

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



**Celospolečenská a státní perspektiva u pacientů se
syndromem Dravetové a Lennox-Gastautovým syndromem**

**Societal and governmental perspective of patients with Dravet
syndrome and Lennox-Gastaut syndrome**

Diplomová práce

Martina Krejčová

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Jiří Klimeš, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. David Suchánek

Hradec Králové, 2023

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod vedením konzultanta. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne 9. 5. 2023

Martina Krejčová

Mé vřelé díky patří PharmDr. Davidu Suchánkovi za metodické vedení práce, cenné rady a trpělivost. Dále bych ráda poděkovala PharmDr. Jiřímu Klimešovi, Ph.D. za umožnění zpracování tématu nákladů na onemocnění a věcné připomínky.

Obsah

Seznam zkratk	5
Abstrakt	6
Abstract	7
1 Úvod	8
2 Cíl práce	9
3 Teoretická část	10
3.1 Vzácná onemocnění a jejich léčba	10
3.1.1 Léčivé přípravky pro vzácná onemocnění	11
3.1.2 Vysoce inovativní léčivý přípravek	12
3.1.3 Zásah Evropské unie do problematiky	12
3.2 Úhrada léčivých přípravků v ČR	13
3.2.1 Standardní správní řízení	13
3.2.2 Specifika stanovení úhrady léčivých přípravků pro vzácná onemocnění	17
3.2.3 Specifika stanovení úhrady vysoce inovativních léčivých přípravků	20
3.3 Perspektiva hodnocení	21
3.3.1 Celospolečenská perspektiva	23
3.3.2 Státní perspektiva	25
3.4 Epilepsie	27
3.4.1 Epidemiologie	27
3.4.2 Etiopatogeneze	28
3.4.3 Klasifikace	29
3.4.4 Diagnostika	31
3.4.5 Terapie	31
3.4.6 Náklady na onemocnění	35
3.5 Vybrané vzácné epileptické syndromy	35

3.5.1	Syndrom Dravetové.....	36
3.5.2	Lennox-Gastautův syndrom	38
3.6	Epidyolex	41
3.6.1	Klinická evidence.....	41
4	Praktická část	43
4.1	Metodika	43
4.1.1	Dotazníkové šetření.....	43
4.1.2	Vyhodnocení výsledků.....	46
4.2	Výsledky syndrom Dravetové.....	49
4.2.1	Celospolečenská perspektiva.....	49
4.2.2	Státní perspektiva.....	57
4.3	Výsledky Lennox-Gastautův syndrom.....	60
4.3.1	Celospolečenská perspektiva.....	60
4.3.2	Státní perspektiva.....	66
5	Diskuze.....	69
6	Závěr	76
7	Reference	77
8	Seznam tabulek.....	92
9	Seznam obrázků.....	93
10	Příloha	94

Seznam zkratek

CBA	Cost-Benefit Analysis
CCA	Cost-Consequence Analysis
CEA	Cost-Effectiveness Analysis
CMA	Cost-Minimalization Analysis
CNS	centrální nervová soustava
CT	počítačová tomografie
CUA	Cost-Utility Analysis
ČAVO	Česká asociace pro vzácná onemocnění
ČFES	Česká farmakoekonomická společnost
ČLS JEP	Česká lékařská společnost J. E. Purkyně
ČR	Česká republika
ČSÚ	Český statistický úřad
DS	syndrom Dravetové
EEG	elektroencefalografie
EMA	Evropská léková agentura
EU	Evropská unie
FCA	friction cost approach
GABA	gama-aminomáselná kyselina
HCA	human capital approach
HDD	hrubý disponibilní důchod
ICER	incremental cost-effectiveness ratio
LGS	Lennox-Gastautův syndrom
LP	léčivý přípravek
LPVO	léčivý přípravek pro vzácná onemocnění
MC	maximální cena
mil.	milion
MRI	magnetická rezonance
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
N	denominátor (100 %)
OSVČ	osoba samostatně výdělečně činná
PZLÚ	potravina pro zvláštní lékařské účely
QALY	Quality-Adjusted Life Year
SPC	souhrn údajů o přípravku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
VaPÚ	výše a podmínky úhrady
VILP	vysoce inovativní léčivý přípravek

Abstrakt

Celospolečenská a státní perspektiva u pacientů se syndromem Dravetové a Lennox-Gastautovým syndromem

Autor: Martina Krejčová

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Jiří Klimeš, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. David Suchánek

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Úvod a cíl: Syndrom Dravetové (DS) a Lennox-Gastautův syndrom (LGS) jsou vzácná epileptická onemocnění. Ke snížení frekvence záchvatů u těchto onemocnění je indikován léčivý přípravek pro vzácná onemocnění (LPVO) Epidyolex (kanabidiol). Cílem práce je podat ucelený přehled o legislativě související s LPVO a možnostech jejich úhrady ze zdravotního pojištění a stanovit náklady na DS a LGS z celospolečenské a státní perspektivy.

Metodika: Data pro analýzu nákladů jsou získána na základě dotazníkového šetření sledující čerpání sociálních dávek, zvýšení nákladů domácností a ztrátu produktivity pacienta a pečovatele. Respondenti jsou kontaktováni skrze patientské organizace a specializovaná centra. Náklady z obou perspektiv jsou stanoveny součtem nákladů z pohledu zdravotní pojišťovny a nákladů na ztrátu produktivity (celospolečenská perspektiva), nebo nákladů systému sociálního zabezpečení (státní perspektiva). U celospolečenské perspektivy je pro monetizaci využita metoda human capital approach (HCA).

Výsledky: Náklady z celospolečenské perspektivy zahrnující náklady pacienta i pečovatele jsou stanoveny na 1,4 až 2,3 mil. Kč/rok pro DS a 1,6 až 4,2 mil. Kč/rok pro LGS v závislosti na tíži onemocnění, kdy podíl nepřímých nákladů tvoří 65 až 76 %. Náklady ze státní perspektivy jsou stanoveny na 0,3 až 1,5 mil. Kč/rok pro DS a 0,5 až 1,3 mil. Kč/rok pro LGS v závislosti na tíži onemocnění.

Závěr: Ztráta produktivity a čerpání dávek tvoří nezanedbatelnou část nákladů obzvláště na vzácná onemocnění. Jejich stanovení by mělo být plnohodnotným informačním zdrojem při rozhodování o úhradě LPVO ze zdravotního pojištění.

Klíčová slova: vzácná onemocnění, epilepsie, celospolečenská perspektiva, státní perspektiva

Abstract

Societal and governmental perspective of patients with Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome

Author: Martina Krejčová

Supervisor: PharmDr. Jiří Klimeš, Ph.D.

Consultant: PharmDr. David Suchánek

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

Introduction and aims: Dravet syndrome (DS) and Lennox-Gastaut syndrome (LGS) are rare diseases. The orphan drug Epidyolex is indicated to reduce the frequency of seizures in these diseases. The aim of this work is to provide a comprehensive overview of orphan drug legislation and the potential of its reimbursement from health insurance and determine the costs of DS and LGS from a societal and governmental perspective.

Methods: The data for the analysis is obtained from the questionnaire focused on the social benefit drawdown, increase in household costs, and loss of productivity of patients and their caregivers. Respondents are recruited in a cooperation with patient organisations and specialised centres. The costs from both perspectives are determined by adding the expenses of the health insurance company and the costs of lost productivity (societal perspective), or the costs to the social security system (governmental perspective). The human capital approach method (HCA) is used for the societal perspective.

Results: The costs from a societal perspective consisting of patient and caregiver costs are determined at 1,4 to 2,3 mil. CZK/year for DS and 1,6 to 4,2 mil. CZK/year for LGS depending on the severity of the disease. The share of the indirect costs from a societal perspective is 65 % (DS) or 76 % (LGS). The costs from a governmental perspective are determined at 0,3 to 1,5 mil. CZK/year for DS and 0,5 to 1,3 mil. CZK/year for LGS depending on the severity of the disease.

Conclusions: Loss of productivity or drawn benefits form a non-negligible part of the costs of illness, especially rare ones. This source of information should be a full-fledged part of the decision-making practice on reimbursements.

Key words: rare diseases, epilepsy, societal perspective, governmental perspective

1 Úvod

Syndrom Dravetové (DS) a Lennox-Gastautův syndrom (LGS) postihují méně než 5 z 10 000 osob, a proto patří mezi vzácná onemocnění. Pro léčbu záchvatů spojených s DS i LGS je jako přídatná terapie indikován léčivý přípravek (LP) Epidyolex s obsahem léčivé látky kanabidiolu. [1] Léčivé přípravky pro vzácná onemocnění (LPVO) jsou často nákladné terapie, které mají malou šanci dostat se do systému úhrad v České republice (ČR) standardním postupem.

Novelou zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, účinnou od roku 2022, se změnil přístup k úhradě LPVO, a bylo tak umožněno posuzovat LPVO nejen z pohledu zdravotního pojištění, ale také z pohledu celé společnosti, státu a dopadu na život pacienta a jeho pečovatелů.

Doporučené postupy pro stanovení nákladů z celospolečenské a případně i dalších perspektiv byly Českou farmakoekonomickou společností (ČFES) vydány na podzim roku 2022. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), který je správním orgánem v oblasti cenové a úhradové regulace léčiv, požadovanou podobu pohledů na onemocnění z dalších perspektiv ve svých metodikách na posuzování analýz nákladové efektivity a dopadu na rozpočet výrazně nekonkretizoval. [2, 3] Zpracovatel těchto podkladů pro žádost o úhradu pro LPVO měl tak poměrně volnou ruku v tom, jak ke stanovením nákladů/přínosů z dalších perspektiv přistoupí.

2 Cíl práce

Cílem práce je podat ucelený přehled o právní úpravě léčivých přípravků pro vzácná onemocnění a jejich úhradě ze zdravotního pojištění a stanovit náklady na onemocnění u pacientů s DS a LGS z celospolečenské a státní perspektivy.

3 Teoretická část

Teoretická část shrnuje problematiku vzácných onemocnění a LPVO, včetně cest dosažení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění v podmínkách ČR; celospolečenského a státního pohledu na náklady související s onemocněním; epilepsie a vzácných epileptických syndromů; léčivého přípravku Epidyolex registrovaného jako LPVO.

3.1 Vzácná onemocnění a jejich léčba

Onemocnění je považováno za vzácné, pokud jeho prevalence není více než pět postižených osob z 10 000. Definice byla poprvé použita v nařízení Evropského parlamentu a Rady Evropy č. 141/2000 z roku 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění. [4, 5] V přepočtu na počet obyvatel Evropské Unie (EU) je to přibližně 246 tisíc postižených osob na každé onemocnění. [6] Tato onemocnění jsou klinicky heterogenní převážně dědičná a nejčastěji se vyskytují brzy po narození (75 % vzácných onemocnění se projeví do 10 let života). Mnohá z nich jsou komplexní degenerativní a chronicky vysilující, zatímco jiná jsou slučitelná s normálním životem. Často negativně ovlivňují kvalitu života a sociální začlenění pacienta a výrazně zkracují délku života. [7]

Hranice toho, kdy je onemocnění považováno za vzácné, se liší dle konkrétního regionu. V EU je prevalence vzácných onemocnění nižší než pět postižených na 10 000 osob, jak bylo zmíněno výše. Ve Spojených státech amerických je to 6,2 případů/10 000, v Japonsku 3,9 případů/10 000 a v Austrálii 0,9 případů/10 000 obyvatel. [8]

Vzácných onemocnění nebo skupin onemocnění bylo dle evropské Orphanet databáze k roku 2017 evidováno 6 800. [5] Když vezmeme v potaz i různé varianty onemocnění, je jich k roku 2022 evidováno přes 20 000. [9] Odhaduje se, že vzácné onemocnění může v průběhu života zasáhnout 6 až 8 % evropské populace. [5]

Mezi nejefektivnější preventivní programy patří včasná a správná prekoncepční, prenatální a novorozenecká diagnostika společně se specializovaným genetickým poradenstvím. [7] V rámci novorozeneckého screeningu se testuje na 20 vzácných onemocnění. [10] K podpoře správné diagnostiky, léčby a předávání zkušeností byla vytvořena Evropská referenční síť, která virtuálně

spojuje poskytovatele zdravotní péče napříč Evropou. Umožňuje tak předávání poznatků, aniž by pacienti i lékaři museli cestovat. [11]

3.1.1 Léčivé přípravky pro vzácná onemocnění

LP je dle zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, „*látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat, nebo látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat či podat zvířatům, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy.*“ [12]

LP je považován za LPVO, pokud mu byla udělena orphan designace podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 ze dne 16. prosince 1999. Dle tohoto nařízení musí být LPVO určen pro diagnostiku, prevenci nebo léčbu život ohrožujícího, závažně invalidizujícího nebo chronického onemocnění, a pokud neexistuje uspokojivý registrovaný způsob diagnostiky, prevence nebo léčby daného onemocnění nebo pokud takový LP existuje, přinese významný užitek postiženým. O udělení tohoto statusu lze požádat v jakékoliv fázi vývoje LP před podáním žádosti o registraci. Výbor, stanovený Evropskou lékovou agenturou (EMA), vydá do 90 dnů od přijetí žádosti stanovisko. [4]

Pokud je udělena orphan designace, přípravek získá po dobu 10 let výhradní právo na trhu, tudíž EMA ani členské státy nemohou přijmout jinou žádost o registraci nebo rozšíření registrace pro stejnou indikaci. Doba výhradního práva na trhu může být zkrácena na 6 let, pokud na konci pátého roku již dále nejsou splněna kritéria pro orphan designaci nebo jsou předloženy důkazy o dostatečné výnosnosti LPVO, a není tak opodstatněné zachování výhradního práva LPVO na trhu. Naopak jiným LPVO je u stejné indikace povolen vstup na trh, pokud je udělen souhlas držitele rozhodnutí o registraci původního LPVO, držitel rozhodnutí není schopen dodávat dostatečné množství LPVO nebo druhý žadatel prokáže lepší bezpečnost, účinnost nebo žádá o vstup na trh LPVO s vyšší terapeutickou hodnotou. [4]

Do roku 2015 bylo schváleno 1544 z 2302 žádostí o orphan designaci. Některé LPVO byly z trhu staženy držitelem rozhodnutí o registraci a platnost některých

rozhodnutí vypršela [13] a k 26. 3. 2023 je dle EMA databáze jako LPVO registrováno 578 LP. [14] Největší skupiny takto registrovaných LP tvoří antineoplastika, LP na onemocnění gastrointestinálního traktu a metabolismu, imunomodulátory a LP na onemocnění muskuloskeletálního a nervového systému. [13]

