

Liečivo vankomycín na liečbu infekcie vyvolanej *Clostridioides difficile* (CDI) u pacientov vo veku 12 rokov a starších

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:

39179

ATC skupina:

A07AA09

ŠÚKL kód:

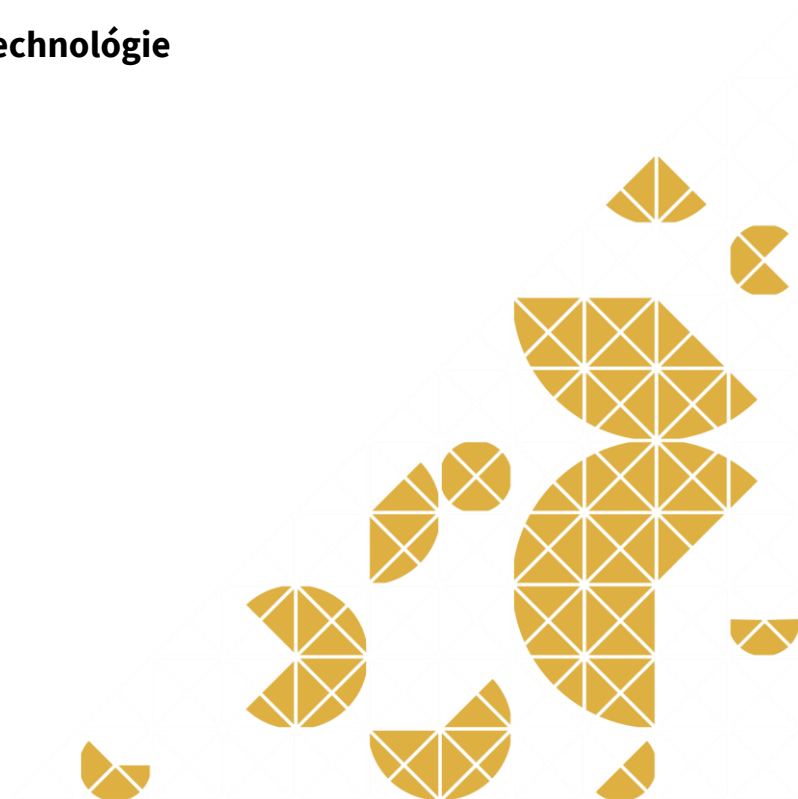
9883E

Publikované dňa:

23.06.2026

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 kategorizovanie lieku Cedepos v indikácii liečby infekcie vyvolanej *Clostridioides difficile* (CDI, z angl. *Clostridioides difficile* infection) u pacientov vo veku 12 rokov a starších. Požadovaná maximálna úhrada zdravotnej poisťovne vo výške 11,22 €/balenie spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z. z.

Odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia:

- zmenu názvu baktérie z *Clostridium difficile* na *Clostridioides difficile*, a
- doplniť preskripčné obmedzenie v navrhovanom IO o špecializáciu KLF (klinický farmakológ).

Napriek tomu, že je pri držiteľom registrácie (DR) navrhovanej úhrade liek Cedepos nákladovo efektívny, **DR** zároveň v žiadosti **predpokladá doplatok pacienta** vo výške 41,29 € za balenie. **V súčasnej klinickej praxi** predstavuje jedinou liečbu individuálne pripravovaný vankomycín (IPL VAN) **bez povinnosti doplatku** zo strany pacienta. Kategorizácia lieku Cedepos vytvorí ekonomickú záťaž na pacientov v porovnaní so súčasnou možnosťou liečby. Zároveň by liek Cedepos v porovnaní s IPL VAN mohol potenciálne sprístupniť liečbu širšej skupine pacientov, keďže je IPL VAN z dôvodu individuálnej prípravy dostupný v obmedzenom množstve lekární.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Klostridiálna kolitída spôsobená infekciou *Clostridioides difficile* (CDI) je najčastejšou príčinou nozokomiálnych infekčných hnačiek u dospelých v rozvinutých krajinách. Ťažšie formy ochorenia sprevádzajú bolesti brucha, meteorizmus a postupné oslabovanie črevnej peristaltiky, čo vedie k rozvoju ileusu. U starších pacientov môže tento stav sprevádzať narastajúca apatia a kvantitatívne zhoršenie vedomia. Recidivujúce ochorenie sa vyskytuje až u 25 – 30 % adekvátne liečených pacientov. Rizikové faktory pre rozvoj CDI zahŕňajú antibiotickú liečbu, oslabenú imunitu sliznice v gastrointestinálnom trakte, nehybnosť čriev, celkovú nehybnosť, hospitalizáciu (najmä na jednotkách intenzívnej starostlivosti a v zariadeniach dlhodobej starostlivosti (pričom riziko infekcie je vyššie na oddeleniach, kde sa CDI vyskytla v minulosti) a vyšší vek.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **VAN** = vankomycín
Liek Cedepos nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP; z angl. advanced therapy medicinal product).
- Komparátorom je režim:
 - **IPL VAN** = individuálne pripravovaný liek s obsahom liečiva VAN

