Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Hodnotenie ZHL221

Liečivo midazolam (Buccolam) na liečbu akútnych konvulzívnych záchvatov trvajúcich viac ako 5 minút u dospelých pacientov s diagnostikovanou epilepsiou

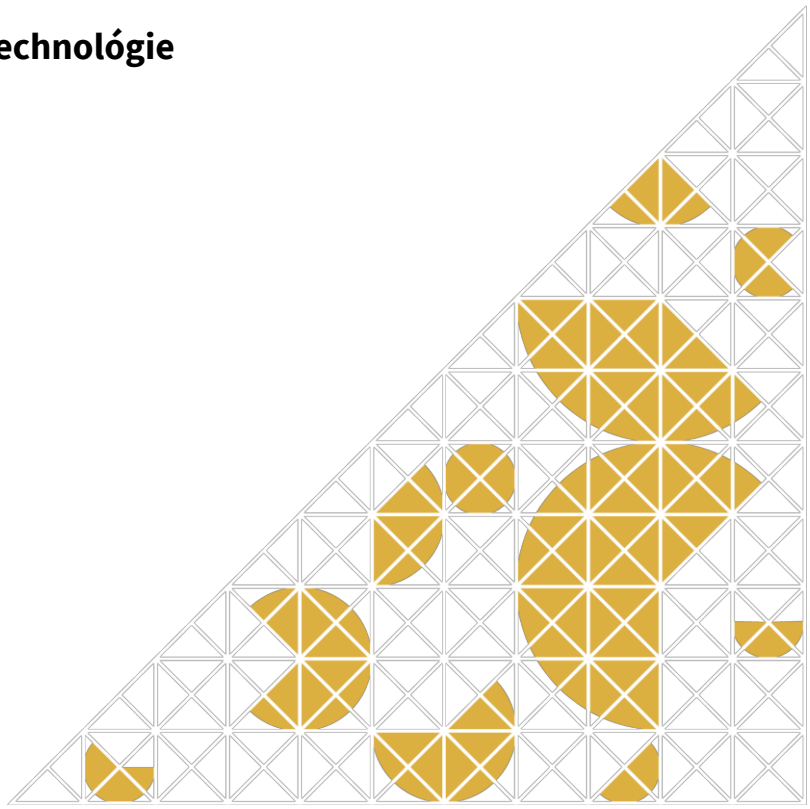
Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
38574

ATC skupina:
N05CD08

ŠÚKL kód:
10917



Publikované dňa:
02.04.2026

Link:
https://niho.sk/publikovane-projekty/

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **vyhovieť** žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Buccolam v indikácii liečbu akútnych konvulzívnych záchvatov trvajúcich viac ako 5 minút u dospelých s diagnostikovanou epilepsiou. Hodnotená výška úhrady 65,03 € za balenie spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti podľa §7 ods. 2 zákona 363/2011 Z.

  Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, preto odporúčame zvážiť požadovanie adekvátnej zľavy od DR, ktorá zníži túto neistotu.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Epilepsia je ochorenie mozgu s predispozíciou k nevyprovokovaným epileptickým záchvatom, ktorých príčina môže byť nejasná, genetická alebo následkom poškodenia mozgu. Záchvat trvajúci viac ako 5 minút alebo opakované záchvaty bez návratu vedomia sa označujú ako status epilepticus (SE), čo je život ohrozujúci stav vyžadujúci urgentnú liečbu. Rozlišujeme konvulzívny SE (s tonicko-klonickými kŕčmi a bezvedomím) a nekonvulzívny SE (bez viditeľných kŕčov, ale s poruchou vedomia). Epilepsia postihuje približne 8,2 z 1000 obyvateľov v Európe; na Slovensku bolo v roku 2024 evidovaných viac ako 65-tisíc pacientov. Dospelým pacientom s epilepsiou bez dostupného intravenózneho vstupu je v prípade konvulzívneho záchvatu trvajúceho dlhšie ako 5 minút dostupná liečba diazepamom podávaným rektálne. Takto podávaná liečba môže byť nekomfortná a stigmatizujúca (najmä ak sa vyskytne záchvat na verejnosti), pričom býva spojená s náročnejšou aplikáciou z dôvodu komplikovanej manipulácie s pacientom počas kŕčov.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **BM =** bukálny midazolam
    Liek Buccolam nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP).
- Komparátormi sú režimy:
  - **RD** = rektálny diazepam

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Buccolam preukázal prínos v liečbe dospelých pacientov s akútnymi konvulzívnymi záchvatmi trvajúcimi viac ako 5 minút v porovnaní s RD.** Prínos bol preukázaný na základe randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie McIntyre a kol. (2005) v detskej populácii pacientov. V súlade so závermi hodnotenia Európskej liekovej agentúry (z angl. European Medicine Agency, EMA) akceptujeme prenositeľnosť výsledkov z detskej populácie pacientov na dospelú populáciu na základe a farmakokinetických (z angl. pharmacokinetic, PK) štúdií: LESVIBUCCO/23/BQ-3 a populačná PK štúdia (popPK). Extrapolácia dát z detskej populácie na dospelú je však podľa NIHO spojená s neistotou. Výsledky detskej štúdie boli podporené randomizovanou klinickou štúdiou Nakken a Lossius (2011) u dospelých pacientov. Hodnotené boli nasledovné klinické dôkazy:
  - Štúdie McIntyre a kol. (2005) a Nakken a Lossius (2011) porovnávali účinnosť a bezpečnosť BM v porovnaní s RD u detí (McIntyre a kol.) a dospelých (Nakken a Lossius).
  - PK štúdia LESVIBUCCO/23/BQ-3 porovnáva PK parametre BM s referenčným liekom Hypnovel (intramuskulárny midazolam) u dospelých zdravých ľudí.
  - Výsledky štúdie LESVIBUCCO/23/BQ-3 boli následne modelované v štúdii popPK v ktorej bol vyvinutý model porovnávajúci PK parametre midazolamu a jeho aktívneho metabolitu 1-hydroxymidazolamu u detí a dospelých.
- **Celkové prežívanie** (**OS**, z angl. overall survival) v štúdiách nebolo sledované.
- **Terapeutický úspech - Zastavenie záchvatu do 10 minút s trvaním najmenej 1 hodinu (McIntyre a kol.), resp. 2 hodiny (Nakken a Lossius) a bez respiračnej depresie**: U detských pacientov (McIntyre a kol, n = 177) bol terapeutický úspech dosiahnutý u 56 % pacientov v ramene BM a u 27 % pacientov

v ramene RD; rozdiel medzi ramenami bol 29 % s 95 % konfidenčným intervalom (z angl. confidence interval, CI) 16 % – 41 % (rozdiel medzi ramenami bol štatisticky významný). U dospelých pacientov (Nakken a Lossius, n = 22) bol terapeutický úspech dosiahnutý u 74 % pacientov v ramene BM a u 83 % pacientov v ramene RD; tento rozdiel nebol štatisticky významný.