3.1.2 Vysoce inovativní léčivý přípravek

Jako vysoce inovativní léčivý přípravek (VILP) se označuje dle ustanovení § 39d odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění: „LP určený pro léčbu vysoce závažného onemocnění, kterým se rozumí onemocnění vyžadující trvalou nebo dlouhodobou hospitalizaci, onemocnění vedoucí k častým opakovaným hospitalizacím po dobu několika let nebo k invaliditě, onemocnění, které má za následek trvalé závažné poškození zdraví, úplnou nebo téměř úplnou ztrátu zraku, sluchu, řeči nebo pohybu, nebo onemocnění, které zkracuje předpokládanou délku života více než o 20 %.“ VILP musí prokázat přínos v terapii vysoce závažného onemocnění tím, že:

- „a) primární klinicky významný cíl v klinické studii prokázal, že v hodnoceném parametru, který má dopad na kvalitu života, došlo alespoň k 30% zlepšení oproti hrazené léčbě, nebo*
- b) se prokáže prodloužení střední doby celkového přežití alespoň o 30 % oproti hrazené léčbě, nejméně však o 3 měsíce.“*

V případě splnění kritérií pro VILP může být jakýkoli LP (včetně LPVO) označen za VILP. [15]

3.1.3 Zásah Evropské unie do problematiky

Účel zapojení EU do problematiky LPVO je v propojování členských států a vytvoření efektivní společné strategie. Pacientů s vzácnými onemocněními je v porovnání s ostatními nemocemi velmi málo a vzácných onemocnění mnoho, a díky tomu nemají lékaři tolik možností potřebné zkušenosti získat. Cílem intervence EU je zlepšit přístup pacienta k správné a brzké diagnóze, informacím a péči. K naplnění iniciativy lze dojít splněním několika kroků jako je zviditelnění nemoci, lépe ji identifikovat a zakódovat, motivovat členské státy, aby vytvořily národní plány pro vzácná onemocnění s ohledem na jejich potřeby, a vyvíjení

metodik a jejich šíření po Evropě a zároveň podpora výzkumu, speciálních center, přístupu k informacím a screeningů onemocnění. [5]

Portál pro vzácná onemocnění a LPVO – Orphanet propojuje 41 zemí a plní všechny výše zmíněné body k naplnění iniciativy. Poskytuje pacientům i zdravotnickým odborníkům klasifikaci vzácných onemocnění a jejich encyklopedii, soupis LPVO ve všech fázích vývoje, adresář odborných zdrojů s informacemi o klinikách, laboratořích, výzkumných projektech, klinických studiích a registrech, sítích, technologických platformách, patientských organizacích a další aktivity. [16]

3.2 Úhrada léčivých přípravků v ČR

Pravidla stanovení úhrady ze zdravotního pojištění léčivým přípravkům jsou v ČR dána zákonem č. 48/1997 Sb. Příslušným správním orgánem ve věci úhrad LP je SÚKL, který dle ustanovení § 15 odst. 10 a § 39b odst. 1 zákona č. 48/1997 Sb. rozhoduje o stanovení, změně a zrušení výše a podmínek úhrady LP nebo jejím nepřiznání u registrovaných LP nebo u neregistrovaných LP v rámci specifického léčebného programu. V rámci ambulantní zdravotní péče jsou dle § 15 odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. hrazeny LP, včetně LP pro moderní terapie, zvláště účtované LP, potraviny pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ), pokud pro ně bylo rozhodnuto o úhradě, individuálně připravované LP, radiofarmaka, fúzní přípravky, tkáně a buňky a individuálně připravované LP pro moderní terapii za podmínek daných zákonem. [15]

3.2.1 Standardní správní řízení

Při stanovení výše a podmínek úhrady (VaPÚ) se dle § 39b odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb. u LP posuzuje jeho terapeutická účinnost a bezpečnost, závažnost daného onemocnění, dále veřejný zájem, cesta podání, léková forma, síla a velikost balení, obvyklé dávkování, délka léčby, míra součinnosti pacienta, nahraditelnost jiným LP, předpokládaný dopad úhrady na finanční prostředky zdravotního pojištění, doporučené postupy příslušných odborných společností a v případech daných § 15 odst. 9 zákona č. 48/1997 Sb. hodnocení nákladové efektivity, dopadu do rozpočtu a odhad počtu pacientů za rok. [15]

Nákladová efektivita jako jedno z posuzovaných kritérií je určení poměru mezi náklady a přínosy spojenými s použitím hodnocené intervence ve srovnání

s použitím srovnávané intervence. [2] Preferovaným typem analýzy je *analýza užitečnosti nákladů* (Cost-Utility Analysis, CUA), u které jsou přínosy vyjádřeny ve formě roků života v plném zdraví (Quality-Adjusted Life Year – QALY), které v sobě zahrnují vliv na délku i kvalitu života, nebo *analýza nákladové efektivity* (Cost-Effectiveness Analysis, CEA), kde jsou k měření přínosů využívány jiné parametry než QALY, jako například snížení krevního tlaku, počet příhod, kterým se zabránilo, nebo počet získaných roků života. V případech, kdy jsou přínosy hodnocené a srovnávané intervence srovnatelné a lze to doložit důkazy, může být využita *analýza minimalizace nákladů* (Cost-Minimization Analysis, CMA), kde se porovnávají výše nákladů spojených s užitím obou intervencí. Ostatní typy analýz jako *analýza nákladů a přínosů* (Cost-Benefit Analysis, CBA) a *analýza nákladů a dopadů* (Cost-Consequence Analysis, CCA) nejsou v prostředí ČR akceptovány jako relevantní analýzy pro prokázání nákladové efektivity. [2, 17] Výsledkem analýzy je *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER), který udává poměr rozdílu celkových nákladů a rozdílu celkových přínosů hodnocené a srovnávané intervence, tedy vyjadřuje náklady, které je nutno vynaložit za účelem získání jedné jednotky přínosu navíc. Za nákladově efektivní je dle SÚKL považována intervence s ICER pod hranicí 1,2 milionu Kč/QALY. [2]

Správním řízením o stanovení VaPÚ nebo maximální ceny (MC) LP je zahájeno dle ustanovení § 39f zákona č. 48/1997 Sb. na žádost podanou držitelem rozhodnutí o registraci, dovozcem nebo tuzemským výrobcem nebo zdravotní pojišťovnou nebo z moci úřední, je-li na stanovení veřejný zájem. Účastníky řízení jsou subjekty, které podaly žádost, zdravotní pojišťovny a držitel registrace, případně dovozce nebo tuzemský výrobce, jde-li o LP v rámci specifického léčebného programu. [15]

Účastníci řízení jsou dle ustanovení § 39g zákona č. 48/1997 Sb. oprávněni navrhnout důkazy a činit jiné návrhy 15 dní od zahájení řízení, následně mají právo vyjádřit se k podkladům ve lhůtě 10 dní ode dne doručení sdělení o ukončení zjišťování podkladů. SÚKL vydá rozhodnutí o stanovení VaPÚ do 75 dní od podání žádosti, v případě, že je správním řízením spojeno i se stanovením MC, je zákonná lhůta pro vydání rozhodnutí 165 dní. [15]

Při hodnocení žádosti o stanovení VaPÚ SÚKL posoudí terapeutickou zaměnitelnost LP podle § 39c odst. 1 zákona č. 48/1997 Sb. a zařadí LP do jedné

z referenčních skupin daných prováděcím předpisem Ministerstva zdravotnictví České republiky (MZ ČR), pokud se v řízení neprokáže, že do takové skupiny nenáleží. VaPÚ jsou stanoveny dle základní úhrady referenční skupiny a podmínek úhrady této skupiny na základě ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona č. 48/1997 Sb. Pokud není LP terapeuticky zaměnitelný a nelze ho tak zařadit do jedné z referenčních či pseudoreferenčních skupin, je úhrada stanovena na základě § 39c odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb. ve výši:

- a) *„nejnižší ceny výrobce připadající na denní terapeutickou dávku LP nebo PZLÚ zařazených do referenční skupiny, zjištěné v kterékoliv zemi Evropské unie pro LP nebo PZLÚ dostupné v ČR; LP nebo PZLÚ dostupnou na trhu v ČR se rozumí LP, jehož podíl na celkovém objemu prodeje v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP, obsahujících tutéž léčivou látku, činil v rozhodném období nejméně 3 %, nebo PZLÚ ..., nejde-li o první podobný přípravek v léčivé látce v pořadí podle okamžiku podání žádosti o stanovení VaPÚ, nebo LP nebo PZLÚ, o jejichž nejvyšší ceně výrobce nebo úhradě bylo uzavřeno písemné ujednání; takové LP nebo PZLÚ se považují za dostupné na trhu v ČR po dobu 12 měsíců ode dne vykonatelnosti rozhodnutí o stanovení VaPÚ prvního podobného přípravku nebo ode dne účinnosti písemného ujednání,*
- b) *denních nákladů jiné terapie snížených o obchodní přírážky a uplatněné daně z přidané hodnoty, je-li srovnatelně účinná a nákladově efektivní ve srovnání s užitím LP nebo PZLÚ podle písmene a) a tyto skutečnosti jsou SÚKL při stanovení základní úhrady známy, přičemž se zohledňuje potřebná doba terapie LP nebo PZLÚ a potřebná doba srovnatelné léčby,*
- c) *nejvyšší ceny výrobce obsažené v písemném ujednání podle § 39a odst. 2 písm. b), je-li tato cena nižší, než je úhrada vypočtená podle písmen a) a b), pokud se držitel rozhodnutí o registraci LP, dovozce nebo tuzemský výrobce PZLÚ, dovozce nebo předkladatel specifického léčebného programu nedopustil v posledních 2 letech přestupku podle § 44 odst. 3 písm. b),*
- d) *úhrady obsažené v písemném ujednání uzavřeném ve veřejném zájmu všemi zdravotními pojišťovnami s držitelem rozhodnutí o registraci LP, dovozcem nebo tuzemským výrobcem PZLÚ, pokud se nedopustil v posledních 2 letech přestupku podle § 44 odst. 3 písm. b), je-li tato úhrada*

nižší, než je úhrada vypočtená podle písmen a), b) a c), je-li ujednání uzavřeno na dobu alespoň 1 roku s výpovědní lhůtou nejméně 3 měsíce pro všechny dodávky LP nebo PZLÚ na trh ČR, a je-li jeho součástí závazek, že LP nebo PZLÚ bude po dobu platnosti tohoto ujednání dostupná na trhu ČR a cena pro konečného spotřebitele takového LP nebo PZLÚ nepřekročí nejvyšší možnou úhradu pro konečného spotřebitele.“

[15]

SÚKL může na základě žádosti stanovit, případně mimo žádost omezit, LP podmínky úhrady [15] blíže specifikované v části 4 hlavy 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona č. 48/1997 Sb. V praxi to znamená, že LP nemůže na úhradu předepsat jakýkoliv lékař (preskripční omezení) a že LP není hrazen všem pacientům (indikační omezení). LP s preskripčním omezením je v rozhodnutí označen symbolem „L“, pokud může být LP předepsán jen lékařem s konkrétní odbornou způsobilostí nebo jím pověřeným lékařem, nebo je označen symbolem „E“, pokud z hlediska bezpečnosti a účinnosti není vhodné přenést preskripci LP na jiného lékaře, nebo symbolem „W“, pokud je nutné schválení revizním lékařem. Indikační omezení zužuje možnosti preskripce například na přesně uvedenou indikaci, použití pro vyjmenované skupiny pacientů, při selhání, kontraindikaci nebo nedostatečné účinnosti předchozí linie terapie a dále může obsahovat ukončovací kritéria apod. LP se označuje symboly „P“ (a znění indikačního omezení podmínek úhrady), „A“ (podávání při výkonu ambulantní péče), „D“ (použití při diagnostickém výkonu) nebo „S“ (použití na specializovaném pracovišti) V případě, že má VILP stanovenou dočasnou úhradu, nebo se jedná o LPVO, je vždy označen symbolem „S“. [18]

Žádost o stanovení VaPÚ a MC, nebo VaPÚ lze podat na základě ustanovení § 39g odst. 9 zákona č. 48/1997 Sb. ve zkráceném řízení dle podobného přípravku. Podobný přípravek obsahuje stejnou léčivou látku nebo látky, má stejnou nebo obdobnou lékovou formu a je s hrazeným LP v zásadě terapeuticky zaměnitelný, a proto i VaPÚ a MC budou stanoveny podle LP, kterému je přípravek podobný. Toto platí, pokud není požadována úhrada vyšší než úhrada LP, kterému je LP podobný, a pokud jsou požadovány i stejné podmínky úhrady. [15]

3.2.2 Specifika stanovení úhrady léčivých přípravků pro vzácná onemocnění

Pojištěnec má dle ustanovení § 11 odst. 1 písm. f) zákona č. 48/1997 Sb. právo na poskytnutí zdravotní péče hrazené v rozsahu daném zákonem související s vzácným onemocněním, včetně LPVO hrazených podle zákona. [15]

Novela zákona č. 48/1997 Sb., kterou se značně změnil přístup k LPVO, byla v Poslanecké sněmovně předložena v září roku 2020, prošla legislativním procesem a 12. 10. 2021 byla vyhlášena ve Sbírce zákonů jako zákon č. 371/2021 Sb., kterým se mění zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, a některé další zákony s postupnou účinností změn od 1. 1. 2022. [19] Hlavním cílem novely v oblasti LP bylo zjednodušení a zvýšení transparentnosti vstupu LP a PZLÚ do systému úhrad z veřejného zdravotního pojištění. Novela zpřesňuje proces stanovení úhrady VILP a zvláštní pravidla standardizovala i pro LPVO, které mají velmi omezené možnosti, jak standardní cestou vstoupit do systému úhrad z veřejného zdravotního pojištění, jelikož se vzhledem k malému počtu pacientů a vysokým nákladům na výzkum a vývoj jedná o nákladné terapie a často není splněna podmínka ICER pod 1,2 mil. Kč. [20]