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Za relevantný komparátor považujeme liečivo VAN, ktoré je individuálne pripravované v lekárni. Z dôvodu, že sa predmetná žiadosť DR týka identického liečiva a identickej formy podania ako jediný relevantný komparátor, nie je potrebné porovnanie preukázania klinického prínosu VAN.**

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Cedepos pri požadovanej maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 11,22 €/balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z.**
- Z dôvodu predpokladu rovnakej účinnosti VAN a komparátora IPL VAN dodal DR v žiadosti analýzu minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimization analysis; CMA).
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol VAN voči IPL VAN inkrementálne náklady vo výške -0,03 €/liečebný cyklus (10 dní). V pôvodnom modeli sme neidentifikovali žiadne závažné nedostatky a z toho dôvodu je nastavenie NIHO zhodné so základným nastavením DR.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s nízkou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Cedepos (hrubý dopad) pri navrhovanej úhrade v tretí rok od kategorizácie lieku vo výške 103-tisíc € a čistý dopad liečby liekom Cedepos ako úsporu vo výške 69 €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu vývoja penetrácie trhu liekom Cedepos a odhadu reálne liečených pacientov liekom Cedepos zo všetkých ambulantne liečených pacientov.

Sociálno-pacientske aspekty

- Napriek tomu, že je pri držiteľom registrácie (DR) navrhovanej úhrade liek Cedepos nákladovo efektívny, DR zároveň v žiadosti predpokladá aj doplatok pacienta vo výške 41,29 € za balenie. Pri zohľadnení štandardného liečebného cyklu a dávkovania by doplatok pacienta predstavoval 165,16 € za liečebný cyklus. V súčasnej klinickej praxi predstavuje jedinou liečbu individuálne pripravovaný IPL VAN bez doplatku zo strany pacienta. Kategorizácia lieku Cedepos vytvorí ekonomickú záťaž na pacientov v porovnaní so súčasnou možnosťou liečby. Zároveň by liek Cedepos v porovnaní s IPL VAN mohol potenciálne sprístupniť liečbu širšej skupine pacientov, keďže je IPL VAN z dôvodu individuálnej prípravy dostupný v obmedzenom množstve lekární.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje zväziť úpravu indikačného obmedzenia: aktualizovať názov baktérie *Clostridium difficile* na *Clostridioides difficile* a doplniť preskripčné obmedzenie v navrhovanom IO o špecializáciu KLF (klinický farmakológ).

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov 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	4
Použité skratky	5
Časový priebeh hodnotenia	6
Informácie o dokumente	7
1. Predmet hodnotenia	8
1.1. Výskumné otázky	8
1.2. Inklúzne kritériá	8
2. Metóda	10
2.1. Výskumné podotázky	10
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	10
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)	13
3.3. Opis intervencie (B0001)	15
3.4. Registrácia technológie (A0020)	15
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	16
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	16
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	17
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	17
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	18
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	18
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	19
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoeconomického modelu (E0012, E0013)	19
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoeconomického modelu (E0006)	20
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	20
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	21
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	21
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	21
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	23
7.1. Etická analýza	23
7.2. Organizačné aspekty	24
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	24
7.4. Právne aspekty	25
8. Zdroje	26
9. Apendix	27
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	27
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	27

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	8
Tabuľka 2: Výsledky farmakoeconomického modelu podľa nastavenia NIHO	20
Tabuľka 3: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	20
Tabuľka 4: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky	21
Tabuľka 5: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	22

Použité skratky

ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (angl. Budget Impact Analysis)
CDI	Infekcia spôsobená <i>Clostridioides</i> (hist. <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> (angl. <i>Clostridioides difficile</i> infection)
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (angl. Cost-Minimization Analysis)
DR	Držiteľ registrácie
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQoL five-dimensions)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor
GDH	Enzým glutamín-dehydrogenáza
GIT	Gastrointestinálny trakt
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
IPL	Individuálne pripravované liečivo
IPL VAN	Individuálne pripravované liečivo vankomycín
JIS	Jednotka intenzívnej starostlivosti
KLF	Klinický farmakológ
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MP MZ SR	Metodická príručka Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o podrobnostiach farmakoekonomického rozboru lieku
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PO	Preskripčné obmedzenie
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
RNA	Ribonukleová kyselina (angl. ribonucleic acid)
ŠDL	Štandardná dávka liečiva
ŠDTP	Štandardné diagnostické a terapeutické postupy
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TEAE	Nežiaduca udalosť, ktorá sa vyskytla pri liečbe (angl. Treatment-emergent adverse event)
TNM	Klasifikačný systém zhubných nádorov podľa veľkosti a charakteru primárneho nádoru (T), postihnutia regionálnych lymfatických uzlín (N) a prítomnosti metastáz (M) (angl. Primary Tumor, Nodal, distant Metastasis)
TOT	Čas na liečbe (angl. Time on Treatment)
TRAE	Nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou (angl. Treatment-Related Adverse Event)

USG	Ultrasonografia
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VAN	Vankomycín
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (angl. World Health Organization)
ZDS	Zariadenia dlhodobej starostlivosti
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	25.02.2026
Vydanie NIHO hodnotenia	23.06.2026
Celkové trvanie hodnotenia	119 dní

Informácie o dokumente

Autori

Mgr. Viktor Varga, PhD.