- **Zastavenie záchvatu do 10 minút:** U detských pacientov (McIntyre a kol) došlo k zastaveniu záchvatu do 10 minút u 65 % pacientov v ramene BM a 41 % pacientov v ramene RD; rozdiel medzi ramenami bol 24 % (95 % CI 11 – 37).
- **Výskyt ďalšieho záchvatu do 1 hodiny po zastavení prvého záchvatu do 10 minút:** U detských pacientov (McIntyre a kol) došlo k výskytu ďalšieho záchvatu do 1 hodiny po zastavení prvého záchvatu do 10 minút u 14 % pacientov v ramene BM a 33 % pacientov v ramene RD; rozdiel medzi ramenami bol 19 % (95 % CI 4 – 36).
- **Čas od podania liečby po zastavenie záchvatu:** U dospelých pacientov (Nakken a Lossius) bol čas od podania liečby po zastavenie záchvatu 2,8 minúty (95 % CI* 1,5 -5) v ramene BM a 5,0 minúty (95 % CI* 2 -10) v ramene RD; p-hodnota je 0,012.
- **Farmakokinetické (PK) ukazovatele:** Na základe štúdie LESVIBUCCO/23/BQ-3 boli získané PK parametre lieku Buccolam a bolo dokázané, že tieto parametre boli v rozmedzí stanovenej bioekvivalencie s referenčným liekom Hypnovel (intramuskulárny midazolam). Na základe štúdie popPK bolo dokázané, že dávka 10 mg BM u dospelých dosiahla porovnateľnú expozíciu s terapeutickými pediatrickými dávkami; dávka 10 mg viedla k podobnej expozícii plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie v závislosti od času nula do nekonečna (z angl. area under the curve, AUC_{0-inf}) u dospelých bez ohľadu na vek, hmotnosť alebo BMI ako terapeutická dávka u detí. Maximálna koncentrácia C_{max} bola konzistentná s koncentráciou v skupine 10 až 18 rokov.
- **Kvalita života** v štúdiách nebola sledovaná.
- **Bezpečnosť:** U dospelých pacientov (Nakken a Lossius) je liečba s BM spojená s nižším počtom hlásených nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE): 22 AE bolo hlásených v ramene BM, v ktorom sa nachádzalo 43 pacientov a 24 AE bolo hlásených v ramene s RD, v ktorom sa nachádzalo 37 pacientov). V ramene s BM bol vyšší podiel pacientov bez AE (79 % vs. 41 %), nižší výskyt únavy trvajúcej viac ako 2 hodiny (21 % vs. 49 %) a ataxie (5 % vs. 11 %) a vyšší výskyt predĺženej horkej chute v ústach (14 % vs. 0 %) a znecitlivenia v ústach (7 % vs. 0 %). U detských pacientov (McIntyre a kol) bol hlásený približne podobný výskyt respiračnej depresie (5 % v ramene BM a 6 % v ramene RD). U 2 z 92 detí v ramene BM a u 3 z 85 detí v ramene RD s respiračnou depresiou bola vyžadovaná intubácia.
- Najväčšou limitáciou predložených štúdií je chýbajúci relevantný klinický dôkaz liečby konvulzívnych záchvatov trvajúcich viac ako 5 minút u dospelých pacientov s epilepsiou. Limitáciami štúdií je aj otvorený, nezaslepený dizajn, chýbajúca analýza kvality života a nedostatočné údaje o komparatívnej bezpečnosti. Štúdia Nakken a Lossius zahŕňala nízky počet pacientov (n = 22) v jednom centre a štúdie McIntyre a PK štúdie nezahŕňali populáciu relevantnú pre predmetné hodnotenie. Extrapolácia dát z detskej na dospelú populáciu je spojená s neistotou, že v reálnej klinickej praxi nebude pozorovaný rovnaký účinok zo štúdie McIntyre aj u dospelých pacientov.

<u>Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie</u>

- **Buccolam pri požadovanej výške úhrady 65 € za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti**.
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol BM voči RD dominantný ICUR, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 48-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje BM dominantný ICUR voči RD, pričom prahová hodnota je 48-tisíc €/QALY. BM dosahuje klinický prínos voči RD +0,0014 QALY pri inkrementálnych nákladov vo výške -6,7-tisíc €.
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s extrémnou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty vyplýva z modelovania prínosu a nepriamych nákladov na základe výsledkov dotazníkov od klinických expertov a na základe výsledkov štúdie s detskou populáciou pacientov (ktorej prenositeľnosť údajov na dospelú populáciu je spojená

s neistotou). Tieto vstupné údaje v modeli významne ovplyvňujú výsledok nákladovej efektívnosti. Ďalej vyplýva neistota z hodnoty utility u štandardných pacientov v stave po záchvate, v prípade ak bola volaná záchranná zdravotná služba (ZZS).

- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:
    - Oprava výpočtu rozdielu utility v stavoch počas a po záchvate v porovnaní s východiskovým stavom
    - Zmena hodnoty utility u štandardných pacientov v stave po záchvate, v prípade ak bola volaná ZZS.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Buccolam pri hodnotenej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške 499-tisíc € a čistý dopad liečby liekom Buccolam vo výške 422-tisíc €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov a odhadu vývoja penetrácie trhu liekom Buccolam.

Poznámka

- Kritériá 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.).

Obsah

Záver odborného hodnotenia ... 2
Obsah ... 5
Použité skratky ... 6
Časový priebeh hodnotenia ... 7
Informácie o dokumente ... 8
1. Predmet hodnotenia ... 9
1.1. Výskumné otázky ... 9
1.2. Inklúzne kritériá ... 9
2. Metóda ... 11
2.1. Výskumné podotázky ... 11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia ... 11
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi ... 13
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) ... 13
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025) ... 14
3.3. Opis intervencie (B0001) ... 15
3.4. Registrácia technológie (A0020) ... 15
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) ... 15
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) ... 15
3.7. Relevantné komparátory (B0001) ... 16
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory ... 16
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti ... 17
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti ... 17
4.2. Výsledky účinnosti ... 18
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti ... 20
4.4. Výsledky bezpečnosti ... 21
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu ... 21
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti ... 23
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) ... 23
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) ... 25
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) ... 26
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet ... 28
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR ... 28
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO ... 29
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty ... 30
7.1. Etická analýza ... 30
7.2. Organizačné aspekty ... 31
7.3. Sociálno-pacientske aspekty ... 31
7.4. Právne aspekty ... 32
8. Zdroje ... 33
9. Apendix ... 35
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami ... 35
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie ... 35

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia ... 9
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií ... 17
Tabuľka 3: Prehľad relevantných farmakokinetických štúdií ... 17
Tabuľka 4: Zastavenie záchvatu do 10 minút s trvaním najmenej 1 hodinu a bez respiračnej depresie ... 18
Tabuľka 5: Zastavenie záchvatu do 10 minút ... 18
Tabuľka 6: Výskyt ďalšieho záchvatu po zastavení prvého záchvatu ... 18
Tabuľka 7: Výskyt ďalšieho záchvatu po zastavení prvého záchvatu (konvulzívneho SE) ... 18
Tabuľka 8: Hodnoty utilít podľa DR a podľa NIHO ... 24
Tabuľka 9: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO ... 26

Tabuľka 10: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty 26
Tabuľka 11: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky 29
Tabuľka 12: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia 29

Obrázky

Obrázok 1: Manažment liečby dospelého pacienta s konvulzívnym SE podľa odporúčaní UpToDate 14
Obrázok 2: Výsledky PK ukazovateľov v štúdii LESVIBUCCO/23/BQ-3 19
Obrázok 3: Výsledky PK ukazovateľov v populačnej PK štúdii (popPK) 19
Obrázok 4: Výsledky PK ukazovateľov (AUC, C_{max}) v populačnej PK štúdii (popPK) 20
Obrázok 5: Výsledky bezpečnosti štúdie Nakken a Lossius (2011) 21

Použité skratky

AE	Nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product)
AUC	Plocha pod krivkou (z angl. area under the curve)
$AUC_{0\text{-}inf}$	Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v závislosti od času nula do nekonečna (z angl. area under the curve)
BM	Bukálny midazolam
CE	Označenie európskej zhody (z fr. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
C_{max}	Maximálna koncentrácia
DCO	Dátum ukončenia zberu dát (z angl. data cut-off)
DR	Držiteľ registrácie
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQol five-dimensions)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
HDP	Hrubý domáci produkt
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assesment)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OS	Celkové prežívanie (z angl. Overall survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PK	Farmakokinetický, z angl. pharmacokinetic
popPK	Populačná farmakokinetická štúdia
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)
RD	Rektálny diazepam
SE	Status epilepticus
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)

SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZZS	Záchranná zdravotná služba

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	28.11.2025
Vydanie NIHO hodnotenia	02.04.2026
Celkové trvanie hodnotenia	125 dní

Informácie o dokumente

Autori
Vagač Bianka, M.Sc.
Mgr. Viktor Varga, PhD.

Rola autorov: BV je prvou autorkou hodnotenia; VV je druhým autorom hodnotenia.