Před nabytím účinnosti této novely se terapie LPVO k pacientům dostávala na základě § 16 zákona č. 48/1997 Sb., který umožňuje požádat zdravotní pojišťovnu o uhrazení ve výjimečných případech zdravotní služby jinak ze zdravotního pojištění nehrazené, pokud pacient nemá jinou možnost terapie. Žádost je podávána pacientem nebo poskytovatelem zdravotní péče. [15, 20] Všeobecná zdravotní pojišťovna ve spolupráci s odbornými společnostmi České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČLS JEP) připravila společná stanoviska s doporučenými podmínkami použití konkrétních nehrazených LP. Slouží jako odborný podklad pro další řízení o žádosti pojištěnce o přiznání úhrady, ale i pro činnost Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR související se stanovením VaPÚ těchto LP. [21] Postup rozhodování o poskytnutí zdravotních služeb dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb. je po nabytí účinnosti novely stanoven v § 19 zákona č. 48/1997 Sb. [15]

Odpovědný za vedení správního řízení o stanovení VaPÚ LPVO je SÚKL. LPVO je následně dostupný pro všechny pacienty splňující podmínky úhrady, kteří tak nemusejí žádat o úhradu dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb. [20] Mezi podmínkami úhrady LPVO je vždy jeho podání na specializovaném pracovišti, označení symbolem „S“. [22] LPVO jsou často vysoce nákladné terapie, u kterých není dosaženo nákladové efektivity, což by u ostatních LP, pokud se nejedná o VILP, při posuzování znamenalo zamítnutí žádosti. Proto bylo rozšířeno hodnocení nákladové efektivity u LPVO o další perspektivu na základě zmíněné novely rozšířena o posouzení například socioekonomických dopadů takové léčby, tedy vliv na zapojení pacienta do společnosti, kvalitu života jeho i jeho rodiny. [20] Za tímto účelem jsou do rozhodovacího procesu nově zapojeni i pacienti a odborné společnosti, kteří společně se zástupci zdravotních pojišťoven a MZ ČR tvoří poradní orgán při MZ ČR, jehož stanovisko ohledně stanovení/zamítnutí úhrady je pro SÚKL závazné. [15]

LPVO může vstoupit do úhrady třemi způsoby na základě volby žadatele a to: standardním správním řízením (3.2.1), správním řízením vedeným s VILP (3.2.3), nebo správním řízením stanovení úhrady dle § 39da zákona č. 48/1997 Sb. pro LPVO. [15]

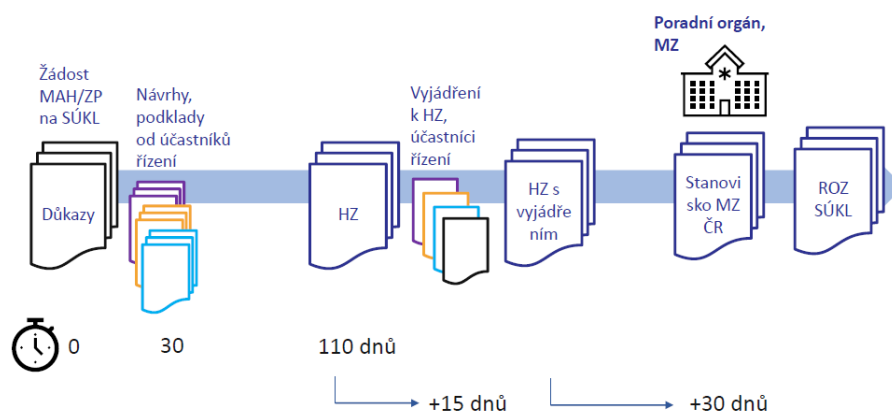
Proces správního řízení s LPVO

Proces správního řízení stanovení VaPÚ LPVO ustanovený v § 39da zákona č. 48/1997 Sb. je účinný od 1. 1. 2022.

Žádost může být podána držitelem rozhodnutí o registraci nebo zdravotní pojišťovnou. Účastníkem řízení jsou kromě držitele rozhodnutí o registraci a zdravotních pojišťoven také odborná společnost zabývající se léčbou onemocnění, které může být daným LPVO ovlivněno, a patientská organizace sdružující pacienty s onemocněním, které může být daným LPVO ovlivněno a která je registrována na MZ ČR. [15]

Po podání žádosti mají účastníci 30 dní na podávání návrhů nebo dalších podkladů. Do 110 dnů od zahájení řízení vydává SÚKL hodnotící zprávu, ke které se do 15 dnů od doručení mohou účastníci vyjádřit. Následně je hodnotící zpráva podstoupena poradnímu orgánu MZ ČR, které ji do 30 dnů od doručení posoudí, a MZ ČR poté vydá pro SÚKL závazné stanovisko. Stanovisko je buď souhlasné,

nebo stanovuje úhradu v jiné výši / s jinými podmínkami úhrady / v jiné výši a s jinými podmínkami úhrady, nebo nesouhlasné. Pokud stanovisko udává jinou výši úhrady nebo jiné podmínky než hodnotící zpráva, SÚKL vyzve žadatele k vyjádření, zda s navrhovanými podmínkami souhlasí. SÚKL následně vydá rozhodnutí. Celý tento proces je zobrazen na Obrázek 1. [15]



Obrázek 1 Správní řízení pro LPVO. Převzato z [22]

Poradní orgán MZ ČR je složen z předsedy, tajemníka a zástupců 4 sektorů: státu – MZ ČR, zdravotních pojišťoven, patientských organizací a odborných společností. Každý sektor nominuje minimálně 4 zástupce na období 3 let. K jednání jsou přizváni 2 zástupci z každého sektoru s ohledem na střet zájmu. Jednání jsou ústní neveřejná a rozhoduje nadpoloviční většina hlasů. Výsledkem jednání je závazné stanovisko podstoupené SÚKL. [23]

Hodnotí se podobně jako u ostatních LP terapeutická účinnost a bezpečnost, závažnost onemocnění, nahraditelnost, doporučené postupy odborných institucí, podmínky úhrady navržené v žádosti, analýza nákladové efektivity (bez zohlednění výsledku v podobě ICER) a dopadu do rozpočtu. Další kritéria specifická pro posuzování LPVO jsou celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění a dopady léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení, prokazatelný přínos na zlepšení kvality života pacienta a reálné možnosti pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb. Nově jsou tedy LPVO posuzovány nejen z perspektivy plátce (zdravotních pojišťoven), ale také z perspektivy celospolečenské, státní a nebo z pohledu kvality života pečovatele. U nákladů jsou tedy relevantní i další kategorie jako nepřímé náklady spojené se ztrátou produktivity a dávky, důchody. [15, 22] Pro implementaci nových kritérií,

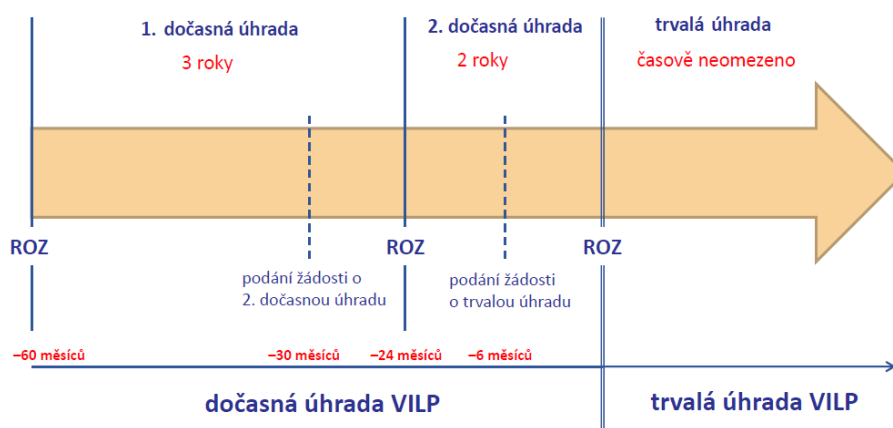
aktualizoval SÚKL metodiky SP-CAU-027 – Postup pro posuzování analýzy dopadu na rozpočet, SP-CAU-028 – Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity a pokyn SP-CAU-008 Strukturované podání. [2, 3, 24]

3.2.3 Specifika stanovení úhrady vysoce inovativních léčivých přípravků

LPVO může být stanovena úhrada podle § 39d zákona 48/1997 Sb., tedy podle stanovování úhrady VILP. § 39d zákona č. 48/1997 Sb. také ovlivnila novela účinná od 1. 1. 2022. [15]

Proces správního řízení

Pokud je to ve veřejném zájmu, může SÚKL na základě žádosti rozhodnout o výši a podmínkách dočasné úhrady VILP. Dočasná úhrada je stanovena stejným postupem jako u ostatních LP, ale nevyžaduje se splnění podmínky nákladové efektivity. Mezi podmínkami úhrady je vždy jeho použití vázáno na specializované pracoviště, tedy VILP je v rozhodnutí označen symbolem „S“. První dočasná úhrada je stanovena na 3 roky, případně lze stanovit druhou dočasnou úhradu na další 2 roky, pokud LP stále splňuje podmínky vysoce inovativního léčivého přípravku (Obrázek 2). Doba dočasné úhrady slouží k dodání chybějících podkladů o účinnosti VILP, účelnosti terapeutické intervence nebo nákladové efektivitě při použití v klinické praxi, aby mohla být VILP stanovena trvalá VaPÚ dle standardního postupu (3.2.1.). [15]



Obrázek 2 Dočasná úhrada VILP: časová linka. Převzato z [22]

Náklady z veřejného zdravotního pojištění na VILP nesmějí dle § 39d odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb. přesáhnout výši uvedenou v analýze dopadu do rozpočtu, která byla součástí žádosti. Pokud se tak stane, je držitel rozhodnutí o registraci povinen částku, o kterou je úhrada daná v analýze dopadu do rozpočtu

přečerpána, uhradit. Za tímto účelem uzavírá každá zdravotní pojišťovna smlouvu s držitelem rozhodnutí o způsobu případné kompenzace nákladů. [15]

Pokud po uplynutí období dočasné úhrady nebude VILP hrazený ze zdravotního pojištění, má pojištěnec nárok na doléčení tímto VILP na náklady držitele rozhodnutí o registraci v rozsahu předpokládaném souhrnem údajů o přípravku (SPC) do převedení na srovnatelně účinnou a bezpečnou terapii, a to po dobu maximálně 24 měsíců. [15]

3.3 Perspektiva hodnocení

Perspektiva v kontextu farmakoeconomiky určuje úhel pohledu, ze kterého je provedena farmakoeconomická analýza, a tedy určuje, jaké náklady budou do hodnocení zahrnuty. [25] U nákladů jsou rozlišovány náklady přímé, nepřímé a dnes již spíše obsoletní nehmotné. [26]

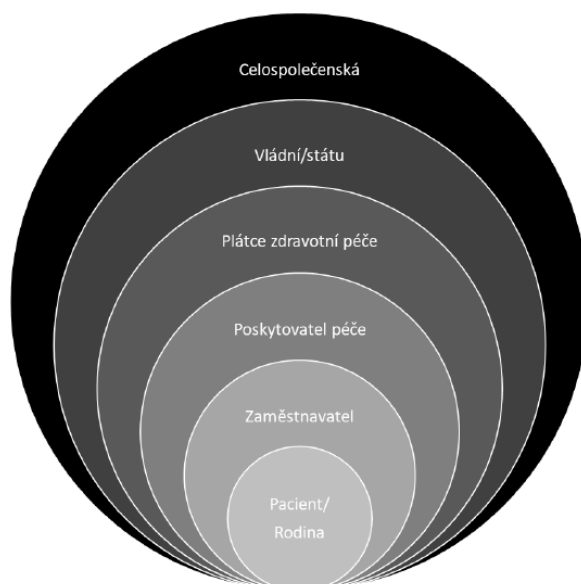
Náklady přímé se dělí na přímé medicínské náklady a přímé nemedicínské náklady. Medicínské jsou ty, které vznikají při poskytování zdravotnické péče, tudíž jsou mezi ně zařazeny náklady na pobyt v nemocnici, léky, spotřebovaný materiál a pomůcky, zdravotnické prostředky a vyšetření při ambulantní nebo lůžkové péči. Přímé nemedicínské náklady zahrnují prostředky podporující poskytování zdravotních služeb ve zdravotnictví, například cestovní náklady nebo lázně. [17, 27]

Náklady nepřímé souvisejí se ztrátou produktivity pacienta nebo pečovatele následkem onemocnění, pracovní invaliditou nebo předčasným úmrtím. [17, 27] Hodnotí se ztráta placené produktivity, která je popsána jako tzv. absenteismus (zmeškaný čas pacienta v zaměstnání v důsledku onemocnění i invalidity, sick-days, předčasnému úmrtí nebo odchodu do důchodu) nebo presenteismus (snížení kvantity nebo kvality odvedené práce); ztráta neplacené produktivity (hlídání dětí, úklid a další); ztráta času na volnočasovou aktivitu. [17, 28]

Odlišovány jsou i další kategorie nákladů, a to náklady spojené s intervencí a *budoucí výdaje*, které nesouvisejí s intervencí. Příkladem jsou náklady vynaložené na léčbu stavu po srdečním infarktu a náklady budoucí vynaložené na léčbu nádorových onemocnění, která se objeví později, a léčba nemá žádnou souvislost s léčbou infarktu. Další, *nehmotné náklady*, jsou nepřímo vyčíslitelné zkušenosti jako například bolest, smutek nebo úzkost. Za *investiční a realizační*

náklady jsou považovány jednorázové výdaje na financování nebo implementaci zdravotnických služeb. [27]