RNDr. Jana Zagrapanová, PhD.

Rola autorov: VV je prvým autorom hodnotenia; JZ je druhou autorkou 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

Varga V., Zagrapanová J.: Liečivo vankomycín na liečbu infekcie vyvolanej *Clostridium difficile* (CDI) u pacientov vo veku 12 rokov a starších. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL241; 2026; 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 s internou smernicou NIHO o transparentnosti vypracovanou podľa princípov Vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2024/2745 z 25. októbra 2024, ktorým sa stanovujú pravidlá uplatňovania nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2021/2282, pokiaľ ide o riadenie konfliktov záujmov v rámci spoločnej práce Koordinačnej skupiny členských štátov pre hodnotenie zdravotníckych technológií a jej podskupín. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych 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 (Population)	
	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infekcia vyvolaná baktériou <i>Clostridium difficile</i> (CDI) • MKCH-10¹: A04.7. <p>Populácia podľa ŠÚKL²:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cedepos je indikovaný pacientom vo veku 12 rokov a starším na liečbu infekcie vyvolanej <i>Clostridium difficile</i> (CDI, <i>Clostridium difficile</i> infection) <p>Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cedepos je indikovaný pacientom vo veku 12 rokov a starším na liečbu infekcie vyvolanej <i>Clostridium difficile</i> (CDI, <i>Clostridium difficile</i> infection) • Návrh preskripčného obmedzenia: GIT, INF, HEM, ONK, INT, GER.
Intervencia (Intervention)	
	Vankomycín (VAN)
Komparátor (Comparator)	
	Individuálne pripravované liečivo vankomycín (IPL VAN)
Ukazovatele (Outcomes)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Klinická účinnosť 	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miera klinického vyliečenia <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie

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

² ŠÚKL – Štátny ústav pre kontrolu liečiv

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 pocítované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpečnosť 	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
<p>Dizajn štúdií (Study design)</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Klinická účinnosť 	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich.</p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpečnosť 	<p>RCTs a metaanalýzy z nich.</p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu • Prospektívne observačné štúdie • Jednoramenné štúdie
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ekonomické hodnotenie 	<p>Farmakoekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty 	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

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 farmakoekonomickom rozbere, 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 (farmakoekonomický rozbor, publikácie, farmakoekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované slovenskými odborníkmi v predmetnej indikácii.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 28.04.2026 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 13.05.2026. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia. NIHO bol kontaktovaný klinickou odborníčkou za účelom zohľadnenia doplnenia navrhovaného preskripčného obmedzenia.

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 začíernenia 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 prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní 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 (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 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. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

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]

Klostridiálna kolitída, spôsobená infekciou *Clostridioides difficile* (CDI), je najčastejšou príčinou nozokomiálnych infekčných hnačiek u dospelých v rozvinutých krajinách.

Rizikové faktory ochorenia [2]

Rizikové faktory pre rozvoj CDI zahŕňajú antibiotickú liečbu, oslabenú imunitu sliznice v gastrointestinálnom trakte (GIT), nehybnosť čriev, celkovú nehybnosť, hospitalizáciu (najmä na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS) a v zariadeniach dlhodobej starostlivosti (ZDS), pričom riziko infekcie je vyššie na oddeleniach, kde sa CDI vyskytla v minulosti) a vyšší vek.

Závažnosť a symptómy [1, 3]

Ľahšie formy ochorenia sa prejavujú najčastejšie miernymi hnačkami, ťažšie formy ochorenia sprevádzajú bolesti brucha, meteorizmus a postupné oslabovanie črevnej peristaltiky, čo vedie k rozvoju ileusu. U starších pacientov môže tento stav sprevádzať narastajúca apatia a kvantitatívne zhoršenie vedomia. Recidivujúce ochorenie sa vyskytuje až u 25 – 30 % adekvátne liečených pacientov.

Miera úmrtnosti na CDI sa pohybuje od 3 do 17 % a závisí od podielu starších, polymorbídnych a inak predisponovaných jedincov v skúmanej populácii, ako aj od frekvencie hypervirulentných kmeňov v danej lokalite. Najčastejšou príčinou úmrtia je toxický megakolón (najzávažnejšia forma klostridiálnej kolitídy charakterizovaná rozvojom paralytického ileusu a enormnou dilatáciou slučiek hrubého a následne aj tenkého čreva), septický (fulminantný) priebeh ochorenia a vyčerpanie organizmu v dôsledku opakovaných recidív.

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Odporúčaný postup diagnostiky a liečby kolitídy spôsobenej *C. difficile* je uvedený v publikácii od Jarčuška et al. (2015) [4]. Štandardné diagnostické a terapeutické postupy (ŠDTP) od MZ SR neevidujeme.

