stavmi a vzhľadom na neistotu spojenú s priradením 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 uvádza *Tabuľka 21*. Výsledné náklady podľa NIHO sú oveľa bližšie nákladom v ČR, zároveň sú stále o niečo vyššie.
- V prípade dlhodobých hospitalizácií dospelých pacientov v €/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 22*):
 - 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 €/deň, teda 546 €/týždeň pre rok 2023 [51, str. 4]. Odborník oslovený NIHO však poznamenal, že táto suma nezahŕňa ďalšie náklady na ambulatnú starostlivosť a lieky spojené s dlhodobým pobytom v DOS, bola by preto podhodnotená.
 - Scenár B: V ČR boli tieto náklady takmer 2,5-krát nižšie, v prepočte približne 730 €.
 - **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 €.
 - 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 €/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.
- 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 NIHO⁹ 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, avšak nebol jej poskytnutý FEM a teda jej nebola známa jeho štruktúra, čo z pohľadu NIHO zamedzilo adekvátnemu

⁸ https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Definicna_prirucka_2023_zvazok1?id=230

⁹ Pediatria bežná: B76B, JIS: B76C, Dospelí bežná: B76E, JIS: B76D. Aplikovanie týchto kódov má minimálny dopad na ICUR v porovnaní s finálnym nastavením NIHO.

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 medikáciu, 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 sa nebolo možné overiť. NIHO **akceptuje** redukcii nákladov na zvládnutie TAND prejavov (v CBD ramene u respondérov s redukciiu záchvatov minimálne 50%) o 50%. NIHO vo výzve č. 2 požiadalo DR o dodanie dát, na základe ktorých DR predpokladá, že ak dôjde k zníženiu záchvatov o 50%, tak náklady na zvládnutie TAND prejavov sa tiež znížia o 50%. V odpovedi na výzvu DR uvádza, že nedisponuje dátami, ktoré by preukazovali konkrétnu výšku zníženia nákladov na liečbu prejavov TAND v dôsledku pozitívneho vplyvu na tieto prejavy. NIHO akceptuje zníženie nákladov súvisiacich s TAND o 50% u respondérov s 50% redukciiu záchvatov, ale zdôrazňuje, že je to v kontexte konzervatívneho nastavenia utilít pre kľúčové prejavy TAND. Jednotkové náklady v súvislosti s TAND sme upravili zapracovaním inflácie z roku 2022, čo spôsobilo zníženie hodnoty ICUR o 140€/ 1 QALY.

Tabuľka 21: 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, vrodenná chyba;

Zdroj: [16], [50], [52], prepočty NIHO

Tabuľka 22: 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, <i>Tabuľka 21</i>	875 €

Zdroj: [16], [53], [52], prepočty NIHO

Náklady na následnú liečbu

Pacienti po ukončení liečby CBD prechádzajú na štandardnú liečbu. Následná liečba po CBD má teda rovnaké zloženie ako komparátor.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

- Model predložený do NICE v sebe zahŕňal možnosť následnej liečby pre obe ramená liečivom everolimus.
- Toto liečivo DR v modeli v SR zahrnul do štandardnej liečby, v Anglicku ho zahrnul len do následnej liečby. ERG pre NICE toto nastavenie kritizovala a zdôraznila, že predchádzajúce užívanie CBD nie je podmienkou pre nasadenie liečiva everolimus [2, str. 256].
- Liečivo everolimus je špecifické, keďže sa môže užívať aj ako súčasť bežnej antiepileptickej liečby spolu s CBD a zároveň aj ako následná liečba po CBD. Oproti ostatným antiepileptikám má aj iný mechanizmus účinku. NICE uvádza, že cesta pacienta v tomto ohľade nie je dostatočne definovaná [35, str.11], v závere everolimus ako následnú liečbu akceptoval.
- Liečba liečivom everolimus je možná aj v slovenskom kontexte, v modeli je súčasťou štandardnej liečby. Slovenskí odborníci nešpecifikovali následnú liečbu liečivom everolimus, z tohto dôvodu a aj vzhľadom na neistotu v hodnotení NICE akceptujeme scenár predložený DR.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Vzhľadom na krátku dĺžku cyklu (7 dní) nastavenie **akceptujeme**.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR nezahŕňa náklady na nespotrebované zvyšky balenia lieku.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. K celkovým nákladom za zdravotnú starostlivosť sme pripočítali náklady na polovicu balenia Epidyolexu. Touto úpravou sme v modeli zohľadnili situáciu, kedy pacient ukončí liečbu, pričom nespotrebuje celé balenie už vybraného lieku, za ktorý už prebehla úhrada zo strany zdravotnej poisťovne. Cena jedného balenia bola upravená o koeficient diskontácie. Zahrnutie nespotrebovaného zvyšku zvyšuje výslednú hodnotu ICUR o 459 € / 1 QALY.

5.2.10. Ďalšie aspekty modelu

Kvalita rozboru

Predložený farmako-ekonomický rozbor nedosahoval takú úroveň kvality ako rozbor predložený českému SUKLu. Najväčšie nedostatky vnímame v jeho rozsahu, kedy jeho príliš veľká stručnosť bola často na úkor jeho výpovednej hodnoty. Nedostatočný detail sme pocítovali obzvlášť v časti vysvetľujúcej čerpanie zdravotnej starostlivosti a náklady.

Fungovanie modelu

Fungovanie modelu z hľadiska rýchlosti generovanie výsledkov hodnotíme ako vyhovujúce. Model využíva funkciu makra na výpočet vekovo distribuovanej váženej mortality, ktorého fungovania nám DR objasnil v odpovedi na výzvu č. 2. Ako negatívum modelu hodnotíme umiestnenie možnosti na úpravu hodnoty cut-off na modelovanie stavu „bez záchvatov počas 7 dní“ v hárku VBA_Efficay_Calc, ktorý sme v nastavení NIHO upravili s výrazným dopadom na výsledky (viac v časti 5.2.4). Toto nastavenie v hárku bolo v modeli skryté za blokom textu s inštrukciou "neupravovať údaje v tomto hárku". Tento postup vyvoláva pochybnosti a zvyšuje časovú náročnosť potrebnú pre pochopenie modelu.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model predložený držiteľom registrácie. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. CBD + štandardná liečba je v základnom scenári nákladovo efektívny voči samotnej štandardnej liečbe s hodnotou ICUR 54 678 € / 1 QALY. Prahová hodnota pre liek na ojedinelé ochorenia, akým je aj TSC, je 181 086 € / 1 QALY.

Tabuľka 23: Výsledky ekonomického modelu podľa DR

Výsledky	CBD + štandardná liečba	Štandardná liečba (komparátor)	Rozdiel
Roky života (diskontované)	16,99	16,99	0,00
QALY (diskontované)	7,95	7,20	0,75
Náklady (€)			
CBD	103 402	0	103 402
Štandardná liečba	380 961	380 961	0
Nežiadúce účinky	269	0	269
TAND	45 090	45 802	-712
Náklady pre zdravotné stavy podľa frekvencie záchvatov			
Žiadne záchvaty za týždeň	296	0	296
≤ 2 záchvaty za týždeň	747	363	384
>2 a ≤7 záchvatov za týždeň	192 461	211 507	-19 046
>7 záchvatov za týždeň	286 852	330 596	-43 744
Náklady spolu (€)	1 010 079	969 231	40 848
Inkrementálne výsledky			
Inkrementálne QALY			0,75
Inkrementálne náklady			40 848
ICUR v €/QALY			54 678
Prahová hodnota – násobok*			10
Prahová hodnota (€)*			181 086

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára, ktorý bol predložený DR, ukazuje nákladovú efektívnosť lieku Epidyolex. V procese hodnotenia sme identifikovali viacero nedostatkov modelu, ktoré sme upravili s cieľom dosiahnuť vyššiu klinickú a ekonomickú hodnovernosť modelu. Všetky zapracované úpravy sú detailnejšie popísané v časti 5.2. NIHO preferovanom modeli sme použili:

- Náklady na hospitalizáciu bežnú a JIS (deti, dospelí) a dlhodobú hospitalizáciu dospelých podľa NIHO výpočtu nákladov.