Celospolečenská perspektiva je nejširší možný ekonomický pohled na konkrétní onemocnění (Obrázek 3) [26] a nese s sebou zohlednění všech relevantních společenských nákladů a přínosů bez ohledu na to, komu vznikají náklady nebo komu z nich plynou výhody. [17, 29] Na druhou stranu nejužší perspektivou je ta *pacientova* zahrnující přímé platby pacienta nebo jeho rodiny, jako jsou doplatky za léky či zdravotnické prostředky, doplňky stravy, pobyty v lázních, cestovní náklady a náklady spojené s platbou za ošetrovatelskou péči. Nazývá se také *out-of-pocket payments*. Z pohledu *zaměstnavatele* je důležité, aby pracovní produktivita zaměstnance převyšovala výši jeho mzdy, jinak by působení daného pracovníka bylo ztrátové. Perspektiva zaměstnavatele zahrnuje náklady na protipatření k zachování úrovně produktivity firmy. Do celospolečenského pohledu perspektiva zaměstnavatele není zahrnuta, jelikož ztráta pracovní produktivity je oceněna mzdou, a tak se stává součástí hodnocení. [30] *Perspektiva poskytovatele* zahrnuje náklady nemocnic a dalších zdravotnických zařízení na poskytování zdravotní péče. Je třeba dbát na transferové platby se zdravotní pojišťovnou. *Perspektiva plátce* zahrnuje platby zdravotních pojišťoven na základě vyúčtování poskytovatelů zdravotní péče. V podmínkách ČR je preferována perspektiva plátce a mimo jiné slouží jako rozhodovací podklad při stanovování úhrady z veřejného zdravotního pojištění SÚKL, který vytvořil pro správnou implementaci metodiku SP-CAU-028 – Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity. Tato perspektiva zahrnuje pouze přímé medicínské náklady, které vznikají při poskytování zdravotnické péče (vyšetření při ambulantní a lůžkové péči, léky, spotřebovaný materiál, pobyt v nemocnici, atd.). [2, 26, 30] *Státní perspektiva* zahrnuje náklady státu, mezi které patří invalidní důchody, sociální dávky, nemocenskou, ošetrovné, příspěvek na péči a další dávky. [30]



Obrázek 3 Perspektiva nákladů. Převzato z [30]

Dle ČFES je doporučeno provádět hodnocení z celospolečenské perspektivy. V případě, že je hodnocení součástí žádosti o úhradu z veřejného zdravotního pojištění, je doporučeno zohlednit především perspektivu zdravotních pojišťoven v ČR. [17] Metodiky a přístupy k perspektivě hodnocení se liší v jednotlivých státech, ale lze je rozdělit na státy doporučující pohled plátce neboli zdravotní pojišťovny (Belgie, Chorvatsko, ČR, Anglie, Estonsko, Litva, Německo, Irsko, Itálie, Skotsko, Slovensko, Slovinsko a Švýcarsko), a nebo využití převážně celospolečenské perspektivy (Dánsko, Finsko, Nizozemí, Norsko, Portugalsko a Švédsko). [31]

Při posuzování analýzy nákladové efektivity u LPVO považuje SÚKL za relevantní perspektivu plátce neboli zdravotních pojišťoven doplněnou o alternativní perspektivy jako je celospolečenská a státní. Ve farmakoekonomickém hodnocení by měly být pohledy různých perspektiv jasně odděleny. [2]

3.3.1 Celospolečenská perspektiva

Celospolečenská perspektiva je nejširší možnou perspektivou, z jaké může být farmakoekonomické hodnocení prováděno. [30] Společnost, která je onemocněním ovlivněna a u které by měly být hodnoceny náklady, zahrnuje pacienty, neformální pečovatele, zdravotnický personál, jednotlivce, kterým je v souvislosti s onemocněním zdravotní péče oddálena, a další. Jde tedy o širokou a těžko identifikovatelnou populaci, a proto ČFES v rámci doporučených

postupů k celospolečenskému hodnocení doporučuje hodnotit dopad pouze na pacienty a jejich pečovatele. [28]

Náklady z celospolečenské perspektivy jsou oproti pohledu plátců rozšířeny a zahrnují tak přímé medicínské náklady hrazené i nehrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění, doplatky, přímé nemedicínské náklady hrazené i nehrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění, nepřímé náklady související se ztrátou produktivity a další náklady generované jako následek onemocnění. Rozsah nákladů je široký a závislý na dalších aspektech, a proto ČFES i SÚKL doporučuje, aby tato analýza zahrnovala primárně nepřímé náklady vzniklé v důsledku ztráty produktivity. [2, 28] Ztráta produktivity vzniká v důsledku základního onemocnění nebo předčasného úmrtí pacienta souvisejícím s onemocněním. [28]

Údaje popisující ztrátu produktivity pacienta lze čerpat objektivním způsobem z registrů nebo databází nebo subjektivním způsobem pomocí pro nemoc specifických nebo nespecifických dotazníků, případně odhadem odborné společnosti nebo patientské organizace. [17, 27, 28, 32] Kvantifikace ztráty produktivity by dle doporučení ČFES měla být vázána na zdravotní stavy dané farmakoekonomickým modelem z perspektivy plátců. Pro vyjádření ztráty produktivity ve finančních jednotkách jsou běžně používány dvě metody. [28]

Human capital approach (HCA) měří ztrátu produktivity v důsledku nemoci současnou hodnotou všech ztracených budoucích výdělků jednotlivce, tedy ztrátu, o kterou společnost přijde v důsledku onemocnění nebo předčasného úmrtí. [28, 33, 34] Potenciální ztráta produktivity je sledována až do návratu pacienta do práce na předchozí úrovni produktivity, nebo do odchodu pracovníka do starobního důchodu. [33] Tato metoda zahrnuje nejen pohled pracovního trhu/zaměstnavatele, ale také pohled pacienta, který se se ztrátou své produktivity bude potýkat celý život, pokud nebude vyléčen. [17] Pro tuto analýzu je třeba mít data o podílu ekonomicky aktivních osob, nezaměstnanosti, odpracovaných hodinách a jejich ocenění, pravděpodobnosti přežití, věku a pohlaví. [28]

Friction cost approach (FCA) je také metoda odhadu nepřímých nákladů v důsledku ztráty produktivity, ale od HCA se liší tím, že zahrnuje nepřímé

náklady jen do doby znovuobsazení pracovního místa jiným pracovníkem. Toto období se nazývá frikční. [35] Pokud je pracovní místo obsazeno dříve jinde zaměstnanou osobou, frikční období se řetězí a to až do doby, kdy je volné pracovní místo obsazeno osobou, která nebyla do té chvíle zaměstnána. [28] Frikční perioda by měla být zjištěna s ohledem na typ pracovního místa, aktuální situaci na trhu práce a legislativu individuálně u každého stanovení. [17, 36] Například v Nizozemí je tato doba stanovena na 85 a v Německu na 82 kalendářních dní. V obou zemích a i dle doporučených postupů ČFES pro ČR se počítají náklady na frikční období jako 80 % nákladů na mzdu. [27–29] FCA předkládá pohled zaměstnavatele, ale nikoliv pacienta. [17] Problémem FCA jsou neexistující metodiky správného a přenositelného stanovení. [36]

Doporučení metody se liší v jednotlivých státech. Dle studie, která mimo další cíle hodnotila metodiky hodnocení celospolečenské perspektivy v různých státech zveřejněné na webu ISPOR, je HCA metoda doporučena v 11 z 42 zemí (26,19 %), FCA ve 2 z 42 států (4,76 %) a obě metody jsou doporučeny ve 2 z 42 zemí (4,76 %). [36] ČFES doporučuje HCA. [28] Z dlouhodobého hlediska se předpokládá, že nepřímé náklady stanovené dle HCA poskytují vyšší celospolečenské náklady ve srovnání s metodou FCA. [34]

3.3.2 Státní perspektiva

Státní perspektiva zahrnuje náklady státu na onemocnění vyjádřené jako platby ze sociálního rozpočtu, mezi které se řadí invalidní důchod, nemocenské, ošetřovné, dlouhodobé ošetřovné, příspěvek na péči, příspěvek na zvláštní pomůcku. [28, 30]

Pro nárok na *invalidní důchod* je třeba splnit podmínky, jako je stupeň invalidity a potřebná doba odvádění příspěvků do systému sociální pojištění. Invalidita je definována jako pokles pracovní schopnosti z důvodu nepříznivého zdravotního stavu o nejméně 35 %. V závislosti na výše poklesu pracovní schopnosti se rozlišují tři stupně invalidity. Potřebná doba pojištění se liší dle věku pojištěnce. Základní výše invalidního důchodu je 10 % průměrné mzdy měsíčně navýšená dle procentní výměry v závislosti na stupni invalidity. [37, 38]

Nemocenské finančně zabezpečuje pojištěnce v době, kdy kvůli nemoci nemůže pracovat a ztratí dočasně výdělek. Prvních 14 dnů dočasné pracovní

neschopnosti platí zaměstnanci zaměstnavatel náhradu mzdy, následně je vypláceno nemocenské. Nárok na vyplácení nemocenské má po splnění podmínek každý zaměstnanec a osoba samostatně výdělečně činná (OSVČ) ode dne účasti na pojištění. [39]

Ošetřovné je vypláceno zaměstnanci, který nemůže pracovat, protože ošetřuje dítě mladší 10 let nebo jinou osobu, jejíž zdravotní stav to vyžaduje. O potřebě ošetřování rozhoduje lékař potenciálně ošetřované osoby. [40]

Dlouhodobé ošetřovné je vypláceno osobám, které musí zůstat doma z důvodu péče o člena rodiny, u kterého ošetřující lékař zdravotnického zařízení poskytující lůžkovou péči rozhodl, že zdravotní stav pacienta vyžaduje po propuštění z hospitalizace domácí celodenní péči. [41]

Výše ošetřovného a dlouhodobého ošetřovného činí od prvního dne 60 % redukováného denního vyměřovacího základu za kalendářní den. Ošetřovné lze čerpat za obvyklých okolností maximálně 9 dnů, dlouhodobé ošetřovné lze čerpat 90 dnů. [40, 41]

Příspěvek na péči je zakotven v zákoně č. 108/2006 Sb., o sociálních službách a je určen osobám starším jednoho roku věku, kteří kvůli dlouhodobě nepříznivému zdravotnímu stavu potřebují péči a pomoc při zvládnutí životních potřeb. Mezi tyto potřeby se řadí: komunikace, stravování, mobilita, orientace, tělesná hygiena, oblékání, obouvání, výkon fyziologické potřeby, péče o zdraví, osobní aktivity a péče o domácnost. Příspěvek na péči je vyplácen ve čtyřech stupních závislosti (dle počtu základních životních potřeb, které pacient nezvládne) a výše stupně příspěvku se liší pro osoby mladší 18 let (od 3 300 do 19 200 Kč/měsíc) a starší 18 let (od 880 do 19 200 Kč/měsíc). [42, 43]

Příspěvek na zvláštní pomůcku může být vyplácen osobě s těžkou vadou nosného nebo pohybového ústrojí, těžkým sluchovým, zrakovým postižením nebo zdravotním postižením interní povahy způsobující těžké omezení pohyblivosti nebo těžkou demencí s neschopností chůze a odkázaností na mechanický vozík nebo provázenou těžkým syndromem geriatrické křehkosti a imobility. Příspěvek je určen osobám, které jsou nebo dle poznatků lékařské vědy budou ovlivněny nepříznivým zdravotním stavem déle než rok. Výše příspěvku se liší v závislosti na pořizovací ceně pomůcky. [44]

Při hodnocení je třeba se vyvarovat dvojího započtení nákladů, tzv. *transferů*, a to zejména při hodnocení ze státní perspektivy. [45] Transferem se rozumí platba, za kterou nejsou poskytovány nebo směněny žádné služby nebo výrobky, neznamena spotřebu zdrojů, ale pouze přesun peněz mezi účastníky [46] a v podstatě nikomu nepřináší zisk ani ztrátu. Neměly by se tedy v analýzách přičítat ke skutečným celospolečenským výdajům. Příkladem jsou náklady na vyplácení invalidních důchodů či dávek nemocenského pojištění, které jsou nákladem pro vládu/stát, ale přínosem pro pacienta/příjemce. Jejich celkový vliv je nulový, takže z pohledu celospolečenského jsou považovány za transfer, a tudíž by neměly být do tohoto hodnocení zahrnuty, jelikož jsou zahrnuty již v odvodech daně. [17, 30] Farmakoeconomická analýza ze státní a celospolečenské perspektivy by tak dle SÚKL a ČFES měla být prezentována odděleně. [2, 28]

3.4 Epilepsie

Epilepsie je onemocnění centrálního nervového systému (CNS), jehož podstatou je neobvyklá mozková aktivita, dochází k spontánně se opakujícím, nevyprovokovaným epileptickým záchvatům, obdobím neobvyklého chování nebo i ke ztrátě vědomí. [47] Epilepsie je definována jako dva nebo více nevyprovokovaných záchvatů. [48] Mozek je postižen v různém rozsahu, a to buď fokálně nebo generalizovaně a v závislosti na této míře postižení se liší klinický obraz onemocnění a možnosti léčby. [49]

3.4.1 Epidemiologie

Epilepsie je rozšířené neurologické onemocnění, které postihuje ženy i muže všech ras, etnických skupin a věku s tím, že vyšší incidence onemocnění byla pozorována u mužů než u žen. [47, 50, 51] Celosvětově postihuje epilepsie 50 miliónů lidí. [48] Ve vyspělých zemích trpí epilepsií asi 1 % dospělé populace. Na druhou stranu v rozvojových zemích je výskyt častější díky traumatům a infekcím CNS způsobených parazitárními onemocněními. [48, 51] S přibývajícím věkem se mění struktura příčin epilepsie. Nejdříve se projevují převážně geneticky podmíněné epileptické záchvaty (asi do 25 až 30 let) a později narůstá incidence epileptických záchvatů způsobených traumatem, tumory, degenerativním onemocněním nebo cévní mozkovou příhodou. Přestože je epilepsie definována jako dva a více nevyprovokovaných záchvatů, alespoň jeden záchvat prodělá v průběhu života 6 až 8 % populace. [51]

3.4.2 Etiopatogeneze

Záchvaty jsou způsobeny několika patofyziologickými mechanismy, které postihují odlišné části a systémy mozku. Z toho vyplývá množství klinicky odlišných typů záchvatů s různým stupněm závažnosti. [52] Servít představuje ve své publikaci (1983) dělení etiopatogeneze epilepsie na záchvatovou pohotovost, epileptické ložisko a provokační faktory. [53]

- Záchvatová pohotovost či dispozice

Neuronální funkce bez přítomnosti poškození mozku vychází z potenciálového gradientu přes selektivní permeabilní membránu neuronů. [54] V klidovém stádiu je membránový potenciál daný rozložením iontů na obou stranách membrány - 90mV. Pokud dojde k dostatečně silnému podnětu, který překoná hodnotu membránového potenciálu neboli práh, který se liší u jednotlivých buněk, spustí se akční potenciál a vzruch je přenesen dalšímu neuronu a na membráně dochází k navrácení potenciálu do klidového stavu. [55] V případě permanentního nepoměru mezi excitačními (kyselina glutamová a asparagová) a inhibičními (kyselina gama-aminomáselná – GABA) neurotransmitery nebo dysfunkce iontových kanálů dochází k tzv. „hyperexcitačnímu stavu,“ který je základem epileptického záchvatu. [49, 54]

- Epileptické ohnisko/ložisko

Epileptické ohnisko/ložisko se u jednotlivých pacientů liší původem, rozsahem i lokalizací. [49] Nejčastěji se změny objevují v temporálním laloku, ale ložisko může být umístěné v jakékoliv části kůry, případně i v podkorových oblastech. [56] Ložisko je podstatou fokálních záchvatů, ale aktivita z ložisek se může dále šířit a generalizovat. [49]

- Provokační faktory

Epilepsie se může manifestovat v průběhu života a podílet se na tom mohou právě provokační faktory. Jsou povahy endogenní (biorytmy, vazba na spánek, hormonální a metabolické vlivy, febrilie, aj.) nebo exogenní (vlivy toxické, farmakologické, senzorické – fotosenzitivní nebo audiogenní, abstinence, aj.). [49]

Příčiny vzniku epilepsie jsou děleny na faktory genetické a faktory získané nebo může dojít k jejich kombinaci.

