



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
Palackého náměstí 375/4, 128 01 Praha 2

V Praze 1. března 2024

Č. j.: MZDR 2846/2024-5/MIN/KAN



MZDRX01R9CLW

ZÁVAZNÉ STANOVISKO

Ministerstvo zdravotnictví jako správní orgán příslušný podle § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, v rozhodném znění (dále jen „zákon č. 48/1997 Sb.“ či „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), vydává v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb. a ve spojení s § 149 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, v rozhodném znění (dále jen „správní řád“), v rámci správního řízení o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění

ATC	Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
N03AX24	0238625	EPIDYOLEX	100MG/ML POR SOL 100ML+2STRŘ+2XAD

(dále jen „LPVO EPIDYOLEX“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS282064/2022,

jehož účastníky jsou:

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,
se sídlem Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava, IČO: 47672234

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,
se sídlem Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, IČO: 47114321

RBP, zdravotní pojišťovna,
se sídlem Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČO: 47673036

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,
se sídlem Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9, IČO: 47114975

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,
se sídlem Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, IČO: 46354182

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,
se sídlem Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, IČO: 47114304

*všichni výše uvedení společně zastoupeni: Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.,
se sídlem náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3, IČO: 638 30 515
(všichni výše uvedení dále společně též jako „Svaz zdravotních pojišťoven“ či „SVAZ“)*

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,
se sídlem Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, IČO: 41197518
(dále též jen „VZP“)

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, D04 E5W7 Dublin, Irsko, IČO: 429847
Zastoupený **Swixx Biopharma s.r.o.,** se sídlem Hybernská 5, 110 00 Praha 1, IČO: 06137521
(dále též jen „žadatel“)

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z.s.,
Česká liga proti epilepsii, Společnost dětské neurologie, Česká neurologická společnost,
se sídlem Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2, IČO: 00444359
(dále též jen „ČLS JEP“)

Česká asociace pro vzácná onemocnění, z.s.,
se sídlem Bělohorská 269/19, 169 00 Praha 6 - Břevnov, IČO: 22748270
(dále též jen „pacientská organizace“)

závazné stanovisko:

Podle § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. Ministerstvo zdravotnictví souhlasí se stanovením úhrady LPVO EPIDYOLEX z prostředků zdravotního pojištění ve výši a za podmínek navržených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. suk1305619/2023 ze dne 20. 12. 2023.

Odůvodnění:

Dne 26. 1. 2024 postoupil Ústav Ministerstvu zdravotnictví (dále jen „ministerstvo“) v souladu s § 39da odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. upravenou hodnotící zprávu vydanou v řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění vedeném pod sp.zn. SUKLS282064/2022 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997Sb. nařídilo na 21. 2. 2024 ústní jednání poradního orgánu pro úhradu léčiv určených k léčbě vzácných onemocnění (dále jen „poradní orgán“) za účelem vytvoření odůvodněného podkladu pro závazné stanovisko ministerstva a posouzení veřejného zájmu podle § 17 odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb. na stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného pro léčbu vzácných onemocnění.

Poradní orgán v rámci ústního jednání posoudil žádost o stanovení úhrady léčivého přípravku pro vzácná onemocnění (dále též jen „LPVO“), hodnotící zprávu vypracovanou Ústavem a také u LPVO v souladu s § 39da odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb. posoudil následující kritéria:

- a) jeho terapeutickou účinnost a bezpečnost,
- b) závažnost onemocnění, k jehož léčbě je určen,
- c) jeho nahraditelnost jinými léčebnými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění,
- d) celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění, k jehož léčbě je určen, a dopady léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení,
- e) jeho prokazatelný přínos na zlepšení kvality života pacienta,
- f) reálné možnosti pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb,
- g) doporučené postupy odborných institucí a příslušných odborných společností,
- h) podmínky jeho úhrady z prostředků zdravotního pojištění navržené v žádosti, včetně případných smluv uzavřených držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami omezujících dopad na prostředky zdravotního pojištění nebo upravujících sdílení rizik souvisejících s účinností tohoto léčivého přípravku v podmínkách klinické praxe,
- i) analýzu nákladové efektivity, avšak bez zohlednění jejího výsledku v podobě poměru inkrementálních nákladů a přínosů, a
- j) předpokládaný dopad do rozpočtu zohledňující veřejný zájem podle § 17 odst. 2.