Diagnostika ochorenia [1, 4]

Podľa slovenského odporúčaného postupu (Jarčuška et al., 2015) je u pacientov s podozrením na CDI indikovaná laboratórna diagnostika, konkrétne mikrobiologické vyšetrenie stolice. Vzhľadom na rôznu citlivosť jednotlivých používaných metód súčasné odporúčania uprednostňujú kombináciu najmenej dvoch rôznych testov, pričom za optimálny test sa považuje stanovenie toxínov A a B. Ak je tento test pozitívny, odporúča sa ako dôkaz prítomnosti toxínu vykonať aspoň jeden z nasledujúcich odporúčaných testov: kultivácia, polymerázová reťazová reakcia (PCR, z angl. polymerase chain reaction). Zhrnutie laboratórnych metód a príklad diagnostického algoritmu je uvedený nižšie (Obrázok 1, Obrázok 2).

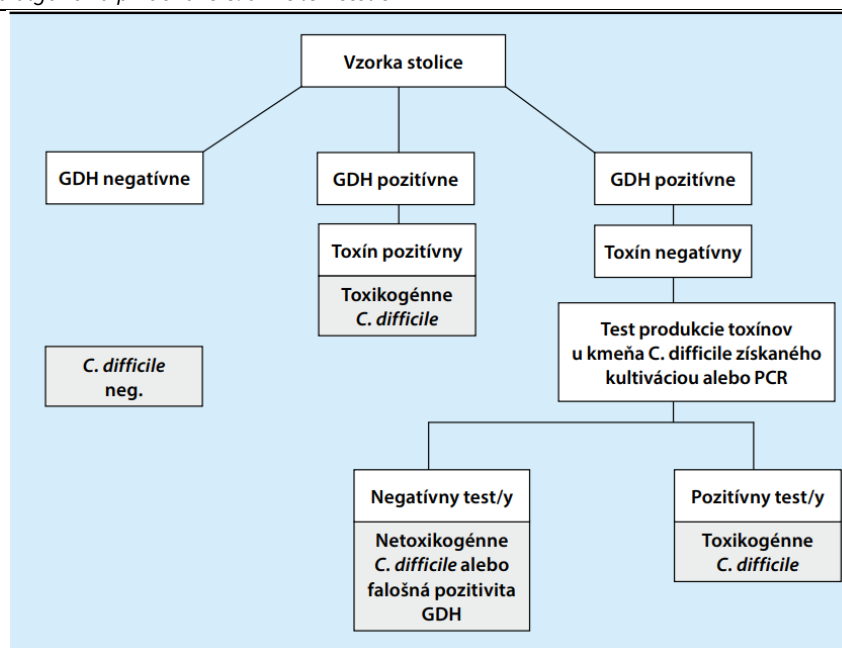
Obrázok 1: Laboratórne metódy používané v diagnostike CDI

Diagnostický test	Trvanie testu	Citlivosť	Výhody	Obmedzenia
Anaeróbna kultivácia	2 – 3 dni	99 – 100 %	Možnosť ďalšej molekulovej typizácie, určenie ATB citlivosti	Dlhý primárny čas potrebný na potvrdenie
Dôkaz cytopatického efektu (CPE) na tkanivových kultúrach a neutralizačný test	2 dni	94 – 100 %	Zlatý štandard, historický význam	Riziko falošnej pozitivity, náročnosť prevedenia, dlhý čas potrebný na potvrdenie
Špecifický antigén – (glutamát dehydrogenáza)	15 – 45 minút	90 – 100 %	Jednoduchosť a rýchlosť testu, vysoká NPV*	Nerozlíši toxické a netoxické kmene, možnosť skříženej reakcie s ostatnými anaeróbnymi
ELISA – dôkaz toxínov A a B	2 hodiny	60 – 80 %	Jednoduchosť a rýchlosť testu, dôkaz toxínov, vysoká PPV**	Obmedzená citlivosť
Real-time PCR (komerčné sety)	cca 60 minút	99 – 100 %	Vysoká citlivosť	Neumožní rozlíšenie kolonizácie od infekcie

*NPV – negatívna prediktívna hodnota (Vysoká NPV – negatívny výsledok s veľkou spoľahlivosťou vylučuje možnosť klostrídiovej infekcie.)
 **PPV – pozitívna prediktívna hodnota (Vysoká PPV – pozitívny výsledok s veľkou spoľahlivosťou dokumentuje klostrídióvu infekciu. U real-time PCR je hodnota PPV paradoxne znížená, pretože metóda je príliš citlivá – dokazuje i prítomnosť malého množstva *C. difficile*, ktoré sa môže vyskytnúť pri bežnej kolonizácii.)

Zdroj: [4]

Obrázok 2: Príklad algoritmu pri dôkaze *C. difficile* v stolici



GDH – glutamát-dehydrogenáza

Zdroj: [4]

Liečba pacienta [1, 4]

Podľa odporúčaných postupov pre liečbu kolitídy spôsobenej *C. difficile* (Jarčuška et al., 2015) sa pri liečbe používajú antibiotiká, živice a polyméry viažuce toxíny, imunoterapia, probiotiká a nemedikamentózne postupy. Stratégia liečby CDI závisí od závažnosti ochorenia a prítomnosti komorbidít. Ak je to možné, odporúča sa okamžite prerušiť antibiotickú liečbu, počas ktorej sa CDI vyvinula.

Antibiotiká sú liekmi voľby na liečbu primárnych infekcií a recidív CDI. V prípade urgentného chirurgického zákroku pri nekrotickej CDI je indikovaná kolektómia.