- Faktory genetické

Genetické změny u epilepsie jsou buď přesně známé nebo se předpokládají. Tyto změny u většiny lidí způsobují spíše větší náchylnost k epileptickým záchvatům v závislosti na podmínkách prostředí. [47] Geny, které jsou mutací změněny, obvykle kódují podjednotky neuronálních iontových kanálů, a tak dochází ke změně excitability neuronů. [50] Různé klinické jednotky epilepsií mohou být geneticky vázány monogenně (např. familiární temporální epilepsie) nebo polygenně (např. juvenilní myoklonická epilepsie). [49]

- Faktory získané

Získané faktory podněcují rozvoj epilepsie a zahrnují endogenní i exogenní předpoklady, které působí na jedince v prenatálním i postnatálním období. [49] Cerebrovaskulární příčiny, zejména cévní mozková příhoda u seniorů, jsou nejčastější příčinou akutních záchvatů. Mezi další patří kraniocerebrální poranění, zánětlivá onemocnění mozku (virové, bakteriální, parazitární, mykotické nebo prionové), autoimunitní onemocnění CNS (roztroušená skleróza, aj.), metabolické poruchy (hyponatremie, hypoglykemie, hyperglykemie, renální selhání, hepatální selhání a další), chronický alkoholismus a některá léčiva ze skupin neuroleptik, antidepresiv, antibiotik a další. [52]

3.4.3 Klasifikace

V roce 2017 byla Mezinárodní ligo proti epilepsii publikována nová klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií, ze které vychází klasifikace České ligo proti epilepsii. Epileptické záchvaty jsou nejdříve děleny dle svého začátku na fokální, generalizované a s neznámým začátkem a všechny tři kategorie lze rozdělit na motorické a bez motorických projevů. [57]

Fokální záchvaty neboli parciální, ložiskové vycházejí z omezené oblasti kortexu z epileptického ložiska. [50] Tato skupina je na rozdíl od generalizovaných záchvatů a těch s neznámým začátkem hodnocena ještě i podle poruchy vědomí. [57] Mezi *motorické* fokální záchvaty patří:

- automatismy – bezúčelné aktivity v mimice, gestikulaci, žvýkání, a manipulace s předměty, apod.,
- atonické záchvaty - ztráta svalového napětí, zhroucení, pád,
- klonické záchvaty - krátce trvající, opakující se záškuby, opakované, rytmické pohyby svalů, krk, obličej, paže,
- epileptické spasmy,
- hyperkinetické záchvaty,
- myoklonické záchvaty - náhlé krátké záškuby, obvykle horní část těla,
- tonické záchvaty - déle trvající svalové kontrakce způsobující pád.

Fokální záchvaty *bez motorických příznaků* jsou autonomní, záraz v chování, kognitivní, emoční a sensorické. [50, 57] Fokální záchvat může přejít do bilaterálního tonicko-klonického, když se ložisko začne šířit do obou hemisfér. [57] Příznaky fokálních záchvatů můžou být zaměněny s jiným neurologickým onemocněním, jako je migréna, narkolepsie nebo duševní onemocnění, proto je potřeba potvrzení diagnózy dalším testováním. [47]

Generalizované záchvaty vznikají na základě epileptické aktivity v obou mozkových hemisférách. [49] Stejně jako fokální i generalizované se dělí na motorické a bez motorických projevů (absence). [57]

- Absence – prostá porucha vědomí se zárazem činnosti, náhlý začátek a konec, objevují se převážně v dětství a adolescenci,
- tonické,
- atonické,
- klonické,
- myoklonické,
- tonicko-klonické (dříve grand-mal) – nejdramatičtější, náhlá ztráta vědomí, ztuhnutí těla, záškuby, třes, kousání do jazyka, ztráta kontroly močového měchýře,
- myoklonicko-atonické,
- myoklonicko-tonicko-klonické. [47, 57]

U **záchvatů blíže neklasifikovaných** nelze s jistotou (> 80 %) odlišit, zda jsou původu fokálního nebo generalizovaného. [57] Náleží sem například některé novorozenecké křeče nebo případy, kdy pacient začátek záchvatu zaspí nebo byl sám bez svědků. [49, 57]

Pokud záchvat trvá déle než 30 minut nebo více po sobě jdoucích záchvatů trvá déle než 30 minut, aniž by pacient nabyl mezi záchvaty vědomí, nazýváme tento stav jako **status epilepticus**. [58]

Epileptický syndrom je několik epileptických příznaků neboli symptomů, které jsou shodné pro skupinu pacientů trpících daným syndromem. U epilepsie se posuzuje typ epileptických záchvatů a jejich podstata, věk počátku záchvatů, typické nálezy na elektroencefalografickém vyšetření (EEG), neuropsychický nálezy, odpověď na farmakoterapii a prognóza onemocnění. Příkladem jsou syndrom Dravetové, juvenilní absence, benigní familiární novorozenecké křeče, Westův syndrom a mnoho dalších. [49]

3.4.4 Diagnostika

Pro diagnózu epilepsie je zapotřebí alespoň dvou nevyprovokovaných záchvatů, a proto je po prvním záchvatu třeba odlišit, jestli se jedná o ten epileptický nebo neepileptický. Mezi neepileptické záchvaty patří synkopy, migréna, spánkové poruchy, panická porucha a další. Pokud je záchvat epileptický, je třeba určit jeho typ na základě anamnézy, průběhu záchvatu a okolnostech jeho vzniku, případně výsledků pomocných vyšetření. Tím může být vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MRI), ke kterému by mělo být přistoupeno vždy po prvním nevyprovokovaném záchvatu. Riziko opakování záchvatu lze posoudit na základě abnormalit v EEG či prokázání postižení CNS. V případě vysokého rizika opakovaného záchvatu nebo pravděpodobnosti závažných komplikací je možné zahájit léčbu i po prvním záchvatu. [52]

3.4.5 Terapie

Léčba je zahájena, pokud je diagnóza epilepsie jistá nebo vysoce pravděpodobná, je známá podstata záchvatů a rizika léčby jsou nižší než rizika opakovaných záchvatů. Při epilepsii je třeba dbát na individuální přístup ke každému pacientovi. [49, 59] Cílem léčby pacienta je kompenzovat záchvaty,

aniž by pacient trpěl nežádoucími účinky terapie a dosáhnout optimální kvality života. [60]

Zahajuje se monoterapií lékem první volby a řídí se pravidlem „start low and go slow,“ tedy postupně se navyšuje dávka k dosažení té nejnižší účinné. Obecně je tímto kompenzováno asi 50 % pacientů. Pokud se nedosahuje cílů terapie, vymění se léčivo za jiné antiepileptikum první nebo druhé volby v monoterapii [59], které nasadíme k terapii původním léčivem, jehož dávky postupně snižujeme [49], což vede k remisi u dalších 13 % pacientů. [59] Pokud léčba alternativní monoterapií nekompensuje onemocnění dostatečně, je zahájena polyterapie přidáním nového antiepileptika. Kombinují se vždy léčiva s různým farmakodynamickým účinkem bez vzájemných interakcí a za racionální je považována kombinace maximálně tří antiepileptik. [59, 60] Pacienta považujeme za farmakorezistentního, pokud u něj selhala dvě antiepileptika v maximálních dávkách v monoterapii nebo polyterapii. [60] Po selhání dvou až tří antiepileptik je alternativou ketogenní dieta s vysokým obsahem tuků a omezeným podílem cukrů, která zajišťuje ketolátky jako hlavní zdroj energie pro mozek při nedostatku cukru. Princip účinku u epilepsie nebyl dostatečně objasněn. [61] K režimovým opatřením patří dodržování spánkové hygieny a absolutní zákaz alkoholu. [59]

Konkrétní antiepileptikum je zvoleno podle typu epileptických záchvatů (Obrázek 4), podle epileptického syndromu (Obrázek 5) a tam, kde není možné přesné určení typu záchvatu, jsou volena širokospektrá antiepileptika. Dále je třeba volit antiepileptikum individuálně podle aktuálního stavu pacienta se zohledněním věku, pohlaví, komorbidit a současně podávané medikace. [60]

Typ záchvatu	Monoterapie 1. volba	Monoterapie 2. volba	Přídavná léčba
Fokální	LEV*, LTG	CBZ, ESL, GBP, LCM, TPM, VPAI, ZNS	BRV, CLB, CNB**, LEV, PER, PGB
GTCS	LEV§, LTG	TPM, VPAI	LEV, PER, ZNS§
Absence	ESM, LTG, VPAI	LEV§, TPM§	ZNS§
Myoklonické	LEV§, VPAI	LTG***§	BZD, LEV, TPM§, ZNS§

Poznámka

VPA a CBZ doporučeno používat v retardovaných formách

Léky jsou řazeny abecedně

Léky 2. volby mohou být zvoleny jako lék 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav, celkovou kondici nemocného a epileptický syndrom

Vysvětlivky

! VPA – není lékem volby pro dívky a ženy ve fertilním věku

§ Léky nemají v ČR registrovanou indikaci pro daný typ záchvatu nebo monoterapii (nutné zdůvodnění a informovaný souhlas)

* LEV monoterapie je limitována věkem 16 let

** CNB je registrován Evropskou lékovou agenturou jako přídavná léčba fokálních záchvatů dospělých po selhání 2 ASM

*** Ne u syndromu Dravetové, může event. akcentovat myoklonie i u jiných syndromů

TPM – indikován na fokální záchvaty a GTCS; monoterapie od 6 let věku, přídavná terapie od 2 let věku

LTG – monoterapie od 13 let (absence od 2 let), přídavná terapie od 2 let věku

CLB – přídavná terapie od 6 let

LEV – monoterapie od 16 let věku; přídavná terapie u fokálních záchvatů od 1 měsíce věku, u myoklonických záchvatů a GTCS od 12 let věku

ESM – indikován pouze k terapii absencí

ZNS – indikován na fokální záchvaty; monoterapie od 18 let, přídavná terapie od 6 let věku.

GTCS – generalizovaný tonicko-klonický záchvat, BRV – brivaracetam, BZD – benzodiazepiny, CBZ – karbamazepin, CLB – klobazam, CNB – cenobamát, ESL – eslikarbazepin, ESM – etosuximid, GBP – gabapentin, LCM – lakosamid, LEV – levetiracetam, LTG – lamotrigin, PER – perampanel, PGB – pregabalin, VPA – valproát, TPM – topiramát, ZNS – zonisamid

Obrázek 4 Terapie epilepsie podle typu záchvatů. Převzato z [60]

	Léky 1. volby	Léky 2. volby
Westův syndrom (WS)	ACTH, VGB	LEV§, TPM§, VPA!
Lennoxův-Gastautův syndrom (LGS)	LTG§, TPM§, VPA!	CLB§, KD, LEV§, RFM§
Myoklonicko-atonická epilepsie – Dooseho syndrom (MAE)	BZD, VPA!	ACTH/KS, ESM§, KD, LEV§
Dravetové syndrom (DS), dříve SMEI	CLB, VPA!	KD, STP
Dětské absence (CAE)	ESM, VPA!	LTG
Juvenilní absence (JAE)	LTG, VPA!	ESM, LEV§, TPM§, ZNS§
Epilepsie pouze s GTCS	LEV§, LTG	TPM, VPA!, ZNS§
Juvenilní myoklonická epilepsie (JME)	LEV§, LTG, VPA!	TPM§
Dětská epilepsie s centrotemporálními hroty (BCECTS)	STM	LEV§ VPA!
Epileptická encefalopatie s kontinuálními hrot-vlna výboji ve spánku (CSWS) a Landauův- Kleffnerův syndrom (LKS)	ACTH/KS, VPA!	BZD, LEV§, STM§

Poznámky:

Léky jsou řazeny abecedně a lze zvolit jako první kterýkoli z nich.

Léky 2. volby mohou být zvoleny jako lék 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav a celkovou kondici nemocného. Léčba WS, LGS, DS a CSWS/LKS jen na specializovaných pracovištích.

Vysvětlivky:

IVPA – není lékem volby pro dívky a ženy ve fertilním věku

§ léky nemají v ČR registrovanou indikaci pro daný typ záchvatu, monoterapii a/nebo mají věkovou indikační limitaci (nutné zdůvodnění a informovaný souhlas); upřesnění ve vztahu k epileptickým syndromům:

TPM – indikován na fokální záchvaty a GTCS (+ záchvaty v rámci LGS); monoterapie od 6 let věku; přídatná terapie od 2 let věku

LTG – monoterapie od 13 let věku (absence od 2 let), přídatná terapie od 2 let věku

CLB – přídatná terapie od 6 let věku

LEV – monoterapie od 16 let věku; přídatná terapie u fokálních záchvatů od 1 měsíce věku, u myoklonických záchvatů a GTCS od 12 let věku

RFM – přídatná terapie záchvatů v rámci LGS od 4 let věku

STM – terapie BCECTS

ESM – indikován pouze k terapii absencí

ZNS – indikován na fokální záchvaty; monoterapie od 18 let, přídatná terapie od 6 let věku.