Z upravené hodnotící zprávy a odůvodněného podkladu poradního orgánu pro vydání závazného stanoviska ministerstva vyplynulo následující.

V tomto správním řízení je žádáno o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady **léčivého přípravku** (dále též LPVO) **EPIDYOLEX** (obsahující léčivou látku kanabidiol – CBD).

LPVO EPIDYOLEX je indikován k adjuvantní léčbě epileptických záchvatů spojených s **Lennox-Gastautovým syndromem (LGS)**, **syndromem Dravetové (SD)** a **komplexem tuberózní sklerózy (TSC)** u pacientů ve věku 2 let a starších.

Posuzovaný léčivý přípravek prokázal v klinických studiích vyšší účinnost než placebo v redukci frekvence záchvatů u pacientů, kteří dostávali současně i klobazam, což je běžně používané antiepileptikum. Účinnost byla hodnocena pomocí primárních a sekundárních cílů, jako je například procentuální změna frekvence záchvatů, podíl pacientů s alespoň 50 % redukcí záchvatů nebo počet dnů bez záchvatu.

LPVO EPIDYOLEX má přijatelný profil bezpečnosti, ale vyžaduje monitoraci jaterních funkcí a hladin některých souběžně užívaných léků, protože může způsobovat farmakokinetické interakce. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly ospalost, snížená chuť k jídlu, průjem, zvýšené hladiny transamináz, zánět, únava, zvracení, pyrexie, somnolence a infekce dýchacích cest. Vážné nežádoucí účinky byly vzácné a nebyl zaznamenán žádný případ závažného lékem indukovaného poškození jater.

Syndrom Dravetové (SD) se řadí mezi závažné, geneticky podmíněné (většina mutací vzniká de novo) epileptické syndromy s rozvojem v kojeneckém věku u dosud zdravých dětí. Někdy je nazýván též jako „katastrofická epilepsie“ a jedná se o onemocnění se zásadním vlivem na snížení kvality života a zkrácení délky života. V klinickém obraze existuje jistá variabilita, nicméně charakteristická je zde mnohočetnost záchvatů různého typu (spouštěčem jsou často febrilie, infekty, činnosti zvyšující tělesnou teplotu, ale i nadměrné emoce) a farmakorezistence. Často je SD provázen mentálním a neurologickým deficitem, behaviorálními poruchami, deficitem v řečových funkcích, autistickými rysy, poruchami spánku, motorickými abnormalitami, ortopedickými obtížemi. Mortalita se pohybuje kolem 15 %. Nejčastější příčinou úmrtí je u malých dětí status epilepticus, u dospělých pak SUDEP („Sudden Unexpected Death in Epilepsy“; náhlé neočekávané úmrtí u pacientů s epilepsií).

Lennox-Gastautův syndrom (LGS) je jednou z nejzávažnějších epileptických encefalopatií s počátkem v dětství. Jedná se o onemocnění se zásadním vlivem na snížení kvality života a zkrácení délky života. Je charakterizováno výskytem různých typů epileptických záchvatů, EEG nálezem, psychomotorickým opožděním a behaviorálními poruchami. U mladších dětí s LGS jsou pozorovány poruchy nálady, osobnosti, zpomalení nebo chybění psychomotorického vývoje, v pozdějším věku jsou častější akutní psychotické epizody nebo rozvoj chronické psychózy s agresivitou, iritabilitou a sociální izolací. Většina pacientů má různě vyjádřené problémy s motorikou a stabilitou. LGS se často vyskytuje de novo, ale může se také vyvinout z jiných těžkých záchvatovitých poruch jako je např. Westův syndrom (infantilní spazmy) – zhruba ve 30 % případů. Po etiologické stránce se jedná o zcela nehomogenní syndrom. LGS bez prokazatelné strukturální léze (idiopatický nebo kryptogenní) je udáván v 22–30 %, symptomatický v 70–78 % případů. Nejčastějšími příčinami symptomatického LGS jsou encefalitida či meningitida, tuberózní skleróza, vrozené vývojové vady, hypoxicko-ischemické léze, traumata. Diagnostická kritéria nejsou zcela jasně ohraničena a obzvláště v období rozvoje syndromu může být diagnóza obtížná. Mortalita je u pacientů s LGS udávána mezi 3–7 %. Na mortalitě se nezanedbatelnou měrou podílejí úrazy při atonických nebo tonických záchvatech.