Vydavateľ a zodpovedný za obsah

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Vagač B., Varga V.: Liečivo midazolam (Buccolam) na liečbu akútnych konvulzívnych záchvatov trvajúcich viac ako 5 minút u dospelých pacientov s diagnostikovanou epilepsiou. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL221; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológií v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA. 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.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. 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® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. 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.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (**P**opulation)	
	Diagnóza: • Liečba akútnych konvulzívnych záchvatov trvajúcich viac ako 5 minút • MKCH–10[1]: G41 **Populácia podľa EMA[2]:** • Deti od 3 mesiacov veku a dospelí pacienti s diagnostikovanou epilepsiou. **Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:** • Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov vo veku od 3 mesiacov po dospelých s potvrdenou diagnózou epilepsie na liečbu akútnych konvulzívnych záchvatov trvajúcich viac ako 5 minút. • Návrh preskripčného obmedzenia: NEU
Intervencia (**I**ntervention)	
	Midazolam
Komparátor (**C**omparator)	
	Diazepam – rektálny roztok
Ukazovatele (**O**utcomes)	
o Klinická účinnosť	**Mortalita** • **OS** (z angl. overall survival; celkové prežívanie) **Morbidita** • **Terapeutický úspech** • **Zastavenie záchvatu do 10 minút** • **Výskyt ďalšieho záchvatu do 1 hodiny po zastavení prvého záchvatu do 10 minút** • **Čas od podania liečby po zastavenie záchvatu** • **Farmakokinetické (PK) ukazovatele** **Kvalita života**

[1] MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

[2] EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	• **HRQoL** (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D[3] a dotazníky špecifické pre ochorenie
○ Bezpečnosť	**Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:** • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 **Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.**
Dizajn štúdií (**S**tudy design)	
○ Klinická účinnosť	**Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich.** *Ak nie sú dostupné, tak:* • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu *Ak nie sú dostupné, tak:* • ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
○ Bezpečnosť	**RCTs a metaanalýzy z nich.** *Ak nie sú dostupné, tak:* • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu • Prospektívne observačné štúdie • Jednoramenné štúdie
○ Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

[3] EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí a svoje pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbore, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

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

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Odporúčania UpToDate a národné odporúčania.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.

Pre účely zapojenia odborníkov a pacientskych organizácií bolo dňa 9.3.2026 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 23.3.2026. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani pacientska organizácia.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných agentúr pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA):

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 už v minulosti hodnotila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine.
- Hodnotenia SÚKL sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

Vysvetlenie k používaniu začiernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôsobiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 €, 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 (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

  Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

  Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začiernenie 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. Začiernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	**Výskumná otázka**
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
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	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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 a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1, 2]

Epilepsia je ochorenie mozgu prejavujúce sa pretrvávajúcou predispozíciou k epileptickým záchvatom. Nevyprovokované epileptické záchvaty sa vyskytujú bez prítomnosti akútnej príčiny a ich etiológia často zostáva nejasná (kryptogénna epilepsia), geneticky podmienená (idiopatické epilepsie) alebo niekedy ide o následok staršej lézie alebo progresívneho postihnutia mozgu (symptomatické epilepsie).

Záchvat trvajúci viac ako 5 minút alebo záchvaty vyskytujúce sa krátko po sebe bez návratu vedomia medzi nimi označujeme ako status epilepticus (SE). Je to závažný život ohrozujúci stav, ktorý vyžaduje akútnu lekársku starostlivosť. Rozlišujeme konvulzívny SE a nekonvulzívny SE. Konvulzívny SE (alebo tonicko-klonický záchvat) predstavuje častejšie sa vyskytujúcu formu SE, prejavujúcu sa viditeľnými rytmickými zášklbmi celého tela a bezvedomím. Nekonvulzívny SE sa vyskytuje v prípade ak osoba si nie je vedomá čo sa deje naokolo, nie je schopná odpovedať, ale nevykazuje viditeľné zášklby či tras. Nekonvulzívny SE trvá viac ako 10 minút. Predmetné hodnotenie sa týka indikácie konvulzívnych záchvatov trvajúcich viac ako 5 minút (konvulzívny SE).

Prevalencia epilepsie v Európe je 8,2 na 1 000 obyvateľov a touto chorobou trpí najmenej 6 miliónov ľudí. Podľa výročnej správy o činnosti neurologických ambulancií za roky 2013-2024 publikovanej na webovej stránke Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) bol za rok 2024 na Slovensku evidovaný celkový počet pacientov s epilepsiou a epileptickým stavom (G40.0-G41.9) 65 239, z toho 34 816 mužov (53,37 %) a 30 423 žien (46,63 %). V roku 2024 bolo celkovo 14 375 nových prípadov, z toho 7 926 (55,14 %) mužov a 6 449 (44,8669 %) žien [3].

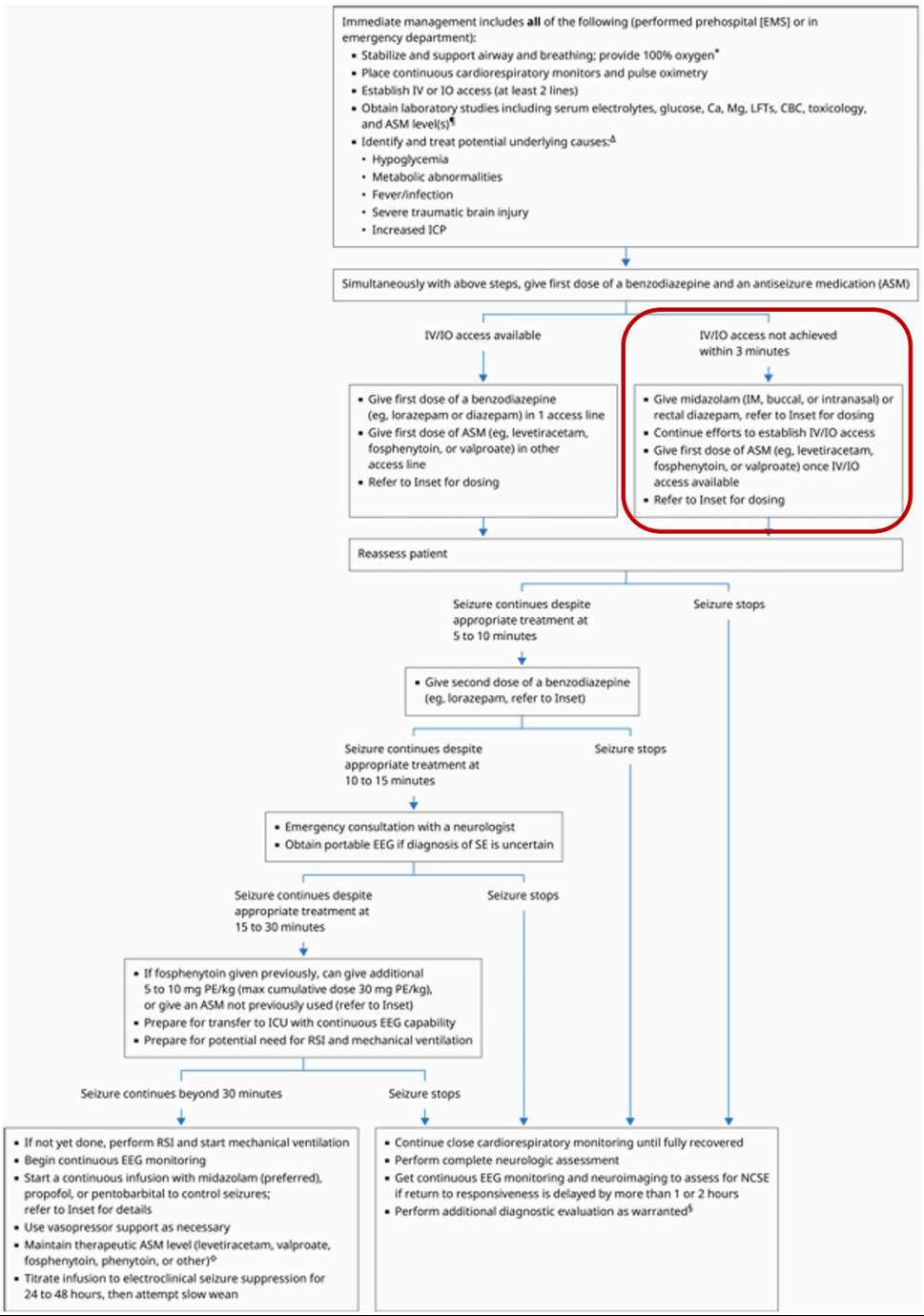
Závažnosť a symptómy [4]

Konvulzívny SE je najzávažnejšia forma SE, s najvyšším rizikom závažných komplikácií, morbidity a aj mortality. Typické znaky zahŕňajú:

- vždy prítomnú poruchu vedomia;
- takmer vždy obojstranné tonické stuhnutie svalov (tonická fáza);
- následne rytmické zášklby končatín (klonická fáza), zvyčajne symetrické.