- Priemernú dávku CBD nastavenú na 15 mg/kg/deň.
- 6,61 dňový cut-off na výpočet podielu pacientov pre „bezzachvátový stav počas 7 dní“.
- Aplikovanie TAND benefitu len na časový horizont 5 rokov.
- Aplikovanie inkrementálnych utility pre kľúčové prejavy TAND v hodnote 0,09 pre všetky aspekty TAND.
- Zahnutie disutility podľa znižujúceho sa veku (Ara a Brazier).
- Zahnutie nákladov na odpad lieku.
- Aplikovanie limitácie veku do 100 rokov.
- Zohľadnenie úvodnej titrácie CBD v dospeljej populácii na výšku nákladov.
- Úpravu inflácie pre rok 2023 pre výpočet nákladov na TAND.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu, kde ICUR dosahuje hodnotu 170 623€ / 1 QALY, pričom prahová hodnota je 181 086 € / 1 QALY . CBD + štandardná liečba je aj v scenári NIHO nákladovo efektívny voči samotnej štandardnej liečbe.

Tabuľka 24: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	CBD + štandardná liečba	Štandardná liečba (komparátor)	Rozdiel
Roky života (diskontované)			
QALY (diskontované)			
Náklady			
CBD			
Štandardná liečba			
Nežiaduce účinky			
TAND			
Náklady pre zdravotné stavy podľa frekvencie záchvatov			
Žiadne záchvaty za týždeň			
≤ 2 záchvaty za týždeň			
>2 a ≤7 záchvatov za týždeň			
>7 záchvatov za týždeň			
Náklady spolu (€)			
Inkrementálne výsledky			
Inkrementálne QALY			
Inkrementálne náklady			
ICUR v €/QALY			170 624
Prahová hodnota - násobok			10
Prahová hodnota (€)			181 086

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

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Výsledok NIHO scenáru je spojený s vysokou mierou neistoty. 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 25: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady (v prípade, že požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa počíta z nej)
Nízka až mierna	
Stredná	
Vysoká	

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že v klinickej praxi pri požadovanej výške úhrady nebudú splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Neistota je spojená s nacením ostatných nákladov na pridruženú zdravotnú starostlivosť. Podrobný rozpis nákladov, ktoré sú zahrnuté pod pojmom ostatné náklady podrobne opisuje časť 5.2.9.
- Zvolený cut-off 6,61 dňa na predpovedanie stavu „bez záchvatov počas 7 dní“ môže nadhodnocovať efekt CBD. Na druhej strane, zvolením 7 dňového cut-off, tak ako to odporúčala ERG komisia pre NICE, nastane scenár, ktorý nereflektuje skutočnosť nameranú počas OLE fázy štúdie (0% pacientov v bezzáchvatovom stave v porovnaní s 19% v 72. týždni OLE fázy).
- Dáta pre výpočet TAND benefitov nemajú pôvod v klinickej štúdii. Základný scenár navrhnutý ERG skupinou pre NICE navrhoval úplné vylúčenie TAND benefitov z modelovania. Dôvodom je značná neistota v niektorých predpokladoch použitých pri výpočte.
- Ani jeden z použitých modelov (binomický na predpoveď bezzáchvatových dní, negatívny binomický na predpoveď frekvencie záchvatov) nedosahoval štatisticky významné výsledky pre efekt liečby. Pri porovnávaní dát sa zistilo, že predpovedané frekvencie záchvatov sú v súlade s dátami získanými z OLE fázy štúdie. Na druhej strane, predpovedané dáta o počte bezzáchvatových dní nemožno verifikovať porovnaním s údajmi získanými počas OLE fázy, keďže tieto dáta neboli počas OLE fázy zbierané [2, str. 259] [35, str. 36].
- Modelovanie miery ukončenia liečby CBD v cykloch 16+ bolo nastavená podľa požiadavky NICE v hodnoteniach indikácií LGS a DS, hodnoty však neboli podložené klinickými dátami .
- Utility pre jednotlivé zdravotné stavy, nemajú pôvod v klinickej štúdii GWPCARE6. Utilita pre bezzáchvatový stav je, vzhľadom na multisystémové postihnutie pacientov s TSC, relatívne vysoká. Komisia pre NICE vyjadrila obavu o jej nadhodnotení [27, str. 17].
- Nastavenie modelu bez implementovaného efektu vyprchania prínosu akceptujeme. Predpokladanie dlhodobého prínosu CBD považujeme za mierne neisté napriek skutočnosti, že je kompenzované vysokou mierou ukončenia liečby CBD v dlhodobom časovom horizonte. Podrobnejšie v časti 5.2.3.
- Aplikovanie disutilít za NÚ na celý časový horizont považujeme za konzervatívny scenár. Podľa výsledkov klinickej štúdie GWPCARE6 sa NÚ vyskytujú prevažne na začiatku liečby CBD.
- Nemožnosti dosiahnuť bezzáchvatový stav v UC ramene počas celého časového horizontu modelu nemusí odzrkadľovať klinickú realitu.
- Medzi ramenami existujú rozdiely v zložení štandardnej liečby. NICE-ERG hodnotí vplyv tejto skutočnosti na hodnotu ICUR ako nejasný [35, str. 12].
- Niektoré benefity, ktoré môže užívanie CBD pacientom poskytnúť, neboli vo FE modeli zachytené. Klinickí odborníci pripúšťajú možné zníženie mortality z dôvodu epilepsie. Model predpokladá rovnakú mieru mortality v oboch ramenách. Takisto model neberie do úvahy možnú redukciu v trvaní/závažnosti záchvatov [35, str. 50].
- Niektoré kovariáty zahrnuté do modelovania regresnými funkciami (liečba a interakcia liečba a dĺžka liečby) nevykazujú štatisticky významný vplyv na model [2, str. 260].
- Neimplementovanie pravidla pre zastavenie liečby do modelu je spojené s neistotou. Predpokladáme kompenzačný vplyv vysokej pravdepodobnosti ukončenia liečby v dlhodobom časovom horizonte u pacientov s nedostatočným účinkom.
- Zahnutie účastníkov do 1 roka do modelovania a rozdielne percentuálne zastúpenie žien v rámci vekových skupín je zdrojom nízkej miery neistoty. Populácia v RCT fázy štúdie GWPCARE6 bola vo vekovom rozmedzí 1-65 rokov, čo nie je v súlade s indikáciou Epidyolexu pre pacientov až od 2 rokov. V čase vstupu do štúdie 9 detí nedosahovalo vekovú hranicu 2 rokov [35, str. 32].

Zároveň v NIHO scenári je vysoká šanca, že pri odstránení vyššie popísaných zdrojov neistoty by došlo k poklesu prahovej hodnoty pre určenie nákladovej efektívnosti. Na základe tejto skutočnosti a vyššie popísaných zdrojov

neistoty považujeme mieru neistoty, že CBD nesplní podmienku nákladovej efektívnosti podľa 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., za vysokú. Výpočet prahovej hodnoty posudzovaného lieku je podľa §2 vyhlášky 298/2022 Z.z. pre ojedinelé ochorenia určený hodnotou získaných rokov života štandardizovanej kvality. V prípade liekov na ojedinelé ochorenia je prahová hodnota pre rok 2023:

- 54,3-tisíc €/QALY pri prínose v QALY najmenej 0 a viac a menej ako 0,33,
- 90,5-tisíc €/QALY pri prínose v QALY 0,33 a viac a menej ako 0,5,
- 181-tisíc €/QALY pri prínose v QALY 0,5 a viac.