Tuberózní skleróza (TSC) je autozomálně dominantně dědičné multisystémové onemocnění se vznikem mnohočetných hamartomů (normální tkáň v nesprávné lokalizaci připomínající rakovinovou tkáň) a benigních nádorů. Klinický obraz TSC je variabilní (častým nálezem je mentální retardace, epilepsie a autismus), manifestace projevů je věkově vázaná. Z epileptologického hlediska je významný vznik tzv. tuberů s okolní fokální kortikální dysplázií v mozkové tkáni, která je příčinou vzniku refrakterních epileptických záchvatů. Prevalence epilepsie u pacientů s TSC je udávána v rozmezí 62-93 %, dominují fokální záchvaty. Onemocnění je často farmakorezistentní, léčba záchvatů je obtížná. U dětí s TSC se navíc mohou vyskytovat různé epileptické syndromy. Nejčastěji jde o Westův syndrom (současný výskyt infantilních spasmů, zpomalení psychomotorického vývoje a abnormit na EEG) a Lennox-Gastautův syndrom. U pacientů s tuberózní sklerózou byla dále pozorována korelace mezi časným výskytem epileptických záchvatů, stupněm abnormit na EEG a mentální retardací (vyskytuje se asi u poloviny pacientů s TSC, stupeň výrazně kolísá). Klinickou manifestací morfoloických a funkčních změn mozkové tkáně u tuberózní sklerózy je kromě epilepsie a mentální retardace agresivní chování, až u 30 % nemocných jsou přítomny poruchy autistického spektra, poruchy učení, hyperaktivita s poruchou pozornosti, poruchy spánku, depresivní a úzkostné poruchy. Tyto kognitivní a behaviorální obtíže jsou známé jako TAND (TSC-associated neuropsychiatric disorders) a silně souvisí mimo jiné právě s refrakterní epilepsií.

Ústav v upravené hodnotící zprávě rovněž připomenul, že v indikaci terapie záchvatů spojených se syndromem Dravetové (SD) bylo vedeno rovněž správné řízení s LPVO FINTEPLA (fenfluramin), kde již bylo vydáno rozhodnutí a LPVO FINTEPLA je od prosince 2023 hrazený ze zdravotního pojištění. V rámci klinických studií prokazující účinnost a bezpečnost LPVO EPIDYOLEX v této indikaci nebyla souběžná léčba fenfluraminem hodnocena (resp. fenfluramin nebyl uveden mezi nejčastějšími současně užívanými antiepileptiky a ani není známo, zda nějaký pacient tuto léčivou látku užíval) a není tudíž doložen přínos kombinací léčby fenfluraminem a kanabidiolem v předmětné indikaci.

Standard of care (SoC) jako relevantní komparátor pro LPVO EPIDYOLEX zahrnuje kombinaci protizáchvatových léčiv, jako je valproát, klobazam, stiripentol, topiramát, fenfluramin a další. Léčba je vždy volena individuálně podle typu a frekvence záchvatů, tolerance a preference pacienta. Většina pacientů je léčena kombinací 3-4 antiepileptik, která jsou často neúčinná nebo nedostatečná. Existuje potřeba nových léčebných možností, které by snížily frekvenci a závažnost záchvatů a zlepšily prognózu a kvalitu života pacientů.