- Pacientom s miernou alebo stredne ťažkou CDI sa podáva:
 - metronidazol v dávke 500 mg p. o. 3 x denne počas 10 dní;
 - vankomycín v dávke 125 mg p. o. 4 x denne počas 10 dní;
 - fidaxomicín v dávke 200 mg p. o. 2 x denne počas 10 dní.
- Pacienti s ťažkou formou CDI sa liečia vankomycínom alebo fidaxomicínom v štandardných dávkach. Podľa odporúčaní je podávanie vankomycínu v dávke 125 mg štyrikrát denne perorálne účinnejšie ako podávanie metronidazolu v dávke 500 mg trikrát denne perorálne. Fidaxomicín sa javí ako vhodnejšia voľba u pacientov, ktorí súčasne užívajú iné antibiotiká.
- U pacientov s prvou recidívou CDI je navrhovaný liečebný režim identický s režimom pre pacientov s ťažkou formou CDI.

Pacienti s opakovanými (mnohonásobnými) recidívami CDI sú vystavení zvýšenému riziku ďalších recidív. Súčasne môže opakovaná antiinfekčná liečba viesť ku kolonizácii enterokokmi rezistentnými na vankomycín, ktoré predstavujú významné epidemiologické riziko. Okrem antibiotickej liečby, pri ktorej sa odporúčajú dlhodobé režimy s postupným znižovaním dávok vankomycínu, najmä v prípade jeho podávania, sú u tejto skupiny pacientov indikované aj **neantibiotické liečby**. Základnou neantibiotickou liečbou overenou podľa princípov medicíny založenej na dôkazoch je transplantácia črevnej mikroflóry po výplachu čreva pomocou nazovej sondy so súčasným podávaním vankomycínu.

3.3. Opis intervencie (B0001)

Vankomycín (VAN) je tricyklické glykopeptidové antibiotikum, ktoré inhibuje syntézu bunkovej steny u citlivých baktérií vysokou afinitou k D-alanyl-D-alanínovému zakončeniu prekursorovej jednotky bunkovej steny. Liečivo je baktericídne pre deliace sa mikroorganizmy. Okrem toho narušuje permeabilitu bakteriálnej bunkovej membrány a syntézu RNA [1].

Dávkovanie [5]

Odporúčaná dávka VAN pri prvej epizóde nezávažnej CDI je 125 mg každých 6 hodín počas 10 dní. V prípade závažného alebo komplikovaného ochorenia sa táto dávka podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) môže zvýšiť na 500 mg každých 6 hodín počas 10 dní. Maximálna denná dávka nemá presiahnuť 2 g.

U pacientov s recidívou možno zvážiť liečbu prebiehajúcej epizódy CDI s VAN v dávke 125 mg každých 6 hodín počas 10 dní nasledovanú buď:

- znižovaním dávky, t. j. postupne ju znižovať na 125 mg za deň alebo
- pulzným režimom, t. j. 125 – 500 mg/deň každé 2 – 3 dni minimálne počas 3 týždňov.

Dĺžku liečby VAN je potrebné prispôbiť klinickému priebehu u jednotlivých pacientov.

3.4. Registrácia technológie (A0020)

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

Cedepos je indikovaný pacientom vo veku 12 rokov a starším na liečbu CDI [5].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

V súčasnosti liek Cedepos nie je kategorizovaný v žiadnej indikácii a ani o kategorizáciu v minulosti nežiadal.

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu cenu lieku vo verejnej lekárni za balenie lieku Cedepos 125 mg tvrdé kapsuly, cps dur 12x125 mg (blis.Al/PVC/PE/Aclar) pre túto indikáciu vo výške 52,51 € za balenie. DR zároveň požaduje úhradu zdravotnej poisťovne (ZP) len vo výške 11,22 € za balenie, čo predstavuje úhradu o približne 79 % nižšiu ako je maximálna cena lieku vo verejnej lekárni. Z toho dôvodu DR predpokladá doplatok pacienta vo výške 41,29 € za balenie.

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

"Cedepos je indikovaný pacientom vo veku 12 rokov a starším na liečbu infekcie vyvolanej *Clostridium difficile* (CDI, *Clostridium difficile* infection).

Preskripčné obmedzenie: GIT, INF, HEM, ONK, INT, GER.“

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

DR navrhované IO je v súlade s SPC.

V procese hodnotenia bol NIHO kontaktovaný odborníčkou v predmetnej oblasti so žiadosťou o zváženie doplnenia preskripčného obmedzenia o špecializáciu lekára, ktorý poskytuje zdravotnú starostlivosť v špecializačnom odbore klinická farmakológia (KLF). Odborníčka uviedla, že lekári s touto špecializáciou sa stretávajú s prípadmi klostrídiovej kolitídy v prípadoch, kedy liečia antimikrobiálnymi liekmi pacientov, ktorý už boli opakovane preliečovaní antibiotikami, buď praktickými lekármi, alebo inými odbornými lekármi, ale liečba zlyhala a následne sú nasmerovaní za odborníkmi v špecializácii KLF za účelom nastavenia racionálnej, často aj kombinovanej antibiotickej liečby. Zároveň sa zaoberajú nastavením sekvenčnej antibiotickej liečby u dehospitalizovaných pacientov so závažnými diagnózami ako osteomyelitída, spondylodiscitída, endokarditída, abscesy a empyémy. Odborníčka považuje doplnenie preskripčného obmedzenia za prínosné a opodstatnené. Zároveň konštatuje, že okamžitá a adekvátna liečba perorálnym VAN zlepší vyhliadky pacienta s CDI a odvráti nutnosť hospitalizácie a liečbu cenovo náročnejšími prípravkami (fidaxomicínom).