Vzhľadom na neistotu týkajúcu sa účinnosti je vysoká pravdepodobnosť, že by sa hodnota ICUR dostala nad prahovú hodnotu 90 543 € / 1 QALY. Túto neistotu odporúčame zohľadniť v zľave vo výške ■%.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol CBD + štandardná starostlivosť ICUR voči štandardnej starostlivosti vo výške 54 678 €/QALY, 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 s cieľom dosiahnuť vyššiu klinickú hodnovernosť.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje CBD ICUR voči štandardnej liečbe 170 624 €/QALY, pričom prahová hodnota je 181 086 €. CBD preukázal klinický prínos v porovnaní so štandardnou liečbou na úrovni ■ QALY. Kategorizovanie lieku Epidyolex by predstavovalo pokrok pre pacientov s diagnózou TSC. Epidyolex pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú splnené. Odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■ z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■ €. Neistota vyplýva najmä z nedostatočne podložených údajov o nákladoch na pridruženú zdravotnú starostlivosť, pričom tieto náklady majú výrazný vplyv na výsledky ekonomickej analýzy. Neistota je spojená aj s priemernou dňovou dávkou CBD, cut-off hodnotou 6,61 dňa na modelovanie stavu „bez záchvatov počas 7 dní“, štatistickou nesignifikantnosťou efektu liečby v modeli, neistými utilitami za jednotlivé zdravotné stavy a modelovaním vplyvu CBD na TAND aspekty.

Zároveň je vysoká šanca, že pri odstránení vyššie popísaných zdrojov neistoty ohľadom účinnosti by došlo k poklesu prahovej hodnoty pre určenie nákladovej efektívnosti a vzhľadom na výsledný ICUR by liečivo nesplnilo podmienku nákladovej efektívnosti.

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 indikáciu v tomto hodnotení (TSC) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Epidyolex v tretí rok vo výške 2,5 mil. €. Odhad je zároveň hrubým aj čistým očakávaným dopadom na rozpočet a týka sa DR požadovanej výšky úhrady (1 139,77 € za balenie).

Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO (úhrada ■■■ €) bude sumárna úhrada VZP za Epidyolex, resp. hrubý/čistý dopad na rozpočet v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. €. Odhad je spojený s miernou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov.

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

DR v základnom scenári analýzy dopadu na rozpočet (BIA) počíta s komparátorom, ktorý pozostáva zo štandardnej liečby. Dopad na rozpočet je tak počítaný ako čistý dopad lieku Epidyolex, keďže sa užíva ako prídavná liečba k štandardnej liečbe. DR očakával zaradenie do ZKL k 01.07.2023, za realistický termín považujeme 01.10.2023, čo sme aplikovali do modelu dopadu na rozpočet už v základnom scenári.

DR vychádza pri odvodzovaní počtu pacientov z údajov o incidencii a prevalencii zo štúdie Kingswood et al., 2016. Udáva prevalenciu TSC 1/20 000 osôb a incidenciu 1/8 000 živonarodených detí, pričom 77% z pacientov má aj epilepsiu. Počet obyvateľov SR (5 434 712) a živonarodených detí (24 597) je získaný z údajov Štatistického úradu Slovenskej republiky pre rok 2021. Spôsob, akým DR určil počet pacientov vstupujúcich do analýzy dopadu na rozpočet sumarizuje *Tabuľka 26*. Model BIA predpokladá, že u všetkých prevalentných pacientov bude liečba iniciovaná v priebehu prvých 24 mesiacov od vstupu Epidyolexu na trh. Incidentní pacienti budú na liečbu nasadzovaní pri priebežne. Podiely na trhu podľa DR uvedené v modeli BIA a počty nových pacientov v jednotlivých rokoch sumarizuje *Tabuľka 27*.

Tabuľka 26: Odhad veľkosti cieľovej populácie

Skupina pacientov	Počet pacientov	Prevalentní pacienti	Incidentní pacienti / rok
Počet obyvateľov	5 434 712		
Počet živonarodených detí	24 597		
Prevalencia TSC	1 / 20 000		
Incidencia TSC	1 / 8 000		
Počet pacientov s TSC		272	3
Počet TSC pacientov s epilepsiou	77%	209	2
Prístup k liečbe	60,5%	127	1,4

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

Tabuľka 27: Počet nových pacientov v jednotlivých rokoch

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Incidentní pacienti*	0	1	1	1	1	1
Prevalentní pacienti	16	63	48	0	0	0
Pacienti celkom	16	65	49	1	1	1
Podiel na trhu	80%	85%	85%	90%	90%	90%
Pacienti novo liečení Epidyolexom	13	55	42	1	1	1

* Zaokrúhľovanie (hodnota 0,35)

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

Pri výpočte dopadu na rozpočet DR používa nasledujúce nastavenia:

- 3-mesačný cyklus (1 kvartál)
- 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 5.2.5. 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, prepočítaná na 3-mesačné obdobie. V nasledujúcom období (od 2. kvartálu ďalej), bola aplikovaná pravdepodobnosť ukončenia získaná z OLE fázy štúdie pre druhý najľahší stav (≤ 2 záchvaty za týždeň), prepočítaná na 3-mesačné obdobie. Takéto nastavenie považujeme za neprimerane zjednodušené z pohľadu závažnosti stavov a dlhodobej miery ukončenia liečby. DR sme vo výzve č.2 požiadali o zapracovanie rôznej miery ukončenia liečby v súlade s FEM. Po výzve DR poskytol aktualizovaný model dopadu na rozpočet, v ktorom je miera ukončenia pre cykly 2-9 a 10+ vypočítaná ako vážený priemer hodnôt z FEM podľa počtu pacientov v jednotlivých stavoch. Toto nastavenie akceptujeme ako nový základný scenár.
- Pacienti na štandardnej liečbe ju ukončiť nemôžu a sú ňou liečení počas celého obdobia.
- Náklady na 1 balenie lieku Epidyolex boli 1 139,77€.
- Náklady na štandardnú liečbu (antiepileptiká)
- Náklady na zvládanie NÚ z užívania Epidyolexu
- Náklady na zvládanie TAND
- Náklady na ostatnú zdravotnú starostlivosť
- Dávkovanie 12 mg/kg/deň.
- Priemerná hmotnosť 45,56kg, ktorá bola konštantná počas celého modelovaného obdobia

V súlade s doterajšími hodnoteniami v dopade na rozpočet kalkuluje len s nákladmi na hodnotenú intervenciu. Náklady na zvládanie NÚ / TAND, ostatné antiepileptiká a zdravotnú starostlivosť NIHO nezohľadňuje, preto ich v tabuľkách neuvádzame.

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky*

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Pacienti nastupujúci na liečbu v danom roku	13	55	42	1	1	1
Pacienti liečení daný rok celkovo (noví + z predchádzajúceho obdobia)	13	67	101	90	73	54
Náklady na Epidyolex (€)	73 804	995 128	1 961 362	1 894 890	1 474 881	1 072 323

*so vstupom do ZKL od roku 2023

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

Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia*

	1-12 mesiac	13 - 24 mesiac	25 - 36 mesiac
Pacienti nastupujúci na liečbu v danom roku	54	55	1
Pacienti liečení daný rok celkovo (noví + z predchádzajúceho obdobia)	54	103	93
Náklady na Epidyolex (€)	719 195	1 789 439	1 979 780

*so vstupom do ZKL od roku 2023

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 s výhradami spôsob odvodenia počtu nových pacientov.

- Neistota spočíva v uvedenej incidencii a prevalencii. Klinická manifestácia prejavov je vysoko variabilná s čím súvisí aj vysoká variabilita v hodnotách pre incidenciu a prevalenciu. Rozpätie v hodnotách incidencie a prevalencie automaticky generuje neistotu.
- Neistotu vyvoláva spôsob, akým DR určil podiel TSC pacientov s rezistentnou formou epilepsie, teda pacientov spĺňajúcich indikačné obmedzenie (IO) Epidyolexu. Podľa formulácie IO je Epidyolex určený len pre pacientov, u ktorých predchádzajúca liečba dvomi antiepileptikami nebola dostatočne účinná. Vzhľadom na charakter ochorenia TSC, kedy nie všetci pacienti majú prejavy epilepsie a z nich nie všetci trpia refraktérnou formou, sa vypočítal podiel pacientov spĺňajúcich IO lieku Epidyolex nasledovne:
 - počet pacientov s TSC na SR (incidentní/prevalentní) * podiel epileptických TSC pacientov * podiel pacientov s prístupom k liečbe.