Dle podkladů shromážděných ve spise lze konstatovat, že LPVO EPIDYOLEX prokázal v klinických studiích vyšší účinnost a přijatelnou bezpečnost oproti placebo jako add-on terapie k SoC u pacientů s LGS nebo SD, kteří současně užívali klobazam. LPVO EPIDYOLEX vedl k signifikantní redukci frekvence záchvatů, zlepšení kvality života pacientů i pečovateli a snížení potřeby záchranné medikace, hospitalizace a dalších zdravotnických služeb.

Dle vyjádření SDN podléhá léčba záchvatů spojených s TSC zásadám racionální farmakoterapie. Terapie je volena dle typu záchvatů, věku pacienta, lékových interakcí apod. Je tedy zřejmé, že i zde bude terapie vysoce individualizovaná. Dle článku Specchio et al. 2021 je obecně 52–100 % pacientů s TSC a epilepsií léčeno kombinací 2 a více antiepileptik, aby bylo různými mechanismy účinku pokryto více typů záchvatů. Z farmakologických

přístupů je k dispozici také terapie mTOR inhibitory (léčivá látka everolimus), která působí na patofyziologickou podstatu onemocnění (má antiproliferativní účinek). Dle odborných společností má však i tato medikace svá úskalí – efektivita není dostatečná a má neopomenutelné farmakologické interakce a nežádoucí účinky. I zde tudíž bude nezbytný opatrný výběr kandidátů vhodných k terapii. Zdravotní pojišťovny v současné době evidují celkem 17 pacientů léčených LP VOTUBIA (everolimus) přes § 16. Při předpokládaném počtu pacientů s TSC vhodných k léčbě CBD (73-100 v prvních 5 letech) Ústav nepovažuje everolimus v současné době za standardně hrazenou péči.

Co se týče nefarmakologických intervencí, posouzení vhodnosti a načasování jejich použití je u pacientů s TSC rovněž vysoce individuální. Např. časná resekční epileptochirurgie u mnohých pacientů není možná.

Dle podkladů shromážděných ve spise lze léčivý přípravek porovnat se současným standardem léčby. Signifikantní redukce frekvence záchvatů asociovaných s TSC oproti výchozímu stavu oproti placebo byla pozorována ve studii Thiele et al. 2021– pro dávku 25 mg/kg/den 30,1 % (13,9 – 43,3), $p = 0,0009$, pro dávku 50 mg/kg/den CBD 28,5 % (11,9 - 42,0), $p = 0,002$. S ohledem na obdobné výsledky analýzy účinnosti pro dávky 25 a 50 mg/kg/den CBD a vyšší bezpečnostní zátěž dávky CBD ve výši 50 mg/kg/den, byla max. doporučená dávka CBD pro tuto indikaci stanovena na úrovni 25 mg/kg/den. Signifikantních výsledků bylo dosaženo dále v parametru procentuální snížení všech typů záchvatů a pozorováno bylo delší období bez záchvatů oproti placebo. V rámci bezpečnosti lze očekávat obdobný profil nežádoucích účinků jako u předchozích epileptických syndromů, vzhledem k vyšším maximálním doporučeným dávkám je možné očekávat častější výskyt průjmu.

Z podkladů ve spise lze vyvodit, že popsané rozdíly budou mít klinický význam v praxi a posuzovaný léčivý přípravek bude, v případě dostupnosti a úhrady, v nejbližší době využívanou add-on intervencí u pacientů s TSC, u kterých nejsou epileptické záchvaty kontrolovány navzdory léčbě alespoň dvěma antiepileptiky.