ACTH – adrenokortikotropní hormon – kortikotropin, BZD – benzodiazepiny, CLB – klobazam, ESM – etosuximid, KD – ketogenní dieta, KS – kortikosteroidy, LEV – levetiracetam, LTG – lamotrigin, RFM – rufinamid, STM – sultiam, STP – stiripentol, TPM – topiramát, VGB – vigabatrin, VPA – valproát, ZNS – zonisamid

Obrázek 5 Terapie epilepsie podle epileptických syndromů. Převzato z [60]

Terapii je třeba v průběhu monitorovat. Hodnotí se míra kompenzace záchvatů (objektivně i subjektivně), kvalita života, laboratorní vyšetření, případné monitorování plazmatických hladin antiepileptika. EEG kontroly se provádějí převážně u nekompenzovaných pacientů. [60]

U spousty pacientů je léčba celoživotní, ale existují i epilepsie vázané na určité období života (dětství, stáří). Případné rozhodnutí o ukončení léčby je vždy individuální, je třeba zvážit zdravotní a psychosociální rizika relapsů záchvatů a diskutovat vysazení s nemocným případně s jeho rodičem. [60]

Česká liga proti epilepsii jako odborná společnost ČLS JEP se dlouhodobě snaží rozvíjet systém odlišné péče o skupiny pacientů s epilepsií na základě závažnosti onemocnění. Aktuálně dělí péči na čtyři úrovně, jak uvádí Zárubová (2019) [62]:

- *úroveň 1 – kompenzovaná epilepsie (minimálně 1 rok bez záchvatu) – neurolog, dětský neurolog,*
- *úroveň 2 – obtížně kompenzovatelná epilepsie (pacient není alespoň 1 rok bez záchvatů), diagnostické a další problémy – epileptolog,*
- *úroveň 3 – farmakorezistentní epilepsie, nevyřešená diferenciální diagnostika, vzácné syndromy – epileptolog, video-EEG monitorace,*
- *úroveň 4 – farmakorezistentní epilepsie, epileptochirurgie, stimulační léčba, vzácné syndromy – Centra vysoce specializované péče.*

3.4.6 Náklady na onemocnění

Epilepsie jako chronické onemocnění je spojeno se značnou ekonomickou zátěží ať už pro pacienta nebo pro zdravotní systém. [63] V roce 2004 bylo na toto onemocnění v Evropě vynaloženo 15,5 bilionu EUR, z toho 51 % tvořily nepřímé náklady, 14 % náklady na adaptaci prostředí, ve kterém pacient žije, 13 % sociální služby, 3 % náklady na medikaci. [64] Na základě polské studie nákladů na epilepsii z celospolečenské perspektivy tvořily mezi lety 2014 a 2018 nepřímé náklady 76 – 83 %. [63] V rámci španělské prospektivní observační studie autora A. Pato Pato et al. byly stanoveny celkové náklady na epilepsii 2 584 EUR za 6 měsíců (1 055,2 EUR přímé náklady, 1 528,8 EUR nepřímé náklady), z toho 58,4 % pacientům byly stanoveny přímé náklady nižší než 100 EUR a 45,6 % mělo nepřímé náklady 0 EUR. Výše nákladů je velmi individuální v závislosti na vážnosti onemocnění. [65]

3.5 Vybrané vzácné epileptické syndromy

Vzácná onemocnění z oblasti epilepsie lze dle klasifikace Orphanet nalézt ve dvou kategoriích, kterými jsou vzácná genetická a vzácná neurologická onemocnění. Vzhledem k cílům práce budou definována dvě konkrétní vzácná onemocnění související s epilepsií. [66]

3.5.1 Syndrom Dravetové

DS je dle Dravetové (2005) geneticky podmíněné epileptické onemocnění, které lze označit také jako těžká myoklonická epilepsie v časném dětství. [67] Incidence onemocnění je 1: 20 000 až 40 000 [67–69] a postihuje dvakrát častěji chlapce než dívky. Tvoří 3 - 8 % všech epilepsií, které začínají během prvního roku života. [67]

Etiopatogeneze

U 70 - 80 % pacientů je onemocnění způsobeno mutací v genu pro alfa1 podjednotku sodíkového kanálu (gen SCN1A), čímž se zvýší excitabilita v neuronální síti. [70] Dle Dravetové (2005) a Guerriniho (2012) mutace v 90 – 95 % případů vzniká nově a u zbývajících pacientů je prokázán familiární výskyt s autosomálně dominantním typem dědičnosti. [68, 71] U 5 % pacientů je DS způsoben mutací genu pro protokadherin (gen PCDH19), kdy onemocněním trpí heterozygotní ženy. [72] Ve vzácných případech se u pacientů s DS objevily mutace v genu GABARG2 [73] a SCN1B [74].

Klinický obraz

K rozvoji onemocnění dochází obvykle v prvním roce života s vrcholem okolo pátého měsíce u dětí s dosud normálním vývojem. Objevují se záchvaty generalizované, často jednostranné tonicko-klonické, myoklonické záchvaty, atypické absence a fokální záchvaty s poruchou vědomí, které často přecházejí ve status epilepticus. [68] Horečka a stavy, které ji způsobují jako třeba očkování, jsou častým provokačním faktorem. [67] V batolecím věku dochází k zastavení nebo zpomalení psychomotorického vývoje. S vývojem onemocnění ubývá počet záchvatů, ale přetrvává neurokognitivní zhoršování stavu pacienta. [75]

Záchvaty se v dospělosti neobjevují tak často a jsou mírnější. Pokud se nějaký objeví, tak je to nejčastěji generalizovaný konvulzivní záchvat. [75]. Plné kompenzace onemocnění dosahuje od 0 do 16 % pacientů. [75–77] Dospělí pacienti jsou stále citliví na zvýšenou teplotu. [77]

Klinický obraz mimo záchvaty často zahrnuje motorické problémy (ataxie, třes) s věkem se rozvíjí porucha chůze, kdy se pacient začne krčit, skolióza a další ortopedické problémy. U pacientů se projevuje lehká až těžká mentální retardace a závažné je postižení řečových funkcí. [77] U dětí jsou časté behaviorální

poruchy (hyperaktivita, poruchy pozornosti, nálad) nebo autistické rysy, které se objevují i u dospělých pacientů, což vede k špatné socializaci dětí v kolektivech. [78] Pacienti s DS, ať už v dětství nebo dospělosti, jsou velice závislí na celodenní péči okolí (85,7 – 96,7 % dospělých). [75–77] Míra mortality pacientů s DS je okolo 15 %, převážně z důvodu následku status epilepticus u malých dětí. Pacienti s DS jsou v porovnání s ostatními s epilepsií o 15 % náchylnější k náhlé neočekávané smrti u pacienta s epilepsií. [79]

Diagnostika

Vyšetření MRI a počítačovou tomografií (CT) je negativní nebo prokazuje jen malé zmenšení mozku. EEG vykazuje nález až při těžké epilepsii. [80] Diagnózu lze stanovit na základě klinického obrazu a následně ji potvrdit genetickým stanovením mutace SCN1A [68], což se povede v 80 % případů. To znamená, že při negativním nálezu nelze DS úplně vyloučit. V ČR lze podstoupit genetické vyšetření v Brně nebo v Praze. [67]

Terapie

Terapie DS se vyznačuje vysokou farmakorezistencí. Lékem první volby jsou valproát a benzodiazepiny (klobazam). Od roku 2007 je v Evropě jako přídatná terapie k valproátu a klobazamu schválen stiripentol (LPVO), který snižuje délku a frekvenci generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. Tento účinek je zásadní, jelikož počet a délka záchvatů v prvním roce života ovlivňuje vývoj mentální retardace. [81] Do stejné kombinace, tedy jako přídatná terapie k valproátu a klobazamu, byla v roce 2018 v USA [82] a v roce 2019 v Evropě schválena léčivá látka kanabidiol [83] Jako přídatná terapie k dalším epileptikům byla v roce 2013 v Evropě schválena léčivá látka fenfluramin. [84] V ČR ale ještě není k březnu 2023 na trhu přípravek s obsahem kanabidiolu nebo fenfluraminu, kterému by byly SÚKL přiznány VaPÚ. [85] Další možností je topiramát a levetiracetam jako přídatná medikace, pokud nejsou předchozí kombinace účinné. Nevhodné jsou lamotrigin, karbamazepin, fenytoin, vigabatrin, které mohou záchvaty u DS zhoršovat. Mezi nefarmakologickou terapií patří ketogenní dieta [81] nebo implantace vagového stimulátoru. [86]

Náklady na onemocnění

Přímé náklady na onemocnění DS stanovuje Whittington et al. za rok 2016 v USA na základě dotazníku pro pečovatele vycházejícího z otázek National Health

Interview Survey na 27 000 \$. [87] Reaven et al. tyto náklady stanovuje z dat komerčních i státních zdravotních pojišťoven v USA z let 2010 až 2015 ve výši 31 000 – 44 000 \$/rok. [88] Strzelczyk et al. spočítal přímé náklady na DS v Německu na 25 000 €/rok. [89] Další studie byla provedena v pěti evropských zemích a stanovuje přímé náklady na DS přibližně 16 000 \$/rok, z toho 38 % tvoří náklady na léčbu antiepileptiky a 50 % náklady nesouvisející se záchvaty. [90] Studie autorky Česká et al. ukazuje rozdíl ve výšce přímých nákladů před a po diagnóze pacienta DS. Před diagnózou jsou přímé náklady v průměru 204,5 €/měsíc, po diagnóze 29,4 €/měsíc, kdy oba údaje nezahrnují náklady na farmakoterapii. [91]

Nepřímé náklady tvoří dle Whittington et al. v USA v roce 2016 větší část nákladů (80 000 \$/rok) na onemocnění DS než náklady přímé (27 000 \$/rok). Stanovení nepřímých nákladů je založeno na základě elektronického dotazníku určeného pro pečovatele o pacienty s DS. Otázky vycházejí z dotazníku Work Productivity and Activity Impairment a týkají se aktuálního pracovního poměru, ročního platu, nedávné změny zaměstnání a platu, změny v pracovní produktivitě a ztráty volného času. [87, 92] Strzelczyk et al. využívá ke stanovení metodu HCA, posuzuje změnu zaměstnání, snížení pracovních hodin a zameškané dny v práci. Rozlišuje údaje u matky a otce. Ztráta produktivity je touto studií ohodnocena přibližně 17 600 €/rok u matky a 1 500 €/rok u otce. [89] Studie v pěti evropských zemích autora Lagae et al. poskytuje podrobné údaje o změnách v pracovní produktivitě pečovatelů, ale nevyčísluje přesnou hodnotu nepřímých nákladů. [90]

3.5.2 Lennox-Gastautův syndrom

LGS je vzácné dětské onemocnění na podkladě epileptické encefalopatie. [79] Zahrnuje asi 4 % (Trevathan et al. 1997) až 5 – 10 % (Panayiotopoulos 2010) všech dětských epilepsií. [79, 93] Roční incidence je 2 děti na 100 000 živě narozených v celé populaci se udává 1-2,8:10 000. [94, 95]

Etiopatogeneze

Patofyziologie LGS není jednotná. V 70 - 78 % případů je LGS symptomatický/sekundární, mívá horší průběh, ale lze identifikovat základní patologii. Mezi příčiny patří encefalitida, meningitida, tuberózní skleróza, vrozené vývojové vady, hypoxicko-ischemické léze nebo traumata. [94, 96] U

idiopatického nebo kryptogenního LGS (22-30 %) nelze identifikovat žádnou základní patologii. Probíhají genetické studie, které už u pacientů s LGS identifikovaly mutace u několika genů, ale jejich přesné ovlivnění onemocnění není známo. Tento typ LGS se objevuje později. [94]

Klinický obraz

U jednotlivých pacientů s LGS je typický výskyt různých skupin záchvatů, jako jsou především tonické, atonické záchvaty a atypické absence, typické výsledky EEG vyšetření s abnormalitami <2.5 Hz a kognitivní a behaviorální změny. [79] První epileptické záchvaty se objevují průměrně u dětí ve věku 26 - 28 měsíců (1 den až 14 let) a průměrný věk stanovení diagnózy LGS je 6 let. [96]

Tonické záchvaty bývají u tohoto onemocnění nejběžnější, obvykle jsou symetrické, trvají několik sekund až minuty, neobjevují se v REM fázi spánku a objevují se i v dospělosti. Atypické absence postihují až dvě třetiny pacientů a v dospělosti se už tak často neobjevují. Mezi dalšími se mohou projevit atonické záchvaty (10 – 56 % pacientů), generalizované tonicko-klonické křeče (15 % pacientů) a parciální komplexní záchvaty (5 % pacientů). Mortalita se udává okolo 3 - 7 %. [79, 96]

Zpomalení psychomotorického vývoje je pozorováno až poté, co se začnou u pacienta projevovat záchvaty, snižuje se schopnost učení a objevují se problémy s chováním. [94] Mladší děti pociťují poruchy nálad, jsou častější akutní psychotické epizody a chronické psychózy a vyúsťuje to v sociální izolaci. [96]

Diagnostika

Diagnostika LGS je zpočátku rozvoje obtížná, jelikož se nemusí vyskytovat všechny pro tento syndrom typické znaky. Proto lze LGS s jistotou diagnostikovat až na základě příslušné klinické anamnézy za přítomnosti charakteristických parametrů EEG, tedy zachycení rytmické aktivity 10 Hz během NREM spánku [94, 96]

Diagnostika idiopatického/kryptogenního LGS může být zpočátku problematická, protože EEG nemusí být průkazné, a proto je ke konečné diagnóze třeba pravidelně EEG sledovat. [94]

V rámci diferenciální diagnostiky je třeba odlišit některé další syndromy s jinou léčebnou strategií, jako jsou atypická benigní rolandická epilepsie, Dooseho syndrom, DS, West syndrom a další. [94, 96]

Terapie

LGS je vysoce farmakorezistentní onemocnění. [97] Cílem terapie je snížení délky a počtu záchvatů, zlepšení kvality života pacienta a vyvarování se nežádoucím účinkům léčiv. Neexistuje žádné léčivo, které by bylo účinné na všechny typy záchvatů u všech pacientů [96], a proto volba léčiva závisí na typu záchvatů, potenciálních lékových interakcích, možnosti vyvolání jiného typu záchvatu a anamnéze pacienta. [97] Nejdříve je snaha o eliminování záchvatů, které mohou vést k poranění pacienta, a tedy záchvatů atonických a tonických. [96]

První volbou bývá ve většině případů valproát, ale na základě dvojitě zaslepených studií, dalších studií a klinické praxe lze nasadit i lamotrigin, topiramát, rufinamid, felbamát, karbamazepin, klobazam, zonisamid, levetiracetam. [96] A také kanabidiol v kombinaci s klobazamem [97] nebo fenfluramin v kombinaci s dalšími antiepileptiky. [84]

Z pohledu nefarmakologické léčby lze pro terapii LGS využít ketogenní dietu případně resekční operaci. [96]

Náklady na onemocnění

Evidence nákladů na LGS není tak velká jako u DS. Přímé náklady stanovuje stejně jako u předchozího onemocnění Reaven et al. z dat pojišťoven v USA v letech 2010 až 2015. Výše nákladů se pohybuje mezi 72 000 až 85 000 \$/rok. [88] Německá studie autora Strzelczyk et al. stanovuje průměrné roční náklady na zdravotní péči dle dat z databáze Vilva Healthcare na LGS na 23 000 €. [98] Ve studii autora Piña-Garza et al. jsou stanoveny náklady na zdravotní péči u pacientů s DS v USA dle dat zdravotních pojišťoven ve výši 28 000 až 40 000 \$/rok. [99]

Nepřímé náklady na onemocnění LGS nejsou doposud ve studiích evidovány.