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Obrázok 1: Manažment liečby dospelého pacienta s konvulzívnym SE podľa odporúčaní UpToDate



Zdroj: [5]

Orálne/bukálne podávaný midazolam je odporúčaný ako prvá voľba u pacientov bez dostupného intravenózneho vstupu viacerými národnými odporúčaniami z iných krajín, vrátane Veľkej Británie (NICE), Írska, Talianska a Španielska [6, 7, 8, 9].

3.3. Opis intervencie (B0001)

Buccolam obsahuje benzodiazepín midazolam pôsobiaci ako antikonvulzívum. Midazolam sa viaže a aktivuje receptory neurotransmiteru GABA v mozgu. GABA neurotransmitery sa podieľajú na znižovaní elektrickej aktivity a tým pádom ich aktivácia znižuje elektrickú aktivitu a má zastaviť kŕče [1].

V prípade záchvatu, opatrovateľ podáva dospelému pacientovi jednorazovú 10 mg dávku bukálneho midazolamu (BM). BM sa podáva orálne, celý objem roztoku sa má pomaly vložiť do priestoru medzi ďasno a líce. Ak je to potrebné (pri väčších objemoch a/alebo menších pacientoch) sa má približne polovica dávky podať pomaly na jednu stranu úst, potom druhá polovica pomaly na druhú stranu úst [10].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Buccolam nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP) [11].

Indikácia podľa aktuálneho súhrnu charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics), SPC) [10]:

Liečba dlhotrvajúcich, akútnych záchvatov kŕčov u detí vo veku od 3 mesiacov a dospelých.

Buccolam smú používať len rodičia/opatrovatelia pacienta, ktorému bola diagnostikovaná epilepsia.

U detí vo veku 3-6 mesiacov sa má liečba nastaviť v nemocnici, kde je možné sledovanie a kde je k dispozícii zariadenie na resuscitáciu.

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Buccolam je v súčasnosti kategorizovaný na liečbu pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 18 rokov s potvrdenou diagnózou epilepsie na liečbu akútnych konvulzívnych záchvatov trvajúcich viac ako 5 minút [12]. V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, DR o kategorizáciu v minulosti nežiadal.

Liek nie je bežne hradený nad rámec kategorizácie [13,14,15].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Navrhovaná maximálna cena vo verejnej lekárni je 65,03 € za balenie lieku Buccolam (Midazolam p.o. 10 mg) pre predmetnú indikáciu. DR navrhuje plnú úhradu na základe verejného zdravotného poistenia (VZP), teda navrhuje úhradu zdravotnej poisťovne (ÚZP) vo výške 65,03 € za balenie, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo verejnej lekárni.

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:
„Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov vo veku od 3 mesiacov po dospelých s potvrdenou diagnózou epilepsie na liečbu akútnych konvulzívnych záchvatov trvajúcich viac ako 5 minút“.

Preskripčné obmedzenie: **NEU**.

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Akceptujeme DR navrhované IO. Navrhované IO je v súlade s indikáciou podľa SPC.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantný komparátor v hodnotenej indikácii považujeme diazepam podávaný rektálne (rektálny diazepam, RD). Výber komparátorov je v súlade s výberom DR.
RD patrí k benzodiazepínom a je podľa SPC indikovaný na status epilepticus a krátkodobú liečba akútnych stavov úzkosti, napätia alebo nepokoja (premedikácia pred chirurgickými alebo diagnostickými zákrokmi a pooperačná medikácia, stavy so zvýšeným svalovým napätím, tetanus a febrilné kŕče). V zozname kategorizovaných liekov (ZKL) je bez uvedeného IO. V prípade výskytu SE je indikovaný najmä pacientom bez intravenózneho prístupu, kedy ho môže podať pacientovi rodinný príslušník, prípadne ošetrovateľ. Dospelým pacientom sa podáva 5 až 10 mg RD. V prípade potreby možno dávku zopakovať po 10 – 15 minútach až do celkovej maximálnej dávky 30 mg [12,16].

Diskusia k výberu relevantných komparátorov:
RD je na Slovensku jediný dostupný komparátor, ktorý je vhodný na liečbu SE u dospelých pacientov bez intravenózneho prístupu, podobne ako hodnotený BM. V odporúčaniach UpToDate je uvedený aj midazolam podávaný intramuskulárne alebo intranazálne, žiadna z týchto foriem však nie je na Slovensku dostupná.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

- Intravenózny midazolam je vhodný pre pacientov, ktorí majú zavedení venózny vstup, prípadne môže byť podaný pacientom privolanou záchrannou zdravotnou službou (ZZS) alebo na pohotovosti.
- Intramuskulárny midazolam nie je v ZKL.
- Intranazálny midazolam nie je v ZKL.
- Intravenózny lorazepam nie je v ZKL a rovnako ako intravenózny midazolam je vhodný pre pacientov, ktorí majú zavedení venózny vstup, prípadne môže byť podaný pacientom privolanou ZZS alebo na pohotovosti.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	**Výskumná otázka**
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
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 s 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 frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
-	McIntyre a kol. (2005)	BM	RD	177 (92:85)	ukončená
-	Nakken a Lossius (2011)	BM	RD	22*	ukončená

BM – bukálny midazolam; RD – rektálny diazepam

** 7 pacientov dostalo BM aj RD, 8 pacientov dostalo iba BM a 7 pacientov dostalo iba RD*

[1,17,18]

Tabuľka 3: Prehľad relevantných farmakokinetických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
-	LESVIBUCCO/23/BQ-3	Buccolam (BM) 15 mg	Hypnovel (intramuskulárny midazolam) 10 mg	23	ukončená
-	Populačná PK štúdia (popPK)	Buccolam (BM) 15 mg	-	-	ukončená

BM – bukálny midazolam

[1]

Čas analýzy dát

- Štúdia McIntyre a kol (2005) trvala od 01/2000 do 02/2004. Dátum ukončenia zberu dát (z angl. data cut-off, DCO) ani presná dĺžka sledovania nie je k dispozícii.
- Štúdia Nakken a Lossius (2011) mala dĺžku sledovania 8 mesiacov. DCO nie je známy.
- Štúdia LESVIBUCCO/23/BQ-3 trvala od 08/2023 do 09/2023. DCO ani presná dĺžka sledovania nie je k dispozícii. Pacienti dostávali 15 mg BM v jednom období a 10 mg RD v druhom období. Obdobia boli rozdelené 7-dňovým obdobím vymývania.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Žiadna štúdia nesledovala mortalitu ako ukazovateľ. Počet úmrtí bol sledovaný v rámci hodnotenia bezpečnosti a je popísaný v podkapitole 4.4.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Terapeutický úspech - Zastavenie záchvatu do 10 minút s trvaním najmenej 1 hodinu (McIntyre a kol.), resp. 2 hodiny (Nakken a Lossius) a bez respiračnej depresie [17]

Tabuľka 4: Zastavenie záchvatu do 10 minút s trvaním najmenej 1 hodinu a bez respiračnej depresie

Štúdia	BM	RD	Rozdiel
McIntyre a kol. (2005)	56 %	27 %	29 % (95 % CI* 16 – 41)
Nakken a Lossius (2011)¥	74 %	83 %	Bez štatisticky významného rozdielu

** Konfidenčný interval (z angl. confidence interval)*

¥ Konvulzívne SE tvorili 17,5 % vzorky

Zdroj: [17]

Zastavenie záchvatu do 10 minút [17]

Tabuľka 5: Zastavenie záchvatu do 10 minút

Štúdia	BM	RD	Rozdiel
McIntyre a kol. (2005)	65 %	41 %	24 % (95 % CI* 11 – 37)

** Konfidenčný interval (z angl. confidence interval)*

Zdroj: [17]

Výskyt ďalšieho záchvatu do 1 hodiny po zastavení prvého záchvatu do 10 minút [17]

Tabuľka 6: Výskyt ďalšieho záchvatu po zastavení prvého záchvatu

Štúdia	BM	RD	Rozdiel
McIntyre a kol. (2005)	14 %	33 %	19 % (95 % CI* 4 – 36)

** Konfidenčný interval (z angl. confidence interval)*

Zdroj: [17]

Čas od podania liečby po zastavenie záchvatu [18]

Tabuľka 7: Výskyt ďalšieho záchvatu po zastavení prvého záchvatu (konvulzívneho SE)