Na základe dostupnej literatúry taktiež evidujeme zmenu v názvosloví baktérie v predmetnom hodnotení – podľa nového názvoslovia od r. 2016 označovanú ako *Clostridioides difficile* [6].

Z vyššie uvedených dôvodov odporúčame upraviť názov baktérie v navrhovanom IO na *Clostridioides difficile* a doplniť preskripčné obmedzenie v navrhovanom IO o špecializáciu KLF (klinický farmakológ).

Celé znenie upraveného IO:

"Cedepos je indikovaný pacientom vo veku 12 rokov a starším na liečbu infekcie vyvolanej *Clostridioides difficile* (CDI, *Clostridioides difficile* infection).

Preskripčné obmedzenie: GIT, INF, HEM, ONK, INT, GER, KLF.“

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za relevantný komparátor individuálne pripravovaný liek (IPL) obsahujúci liečivo VAN. Komparátor je v súlade s návrhom DR v predmetnej žiadosti.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

Neevidujeme žiadny liek s obsahom VAN, ktorý by bol v súčasnosti kategorizovaný. DR v žiadosti argumentuje, že v predmetnej populácii sa v súčasnej ambulantnej klinickej praxi používa IPL VAN pripravovaný v lekárňach v kapsulovej forme. DR toto tvrdenie podložil vyjadrením odborníkov, ktoré poskytol prostredníctvom neverejnej zóny.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

NIHO za relevantné komparátory nepovažuje liečivá fidaxomycín a metronidazol. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Fidaxomycín - neevidujeme žiadny liek s obsahom tohto liečiva, ktorý by bol ku dnešnému dňu kategorizovaný. Fidaxomycín sa v klinickej praxi používa iba pre hospitalizovaných pacientov v rámci ústavnej starostlivosti. Nepredpokladáme, že bude v praxi fidaxomycín nahradený hodnoteným liečivom VAN a v prípade ak by bol, tak predpokladáme, že nie je vo významnej miere. Z uvedených dôvodov fidaxomycín nepovažujeme za relevantný komparátor.
- Metronidazol – neevidujeme žiadny liek s obsahom tohto liečiva, ktorý by bol ku dnešnému dňu kategorizovaný. Zároveň nedisponujeme informáciou, že by sa liek s obsahom tohto liečiva používal v slovenskej klinickej praxi. Z toho dôvodu ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

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

Ako je uvedené v časti 3.7 – *Relevantné komparátory*, za relevantný komparátor je považované liečivo VAN, ktoré je individuálne pripravované v lekární. Z dôvodu, že sa predmetná žiadosť DR týka identického liečiva a identickej formy podania ako jediný relevantný komparátor, nie je potrebné porovnanie klinického prínosu VAN.

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 farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického 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. Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. CMA, DR s účinnosťou a dĺžkou liečby intervencie vo farmakoekonomickom modeli (FEM) nepracuje.

5.1.3 Populácia

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. CMA, DR s účinnosťou a dĺžkou liečby intervencie vo FEM nepracuje.

5.1.4 Klinická účinnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. CMA, DR s účinnosťou a dĺžkou liečby intervencie vo FEM nepracuje.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. CMA, DR s účinnosťou a dĺžkou liečby intervencie vo FEM nepracuje.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. CMA, DR s účinnosťou a dĺžkou liečby intervencie vo FEM nepracuje.

5.1.7 Náklady

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

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, VAN dosahuje voči IPL VAN inkrementálne náklady na úrovni -0,03 € za štandardný liečebný cyklus (10 dní). **Z toho dôvodu je VAN pri maximálnej úhrade ZP vo výške 11,22 €/balenie nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z.**

Tabuľka 2: Výsledky farmakoekonomického modelu podľa nastavenia NIHO

Intervencia	Spotreba jednotiek/10 dní	Počet jednotiek v balení	Spotreba balení/10 dní	Náklad na balenie	Celkový náklad/10 dní
CEDEPOS 125 MG CPS DUR 12	40	12	4	11,22 €	44,88 €
IPL VAN 125 MG CPS DUR 40*	40	40	1	44,91 €	44,91 €
Rozdiel					- 0,03 €

*Náklady na IPL VAN odvodil DR na základe rozpisu nákladov poskytnutých nemocničnou lekárnou (konkrétny výpočet bol NIHO poskytnutý a je predmetom obchodného tajomstva DR)

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 3: 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 nízku. To znamená, že vnímame nízke riziko, že pri navrhovanej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Z tohto dôvodu nepovažujeme za potrebné žiadať od DR dodatočnú zľavu z navrhovanej úhrady.