SD – dopad terapie posuzovaným přípravkem na systém sociálního zabezpečení lze odhadovat jako významný. Dle ČAVO ve většině případů jeden z rodičů ztrácí schopnost pracovat. Žadatel dále předložil dotazníkové šetření provedené na kohortě 11 pacientů rozdělených do 4 skupin dle počtu záchvatů za měsíc, kde ztráta pracovní produktivity (absenteismus) byla vyčíslena na 16,8 až 30,00 hodin/týden (dle skupiny). Oproti LP FINTEPLA (absenteismus 8,93 %, presenteismus 36,25 %) byl zde popsán vyšší absenteismus (53,97 %) než presenteismus (6,32 %). S ohledem na nízké zastoupení jednotlivých skupin jsou však výsledky zatíženy nejistotou. Význam nové farmakologické léčby je zejména ve snížení počtu záchvatů pacienta (důležité jsou však i jiné parametry, jako např. zkrácení délky záchvatů, snížení potřeby záchranné medikace, hospitalizace). Redukce záchvatů (a/nebo jejich závažnosti) pak zlepšuje prognózu a zmírňuje vývoj mentálního postižení i poruch chování pacienta. Se snížením počtu záchvatů je spojeno také snížení rizika úmrtí, pádu, poranění, potřeby volání záchranné služby, hospitalizace, což je spojeno se snížením zátěže zdravotnického systému i potřeby zapojení pečovatele. Očekává se tudíž zlepšení kvality života celé rodiny, což může mít jak sociální, tak ekonomický rozměr (zvýšení práceschopnosti pečovatelů a tím zlepšení finanční situace rodiny).

LGS – dle vyjádření odborných společností je incidence LGS 0,1-0,28 na 100 000 osob, předpokládaný počet pacientů s LGS v ČR pak 500-1000. K odhadu počtu vhodných pacientů pro LP EPIDYOLEX bylo využito středních hodnot, tedy 750 prevalentních pacientů a incidence 0,2 na 100 tis. obyvatel. Po aplikaci dalších parametrů (dostupnost léčby, terapie v kombinaci s klobazamem) byl pak pool vhodný k terapii kanabidiolem odhadnut na 215 prevalentních a 6 incidentních pacientů.

Asociace ČAVO ve svém vyjádření uvedla, že podobně jako u SD i průběh onemocnění LGS je velmi nepříznivý. Většina pacientů má několik typů záchvatů, několikrát během dne (typicky 10-100 záchvatů za den), přičemž s přibývajícím věkem pacienta se frekvence a typy záchvatů mohou měnit. Většina rodičů dětí s LGS také popisují podobné problémy jako rodiče dětí s DS, kterými jsou hyperaktivita, podrážděnost a autistické rysy. Zásadní vliv na psychické rozpoložení pacienta má pak počet záchvatů za den. Rozsáhlost péče a zatížení rodiny lze tudíž očekávat obdobné těm, které byly popsány u syndromu Dravetové (DS) výše. Zejména péče o děti s těžším průběhem, které musí být pod nepřetržitým dohledem 24 hodin denně, pravděpodobně neumožňuje rodičům využít odlehčovací služby a ve většině případů jeden z rodičů ztrácí práceschopnost. ČAVEm kontaktovaní rodiče 17letého pacienta pozorovali po nasazení předemětného přípravku krom redukce počtu záchvatů také zlepšení mentálního stavu pacienta

TSC – dle vyjádření OS je prevalence TSC 1-9/100 000 osob a incidence 1-4/100 000 osob, přičemž odhad je pravděpodobně podhodnocený. Dle dalších zdrojů může být incidence až 1/6 000. Počítáno tak bylo s incidencí 4/100 000 a prevalencí 5/100 000 osob. Po aplikaci dalších parametrů (přítomnost epilepsie, dostupnost léčby) byl pak pool vhodný k terapii kanabidiolem odhadnut na 243 prevalentních a 2 incidentní pacienty.

Dle ČLPE a SDN u velké části pacientů vzhledem k četným záchvatům probíhá onemocnění pod obrazem epileptické encefalopatie s různě těžkou formou mentální retardace, často spojenou s dalšími poruchami, například s hyperaktivitou, s autistickými příznaky či s poruchami motoriky. Podobně jako u jiných závažných epilepsií jsou pacienti s TSC ohroženi dekompenzací záchvatů, včetně rozvoje status epilepticus či rizikem SUDEP. Stresující jsou pro pečovatele také projevy TAND („TSC-associated neuropsychiatric disorders“). Pacient s TSC a farmakorezistentní epilepsií bude tudíž pravděpodobně představovat obdobnou zátěž pro rodinu jako je tomu u SD a LGS a zejména u těžkých případů bude důvodem omezené práceschopnosti jednoho z pečovatelů

U všech tří indikací pak platí, že dopady léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení jsou omezeny indikačním omezením, stop kritérii a cenovými ujednáními, která zajišťují, že léčba bude poskytována pouze pacientům, kteří na ni budou reagovat, a že žadatel bude nést část rizika neúspěšné léčby.