3.6 Epidyolex

Epidyolex je LP obsahující léčivou látku kanabidiol 100 mg/1 ml ve formě perorálního roztoku a je indikován v rámci adjuvantní terapie s klobazamem u pacientů ve věku 2 let a starších s DS, LGS a u pacientů se záchvaty spojenými s tuberózní sklerózou starších 2 let. Mechanismus účinku léčiva není přesně znám, ale není založen na působení na kanabinoidní receptory. Kanabidiol dle SPC „snižuje hypervzrušivost neuronů modulací intracelulárního vápníku prostřednictvím kanálů receptoru spřaženého s G-proteinem 55 (GPR55) a vaniloidního receptoru 1 (TRPV-1) i modulací signalizace zprostředkované adenosinem prostřednictvím inhibice buněčného vychytávání adenosinu pomocí rovnovážného nukleosidového transportéru 1 (ENT-1).“ [1]

LP byl 19. 9. 2019 autorizován EMA a byla mu přidělena orphan designace. [100]

3.6.1 Klinická evidence

Účinnost kanabidiolu v adjuvantní léčbě u pacientů s **DS** byla hodnocena ve dvou dvojitě zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných studiích (GWPCARE2 a GWPCARE1). Pacientům bylo podáváno 20 mg/kg/den (GWPCARE2, GWPCARE1), nebo 10 mg/kg/den (GWPCARE2), nebo byli součástí placebo skupiny po dobu 12 týdnů po vytitrování dávky (2 týdny). Jako primární cíl byl hodnocen rozdíl v konvulzivních záchvatech (tonické, klonické, atonické, tonicko-klonické) v průběhu terapie v porovnání se stavem před terapií. Procentuální snížení záchvatů ve studii GWPCARE2 bylo 45,7 % u pacientů, kteří dostávali dávku 20 mg/kg/den a 48,7 % u pacientů, kteří dostávali dávku 10 mg/kg/den kanabidiolu a 26,9 % u placebo skupiny ($p=0,0299$ 20 mg/kg/den vs. placebo a $p=0,0095$ 10 mg/kg/den vs. placebo). Ve studii GWPCARE1 bylo procentuální snížení záchvatů 38,9 % ve skupině pacientů s 20 mg/kg/den a 13,3 % v placebo skupině ($p=0,0123$). Ve studii GWPCARE2 byla jako jeden ze sekundárních výstupů hodnocena změna celkové četnosti záchvatů (konvulzivní i nekonvulzivní). Procentuální snížení záchvatů bylo 47,3 % u pacientů, kteří dostávali 20 mg/kg/den, a 56,4 % u pacientů, kteří dostávali 10 mg/kg/den kanabidiolu a 29,7 % u placebo skupiny ($p=0,0255$ 20 mg/kg/den vs. placebo a $p=0,0003$ 10 mg/kg/den vs. placebo). Kanabidiol je efektivní terapií u pacientů s DS. [101, 102]

Účinnost kanabidiolu v adjuvantní léčbě u pacientů s **LGS** byla hodnocena ve dvou dvojitě zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích (GWPCARE3, GWPCARE4). Pacientům bylo podáváno 20 mg/kg/den (GWPCARE3, GWPCARE4), nebo 10 mg/kg/den (GWPCARE3), nebo byli součástí placebo skupiny po dobu 12 týdnů po vytitrování dávky (2 týdny). Jako primární cíl byla hodnocena procentuální změna v počtu atonických záchvatů (průměrně za 28 dní) v průběhu léčebného období. Střední hodnota procenta snížení atonických záchvatů byla ve studii GWPCARE3 41,9 % ve skupině pacientů, kterým bylo podáváno 20 mg/kg/den, 37,2 % ve skupině pacientů, kterým bylo podáváno 10 mg/kg/den oproti 17,2 % v placebo skupině ($p=0,005$ 20 mg/kg/den vs. placebo a $p=0,002$ 10 mg/kg/den vs. placebo). Ve studii GWPCARE4 byla střední hodnota snížení atonických záchvatů 43,9 % ve skupině kanabidiolu 20 mg/kg/den a 21,8 % v placebo skupině ($p=0,0135$). Jako jeden ze sekundárních cílů byla hodnocena procentuální změna v počtu všech záchvatů. Střední hodnota procenta snížení všech záchvatů byla ve studii GWPCARE3 38,4 % ve skupině pacientů, kterým bylo podáváno 20 mg/kg/den, 36,4 % ve skupině pacientů, kterým bylo podáváno 10 mg/kg/den oproti 18,5 % v placebo skupině ($p=0,009$ 20 mg/kg/den vs. placebo a $p=0,002$ 10 mg/kg/den vs. placebo). Ve studii GWPCARE4 byla střední hodnota snížení záchvatů 41,2 % ve skupině kanabidiolu 20 mg/kg/den a 13,7 % v placebo skupině ($p=0,0005$). Kanabidiol je efektivní terapií u pacientů s LGS. [103, 104]

4 Praktická část

4.1 Metodika

Celospolečenská a státní perspektiva byla stanovena pro onemocnění DS a LGS v rámci přípravy žádosti o stanovení VaPÚ LP Epidyolex, který je indikován jako přídatná terapie u těchto onemocnění. Metodika práce by se proto měla držet východisek a doporučení SÚKL a ČFES, z nichž za zásadní pro práci jsou považována tato:

- alternativní analýzy hodnocení jsou prezentovány separátně od farmakoekonomické analýzy z pohledu plátce;
- alternativní analýzy jsou vázány na jednotlivé zdravotní stavy definovány v souladu s farmakoekonomickým modelem nákladové efektivity;
- centrem hodnocení z celospolečenské perspektivy je pacient a pečovatel
- celospolečenský přínos nebo ztráta jsou vyjádřeny pomocí ztráty produktivity;
- v rámci státní perspektivy se hodnotí náklady sociálního rozpočtu. [2, 28]

Ztráta produktivity jako podklad k analýze z celospolečenské perspektivy byla zjišťována na základě dotazníkového šetření.

Za cílem získání údajů o nákladech sociálního rozpočtu na onemocnění v rámci analýzy z státní perspektivy byly osloveny instituce zprostředkující dávky a příspěvky popsané v kapitole 3.3.2 na základě zákona č. 106/1999 Sb., o svobodném přístupu k informacím. Úřad práce ani Česká správa sociálního zabezpečení nevidují data čerpání dávek a příspěvků v souvislosti s konkrétním syndromem. Data pro analýzu ze státní perspektivy tak byla získána na základě dotazníkového šetření současně s daty pro hodnocení ztráty produktivity. Hodnocení perspektiv bylo provedeno odděleně.

4.1.1 Dotazníkové šetření

Data pro analýzu nákladů na onemocnění z celospolečenské a státní perspektivy byla získána na základě dotazníků směřovaných na pacienty, případně jejich zákonné zástupce. Dotazníky pro pacienty s DS a LGS se lišily formálně v úvodní informaci a v otázce na počet záchvatů za časový úsek, jinak byly totožné. Byly vytvořeny v aplikaci Microsoft Forms.

Dotazníky se skládaly z několika oddílů. Úvodní oddíly sloužily k identifikaci vyplňujícího (kontaktní e-mailová adresa a odlišení, zda dotazník vyplňuje pacient nebo jeho zákonný zástupce) a charakteristice pacienta (věk; pohlaví a hmotnost pacienta; počet záchvatů). Pacienti s onemocněním DS a LGS byli děleni do kohort podle počtu záchvatů definovaných pro jednotlivá onemocnění v registračních studiích GWPCARE, jak je popsáno v kapitole 3.6.1, za čtyři týdny, což je délka cyklu, se kterou pracuje farmakoeconomický model vytvořený pro hodnocení nákladové efektivity LP Epidyolex. Počet záchvatů u jednotlivých kohort zobrazuje Tabulka 1. U pacientů s DS byl sledován počet konvulzivních záchvatů (tonické, klonické, atonické, tonicko-klonické) za dobu 4 týdny. U pacientů s LGS byl sledován počet záchvatů s pádem, který je definován jako epileptický záchvat (atonický, tonický nebo tonicko-klonický) postihující celé tělo, trup nebo hlavu, který vede nebo mohl vést k pádu, zranění nebo sesunutí se na židli, také za dobu 4 týdny.

Tabulka 1 Rozložení pacientů do kohort

Onemocnění	Kohorta
DS (počet konvulzivních záchvatů za dobu 4 týdny)	žádný záchvat
	1 až 8 záchvatů
	9 až 25 záchvatů
	více než 25 záchvatů
LGS (počet záchvatů s pádem za dobu 4 týdny)	žádný záchvat
	1 až 45 záchvatů
	46 až 110 záchvatů
	více než 110 záchvatů

DS – syndrom Dravetové, LGS – Lennox-Gastautův syndrom

Následující část dotazníku sbírala data pro výpočet analýzy nákladů ze státní perspektivy. Do dotazníku byly implementovány otázky z dotazníku, který sloužil jako podklad pro žádost o stanovení úhrady LPVO Spinraza dle § 39da zákona č. 48/1997 Sb. podané na SÚKL 10. ledna 2022. [105] Otázky zjišťovaly, zda pacient čerpá příspěvky a dávky (invalidní důchod; nemocenské dávky; ošetřovné; příspěvek na péči; stupeň závislosti; pobytové sociální služby a příspěvek na zvláštní pomůcku) a jaká je jejich výše.

Další oddíl se zaměřoval na výdaje domácností (profesionální ošetřovatelka pacienta; další zvýšení výdajů domácnosti v souvislosti s onemocněním).

Následující oddíly zjišťovaly data k výpočtu ztráty produktivity pacienta a pečovatелů, kteří nepobírají za péči o pacienta honorář (otázky na stav zaměstnání; výši mzdy; zameškané hodiny v zaměstnání; ovlivnění produktivity). Formulace dotazů vychází ze studie Whittington et al. (2018) [87] a dotazníku Work Productivity and Activity Impairment. [92] Dotaz na výši hrubé mzdy byl upraven vzhledem k měně a pracovním podmínkám ČR tak, že mzdová pásma byla rozdělena podle kumulativní četnosti platů obyvatel ČR po 10 % z dat Českého statistického úřadu (ČSÚ). Referenčním rokem byl zvolen rok 2020, pro který byla v době přípravy dotazníku dostupná nejaktuálnější data. [106] Celý dotazník je součástí kapitoly 10 Příloha.

V databázi patientských organizací MZ ČR byly vyhledány patientské organizace dle klíčových slov „epilepsie“, „vzácná onemocnění“, „dravet“ a „lennox“. [107] Česká asociace pro vzácná onemocnění (ČAVO) byla z kontaktování vyřazena, jelikož dle webových stránek nesdružuje pacienty ani jiné patientské organizace související s DS a LGS. [108] Společnost E a EpiStop byly osloveny se žádostí o spolupráci v distribuci dotazníků k pacientům či jejich pečovatелům. Vzhledem k záměru spolupráce pokračovala součinnost jen se Společností E.

Společnost E sdílela informaci o dotazníkovém šetření pro pacienty s DS a LGS na svých sociálních sítích a do soukromé skupiny na Facebooku, která sdružuje rodiče pacientů s DS. Na společném setkání skrze Microsoft Teams byl pečovatелům dotazník představen, byly zodpovězeny případné dotazy a byl zaslán odkaz na dotazník k vyplnění. Stejně bylo postupováno i u dalších pečovatелů, kteří se na výzvu Společnosti E ozvali později. Sběr odpovědí pro DS probíhal v červnu 2022.

V období výzvy Společnosti E se neozval ani jeden pacient s LGS případně jeho pečovatel. Byla proto navázána spolupráce s centry specializované péče o pacienty s epilepsií ve Fakultní nemocnici Motol a Fakultní nemocnici Brno. Skrze lékaře byl distribuován leták s výzvou pro pacienty s LGS o zapojení se do

dotazníkového šetření. Sběr odpovědí pro LGS probíhal od října 2022 do února 2023.

4.1.2 Vyhodnocení výsledků

Výstupy z dotazníkového šetření byly vyhodnocovány separátně pro celospolečenskou perspektivu a státní perspektivu pro DS i pro LGS.