DR vo FER uvádza, že „...iba 60,5% teoretického počtu pacientov sa dostane liečby.“ NIHO malo problém s identifikovaním, či 60,5% podiel pacientov, ktorí sa dostanú do liečby, je farmakorezistentných. NIHO má za to, že táto formulácia bola prevzatá z klinickej praxe v Českej republike, kde sú pacienti trpiaci farmakorezistentnou formou epilepsie odosielaní do špecializovaných centier. Podiel pacientov, kt. sa dostanú k liečbe, je tak totožný s podielom refraktérnych pacientov. Tento predpoklad nám bol potvrdený prostredníctvom komunikácie s českým SUKLom. Hodnotu 60,5% pri výpočte refraktérneho podielu pacientov **akceptujeme** na základe vykonaného prehľadu literatúry a konzultácie s českým SUKLom [54].

- Neistota ďalej spočíva v skutočnosti, že pacienti s TSC často trpia súčasne rôznymi epileptickými syndrómami. Je preto šanca, že určitý podiel cieľovej populácie s TSC bude administratívne liečený pod diagnózou LGS. Túto neistotu sme reflektovali v hodnotení CBD v indikáciách LGS a DS, kde sme v BIA znížili podiel Epidyolexu na trhu. Podiel na trhu sme sa rozhodli znížiť len pre diagnózy LGS a DS. Pre TSC NIHO **akceptuje** hodnoty navrhnuté DR. Dôvodom bola formulácia navrhovaného IO pre jednotlivé diagnózy. Zatiaľ čo pri TSC je potrebné splniť len podmienku súvisiacu s farmakorezistenciou epileptických záchvatov, pri LGS a DS je nutné aj súčasné užívanie Epidyolexu s klobazamom. Podrobnejšie problematiku rozoberá NIHO hodnotenie pre indikácie DS/LGS [42].

Akceptujeme nastavenie penetrácie trhu uvedenú v modeli. Penetráciu trhu NIHO zvolilo podľa údajov uvedených v BIA, nakoľko údaj uvedený vo FER sa nezhodoval s údajom v analýze dopadu na rozpočet. Pre rok 1 bola penetrácia vo FER uvedená na 80% a v modeli dopadu na rozpočet na 85%.

Akceptujeme nastavenie týkajúce sa ukončenia liečby, ktoré DR implementoval do modelu v odpovedi na výzvu č. 2. Viac v časti 6.2.1. DR v odpovedi na výzvu č. 2 dodal model BIA s vykonanými zmenami, kde zahrnul 3 rôzne pravdepodobnosti ukončenia liečby v 3 fázach liečby.

Neakceptujeme nastavenie dávkovania 12 mg/kg/deň v BIA modeli. NIHO neakceptovalo dávku 12 mg/kg/deň ani vo FE modeli, odôvodnenie v časti 5.2.9. Považujeme za vhodné, aby bola rovnaká priemerná dávka 15 mg/kg/deň aplikovaná konzistentne v oboch modeloch.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa NIHO sú odvodené v tabuľke nižšie (Tabuľka 30, Tabuľka 31). Pri požadovanej úhrade podľa DR odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Epidyolex v tretí rok vo výške 2,5 mil. €. Liek spĺňa podmienky nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Táto hodnota zároveň predstavuje aj čistý dopad (ide o prídavnú liečbu).

Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO (z dôvodu výraznej neistoty nesplnenia nákladovej efektívnosti, viac v časti 5.3) je sumárna úhrada VZP a čistý dopad za Epidyolex v tretí rok od kategorizácie odhadnutá na ■■■ €.

Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme miernu a spočíva najmä v odhade počtu liečených pacientov, kedy rozpätie v incidencii a prevalencii automaticky generuje neistotu. Neistotu vyvoláva aj odhad penetrácie trhu.

Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky*

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Pacienti nastupujúci na liečbu v danom roku	13	55	42	1	1	1
Pacienti liečení daný rok celkovo (noví + z predchádzajúceho obdobia)	13	67	101	90	73	54
Náklady na Epidyolex (hrubý/čistý dopad na rozpočet) pri požadovanej nákladovo efektívnej úhrade (1 139,77 €)	92 255	1 243 910	2 451 703	2 368 612	1 843 602	1 340 404
Náklady na Epidyolex (€) pri zľave odporúčanej NIHO (■■■ ■■■)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

*so vstupom do ZKL od roku 2023

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

Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia*

	1-12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Pacienti nastupujúci na liečbu v danom roku	54	55	1
Pacienti liečení daný rok celkovo (noví + z predchádzajúceho obdobia)	54	103	93
Náklady na Epidyolex (hrubý/čistý dopad na rozpočet) pri požadovanej nákladovo efektívnej úhrade (1 139,77 €)	898 139	2 236 229	2 474 441
Náklady na Epidyolex (€) pri zľave odporúčanej NIHO (■■■ ■■■)	■■■	■■■	■■■

*so vstupom do ZKL od roku 2023

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
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?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za 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 v znižovaní frekvencie epileptických záchvatov a v zvyšovaní počtu bezzáchvatových dní u pacientov s TSC. Klinický experti pre NICE poukazujú aj na niektoré iné potenciálne benefity, ktoré v klinickej štúdií GWPCARE6 neboli monitorované. Vzhľadom na zníženie frekvencie záchvatov existuje predpoklad zníženia mortality v súvislosti so SUDEP. Je možné aj zmiernenie závažnosti a skrátenie trvania v už vzniknutých epileptických záchvatoch. Práve intenzitu a vysokú frekvenciu záchvatov nami oslovená patientská organizácia označila za faktor, ktorý najviac ovplyvňuje kvalitu života pacientov s TSC a ich ošetrovateľov. Mnohí členovia rodiny a ošetrovatelia sa zdráhajú podieľať sa na starostlivosti o pacientov s TSC práve zo strachu z možného epileptického záchvatu. Neboli identifikované etické prekážky, ktoré by súviseli s generovaním dôkazov o prínosoch a stratách na zdraví v súvislosti s užívaním CBD.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborníci A a B očakávajú významný klinický prínos od adjuvantnej liečby CBD v porovnaní so samotnou štandardnou liečbou. TSC opisujú ako závažné ochorenie, ktoré v mnohých prípadoch nie je dostatočne štandardnou liečbou kontrolované. Nekategorizovanie lieku Epidyolex by mohlo, vzhľadom na vysoké očakávania lekárov, viesť k prehĺbeniu ich frustrácii, s ktorou už mnohí momentálne bojujú. Odborník B explicitne zmieňuje svoje negatívne skúsenosti v súvislosti s nedostupnosťou lieku Frisium, ktorý je pre mnohých pacientov esenciálny.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie lieku Epidyolex ukrojí časť prostriedkov verejného zdravotného poistenia, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet je podrobne preberaný v časti 6.3.

V rámci hodnotenia, NIHO neidentifikovalo prekážky v užívaní lieku Epidyolex, ktoré by mohli potenciálne viesť k diskriminácii určitej skupiny pacientov s TSC. Perorálna lieková forma Epidyolexu nevyžaduje špeciálny spôsob podávania, ktorý by bol podmienený cestovaním pacienta do vzdialeného zdravotného zariadenia. Predpísanie lieku, podľa navrhovaného IO, bude mať v rukách neurológ, ktorého pacient s TSC už aj tak pravidelne navštevuje. NIHO neidentifikovalo nerovnosti medzi pacientmi, ktoré by mohli brániť určitej skupine pacientov v prístupe k liečbe Epidyolexom.

7.2. Organizačné aspekty

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

Vzhľadom na tekutú liekovú formu lieku Epidyolex bude jeho administrácia prebiehať jednoducho v domácom prostredí. Z tohto pohľadu liek Epidyolex nepredstavuje dodatočnú záťaž pre zdravotníckych pracovníkov. Komparátory sú podávané tiež v domácom prostredí perorálnou formou. SPC lieku Epidyolex odporúča sledovanie sérových transamináz a celkového bilirubínu 1 mesiac, 3 mesiace, 6 mesiacov po začatí liečby. Zvýšená frekvencia sledovania sa týka aj pacientov, u ktorých bola predtým identifikovaná zvýšená hladina ALT a AST a pacientov, u ktorých nastala zmena v zložení farmakoterapie týkajúca sa liekov (pridanie lieku/zvýšenie dávky) o ktorých je známe, že majú negatívny vplyv na pečeň [36].