Kvalita života byla v registračních studiích hodnocena prostřednictvím instrumentu CGIC („Clinical Global Impression of Change“). Jakékoliv zlepšení stavu pacienta (mírné, významné či velmi významné) bylo zaznamenáno

- u pacientů s SD u 60,6-68,2 % pacientů oproti 34-41,5 % pacientů na placebo,
- u pacientů s LGS u 57-66 % pacientů oproti 34-44 % pacientů na placebo,
- u pacientů s TSC u 69 % pacientů oproti 39 % pacientů na placebo.

Rozdíl oproti placebo byl statisticky významný u obou skupin pacientů SD a LGS i u hodnocených sil kanabidiolu (10 i 20 mg).

Podíl pacientů s reportovaným zlepšením kvality života v dlouhodobém sledování se držel mezi 24.-156. týdnem v rozmezí 83–88 % (resp. 88-93 %) (vždy z celkové populace, pro kterou byla v daném období k dispozici data). Zlepšení kvality života bylo také popsáno rodiči pacientů s SD, kteří užívali EPIDYOLEX v rámci expanded access programu.

Podíl pacientů s TSC s reportovaným zlepšením kvality života v dlouhodobém sledování byl ve 26. týdnu na úrovni 85 %, v 52. týdnu na úrovni 90 % (vždy z celkové populace, pro kterou byla v daném období k dispozici data).

Lze tak mít za prokázané, že přípravek vede ke zlepšení kvality života pacientů ve všech třech skupinách DS, LGS i TSC.

Předpokládaných pracovišť pro pacienty ve všech třech skupinách DS, LGS i TSC, kde by se léčivý přípravek mohl podávat je několik, zmiňována jsou zejména 2 centra vysoce specializované péče pro farmakorezistentní epilepsie (Fakultní nemocnice v Motole ve spolupráci s Nemocnicí Na Homolce, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně ve spolupráci s Fakultní nemocnicí Brno). Možností jsou také další centra pro léčbu epilepsie: Oddělení dětské neurologie FTN a Neurologická klinika 3. LF UK a FTN, Neurologická klinika a Oddělení dětské neurologie FN Ostrava, Neurologická klinika FN Plzeň, Neurologická klinika FN HK, Neurologické oddělení ÚVN Praha.

Pro terapii onemocnění existují české i zahraniční doporučené postupy.

- Pro pacienty **SD** potvrdila Společnost dětské neurologie ve svém stanovisku, že existují různá, ne zcela jednotná doporučení léčebného managementu SD, a že pojmy „lék, resp. linie léčby“ nejsou vždy shodně používány. Nicméně experti v ČR na SD se shodují, že lékem první volby je valproát (1. linie léčby). Do 2. linie pak v současné době řadí klobazam, stiripentol, topiramát a nově i fenfluramin a kanabidiol. Léčba je však vysoce individualizovaná a v terapii se zkouší různé kombinace antiepileptik.
- Pro pacienty s **LGS** existují české i zahraniční doporučené postupy. Společnost dětské neurologie ve svém stanovisku potvrdila, že kanabidiol bude v české klinické praxi řazen mezi alternativy 2. volby (a to i s možností nasazení přímo kombinace klobazam + kanabidiol u pacientů, se zkušeností s klobazamem v historii). Do druhé linie jsou dále řazeny léčivé látky klobazam, levetiracetam a rufinamid. Odborná společnost však zdůraznila potřebu individualizace léčby a možnost volby z vícero protizáchvatových léků z první a druhé léčebné linie.
- Pro pacienty s **TSC** existují zahraniční doporučené postupy. Česká doporučení nejsou k dispozici, nicméně Společnost dětské neurologie ve svém stanovisku uvedla, že terapie podléhá všeobecným zásadám racionální farmakoterapie epilepsií – protizáchvatová medikace je volena dle typů záchvatů, věku pacienta, lékových interakcí apod. V této indikaci je dále trend časné resekční epileptochirurgie (s potřebou individuální posouzení vhodnosti použití), další možností je pak mTOR inhibitor everolimus. Je však zřejmé, že i zde je terapie vysoce individualizovaná.