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 scenára predloženého DR

Neakceptujeme dátum vstupu lieku Cedepos do ZKL podľa základného scenára DR od 09/2026. Za pravdepodobnejší považujeme nástup od 11/2026. Model sme z toho dôvodu upravili.

Neakceptujeme percentuálny predpoklad pacientov liečených VAN podľa základného scenára DR. DR vo výpočte populácie vhodnej na liečbu VAN predpokladá liečbu u ambulantných pacientov, keďže hospitalizovaní pacienti sú podľa DR liečení fidaxomycínom (39,44 %). Tento predpoklad akceptujeme. Na zvyšných pacientov (liečených ambulantne) však (okrem penetrácie) DR v závere výpočtu aplikuje aj predpoklad, že VAN bude liečených iba 50 % z nich. DR bol ohľadne otázky, čím bude liečených zvyšných 50 % ambulantne liečených pacientov, kontaktovaný prostredníctvom žiadosti o súčinnosť č. 1. V odpovedi DR argumentuje, že zvyšných 50 % ambulantne liečených pacientov je liečených fidaxomycínom. Liečbu metronidazolom predpokladá u zanedbateľného počtu pacientov. S argumentáciou DR nesúhlasíme, keďže sám vo FER uvádza, že fidaxomycínom sú liečení iba hospitalizovaní pacienti, ktorých z výpočtu odseparuje. 50 % predpoklad liečby VAN aplikuje iba na ambulantne liečených pacientov. Model sme upravili tak, aby bolo VAN liečených 100 % ambulantne liečených pacientov.

Neakceptujeme spôsob sumarizácie výsledkov v modeli analýzy dopadu na rozpočet (BIA; angl. budget impact analysis) v základnom scenári DR ako „svet bez lieku Cedepos“ a „svet s liekom Cedepos“. Metodická príručka (MP) MZ SR o podrobnostiach FER uvádza, že dopad na rozpočet má byť prezentovaný z perspektívy nového lieku, nie z celkovej perspektívy liečby indikácie [7]. 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. Táto požiadavka je v súlade s doterajším postupom NIHO v hodnoteniach. Z toho dôvodu sme spôsob reportovania sumárnych výsledkov BIA upravili v základnom scenári aj v nastavení NIHO.

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Tabuľka 4: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky

	2026*	2027	2028	2029	2030
Počet pacientov liečených liekom Cedepos	339	2 057	2 185	2 312	2 418
Náklady na liek Cedepos pri požadovanej úhrade	15 231 €	92 335 €	98 047 €	103 758 €	108 518 €
Náklady na liek Cedepos pri nákladovo efektívnej úhrade	15 231 €	92 335 €	98 047 €	103 758 €	108 518 €
Náklady na nahrádzanú liečbu IPL VAN	15 241 €	92 397 €	98 112 €	103 828 €	108 590 €
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	-10 €	-62 €	-66 €	-69 €	-73 €

*Predpokladáme vstup lieku Cedepos na trh od 11/2026

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

Tabuľka 5: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1. – 12. mesiac	13. – 24. mesiac	25. – 36. mesiac
Počet pacientov liečených liekom Cedepon	2 036	2 163	2 291
Náklady na liek Cedepon pri požadovanej úhrade	91 383 €	97 095 €	102 806 €
Náklady na liek Cedepon pri nákladovo efektívnej úhrade	91 383 €	97 095 €	102 806 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	91 445 €	97 160 €	102 875 €
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	-61 €	-65 €	-69 €
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	-61 €	-65 €	-69 €

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 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?
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 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 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)

Ako je uvedené v časti 3.7 – *Relevantné komparátory*, za relevantný komparátor je považované IPL VAN. Z dôvodu, že sa predmetná žiadosť DR týka identického liečiva a identickej formy podania ako jediný relevantný komparátor, nie je potrebné porovnanie preukázanie klinického prínosu VAN pretože predpokladáme v oboch prípadoch rovnakú účinnosť.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve úhrady VAN na profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti alebo zdravotníckych pracovníkov.

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 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.). V prípade kategorizácie lieku Cedepos odhadujeme šetriaci dopad na rozpočet. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

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

VAN je perorálne podávaným liečivom, je vydávaný pacientom vo verejnej lekárni a liečba prebieha v domácom prostredí. Uvedené nepredstavuje dodatočnú organizačnú záťaž pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

VAN je predpisovaný na lekársky predpis podľa návrhu IO vrátane požadovaného preskripčného obmedzenia (t. j. GIT, INF, HEM, ONK, INT, GER).