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia je liečba Epidyolexom hradená ako adjuvantná liečba záchvatov spojených s TSC u pacientov vo veku od 2 rokov, u ktorých predchádzajúca liečba dvomi antiepileptikami nebola dostatočne účinná.

Podľa návrhu indikačného obmedzenia liek môže predpísať iba neurológ a hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Očakávania pacientov a ošetrovateľov smerujú v prvom rade k zníženiu počtu záchvatov. Zároveň dúfajú v menší výskyt NÚ v porovnaní so súčasnou antiepileptickou liečbou. Z vyššie spomenutých očakávaní automaticky predpokladajú aj zvýšenie kvality života. Vedomosť o lieku má, podľa patientskej organizácie Meli Beli, väčšina rodičov detí s diagnózou TSC. Priama skúsenosť je minimálna. Dôvodom sú negatívne skúsenosti s vybavovaním výnimiek a vysoká cena lieku znemožňujúca dlhodobú úhradu formou samoplatcu. Napriek tomu Meli Beli uvádza, že malé množstvo rodičov si Epidyolex zaobstaráva v zahraničí na vlastné náklady, pričom efekt liečby hodnotia pozitívne.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborník predpokladá lepšiu účinnosť CBD u pacientov užívajúcich CBD v kombinácii s klobazamom (Frisium). NIHO identifikovalo nedostupnosť lieku Frisium ako potenciálny zdroj nerovnosti pre pacientov na Slovensku v porovnaní so zahraničím, kde liek Frisium dostupný je. Zvýhodnení môžu byť pacienti bývajúci v prihraničných oblastiach a pacienti disponujúci možnosťou vycestovať do zahraničia.

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

Znížením frekvencie záchvatov sa automaticky mení kvalita života pacienta. Podľa patientskej organizácie Meli Beli tak dieťa napreduje, nevynecháva školskú dochádzku, terapie, môže navštevovať sociálne zariadenia, čo mu pomáha zaradiť sa do spoločnosti v budúcom živote. Meli Beli vyzdvihuje aj vplyv na kvalitu života ošetrovateľov, kedy sa rodič môže zamestnať, zlepšiť tak finančné postavenie rodiny a v neposlednom rade i vzťahy, nakoľko ochorenie je často zdrojom napätia v rodine.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacientská organizácia Meli Beli vyzdvihuje dôležitosť otvorenosti a ochoty zo strany lekára informovať o benefitoch a prípadných rizikách spojených s podávaním lieku. Akonáhle rodič vníma úprimný záujem a erudovanosť zo strany lekára, nemá dôvod nedodržiavať jeho odporúčania. Z uvedeného vyplýva všeobecný predpoklad, že pacienti/ich rodičia by mali porozumieť príznakom ochorenia, nežiaducim účinkom lieku, dĺžke a podstate liečby a v čom im dané liečivo zlepší kvalitu života.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

SPC lieku Epidyolex uvádza, že liek je indikovaný deťom od 2 rokov, užívanie lieku u detí mladších ako 2 roky zatiaľ nebolo preukázané ako dostatočne účinné a bezpečné. Štúdie GWPCARE6 sa zúčastnilo 9 detí, ktoré pri vstupe do štúdie mali menej ako 2 roky. Užívanie v populácii mladšej ako 2 roky je predmetom viacerých aktuálne prebiehajúcich štúdií. Zraniteľnú patientsku skupinu tvoria aj samotní pacienti s diagnózou TSC. Približne polovica pacientov s TSC má mentálne postihnutie, ktoré je definované ako IQ skóre nižšie ako 70 bodov [55]. Užívanie Epidyolexu počas gravidity a dojčenia nie je odporúčané. Existuje iba obmedzené množstvo dôkazov o bezpečnosti v období gravidity a laktácie. Z preventívnych dôvodov je odporúčané dojčenie počas liečby CBD ukončiť [36].

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. Udelenie súhlasu za neplnoleté a pre rozhodovanie 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 Gáliková
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

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Gáliková K., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo kanabidiol (Epidyolex) ako adjuvantná liečba záchvatov spojených s komplexom tuberóznej sklerózy (TSC) u pacientov vo veku od 2 rokov, u ktorých predchádzajúca liečba dvomi antiepileptikami nebola dostatočne účinná. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 37B; 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 odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlasenie

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). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [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] UpToDate; Stephanie Randle et al, Tuberous sclerosis complex: Genetics, clinical features, and diagnosis; 2022; použité v 04/2023 <https://www.uptodate.com/contents/tuberous-sclerosis-complex-genetics-clinical-features-and-diagnosis#H1694503800>
- [2] NICE; Cannabidiol for treating seizures caused by tuberous sclerosis complex; použité v 04/2023 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta873/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11379819565>
- [3] EMA; EU/3/10/764: Orphan designation for the treatment of tuberous sclerosis; použité v 04/2023; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu310764>
- [4] Slovenská asociácia zriedkavých chorôb; použité v 04/2023. <https://sazch.sk/tuberozna-skleroza-tsc/>
- [5] NHS; Diagnosis – Tuberous sclerosis; 08/2021 použité v 04/2023. <https://www.nhs.uk/conditions/tuberous-sclerosis/diagnosis/>
- [6] Tuberous sclerosis association; použité 04/2023; <https://tuberous-sclerosis.org/wp-content/uploads/2019/10/TSA-TSC-and-genetics.pdf>
- [7] Diagnóza TSC; použité 04/2023; <https://www.diagnozatsc.sk/clanky/liecba-tuberoznej-sklerozy-je-uz-dostupna/>
- [8] Pediatric Neurology; Hope Northrup et al; Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations; použité v 04/2023. [https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(21\)00151-X/fulltext](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(21)00151-X/fulltext)
- [9] UpToDate; Stephanie Randle et al, Tuberous sclerosis complex: Management and prognosis; použité v 04/2023 https://www.uptodate.com/contents/tuberous-sclerosis-complex-management-and-prognosis?search=tsc%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~94&usage_type=default&display_rank=1#
- [10] Pediatric Neurology; Darcy A. Krueger et al.; Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference; použité v 04/2023. <https://www.pedneur.com/article/S0887-8994%2813%2900491-8/pdf>
- [11] EMA; SPC Votubia; použité 04/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votubia-epar-product-information_en.pdf
- [12] Solen; Tuberózna skleróza z pohľadu neurológa; Gurčík et al.; použité 04/2023; <https://www.solen.sk/storage/file/article/c2a873ea599f6ecd3e90940183489748.pdf>
- [13] Stockings, E., Zagic, D., Campbell, G., Weier, M., Hall, W. D., Nielsen, S., ... & Degenhardt, L. (2018). Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(7), 741-753.
- [14] Khan, R., Naveed, S., Mian, N., Fida, A., Raafey, M. A., & Aedma, K. K. (2020). The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review. *Journal of cannabis research*, 2, 1-21.
- [15] EMA; Epidyolex; EPAR; 2021; ;použité 05/2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
- [16] DR; Framako-ekonomický rozbor lieku Epidyolex a jeho prílohy;ID konania 27504; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27504>
- [17] EMA; SPC Epidyolex; použité 04/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf

- [18] PHARM-Info; Ondrušová M., Bónová M.; Manažment liečby a nákladovosť u pacientov s Dravetovej syndrómom, Lennox-Gastautov syndrómom a tubéróznou sklerózou na Slovensku; použité 04/2023; <https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/manazment-liecbu-a-nakladovost-u-pacientov-s-dravetovej-syndromom-lennox-gastautov-syndromom-a-tuberoznou-sklerozou-na-slovensku/>
- [19] Solen; Antiepileptika a jejich klinické použití v epileptologii; Kuba R.; použité 04/2023; <https://www.solen.cz/pdfs/lek/2010/02/02.pdf>
- [20] SPC lieku Vimpat (lakosamid); použité 04/2023; <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/vimpat-100-mg-filmom-obalene-tablety-754453.html>
- [21] SPC lieku Briviact (brivaracetam); použité 04/2023; https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/briviact-100-mg-filmom-obalene-tablety-264196.html#kap_5_0
- [22] Solen; Súčasné možnosti liečby epilepsie; Sýkora et al; použité 04/2023; <https://www.solen.sk/storage/file/article/c3f2cddb93724172e31c752b4084bd82.pdf>
- [23] ILAE; Ketogenic Diet Basics; použité 04/2023; <https://www.ilae.org/patient-care/ketogenic-diets/basics/ketogenic-diet-basics>
- [24] EMA; Votubia; 04/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/votubia-epar-medicine-overview_en.pdf
- [25] SPC lieku Frisium (klobazam); použité:04/2023; <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/frisium-166983.html>
- [26] DR; Žiadosť o zaradenie lieku do Zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku a jej prílohy; ID konania 27504
- [27] NICE; Cannabidiol for treating seizures caused by tuberous sclerosis complex; Final appraisal document; 2023; použité 07/2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta873/documents/final-appraisal-determination-document>
- [28] SÚKL; Stanovenie maximálnej ceny lieku Epidyolex; 2023; použité 05/2023. https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl/fname/vp_pisemnost/_idspis/630446663/_idpis/650152695/_file/650153537/f/NPM_ROZHODNUTI_EPIDYOLEX_SUKLS179285_2022.pdf
- [29] SÚKL; Hodnotiaca správa lieku Epidyolex; 2023; použité 07/2023. https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_pisemnost&_idspis=659574782&_idpis=710170179
- [30] MZSR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.4.2023 – 30.4.2023; použité 07/2023. <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202304>
- [31] Clinicaltrials.gov; A Randomized Controlled Trial of Cannabidiol (GWP42003-P, CBD) for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex (GWPCARE6); 2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02544763?term=cannabidiol+OR+epidyolex&cond=tsc&draw=2&rank=2>
- [32] Thiele, E. A., Bebin, E. M., Bhathal, H., Jansen, F. E., Kotulska, K., Lawson, J. A., ... & GWPCARE6 Study Group. (2021). Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex: a placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA neurology*, 78(3), 285-292. https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2774314?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jamaneurol.2020.4607

- [33] Thiele EA, Bebin EM, Filloux F, Kwan P, Loftus R, Sahebkar F, Sparagana S, Wheless J. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2022 Feb;63(2):426-439. doi: 10.1111/epi.17150. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34957550; PMCID: PMC9305454. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9305454/#epi17150-sup-0002>
- [34] Committee papers PowerPoint; použité 07/2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta873/history>
- [35] Public committee slides; Cannabidiol for treating seizures caused by tuberous sclerosis complex; 2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta873/documents/1>
- [36] SPC lieku Epidyolex (CBD); použité 04/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_sk.pdf
- [37] EMA; Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006; použité 04/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/epidyolex-h-c-4675-p46-011-epar-assessment-report_ar.pdf
- [38] NICE; Committee papers PowerPoint; 2023; použité 07/2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta873/history>
- [39] NICE; Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome; Final appraisal document; použité 07/2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/documents/final-appraisal-determination-document>
- [40] NICE; Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome; Technology appraisal guidance [TA614]; 2019; použité 07/2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614>
- [41] NICE; Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome; Technology appraisal guidance [TA615]; 2019; použité 07/2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615>
- [42] 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.; <http://niho.sk/>
- [43] de Kinderen, R. J., Wijnen, B. F., van Breukelen, G., Postulart, D., Majoie, M. H., Aldenkamp, A. P., & Evers, S. M. (2016). From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: a time trade-off study. *Epilepsy Research*, 125, 24-31.
- [44] Marshall, J., Murphy, L., Crossan, C., Jones, E., Lee, D., Kingswood, C., 2021. Insights from a UK Delphi panel investigating the relationship between tuberous sclerosis complex (TSC)-associated neuropsychiatric disorders (TAND) and TSC-associated epilepsy, in: International TSC Research Conference 2021: A Vision for the Future. Presented at the International TSC Research Conference 2021: A Vision for the Future, Abstract 36.
- [45] De Vries, P. J., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V., Curatolo, P., ... & Jansen, A. C. (2018). TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. *Orphanet journal of rare diseases*, 13, 1-13.
- [46] Ara R, Brazier JE; Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice; *Value Health* 13(5); 2010; p.509-18; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230546/>
- [47] NICE; Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome; Final appraisal document; použité 07/2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/documents/final-appraisal-determination-document>
- [48] MZSR; Zoznam liekov s úradne určenou cenou pre mesiace 12/22, 06/23, 07/23; použité 06/2023. <https://www.health.gov.sk/?zoznamy-uradne-urceny-ch-cien>

-
- [49] Gustavsson, A. et al., CDBE2010Study Group, 2011. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 21, 718–779. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.008>
- [50] MZSR; Databáza jednotkových nákladov; 2022; ;použité 07/2023. <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [51] Vestník MZSR; Opatrenie o rozsahu regulácie cien; použité 07/2023. https://www.health.gov.sk/Zdroje?Sources/dokumenty/vestniky_mz_sr/2023/vestnik-2023-5-6.pdf
- [52] SUKL, Strukturované podání lieku Epidyolex v indikácii TSC , ;použité 07/2023https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl/fname/vp_pisemnost/_idspis/659574782/_idpis/659484921/_file/659484906/f/CAU-08_verze1_Priloha1_Strukturovane_podani%20TSC.pdf
- [53] Vestník MZSR; Cenové opatrenie ustanovujúce rozsah regulácie cien v oblasti zdravotníctva; použité 07/2023 https://www.health.gov.sk/Zdroje?Sources/dokumenty/vestniky_mz_sr/2023/vestnik-2023-5-6.pdf
- [54] Lo, S. H., Marshall, J., Skrobanski, H., & Lloyd, A. (2022). Patient and caregiver health state utilities in tuberous sclerosis complex. *PharmacoEconomics-Open*, 1-17.
- [55] TANDem, About TAND; Intellectual level; ;použité 07/2023 <https://tandconsortium.org/about/>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborníkov bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo CBD (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 www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Neuvoľzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán. 	
O Vás	
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):
Zdravotný problém a opis liečiva	

<p>B0002</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku? 	<p>DS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <i>Epilepsia open</i>, 2023 – článok prikladám k dotazníku
	<p>LGS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rovnako ako pri DS 2. Rovnako ako pri DS 3. Rovnako ako pri DS
	<p>TSC:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rovnako ako pri DS 2. Rovnako ako pri DS 3. Rovnako ako pri DS
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 	<p>DS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pri prevalencii 1 : 20 000 až 40 900 je predpokladaný počet pacientov s DS na Slovensku 135 až 275. 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
	<p>LGS:</p> <p>Pri prevalencii 1 až 2,8 : 10 000 je predpokladaný počet pacientov s LGS na Slovensku 550 až 1540. Všetci sú podľa aktuálnej aktuálnej indikácie vhodní na Epidyolex Pozorovaný lepší efekt u pacientov s genetickou a štrukturálnou etiológiou v porovnaní s pacientmi s nejasnou etiológiou</p>
	<p>TSC:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 10 – 120 pacientov – 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).
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>DS: Veková indikácia – rôzne práce poukazujú na dobrý efekt a tolerabilitu u detí mladších ako 2 roky</p> <p>LGS: Rovnako ako pri DS</p> <p>TSC: Rovnako ako pri DS</p>