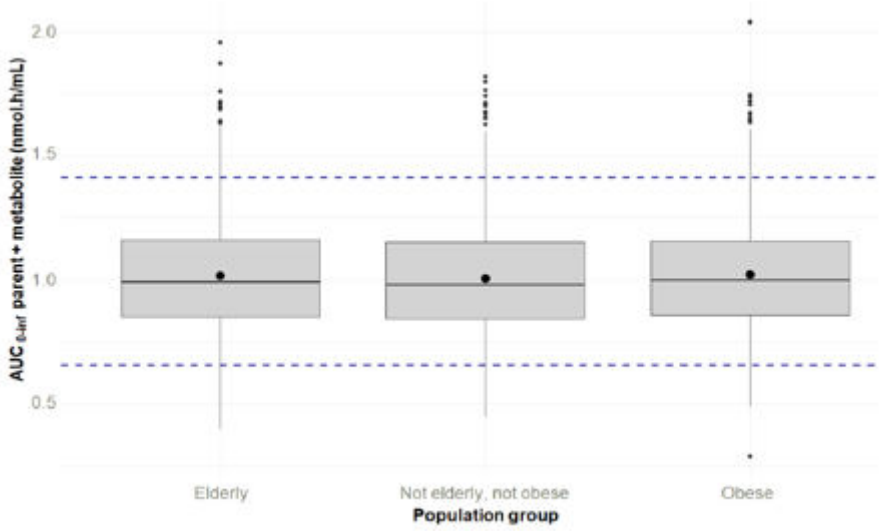
Štúdia	BM	RD	p-hodnota
Nakken a Lossius (2011)	2,8 min (95 % CI* 1,5 – 5)	5,0 min (95 % CI* 2 – 10)	0,012

** Konfidenčný interval (z angl. confidence interval)*

Zdroj: [18]

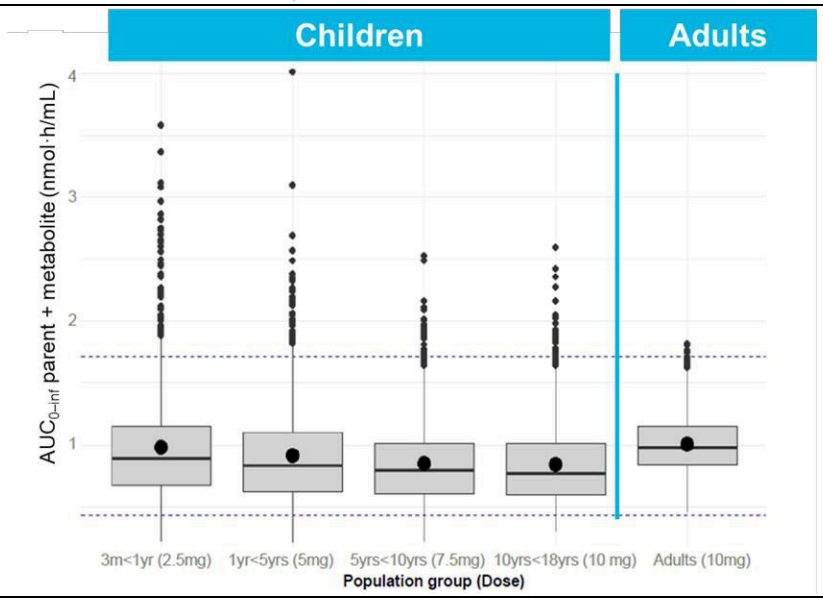
Farmakokinetické (PK) ukazovatele [1]

Obrázok 2: Výsledky PK ukazovateľov v štúdii LESVIBUCCO/23/BQ-3



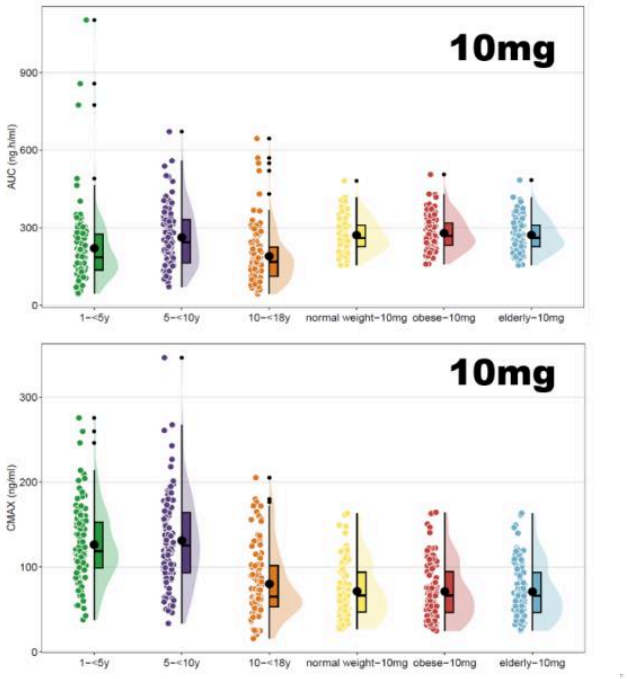
Zdroj: [1]

Obrázok 3: Výsledky PK ukazovateľov v populačnej PK štúdii (popPK)



Zdroj: [1]

Obrázok 4: Výsledky PK ukazovateľov (AUC, C_{max}) v populačnej PK štúdii (popPK)



Zdroj: [19]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života nebola analyzovaná v žiadnej štúdii.

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť BM bola hodnotená na základe štúdií McIntyre a kol. (2005) a Nakken a Lossius (2011). Výsledky bezpečnosti sú limitované nakoľko nešlo o klinické skúšania navrhnuté na podporu registrácie lieku a neobsahujú podrobné informácie o nežiaducich udalostiach.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Obrázok 5: Výsledky bezpečnosti štúdie Nakken a Lossius (2011)

Rectal diazepam (n = 37)	
No side effects	15
Tiredness lasting >2 h	18
Ataxia	4
Total no. of reported side effects	24
Buccal midazolam (n = 43)	
No side effects	34
Tiredness lasting >2 h	9
Ataxia	2
A prolonged bitter taste in mouth	6
Numbness in mouth	3
Total no. of reported side effects	22

Zdroj: [18]

V štúdii McIntyre a kol. (2005) sa z ukazovateľov bezpečnosti BM a RD u detí hodnotil iba výskyt respiračnej depresie. U pacientov z ramena BM sa respiračná depresia vyskytla u 5 % detí a u 2 detí z 92 si respiračná depresia vyžadovala následnú intubáciu. U pacientov z ramena RD sa respiračná depresia vyskytla u 6 % detí a u 3 detí z 85 si respiračná depresia vyžadovala následnú intubáciu. Celkový výskyt nežiaducich udalosti nebol hodnotený [20].

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

Štúdia McIntyre a kol. (2005)

Štúdiu McIntyre a kol. (2005) považujeme za akceptovateľnú pre analýzu prínosu BM v porovnaní s RD na základe hodnotenia európskej liekovej agentúry (z angl. European Medicine Agency, EMA) zo septembra 2024, v ktorom považuje extrapoláciu dát z detskej populácie pacientov do 18 rokov na dospelú za prijateľnú pre rozšírenie IO lieku Buccolam z detskej populácie na dospelých. Internú validitu štúdie však považujeme za nízku. Diskusiu uvádzame nižšie:

- K silným stránkam štúdie McIntyre a kol. (2005) patrí multicentrický, randomizovaný dizajn s kontrolovaným ramenom.
- K nevýhodám štúdie, ktoré prispievajú k neistote patrí nezaslepený dizajn, chýbajúce dáta o kvalite života či nedostatočné údaje o komparatívnej bezpečnosti, keďže štúdia nebola dizajnovaná ako registračná štúdia.
- Výsledky sú reportované pre per-protocol populáciu (nie populáciu s úmyslom liečiť). Per-protocol analýza je spojená s vyšším rizikom skreslenia a s rizikom nadhodnocovania liečebného efektu.

Nakken a Lossius (2011)

Internú validitu štúdie Nakken a Lossius (2011) považujeme za nízku. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Výhodou je randomizovaný dizajn štúdie a analýza účinnosti BM a RD v populácii dospelých pacientov.
- Limitáciou štúdie je nezaslepený dizajn a nízky počet pacientov s konvulzívnymi SE. Štúdie sa zúčastnilo 22 pacientov v 1 rezidenčnom centre v Nórsku u ktorých bolo pozorovaných 80 záchvatov, z toho 14 záchvatov bolo definovaných ako konvulzívny SE.