Poradní orgán vzal na vědomí Ústavem vypočítanou výši úhrady LPVO EPIDYOLEX.

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vychází z referenčního přípravku EPIDYOLEX 100MG/ML POR SOL 100ML+2STRĚ+2XAD a je ve výši 697,2869 Kč za ODTD.

Informativní přepočítání na maximální úhradu pro konečného spotřebitele (UHR) publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv (SCAU) vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady za balení (JUHR) podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:

Kód SÚKL	Název	Doplňk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU s 12 % DPH
0238625	EPIDYOLEX	100MG/ML POR SOL 100ML+2STRĚ+2XAD	23 663,80	23 242,90	27 513,65

Informativní přepočítání úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je provedeno dle vzorce „UHR LP = [JUHR LP x sazba + NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / počet ODTD v balení LP)] x DPH“ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9. 11. 2011.

Dle § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a § 34 odst. 1 a odst. 2 a § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav navrhuje stanovit tyto podmínky úhrady:

S

P: Kanabidiol je hrazen:

- 1) k adjuvantní léčbě záchvatů spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndromem (LGS) v použití společně s klobazamem u pacientů ve věku 2 let a starších. Léčba je hrazena u pacientů, u kterých nebyla předchozí léčba alespoň dvěma antiepileptiky dostatečně účinná.
- 2) k adjuvantní léčbě záchvatů spojených se syndromem Dravetové (DS) v použití společně s klobazamem u pacientů ve věku 2 let a starších. Léčba je hrazena u pacientů, u kterých nebyla předchozí léčba alespoň dvěma antiepileptiky dostatečně účinná.
- 3) k adjuvantní léčbě záchvatů spojených s komplexem tuberózní sklerózy (TSC) u pacientů ve věku 2 let a starších, u kterých nebyla předchozí léčba alespoň dvěma antiepileptiky dostatečně účinná.

Účinnost léčby ve všech indikacích je vyhodnocována každých 6 měsíců; léčba je ukončena, jestliže při maximální tolerované dávce nedojde k redukci alespoň o 25 % ani v jednom z následujících sledovaných parametrů:

- a) počet generalizovaných či fokálních konvulzivních záchvatů včetně epileptických spasmů (v dostatečně dlouhém sledovaném období rovnající se alespoň trojnásobku běžného mezizáchvatového intervalu v období před léčbou),
- b) zkrácení délky generalizovaných či fokálních záchvatů a/nebo jejich postparoxysmální alterace stavu,

- c) počet záchvatových dnů s výskytem tzv. malých záchvatů (např. atonické záchvaty, myoklonické záchvaty a absence),
- d) počet záchvatů spojených s pády.

Indikační omezení vychází z návrhu žadatele a je v souladu s registrovanou indikací LP EPIDYOLEX a klinickou evidencí. Ústav dále upřesnil indikační omezení o parametry determinující úspěšnost léčby a kvalitu života pacienta i jeho rodiny (tzv. „stop kritéria“) – v souladu s návrhem odborné společnosti a požadavkem plátců na snadnější přezkoumatelnost efektu terapie lékařem.

Dne 20. 11. 2023, č. j. sukl279000/2023, obdržel Ústav od žadatele cenová ujednání uzavřená se zdravotními pojišťovnami, přičemž tato ujednání jsou rovněž zveřejněna v Registru smluv.