<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 5. Za akých okolností je indikovaný epileptochirurgický zákrok? Po zlyhaní koľkých antiepileptík je indikovaný? Je indikovaný v prítomnosti/nepřítomnosti štruktúrného ložiska? Aká je úspešnosť zákroku? Za akých okolností je indikovaná stimulácia nervus vagus? Po zlyhaní koľkých antiepileptík je indikovaná Aká je úspešnosť zákroku? 6. Za akých okolností je indikovaná ketogénna diéta? Po zlyhaní koľkých antiepileptík je indikovaná? Aká je úspešnosť diéty? 7. Aké miesto má v liečbe pacientov s TSC everolimus (Votubia)? Aké má zastúpenie v liečbe? 8. 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? V liečbe DS a LGS je CBD 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? 9. Ako pristupujete k problému s nedostupnosťou Frisia na slovenskom trhu? 	<p>DS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostika sa výrazným spôsobom zlepšila dostupnosťou genetického vyšetrenia ako aj osvetou medzi neurológmi. 2. Všetky antiepileptiká (okrem Fyntepty a Frisia) sú dostupné na Slovensku. 3. Nie 4. Podľa literatúry v prípade nedostatočného účinku CBD prichádza do úvahy ketogénna diéta, stimulátor vágového nervu (VNS) event. ďalšia farmakologická liečba. 5. Nakoľko ide o geneticky podmienenú epilepsiu, nie je klasické chirurgické riešenie v zmysle resekcie alebo odpojenia ložiska možné. 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 %. 7. Rovnako ako pri otázke č. 6. Efektivita je na úrovni 50 %. 10. Áno, bežne predpisujeme Frisium deťom mladším ako 6 r. 11. Pacienti resp. rodičia sú odkázaní na kúpu Frisia v zahraničí . <p>LGS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 2. Všetky antiepileptiká (okrem Fyntepty a Frisia) sú dostupné na Slovensku. 3. ■ 4. Podľa literatúry v prípade nedostatočného účinku CBD prichádza do úvahy ketogénna diéta, stimulátor vágového nervu (VNS) event. ďalšia farmakologická liečba. 5. Pri štruktúrálnej 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. 6. Stimulátor vágového nervu (VNS) je indikovaný celkovo pri DS. Počet potrebných antiepileptík nie je stanovený. Efektivita je na úrovni 40-50 %. 7. Rovnako ako pri otázke č. 6. Efektivita je na úrovni 50 %. 10. Rovnako ako pri DS. 11. Rovnako ako pri DS. <p>TSC:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nakoľko ide o multisystémové ochorenie s výrazným postihnutím kože a ďalších orgánov je diagnostika na dobrej úrovni, dokonca aj prenátálne pri zistení rhabdomyómov srdca na USG. 2. Všetky antiepileptiká (okrem Fyntepty a Frisia) sú dostupné na Slovensku. 3. Nie 4. Celkovo v prípade farmakorezistencie treba zvážiť na prvom mieste chirurgické riešenie. 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 %. 5. VNS je indikovaný v prípade farmakorezistentných záchvatov pri nemožnosti realizácie klasického chirurgického riešenia. Efektivita je na úrovni 40-50 %.
--	--

	<p>6. 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>
B0004 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
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	DS: nie
	LGS: nie
	TSC: nie
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (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
G0009 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
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: <ul style="list-style-type: none"> • 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, považujem zavedenie Epidyolexu do bežnej praxe za potrebné. 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborníkov, ktorí nepredložili vyhlásenie o konflikte záujmov

Vstup odborníka B

Liečivo CBD (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>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	■
Názov organizácie	■
Pracovná pozícia	■
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input type="checkbox"/> x špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 4. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	DS: 4. Efektivitu lieku na stabilizáciu záchvatov 5. 50% a viac úspešnosť liečby 6. Áno, DS je závažná epileptická encefalopatia, kde efektivity doterajšie liečby je vo viacerých prípadoch len čiastočná

<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>LGS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Efektivitu lieku na stabilizáciu záchvatov 2. 50% a viac úspešnosť liečby 3. Áno, LG syndróm je závažná preraduujúca epileptická encefalopatia, kde efektivity doterajšie liečby je nedostatočná <p>TSC:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Efektivitu lieku na stabilizáciu záchvatov 2. 50% a viac úspešnosť liečby 3. Áno, TS je závažné neurokutánne ochorenie, kde je epilepsia súčasťou ochorenia a v mnohých prípadoch nie je dostatočne ASM kontrolovaná
<p>A0023</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"> 3. Do 50 pacientov 4. Je množné, že liečivo nebudú všetci pacienti tolerovať, čo je bežné pri lieku, špeciálnu podskupinu neočakávame <p>LGS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 7 Do 100 pacientov Je množné, že liek nebudú všetci pacienti tolerovať, čo je bežné pri lieku, špeciálnu podskupinu neočakávame <p>TSC:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Od 50- 100 pacientov 2. Je množné, že liek nebudú všetci pacienti tolerovať, čo je bežné pri lieku, špeciálnu podskupinu neočakávame
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>DS: liek ma EU registráci-- orphan</p> <p>LGS: liek ma EU registráci-- orphan</p> <p>TSC: liek ma EU registráci-- orphan</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>10. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>11. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>12. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>13. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších línách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p> <p>14. 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"> 8. Klinicky a geneticky v prípade podozrivých príznakov 9. Proti záchvatová liečba chronická a akútna 10. Pre Lennox Gastautov syndróm áno, pre DS sú v príprave a pre TS komplex nemám vedomosť 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 8 Pri Dravetovej sy LG sy nie sú zvyčajne indikovaný na chirurgickú liečbu, pacienti s TS sú častí kandidáti na epleptochirurgickú liečbu za predpokladu že nájdeme fokus (ložisko) , ktorý by mohol byť zodpovedný za epileptické záchvaty V prípade zlyhania farmakologickej prvolínovej a druholínovej liečby, úspešnosť je približne 50% V prípade zlyhania farmakologickej prvolínovej a druholínovej liečby, úspešnosť je približne 50% 9 Everolimus indikuje onkológ, nefroló9 . 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

<p>Za akých okolností je indikovaná stimulácia nervus vagus? Po zlyhaní kolkých antiepileptík je indikovaná Aká je úspešnosť zákroku?</p> <p>15. Za akých okolností je indikovaná ketogénna diéta? Po zlyhaní kolkých antiepileptík je indikovaná? Aká je úspešnosť diéty?</p> <p>16. Aké miesto má v liečbe pacientov s TSC everolimus (Votubia)? Aké má zastúpenie v liečbe?</p> <p>17. 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? V liečbe DS a LGS je CBD 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>18. Ako pristupujete k problému s nedostupnosťou Frisia na slovenskom trhu?</p>	<p>LGS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 11. Oslovili sme opakovane štátne authority, máme prísľub, že sa situácia bude riešiť dovozom lieku. 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 nepoprichádzal o lieky ktoré pre svoje ochorenie potrebuje. Takže tým sa možno dobrý úmysle 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>TSC:</p>
<p>B0004 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>
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201 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>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (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>G0009</p>	<p>DS: 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?	LGS: detský neurológ a neurológ pri splnení EU indikačných kritérií
	TSC: detský neurológ a neurológ pri splnení EU indikačných kritérií
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • • • • • 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Liečivo CBD (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.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

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 *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

O Vás

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.
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0200 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 – psychologov a podporných skupín, aby prekonalí traumy, ktorú so sebou vážna diagnóza ich dieťaťa prináša.
	TSC: dtt
H0002 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	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 d- - 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.