Farmakokinetické štúdie LESVIBUCCO/23/BQ-3 a popPK

V súlade s hodnotením EMA považujeme farmakokinetické štúdie LESVIBUCCO/23/BQ-3 a popPK za akceptovateľný dôkaz potvrdzujúci podobné farmakokinetické vlastnosti lieku Buccolam u detských a dospelých pacientov. Prenositeľnosť výsledkov štúdie McIntyre a kol. (2005) na základe výsledkov farmakokinetických štúdií je však

spojená s extrémnou neistotou, preferovali by sme predloženie relevantnej randomizovanej klinickej štúdie s populáciou dospelých pacientov s predmetnou indikáciou. Internú validitu považujeme za nízku, keďže štúdia LESVIBUCCO/23/BQ-3 je otvorená štúdia s malým počtom zdravých účastníkov (n = 23), ktorá nie je publikovaná v žiadnom recenzovanom časopise. Model popPK nepovažujeme za dostatočne robustný nakoľko do neho vstupujú dáta z LESVIBUCCO/23/BQ-3.

Externá validita

Štúdia McIntyre a kol. (2005)

Externú validitu štúdie McIntyre a kol. (2005) považujeme za nízku, keďže nezahŕňa predmetnú populáciu dospelých pacientov s konvulzívnymi záchvatmi trvajúcimi dlhšie ako 5 minút a diagnostikovanou epilepsiou. Štúdia zahŕňa iba detských pacientov, prevažne v predškolskom veku (iba 9 % pacientov malo 10 a viac rokov). Zo štúdie boli vylúčení pacienti s parciálnymi alebo nekonvulzívnymi záchvatmi. Väčšina záchvatov v štúdii bola identifikovaná ako akútne tonicko-klonické (konvulzívne) záchvaty.

V čase štúdie bola definícia dlhotrvajúceho záchvatu iná ako v súčasnosti. V minulosti sa za dlhotrvajúci záchvat považoval záchvat trvajúci dlhšie ako 30 minút, v súčasnosti je to 5 minút. EMA uvádza, že v štúdii trvali v prípade BM záchvaty 10 až 49 minút pred podaním lieku a v prípade RD 10 až 61 minút pred podaním lieku. V súčasnej klinickej praxi sa záchranná terapia (BM/RD) podáva skôr, už po 5 minútach trvania záchvatu (ako je aj uvedené v požadovanom IO). Je preto otázne, aký vplyv na účinnosť má rozdielny čas podania záchrannej terapie od začiatku záchvatu.

Na základe hodnotenia EMA však považujeme túto štúdia za prenositeľnú na dospelú populáciu pacientov s konvulzívnymi záchvatmi trvajúcimi dlhšie ako 5 minút. Predpoklad o prenositeľnosti je spojený s neistotou.

Nakken a Lossius (2011)

Externú validitu štúdie Nakken a Lossius (2011) považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému IO. Štúdia zahŕňala dospelých pacientov s epilepsiou u ktorých sa vyskytol SE a ktorým bola podaná intervencia alebo relevantný komparátor. Pacientom so SE bol striedavo podávaný BM alebo RD v prípade ak záchvat trval viac ako 5 minút. Pacienti zahrnutí v štúdii sú rezidentmi inštitúcie pre pacientov s ťažko-liečiteľnou epilepsiou, často spojenou s ďalšími neurologickými, kognitívnymi a/alebo psychiatrickými komorbiditami v Nórsku. Do štúdie bolo zaradených iba 22 pacientov (10 žien, 12 mužov) s priemerným vekom 42,4. Populácia pacientov sa môže líšiť od pacientov v slovenskej klinickej praxi, ktorá bude pravdepodobne heterogénnejšia.

Farmakokinetické štúdie: LESVIBUCCO/23/BQ-3 a popPK

Externú validitu farmakokinetických štúdií považujeme za nízku, keďže neobsahovali predmetnú populáciu dospelých pacientov s konvulzívnymi záchvatmi trvajúcimi dlhšie ako 5 minút a diagnostikovanou epilepsiou. Štúdia LESVIBUCCO/23/BQ-3 zahŕňala iba zdravých pacientov. Je preto otázne, či farmakokinetické vlastnosti lieku Buccolam sú rovnaké u zdravých pacientov aj s pacientov s epilepsiou a konvulzívnymi záchvatmi trvajúcimi dlhšie ako 5 minút. Výsledky štúdie LESVIBUCCO/23/BQ-3 následne vstupovali do modelu popPK štúdie, v ktorej boli porovnané PK parametre dospelej populácie s detskou populáciou.

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 komparátory?

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

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.3 Populácia

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.4 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Prechodové pravdepodobnosti

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Prechodové pravdepodobnosti vychádzajúce z dopytovania klinických odborníkov štandardne nepreferujeme. Vypnutie prínosu vychádzajúceho z parametrov z dotazníka však nemá zásadný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti a preto nastavenie DR akceptujeme.
- DR modeluje na základe výsledkov dotazníka aj celkový počet záchvatov za rok (15,6). Otázku v dotazníku však považujeme za vágne položenú, keďže v nej DR explicitne nešpecifikoval, že ide o konvulzívne záchvaty trvajúce dlhšie ako 5 minút. Je preto možné, že v reálnej klinickej praxi je počet konvulzívnych záchvatov trvajúcich dlhšie ako 5 minút nižší ako modeluje DR. Zníženie počtu záchvatov v modeli nemá vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti a preto akceptujeme nastavenie DR.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Neakceptujeme hodnoty utilít v zdravotných stavoch - počas záchvatu, po záchvate (ak nebola privolaná ZZS), po záchvate (ak bola privolaná ZZS) a spôsob výpočtu rozdielu kvality života v stavoch od východiskovej hodnoty. DR v niektorých prípadoch kalkuluje s hodnotou utility, v niektorých prípadoch s hodnotou disutility a kombinuje ich pri výpočte rozdielu od východiskovej hodnoty. Hodnoty a výpočty sme zjednotili tak, aby vyjadrovali hodnotu utility v jednotlivých stavoch a následne sme vypočítali rozdiel od východiskovej hodnoty. Jednotlivé hodnoty sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 8). Zmena má za následok zvýšenie inkrementálnych QALY o približne 0,000041 QALY a zvýšenie ICUR BM voči RD o 4,6-tisíc €/QALY [4].

Neakceptujeme hodnotu utility u štandardných pacientov po záchvate v prípade, že bola privolaná ZZS. DR aplikuje hodnotu 0,1, ktorú nepovažujeme za reálnu. Hodnota je podstatne nižšia ako DR uvádza pre pacientov s ťažkým zdravotným postihnutím 0,480 (0,920 – 0,127 – 0,313). Keďže DR aplikuje rovnakú hodnotu utility v stavoch po záchvate (ak bola privolaná ZZS) a v stave po záchvate (ak nebola privolaná ZZS) pre pacientov s ťažkým zdravotným postihnutím, aplikujeme ten istý predpoklad aj pre populáciu štandardných pacientov. Z toho dôvodu sme nastavili rovnakú hodnotu utilít v stave po záchvate (ak bola privolaná ZZS) a v stave po záchvate (ak nebola privolaná ZZS). Hodnota je spojená s neistotou, keďže predpokladáme, že môže existovať rozdiel v kvalite života medzi týmito dvomi stavmi. Ide o konzervatívne nastavenie. Jednotlivé hodnoty sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 8). Zmena má za následok zníženie inkrementálnych QALY o približne 0,0063 QALY a zníženie ICUR BM voči RD o 4,0 mil. €/QALY [4].

Ostatné nastavenia DR akceptujeme. Pri výpočte disutilít DR aplikuje iba polovičnú dĺžku návratu do normálneho stavu po záchvate, pri ostatných fázach (trvanie záchvatu, postikálna fáza) aplikuje celú dĺžku. Dôvod DR neobjasnil. Aplikovanie plnej dĺžky návratu do normálneho stavu numericky ovplyvňuje výsledné disutility, avšak na celkový výsledok nákladovej efektívnosti toto nastavenie nemá zásadný vplyv. Nastavenie preto akceptujeme. V ostatných nastaveniach sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Tabuľka 8: Hodnoty utilít podľa DR a podľa NIHO

Stav	Hodnoty utilít – základný scenár DR				Hodnoty utilít – nastavenie NIHO			
	Štandardný pacient	Pacient s ťažkým zdravotným postihnutím	Priemer	Rozdiel	Štandardný pacient	Pacient s ťažkým zdravotným postihnutím	Priemer	Rozdiel
Východiskový stav	0,920	-0,127	0,711	-	**0,920**	**0,793**	**0,895**	**-**
Počas záchvatu	-0,334	-0,359	-0,339	-1,050	**0,586**	**0,434**	**0,556**	**-0,339**
Po záchvate, ak nebola privolaná ZZS	0,772	-0,313	0,555	-0,156	**0,772**	**0,480**	**0,714**	**-0,181**
Po záchvate, ak bola privolaná ZZS	0,100	-0,313	0,017	-0,693	**0,772**	**0,480**	**0,714**	**-0,181**

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

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.7 Náklady

Jednotkové náklady na lieky

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

[4] Keďže v nastavení NIHO je aj po zapracovaní danej zmeny BM dominantný voči RD, uvádzané dopady zmien NIHO na ICUR majú nízku výpovednú hodnotu a sú uvádzané len kvôli konzistentnosti.