Na základe kontaktovania odborníčkou v predmetnej oblasti a dôvodom bližšie opísaným v časti 3.6 – Požadované podmienky úhrady, odporúčame doplniť preskripčné obmedzenie o špecializáciu KLF.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

V rámci hodnotenia nám neboli poskytnuté vstupy od pacientov. Z dôvodu, že očakávame rovnaký prínos VAN ako v prípade komparátora IPL VAN, liečivo je v rovnakej forme podania ako komparátor a je vydávané tiež vo verejnej lekárni, predpokladáme, že očakávania pacientov budú rovnaké.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Napriek tomu, že liek Cedepos je pri DR navrhovanej úhrade ZP nákladovo efektívny, DR vo svojej žiadosti predpokladá aj doplatok pacienta vo výške 41,29 € za balenie. Keďže pri štandardnom liečebnom cykle v trvaní 10 dní sú potrebné pre jedného pacienta 4 balenia lieku Cedepos (pri štandardnej dávke 500 mg/denne), sumárny doplatok pacienta za celý liečebný cyklus by teoreticky predstavoval 165,16 €. V porovnaní so súčasnou liečebnou praxou, v ktorej sa pacientom predpisuje VAN individuálne pripravovaný v lekárňach bez doplatku pacienta, by kategorizovanie lieku Cedepos vytvorilo nemalú ekonomickú záťaž pre pacientov, ktorá by mohla byť pre niektoré skupiny pacientov limitujúca a ktorú v súčasnosti nemusia podstupovať. Zároveň však evidujeme, že IPL VAN je v súčasnosti pripravovaný v obmedzenom počte lekární na Slovensku a často nemusí byť dostupný na počkanie, keďže si vyžaduje individuálnu prípravu. Dostupnosť VAN vo forme hotového lieku Cedepos by mala za následok jednoduchší prístup k liečbe VAN ako je tomu v súčasnosti.

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

Keďže v rámci hodnotenia nám neboli poskytnuté vstupy od pacientov, neidentifikovali sme žiadne špecifické informácie o vplyve liečby VAN na prácu a každodenný život pacientov. Z dôvodu, že očakávame rovnaký prínos VAN ako v prípade komparátora IPL VAN, liečivo je v rovnakej forme podania ako komparátor a je vydávané tiež vo verejnej lekárni, predpokladáme pozitívny vplyv na každodenný život a fungovanie pacientov.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Vzhľadom na nezapojenie sa pacientov na Slovensku do hodnotenia VAN, na túto otázku nevieme v dostatočnej miere odpovedať.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

VAN je vhodný pre pacientov vo veku 12 rokov a starším, čo zahŕňa aj pediatrickú populáciu. Vo všeobecnosti je bezpečnostný profil u detí a dospelých pacientov konzistentný. U detí bola opísaná nefrotoxická, zvyčajne v spojení s inými nefrotoxickými liekmi, napr. aminoglykozidmi. Nie sú dostatočné skúsenosti s používaním VAN počas gravidity, preto sa má VAN podávať gravidným ženám len po starostlivom zhodnotení prínosu a rizika. VAN v zriedkavých prípadoch spôsobuje vertigo a závraty. Pacientom sa preto neodporúča viesť vozidlo ani obsluhovať stroje, ak spozoruje niektorý z vyššie uvedených príznakov [5].

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

-
- [1] DR; Farmakoekonomický rozbor lieku Cedepos; Dostupné 04/2026 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/39179>; Plné znenie dodané cez neverejnú časť kategorizačného portálu MZ SR.
- [2] Beneš, J., Stebel, R., Musil, V., Krůtová, M., Vejmelka, J., Kohout, P., 2022. Aktualizovaný doporučený postup pro léčbu nemocných s kolitidou vyvolanou Clostridioides difficile.
- [3] Vojtilová, L., 2021. Současné možnosti léčby klostridiové kolitidy a výhled do budoucnosti. Geriatrie a gerontologie 10, 141–146.
- [4] Jarčuška, P., Bátorvský, M., Drgoňa, L., Lišková, A., Holečková, K., 2015. Odporúčaná diagnostika a liečba kolitidy spôsobenej Clostridium difficile.
- [5] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Cedepos; ŠÚKL kód 9881E. Dostupné 05/2026 z https://www.sukl.sk/document/download?dok_id=860850&dok_sec=499c93262f68fadfd46e021ed1339563
- [6] The Lancet Infectious Diseases. C difficile—a rose by any other name.... Lancet Infect Dis. 2019 May;19(5):449. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30177-X. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2019 Jun;19(6):e187. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30211-7.
- [7] 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 patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa prostredníctvom dotazníka nezapojil žiadny odborník ani patientska 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 tabuľke nižšie.

Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 26.05.2026	Dátum odpovede: 02.06.2026	
Vysvetliť, ako je v klinickej praxi liečený zvyšok ambulantne liečených pacientov, keďže podľa predpokladu DR dostáva individuálne pripravované liečivo vankomycín (IPL VAN) iba 50 % zo všetkých ambulantne liečených pacientov.	DR v odpovedi uviedol, že zvyšných 50 % ambulantne liečených pacientov je liečených fidaxomycínom a metronidazolom (v menšej miere).	Odpoveď neakceptujeme . DR sám vo FER uvádza, že fidaxomycínom sú liečení iba hospitalizovaní pacienti [1, s. 18, 20], ktorých však z výpočtu populácie vhodnej na liečbu VAN odseparuje už skôr. 50 % predpoklad liečby VAN DR aplikuje iba na ambulantne liečených pacientov. Odpoveď DR neakceptujeme, DR nevysvetlil, ako je liečených zvyšných 50 % ambulantne liečených pacientov, model BIA sme upravili.