<p>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.</p>	<p>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.</p>
	<p>TSC: dtt</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia 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>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<p>DS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 2. Sabril, Frisium, CBD olej, Orfiril, Diazepan, Diacomit, Inovelon 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 pečevňové parametre, podráždenosť, agresivitu alebo naopak apatiu, problémy s chôdzou, únavu. Niektoré deti sú na 4 kombinácii liekov a ocenili by, keby antiepileptiká mohli vysadzovať... <p>LGS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. detto 2. Sabril, Frisium, Fycompa, CBD olej, Depakine, Convulex, Topamax, Lamictal

	<p>3. detto</p>
	<p>TSC:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Detto 2. Sabril, Midza, Orfiril, Diazepam... 3. Detto
<p>H0201 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 € vyššie. Takže jednak je to abnormálne poddimenzovaná sieť štátnych a teda hradených 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>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	
<p>H0100 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 € za liek, ktorý dáva ich dieťaťu nádej na lepší život. Len pre ilustráciu – dvojtýždňové rehabilitačné pobyty stoja okolo 4000 €, tieto deti potrebujú špeciálne kočiare/vozičky – od 2 500 € vyššie (nedávno sme zaznamenali kočiar za 8 000 €!), mnohé z detí potrebujú špeciálne stoličky – od 3 500 € vyššie, autosedačky – podobné sumy, pravidelnú logopédiu, plávanie, individuálne terapie so špeciálnymi a liečebnými pedagógmi (hodina cca 35 – 60 €) ...</p> <p>LGS: Dtt</p>

	TSC: dtt
D0017 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>	DS:
	LGS: Na Slovensku nie je veľa tých, ktorí by mali skúsenosti s Epidyolexom – 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. 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. 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 €) – 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.
	TSC: dtt
C0005 , F0005 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?	DS: Rodičia pacientov nemajú túto vedomosť.
	LGS: dtt
	TSC: dtt
H0203 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?	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.
	LGS: dtt
	TSC: dtt
H0012	DS: Nedostupnosť na slovenskom trhu a neprímeraná cena.

Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	LGS: dtt
	TSC: dtt
Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	DS:
	LGS:
	TSC:
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	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 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.
	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.
	TSC: dtt
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	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).
	LGS: dtt
	TSC: dtt
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.	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.
	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.
	TSC: dtt

<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 ďalš- - 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>Cítujem matku dieťaťa s LGS: „Čo sa týka dostupnosti liekov na epilepsiu je to katastrofa!!! Ako rodičia zdravotne znevýhodneného dieťaťa riešime veľa problémov a teraz k nim pribudol ďalš- - 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>TSC: dtt</p>

Hlavná správa

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.

- Rodičia detí s týmito vážnymi diagnózami majú veľmi sťažený život a často majú finančné, vzťahové aj zdravotné problémy

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 zťažuje ich organizmus. Každý nový liek je pre nich nádejou na kvalitnejší život.

-

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 hradený poisťovňami a dostupný, distribuovaný na celom území Slovenskej republiky.

-

- 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 redukciiu 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 záruku a istoty, ktoré im pri voľnopredajnom CBD nikto nedá.

- Niekoľko z účinných liekov sú dnes ťažko dostupné, za niektoré neexistuje náhrada. Ďalší dostupný liek výrazne zvyšuje šance na úspešnosť liečby.

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.4. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva CBD v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 3 výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a jednej žiadosti o vysvetlenie e-mailovou komunikáciou. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 04.05.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 02.06.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
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 v indikácii LGS a DS [42]	NA	NA

Žiadosť o vysvetlenie č. 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania emailu: 06.06.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 13.06.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Objasniť výpočet a zdroje nákladov na hospitalizácie, výkony a NÚ použité v modeli pre všetky 3 diagnózy (TSC, LGS, DS) s použitím kódov z databázy jednotkových nákladov MZ SR.	DR poskytol vyjadrenie autorky článku, z ktorého čerpal údaje o nákladoch na hospitalizácie, výkony, NÚ a rozsahu čerpania zdravotnej starostlivosti. Jednotlivé náklady však nebolo možné ani po odpovedi overiť, nakoľko vyjadrenie nepopisovalo podrobný postup pri výpočtoch. Z dôvodu zachovania anonymity odborníkov nám Delphi panel nebol dodaný.	Odpoveď neakceptujeme. Náklady na hospitalizácie majú významný vplyv na výslednú hodnotu ICUR. Vzhľadom na skutočnosť, že správnosť výpočtov pri odvodzovaní nákladov za hospitalizácie nebolo možné overiť, NIHO v modeli aplikuje hodnovernejšie údaje. Ich odôvodnenie je uvedené v časti 5.2.9.
Dodať podrobné výsledky Delphi panelu – otázky aj odpovede. Ktorý bol použitý na určenie rozsahu čerpania zdravotnej starostlivosti	DR nedodal podrobné výsledky Delphi z dôvodu zachovania anonymity účastníkov.	Odpoveď neakceptujeme. Nedodaním Delphi panelu NIHO nedokázalo overiť, aká zhoda bola medzi odborníkmi na odpovediach. Náklady na ZS sú spojené s miernou neistotou. Podrobnejšie v časti 5.2.9.

Výzva na opravu č. 2

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 06.06.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 06.07.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Objasniť fungovanie makra vo FE modeli v kontexte výpočtu vekovo distribuovanej váženej mortality. Dodať technický report k modelu.	DR v odpovedi na výzvu uviedol, že makro umožňuje výpočet mortality, ktorá zohľadňuje vekovú distribúciu pacientov zo štúdie GWPCARE6 a súčasne ju zosúladuje s mortalitou všeobecnej populácie. Technický report dodaný nebol.	Odpoveď akceptujeme, výpočet mortality nechávame podľa nastavenia, ktoré predložil DR. Podrobnejšie v časti 5.2.7.
Implementovať do FE modelu scenár predpokladajúci priemernú dennú dávku CBD 25 mg/kg/deň.	DR vyhovel požiadavke NIHO a do FE modelu implementoval scenár s dávkou 25 mg/kg/deň.	NIHO oceňuje zapracovanie DR, ale prikláňa sa k nastaveniu podľa agentúry NICE o priemernej dennej dávke 15 mg/kg/deň. Podrobnejšie v časti 5.2.9.

V BIA analýze zapracovať pravdepodobnosti ukončenia liečby použité vo FE modeli.	DR vykonal požadované úpravy.	NIHO akceptuje dodaný scenár na modelovanie dopadu na rozpočet. Podrobnejšie v časti 6.3.1.
Vysvetliť postup pri tvorení súboru patientskych dát pre účel predikcie ukazovateľov účinnosti vo FEM.	DR dodal písomný opis zmienenej problematiky.	Odpoveď akceptujeme.
Dodať analýzu vekovej podskupiny 2-6 rokov z pohľadu odpovede na liečbu (respondéri) – zníženie frekvencie záchvatov o 50%/75%.	DR dodal analýzu vekovej podskupiny 2-6 rokov s príslušnými podielmi pacientov s 50%/75% znížením frekvencie záchvatov asociovaných s TSC.	Akceptujeme postup, kedy DR pri výpočte podielu respondérov vychádza z celej kohorty pacientov, ale následne toto číslo aplikuje len na vekovú skupinu 2-6 rokov. Podrobnejšie v časti 5.2.8.
Zdôvodniť, na základe akých dát DR predpokladá, že pri 50% redukcii záchvatov je možné aplikovať 50% vážený inkrement utility za zmiernenie prejavov spojených s TAND.	DR uvádza, že nedisponuje údajmi, ktoré by preukazovali konkrétnu výšku zmeny kvality života pacientov v dôsledku ovplyvnení prejavov TAND. DR predkladá publikácie, ktoré popisujú súvislosť medzi liečbou záchvatov a zlepšením prejavov TAND.	Akceptujeme postup v scenári podľa DR, kedy pri 50% redukcii záchvatov nastane aj 50% zlepšenie v prejavoch TAND, a preto je možné aplikovať 50% vážený inkrement utility. Nastavenie je síce spojené s výraznou neistotou, ale v kontexte konzervatívneho scenára pre TAND benefit ho akceptujeme. Podrobnejšie v časti 5.2.8
Zdôvodniť, na základe akých dát DR predpokladá 50% pokles nákladov na zvládnutie prejavov TAND u pacientov s 50% redukcii vo frekvencii záchvatov.	DR uvádza, že nedisponuje údajmi, ktoré by preukazovali konkrétnu výšku zníženia nákladov, ktoré sú spojené s prejavmi TAND.	Nastavenie je síce spojené s neistotou, ale v kontexte konzervatívneho scenára pre TAND benefit ho akceptujeme. Vplyv na výslednú hodnotu ICUR je nízky. Podrobnejšie v časti 5.2.8