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme predložené nastavenie DR. DR ako následnú liečbu uviedol iba intravenózny diazepam, pričom dopytovaní klinickí odborníci uviedli aj oromukózny midazolam, intravenózny/intramuskulárny/intranazálny midazolam a intravenózny lorazepam. DR neuviedol dôvod zahrnutia iba intravenózneho diazepamu. Zmena následnej liečby nemá vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti a preto akceptujeme nastavenie DR.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Ostatné náklady

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Tabuľka 13: výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	**BM**	**RD**
Roky života (nediskontované)	1,00	1,00
QALY		
Úspech liečby	0,34	0,12
Neúspech liečby - bez hospitalizácie	0,24	0,38
Neúspech liečby - hospitalizácia štandardné oddelenie	0,07	0,12
Neúspech liečby - hospitalizácia JIS*	0,05	0,07
Spolu	0,70	0,69
Náklady (€)		
Záchranná terapia (BM, RD)	260	23
Prevod ZZS	0	0
Nežiaduce udalosti	0	0
Vyšetrenie na pohotovosti u pacientov bez hospitalizácie	674	1 076
Vyšetrenie na pohotovosti u hospitalizovaných pacientov + hospitalizácia štandardné oddelenie	3 840	6 133
Hospitalizácia JIS	7 086	11 317
Spolu	**11 860**	**18 549**
BM vs. RD		
Inkrementálne QALY	-	0,0077
Inkrementálne náklady (€)	-	-6 689
ICUR (€/QALY)	-	**Dominantný**
Prahová hodnota (€/QALY) [5]	-	48 029

**jednotka intenzívnej starostlivosti*

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

[5] Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje BM dominantný ICUR voči RD, pričom prahová hodnota je 48-tisíc €/QALY. BM dosahuje klinický prínos voči RD +0,0014 QALY pri inkrementálnych nákladov vo výške -6,7-tisíc €.

Liek Buccolam je pri navrhovanej úhrade 65,03 €/balenie, ktorá zodpovedá maximálnej úhrade vo verejnej lekárni, nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z.

Tabuľka 9: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	**BM**	**RD**
Roky života (nediskontované)	1,00	1,00
QALY		
Úspech liečby	0,34	0,12
Neúspech liečby - bez hospitalizácie	0,24	0,39
Neúspech liečby - hospitalizácia štandardné oddelenie	0,08	0,12
Neúspech liečby - hospitalizácia JIS*	0,05	0,08
Spolu	0,71	0,70
Náklady (€)		
Záchranná terapia (BM, RD)	260	23
Prevod ZZS	0	0
Nežiaduce udalosti	0	0
Vyšetrenie na pohotovosti u pacientov bez hospitalizácie	674	1 076
Vyšetrenie na pohotovosti u hospitalizovaných pacientov + hospitalizácia štandardné oddelenie	3 840	6 133
Hospitalizácia JIS	7 086	11 317
Spolu	**11 860**	**18 549**
BM vs. RD		
Inkrementálne QALY	-	0,0014
Inkrementálne náklady (€)	-	-6 689
ICUR (€/QALY)	-	**Dominantný**
Prahová hodnota (€/QALY) [6]	-	48 029

**jednotka intenzívnej starostlivosti*

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 10: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Vysoká	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Extrémna	**Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy**

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémnu. To znamená, že vnímame extrémne vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady

[6] Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

(nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Chýbajúci relevantný klinický dôkaz pre dospelých pacientov. DR modeluje prínos a nepriame náklady na základe neistých dát vychádzajúcich z dotazníku z dopytovania klinických odborníkov a z výsledkov štúdie z detskej populácie. Prenositeľnosť údajov z detskej populácie na dospelú a doplnenie parametrov na základe dotazníku, na rozdiel od klinickej štúdie s relevantnou populáciou, je spojené s extrémnou neistotou.
- Neistota vyplýva aj z použitia hodnoty utility u štandardných pacientov v stave po záchvate, v prípade ak bola volaná ZZS. DR aplikoval nereálne nízku hodnotu utility, v NIHO nastavení sme aplikovali rovnakú hodnotu ako v stave po záchvate, v prípade ak nebola volaná ZZS. Je však pravdepodobné, že by hodnota v prípade, ak bola volaná ZZS, mohla byť o niečo nižšia ako v prípade, ak nebola volaná ZZS. Z toho dôvodu konštatujeme pozitívnu neistotu.

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 v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

- **Neakceptujeme** zahrnutie nákladov na zdravotnú starostlivosť v analýze dopadu na rozpočet (BIA, z angl. budget impact analysis). V súlade so šablónou farmakoekonomického rozboru lieku (FER) (príloha metodickej príručky MZ SR o podrobnostiach FER) majú byť pri výpočte dopadu na rozpočet zahrnuté iba priame náklady na intervenciu a nahrádzanú liečbu [21].
- **Neakceptujeme** zahrnutie odpadu pri výpočte predpokladanej spotreby balení. V súlade so šablónou FER metodickej príručky MZ SR o podrobnostiach FER majú byť pri výpočte dopadu na rozpočet zahrnuté iba priame náklady na intervenciu a nahrádzanú liečbu [21]. Model BIA sme upravili tak, aby zohľadňoval priemerný ročný počet záchvatov na jedného pacienta vychádzajúci z FEM.
- **Neakceptujeme** spôsob výpočtu nákladov na nahrádzanú liečbu (RD) podľa predpokladaného počtu pacientov liečených s RD. Pri výpočte nákladov na nahrádzanú liečbu v dopade na rozpočet vychádzame z predpokladaného počtu pacientov liečených intervenciou v súlade s metodickou príručkou MZ SR [22]: „Dopad na rozpočet má byť prezentovaný z perspektívy nového lieku, nie z celkovej perspektívy liečby indikácie. Náklady na nahrádzanú liečbu majú byť rátané iba pre pacientov, u ktorých sa predpokladá liečba novým liekom. Dôvodom tejto preferencie je vyššia prehľadnosť, jednoduchšia interpretácia výsledkov a rýchlejšia kontrola správnosti nastavenia.“
- **Neakceptujeme** počet pokračujúcich pacientov v liečbe v roku 2027 z roku 2026. DR chybne uvádza 0 pokračujúcich pacientov v roku 2027 v liečbe z roku 2026. Výsledky sme opravili, keďže v liečbe v danom roku pokračuje 295 pacientov. Celkový počet pacientov liečených v roku 2027 DR uvádza správne a preto nemá zmena vplyv na hrubý a čistý dopad.
- **Akceptujeme** predpoklad penetrácie podľa DR vo výške 20 % v 1. rok, 40 % v 2. rok a 60 % v 3. až 5. roku.

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Tabuľka 11: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky

	2026	2027	2028	2029	2030
Počet liečených pacientov v danom roku s	295	885	1475	1770	1770
Počet začínajúcich pacientov v danom roku	295	590	590	295	0
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia	-	295	885	1475	1770
Náklady na BM pri oficiálnej úhrade* - hrubý dopad	**74 830 €**	**224 489 €**	**374 148 €**	**448 978 €**	**448 978 €**
Náklady na nahrádzanú liečbu (RD)	4 985 €	14 954 €	24 924 €	29 909 €	29 909 €
Čistý dopad pri oficiálnej úhrade	**70 358 €**	**211 073 €**	**351 788 €**	**422 146 €**	**422 146€**

**oficiálna úhrada je totožná s navrhovanou úhradou*

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

Tabuľka 12: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet liečených pacientov v danom roku s	590	1180	1770
Počet začínajúcich pacientov v danom roku	590	590	590
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia	0	590	1180
Náklady na BM pri oficiálnej úhrade* - hrubý dopad	**149 659 €**	**299 319 €**	**448 978 €**
Náklady na nahrádzanú liečbu (RD)	9 970 €	19 939 €	29 909 €
Čistý dopad pri oficiálnej úhrade	**140 715 €**	**281 430 €**	**422 146 €**

**oficiálna úhrada je totožná s navrhovanou úhradou*

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**
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
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 ujmách 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?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií 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?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
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	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácií v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
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 a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos BM v porovnaní s RD bez identifikovaných výrazných strát na zdraví za predpokladu, že výsledky z detskej populácie môžu byť prenositeľné na dospelú populáciu.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

V rámci hodnotenia neboli identifikované aspekty implementácie lieku, ktoré by mali vplyv na profesionálne hodnoty, alebo etické presvedčenie.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

Kritériá 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.).