Poradní orgán byl seznámen rovněž s analýzou nákladové efektivity a předpokládaným dopadem do rozpočtu zohledňujícím veřejný zájem. V režimu obchodního tajemství byl rovněž seznámen s výsledky dohod mezi žadatelem (držitelem povolení o registraci) a plátcí (zdravotními pojišťovnami).

Poradní orgán po projednání věci shledal stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LPVO EPIDYOLEX za souladné s veřejným zájmem, a jednomyslně proto doporučuje úhradu ve výši a za podmínek uvedených v upravené hodnotící zprávě Ústavu stanovit s tím, že bude postupováno v souladu s dohodou mezi žadatelem (držitelem rozhodnutí o registraci) a plátcí (zdravotní pojišťovny), s jejímiž výsledky byl poradní orgán seznámen v režimu obchodního tajemství.

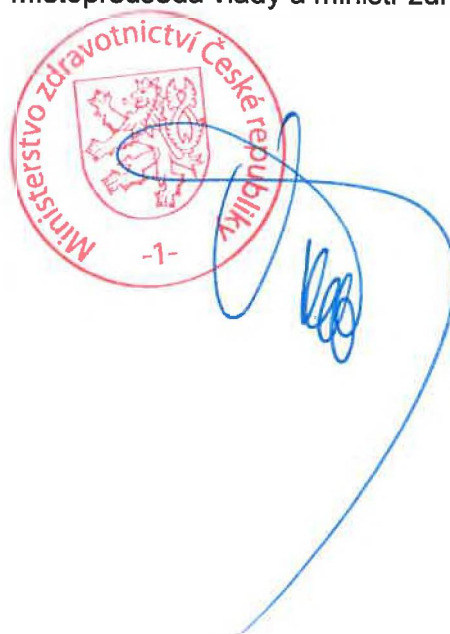
Po seznámení se s doporučením poradního orgánu a všemi okolnostmi projednávaného případu se ministerstvo rozhodlo postupovat dle § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb., tedy souhlasit se stanovením úhrady ve výši a za podmínek uvedených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č.j. sukl305619/2023 ze dne 20. 12. 2023.

K tomuto závěru ministerstvo dospělo zejména s ohledem na závažnost onemocnění syndromu Dravetové (SD), Lennox-Gastautova syndromu (LGS) a komplexu tuberózní sklerózy (TSC) u pacientů ve věku 2 let a starších, prokazatelný přínos na zlepšení kvality života pacientů i pečujících, doporučené postupy a limity jiných léčebných postupů a rovněž na základě existence finančního ujednání mezi zdravotními pojišťovnami a držitelem rozhodnutí o registraci ohledně zajištění limitace dopadu do rozpočtu. Ministerstvo za těchto okolností shledalo stanovení úhrady z veřejného zdravotního pojištění LPVO EPIDYOLEX jako souladné s veřejným zájmem, a proto rozhodlo tak, jak je uvedeno ve výrokové části tohoto závazného stanoviska.

Poučení:

Závazné stanovisko vydané dle § 149 odst. 1 správního řádu není rozhodnutím a nelze se proti němu odvolat. Obsah závazného stanoviska lze napadnout v rámci odvolání proti rozhodnutí vydanému ve věci samé.

prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR
místopředseda vlády a ministr zdravotnictví



Doložka z automatizované konverze dokumentu do elektronické podoby – z moci úřední

Dokument MZDR 2846/2024-5/MIN/KAN vznikl převedením listinného dokumentu do elektronického dokumentu pod pořadovým číslem **3618388-000-240301100641**. Vzniklý dokument obsahem odpovídá vstupnímu dokumentu. Počet stran dokumentu: **11**

Vstup neobsahoval viditelný prvek, který nelze plně přenést na výstup.

Konverzi provedl subjekt: Ministerstvo zdravotnictví, IČ: 00024341

Datum vyhotovení: **01.03.2024**

Poznámka:

Konverzí dokumentu se nepotvrzuje správnost a pravdivost údajů obsažených v dokumentu a jejich soulad s právními předpisy. Kontrolu doložky lze provést v centrální evidenci doložek na adrese <https://www.czechpoint.cz/overovacidolozky>.



3618388-000-240301100641