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, C0002, B0004, B0008)

Buccolam je určený na orálne použitie. Celý objem roztoku sa má pomaly vložiť do priestoru medzi ďasno a líce. Ak je to potrebné (pri väčších objemoch a/alebo menších pacientoch) sa má približne polovica dávky podať pomaly na jednu stranu úst, potom druhá polovica pomaly na druhú stranu úst. Opatrovatelia majú podať len jednorazovú dávku. Ak záchvat neustúpi v priebehu 10 minút po podaní, je potrebné zavolať záchrannú službu a prázdnu striekačku odovzdať lekárovi a tak poskytnúť informácie o dávke podanej pacientovi. Keď sa záchvaty objavia opakovane po počiatočnej odpovedi, druhá alebo opakovaná dávka sa nemá podávať bez predchádzajúcej porady s lekárom.
V porovnaní s RD ide podľa DR z dôvodu bukálneho podania o menej náročnú a organizačne flexibilnejšiu intervenciu. Podľa štúdie Nakken a Lossius, všetci ošetrovatelia a 6 zo 7 pacientov preferovali BM oproti RD [1, 18].

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa preskripčného obmedzenia liečbu predpisuje neurológ. Podľa návrhu DR hradenie liečby nepodlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

V priebehu hodnotenia sme neobdržali vstup pacientskej organizácie.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Neidentifikovali sme skupiny pacientov, ktoré v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám.

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

V priebehu hodnotenia neboli získané žiadne informácie od pacientov ohľadne vplyvu technológie na tieto aspekty.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacient by mal byť informovaný o dostupných možnostiach liečby, predpokladaných účinkoch a rovnako aj o nežiaducich účinkoch, ktoré sú s liečbou spojené.

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Buccolam je kontraindikovaný pacientom s precitlivenosťou na liečivo, benzodiazepíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, ktoré liek Buccolam obsahuje. Ďalej je liek kontraindikovaný pacientom s nasledujúcimi ochoreniami: myasténia gravis, závažná respiračná insuficiencia, syndróm spánkového apnoe, závažná porucha funkcie pečene.

Osobitná opatrnosť je potrebná pri podávaní BM nasledujúcim vysoko rizikovým pacientom: dospelí nad 60 rokov, pacienti s chronickým ochorením alebo oslabení pacienti (napríklad pacienti s chronickou respiračnou insuficienciou, pacienti s chronickým zlyhaním obličiek, poruchou funkcie pečene alebo poruchou funkcie srdca alebo pediatrickí pacienti s kardiovaskulárnou nestabilitou). Títo pacienti s vysokým rizikom môžu vyžadovať nižšie dávky.

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

8. Zdroje

[1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Buccolam a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 38574 – typ ZM – Buccolam (midazolam). Dostupné 03/2026 z: https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38574. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.

[2] Epilepsy foundation. Status Epilepticus. Dostupné 03/2026 online: https://www.epilepsy.com/complications-risks/emergencies/status-epilepticus#Convulsive-Status-Epilepticus

[3] NCZI. Ročný výkaz o činnosti neurologickej ambulancie za roky 2013-2024. Dostupné 03/2026 online: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Neurologia/Pages/default.aspx

[4] UpToDate. Frank W Drislane, MD. Convulsive status epilepticus in adults: Clinical features and diagnosis. Dostupné 03/2026 z: Convulsive status epilepticus in adults: Clinical features and diagnosis - UpToDate

[5] UpToDate. Frank W Drislane, MD. Convulsive status epilepticus in adults: Management. Dostupné 03/2026 z: https://www.uptodate.com/contents/convulsive-status-epilepticus-in-adults management?search=convulsive%20status%20epilepticus&topicRef=2217&source=see_link

[6] NICE guidelines. Epilepsies in children, young people and adults. Dostupné 03/2026 z: https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813

[7] Epilepsy Ireland. Epilepsy Treatment. Dostupné 03/2026 z: https://www.epilepsy.ie/sites/www.epilepsy.ie/files/Epilepsy%20Treatment.pdf

[8] F. Minicucci *et al.*, 'Management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy', *Epilepsy & Behavior*, vol. 102, p. 106675, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106675.

[9] J. M. Mercadé Cerdá et al. The Spanish Society of Neurology's official clinical practice guidelines for epilepsy. *Neurología*, vol. 31, no. 2, pp. 121–129, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.nrl.2013.12.020. https://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition--495-pdf-S2173580815000255

[10] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Buccolam; použité v 03/2026; https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/buccolam-epar-product-information_sk.pdf

[11] EMA; Buccolam: Authorisation details. Dostupné 03/2026 z: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/buccolam#authorisation-details

[12] MZ SR. Zoznam kategorizovaných liekov 1.4.2026 – 30.4.2026. Dostupné online 04/2026: https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202603

[13] VšZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VšZP nad rámec kategorizácie, Zoznam platný od 1.3.2026. Dostupné 03/2026 na: https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/.

[14] Union; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov, Registrované lieky hradené nad rámec kategorizácie od 01.09.2025. Dostupné 03/2026 na: https://www.union.sk/uhrada-registrovanych-nekategorizovanych-liekov/.

[15] Dôvera; Predchádzajúci súhlas. Dostupné 03/2026 na: https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas.

[16] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Diazepam Desitin rectal tube; použité v 03/2026; https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00853959.pdf

[17] Štúdia McIntyre a kol. J. McIntyre et al., 'Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial', The Lancet, vol. 366, no. 9481, pp. 205–210, July 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)66909-7.

[18] Štúdia Nakken a Lossius. K. O. Nakken and M. I. Lossius, 'Buccal midazolam or rectal diazepam for treatment of residential adult patients with serial seizures or status epilepticus', Acta Neurol Scand, vol. 124, no. 2, pp. 99–103, Aug. 2011, doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01474.x.

[19] EMA; BUCCOLAM Assessment report - Variation - Extension of indication to include treatment of adults to Buccolam 10 mg, Sept. 19, 2024. Dostupné 03/2026 na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/buccolam-h-c-002267-ii-0061-epar-assessment-report-variation_en.pdf

[20] EMA; Buccolam, midazolam. Assessment report. EMA/662938/2011. Dostupné 03/2026 na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/buccolam-epar-public-assessment-report_en.pdf

[21] Farmako-ekonomický rozbor lieku (FER) na účely kategorizácie liekov_01082024. Dostupné online 03/2026 na: https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1

[22] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku_01082024. Dostupné online 03/2026 na: https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani pacientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 žiadosti o súčinnosť (prostredníctvom elektronickej pošty). Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 04.03.2026	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 10.03.2026	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Objasnenie na základe čoho považuje DR pri výpočte cieľovej populácie v analýze dopadu na rozpočet za relevantný MKCH-10 kód G40 (Epilepsia)? Predmetom žiadosti je podľa DR indikácia status epilepticus pre ktorý evidujeme samostatný MKCH-10 kód G41 Epileptický stav (status epilepticus).	DR vysvetlil, že pri výpočte cieľovej populácie vychádzal z kódu G40 nakoľko podľa SPC nie je RD indikovaný na liečbu epilepsie samotnej ale iba na status epilepticus. Podľa účtu poistenca (NCZI) je RD predpisovaný najčastejšie pre diagnózu G40, napriek tomu, že pre túto diagnózu technicky nie je liek registrovaný. DR sa teda domnieva, že v praxi pri predpisovaní lieku RD býva vyplnená „základná“ diagnóza G40, aj keď je liek predpísaný v súlade s registrovanou indikáciou podľa SPC na liečbu SE, ktorý sa môže vyskytnúť u pacientov s epilepsiou.	Odpoveď akceptujeme.