Celospolečenská perspektiva

Celospolečenský pohled na onemocnění je v této práci vyjádřen součtem nákladů plátce, přímých nákladů domácností a nákladů na ztrátu produktivity. Stanovení nákladů plátce není součástí této práce, a proto byla data převzata v rámci přípravy žádosti o úhradu LP Epidyolex. [109]

Otázky z dotazníkového šetření týkající se ztráty produktivity byly očíslovány tak, že

- Q1: Vztah k pacientovi;
- Q2: Zaměstnání;
- Q3: Změna zaměstnání;
- Q4a: Pracovní úvazek před péčí o pacienta [h/týden];
- Q4b: Pracovní úvazek při péči o pacienta [h/týden];
- Q5: Měsíční hrubá mzda před změnou [Kč];
- Q6: Měsíční hrubá mzda nyní [Kč];
- Q7: Zameškané hodiny v zaměstnání [h/týden];
- Q8: Podíl snížení produktivity [%];
- Q9: Ztráta volného času [h/týden];
- Q10: Rozdíl v úvazku (Q4a-Q4b) [h/týden]

Ztráta produktivity na jednoho pečovatele/pacienta byla vyhodnocena dle vzorců:

- absenteismus: $(Q4a - Q4b) + Q7$ [h/týden];
- presenteismus: $(Q4b - Q7) * Q8$ [h/týden];
- podíl narušení zaměstnání / školní docházky z důvodu onemocnění:
 $(Q7+Q10)/Q4a+(1-(Q7+Q10)/Q4a)*Q8$,

kteří částečně vycházejí z vyhodnocení Work and Productivity Impairment dotazníku. [110]

Náklady na jednu hodinu pečovatele nebo pacienta byly vypočítány dle datových zdrojů metodiky ČFES, postupem botom-up. [28] Finanční ohodnocení pracovní produktivity běžné populace vycházelo z dat ČSÚ v roce 2019 vzhledem k narušení pracovní a ekonomické situace v ČR onemocněním covid-19 mezi roky 2020 až 2022. Z dat šetření byl vypočten průměrný věk pacientů, a odtud rok jejich narození. V daném roce byl dopočten z publikace *Demografická ročenka České republiky* ČSÚ tabulek D.03 (*Narození podle věku matky, pohlaví, pořadí živě narozených a vitality*) a D.10 (*Narození podle věku matky, legitimacy a věku otce*) vážený průměrný věk rodičů a dopočten jejich věk v době dotazníkového šetření, z čehož byla definována věková kohorta běžné populace. [111] Pro tuto věkovou kohortu byl zjištěn její podíl na celkovém počtu zaměstnaných v populaci ČR v roce 2019. [112] Vynásobením tohoto podílu a celkového počtu zaměstnaných v ČR v roce 2019 (5 303 100 [113, 114]) bylo dosaženo počtu zaměstnaných ve věkové kohortě. Za využití údajů o průměrném počtu placených hodin za měsíc [112] byl dopočten počet placených hodin za rok pro celou populaci dané věkové kohorty.

Za cílem ocenění jednotky produktivity byl za objem produkce společnosti považován hrubý disponibilní důchod (HDD), který je tvořen faktorem práce a kapitálu. Podíl práce na HDD je dle metodiky ČFES 0,6796 [28], což v absolutní hodnotě pro rok 2019 dle dat ČSÚ odpovídá výši 3 663,55 mld. Kč. [115]

Z údajů o počtu placených hodin za rok v dané věkové kohortě, podílu zaměstnanců dané věkové kohorty na celkovém počtu zaměstnaných v populaci ČR a podílu práce na HDD byla vypočtena hodnota jednotky produktivity neboli v tomto případě hodinová mzda, která sloužila spolu s daty o ztrátě produktivity k výpočtu nákladů na tuto ztrátu. Stejný postup byl využit pro výpočet hodinové mzdy pro populaci pacientů, kteří dosáhli věku 16 let a více.

Hodina ztráty volného času byla oceněna hodnotou minimální mzdy pro rok 2019, tedy 79,8 Kč/h. [30, 116]

Výsledky byly prezentovány jako ztráta pracovní/celkové produktivity v hodinách a jako náklady na ztrátu pracovní/celkové produktivity v korunách. Pro skupiny pacientů, u kterých nebyla získána žádná data, byla hodnota nákladů lineárně aproximována z dat ostatních skupin.

Státní perspektiva

Státní perspektiva zahrnuje přímé medicínské náklady a náklady systému sociálního zabezpečení. Stanovení přímých medicínských nákladů není součástí této práce a byla data převzata v rámci přípravy žádosti o úhradu LP Epidyolex. Náklady systému sociálního zabezpečení jsou součtem průměrných nákladů na invalidní důchod, nemocenské, ošetrovné, dlouhodobé ošetrovné, příspěvek na péči a příspěvek na zvláštní pomůcku. Výsledky jsou prezentovány k jednotlivým stavům onemocnění za období jednoho roku. Pro stavy, ve kterých nebyla získána dostatečná data, je provedena lineární aproximace z dat stavů ostatních.

4.2 Výsledky syndrom Dravetové

V rámci dotazníkového šetření byly shromážděny odpovědi od 11 respondentů, kdy ve všech případech vyplnili dotazník neformální pečovatelé pacientů s DS. Pacienti jsou ve věku 2 až 15 let, průměrný věk 6,2 let, 82 % z nich jsou ženy. Tabulka 2 zobrazuje rozložení pacientů do kohort dle počtu konvulzivních záchvatů za dobu 4 týdnů.

Tabulka 2 Rozdělení respondentů mezi kohorty (DS)

Kohorta (počet záchvatů / 4 týdny)	Počet respondentů
Žádný záchvat	1
1 až 8 záchvatů	7
9 až 25 záchvatů	0
Více než 25 záchvatů	3

4.2.1 Celospolečenská perspektiva

Jelikož žádný z pacientů není starší 16 let, nehodnotí se ztráta jeho produktivity. Tabulka 3 a Tabulka 4 zobrazují výstupy z dotazníku týkající se kohorty pečovatelů a ztráty jejich produktivity vzhledem k onemocnění. Pacienti s DS mají jednoho až dva neformální pečovatele. Pečovatelé jsou vždy rodiče s jednou výjimkou, a tou je pečovatelsví pěstounky a jejího manžela. U prvního pečovatele je obvyklá ztráta nebo změna zaměstnání, zatímco zaměstnání druhého pečovatele je ovlivněno méně. V tabulkách je uveden výpočet presenteismu, absenteismu a podíl narušení zaměstnání tedy data, která jsou spolu s údajem o ztrátě volného času v analýze relevantní dále.

Tabulka 3 Data z dotazníkového šetření pro výpočet ztráty produktivity u pacientů s DS 1. část

Data z dotazníkového šetření pro výpočet ztráty produktivity u pacientů s DS 1. část		Q1 Vztah k pacientovi	Q2 Zaměstnání (ANO; OSVČ; NE; mateřská dovolená)	Q3 Změna zaměstnání (změna; zanechání; ztráta; NE)	Q4a Pracovní úvazek před péčí o pacienta [h/týden]	Q4b Pracovní úvazek při péči o pacienta [h/týden]	Q5 Měsíční hrubá mzda před péčí o pacienta [Kč]	Q6 Měsíční hrubá mzda nyní [Kč]	Q7 Zameškané hodiny v zaměstnání [h/týden]	Q8 Podíl snížení produktivity [%]	Q9 Ztráta volného času [h/týden]	Q10 Rozdíl v úvazku Q4b-Q4a [h/týden]	Podíl narušení zaměstnání z důvodu onemocnění ((Q7+Q10)/Q4a+(1-(Q7+Q10)/Q4a)*Q8)	Presenteismus (Q4b-Q7)*Q8 [h/týden]	Absenteismus (Q4a-Q4b)+Q7 [h/týden]
žádný záchvat															
pacient 1	pečovatel 1	matka	mateřská	NE	40	0	36 001	-	0	10	17	40	1	0	40
	pečovatel 2	otec	ANO	NE	40	30	82 501	82 501	10	30	3	10	0,650	6	20
méně než 9 záchvatů															
pacient 1	pečovatel 1	matka	NE	ztráta	40	0	26 001	-	0	30	98	40	1	0	40
	pečovatel 2														
pacient 2	pečovatel 1	matka	NE	zanechání	40	0	29 001	-	0	100	124	40	1	0	40
	pečovatel 2														
pacient 3	pečovatel 1	matka	ANO	změna	40	10	22 001	17 001	0	10	64	30	0,775	1	30
	pečovatel 2	otec	ANO	NE	40	40	36 001	36 001	0	0	14	0	0	0	0
pacient 4	pečovatel 1	matka	NE	ztráta	30	0	22 001	-	0	0	126	30	1	0	30
	pečovatel 2	otec	ANO	NE	40	40	45 001	45 001	4	10	14	0	0,190	4	4

DS – syndrom Dravetové, OSVČ – osoba samostatně výdělečně činná

Tabulka 4 Data z dotazníkového šetření pro výpočet ztráty produktivity u pacientů s DS 2. část

Data z dotazníkového šetření pro výpočet ztráty produktivity u pacientů s DS 2. část		Q1 Vztah k pacientovi	Q2 Zaměstnání (ANO; OSVČ; NE; mateřská dovolená)	Q3 Změna zaměstnání (změna; zanechání; ztráta; NE)	Q4a Pracovní úvazek před péčí o pacienta [h/týden]	Q4b Pracovní úvazek při péči o pacienta [h/týden]	Q5 Měsíční hrubá mzda před změnou [Kč]	Q6 Měsíční hrubá mzda nyní [Kč]	Q7 Zameškané hodiny v zaměstnání [h/týden]	Q8 Podíl snížení produktivity [%]	Q9 Ztráta volného času [h/týden]	Q10 Rozdíl v úvazku Q4b-Q4a [h/týden]	Podíl narušení zaměstnání z důvodu onemocnění ((Q7+Q10)/Q4a+(1-(Q7+Q10)/Q4a)*Q8)	Presenteismus (Q4b-Q7)*Q8 [h/týden]	Absenteismus (Q4a-Q4b)+Q7 [h/týden]
méně než 9 záchvatů															
pacient 5	pečovatel 1	pěstoun	NE	NE	0	0	-	-	0	0	126	0	0	0	0
	pečovatel 2	-	ANO	NE	40	40	56 501	56 501	5	0	10	0	0,125	0	5
pacient 6	pečovatel 1	matka	mateřská	NE	0	0	17 001	-	0	0	126	0	0	0	0
	pečovatel 2	otec	ANO	NE	40	40	32 001	32 001	5	30	68	0	0,388	11	5
pacient 7	pečovatel 1	matka	ANO	změna	40	15	26 001	17 001	8	80	20	25	0,965	5,6	33
	pečovatel 2	otec	OSVČ	NE	40	30	45 001	32 001	4	80	10	10	0,870	21	14
více než 25 záchvatů															
pacient 1	pečovatel 1	matka	NE	zanechání	40	0	29 001	-	0	0	126	40	1	0	40
	pečovatel 2														
pacient 2	pečovatel 1	matka	ANO	NE	40	40	40 001	40 001	6	10	42	0	0,235	3,4	6
	pečovatel 2	otec	ANO	změna	40	20	32 001	26 001	4	0	47	20	0,600	0	24
pacient 3	pečovatel 1	matka	ANO	NE	40	20	45 001	22 001	3	10	35	20	0,618	1,7	23
	pečovatel 2	otec	ANO	NE	40	40	82 501	82 501	0	0	22	0	0	0	0

DS – syndrom Dravetové, OSVČ – osoba samostatně výdělečně činná

Pro výpočet nákladů na ztrátu produktivity je třeba stanovit hodinovou mzdu pro konkrétní kohortu pečovatelů, kterou popisuje Tabulka 5. Průměrný věk pacientů, pro které byl dotazník vyplněn, je 6 let. Z toho vyplývá, že se narodili v roce 2016, kdy průměrný věk rodiček dle dat ČSÚ byl 30,19 let a otců 33,56 let. [117, 118] V době vyplňování dotazníku, v roce 2022, je jim tedy 36,19 (matka) respektive 39,56 let (otec). Průměrná hodinová mzda je stanovena na základě pracovní produktivity běžné populace ve věkové skupině 35 až 39 let a HDD v roce 2019 na 332,00 Kč za placenou hodinu, jak je naznačeno v Tabulka 6.

Tabulka 5 Charakteristika kohorty pečovatelů u pacientů s DS

Charakteristika kohorty pečovatelů u pacientů s DS	Hodnota	
	ženy	muži
Podíl pečovatelů dle pohlaví	58 %	42 %
Průměrný věk pacientů [rok]	6	
Průměrný věk pečovatelů v době narození pacientů [rok] [117, 118]	30,19	33,56
Průměrný věk pečovatelů 2022 [rok]	36,19	39,56

DS – syndrom Dravetové

Tabulka 6 Výpočet hodinové mzdy běžné populace ve věkové skupině 35 - 39 let 2019

Výpočet hodinové mzdy běžné populace ve věkové skupině 35 – 39 let 2019	Hodnota
Podíl zaměstnanců ve věku 35 – 39 let ze všech zaměstnanců v ČR [112]	11,80 %
Počet zaměstnaných (celá populace ČR) [113, 114]	5 303 100
Počet zaměstnaných (populace 35 – 39 let) (podíl zaměstnanců ve věku 35 - 39 let × počet zaměstnaných (celá populace ČR))	625 765,8
Průměrný placený čas (35 - 39 let) [h/osoba/rok] [112]	2 080,8
Počet placených hodin (celá populace 35 - 39 let) [mil. h/rok] (počet zaměstnaných × průměrný placený čas)	1 302,09
Podíl práce na HDD [mld. Kč/rok] [115] (HDD 2019 × 0,6796)	3 663,55
Hodinová mzda (populace 35 - 39 let) [Kč/placená hodina] ((podíl práce na HDD × podíl zaměstnanců ve věku 35 – 39 let)/počet placených hodin)	332,00

ČR – Česká republika, HDD – hrubý disponibilní důchod

Náklady na ztrátu produktivity u pečovatелů o pacienty s DS s využitím hodinové mzdy běžné populace shrnuje Tabulka 7. Do výpočtu je zahrnut průměrný počet pečovatелů na daný stav onemocnění pacienta. Pokles pracovní produktivity se pohybuje od 33 do 66 hodin týdně, což odpovídá snížení produktivity o 82 až 165 % na pacienta, tedy ztráta plné pracovní produktivity u 0,82 až 1,65 osob na jednoho pacienta. Pokles celkové produktivity i se zahrnutím volného času je stanoven na 86 až 149 h týdně. Jelikož nebylo možné zjistit údaje o poklesu produktivity práce u pacientů s 9 až 25 konvulzivními záchvaty za dobu čtyř týdnů, byla výsledná hodnota lineárně aproximována na základě sousedních dvou skupin. Náklady na ztrátu produktivity se pro jednotlivé stavy onemocnění pohybují od 940 769 Kč/rok až po 1 222 427 Kč/rok.

Tabulka 7 Náklady na ztrátu produktivity u pacientů s DS

Náklady na ztrátu produktivity u pacientů s DS	žádný záchvat (N=1)	1 až 8 záchvatů (N=7)	9 až 25 záchvatů (N=0)	více než 25 záchvatů (N=3)
Průměrný počet pečovatelů	2	1,71		1,67
Absenteismus				
průměr pečovatele [h/týden]	30	16,8		18,6
na pacienta [h/týden]	60	28,7		31
Presenteismus				
průměr pečovatele [h/týden]	3	3		1
na pacienta [h/týden]	6	5,9		1,7
Ztráta volného času [h/týden]				
průměr pečovatele [h/týden]	10	66,7		54,4
na pacienta [h/týden]	20	114,3		90,7
Shrnutí				
Pokles pracovní produktivity na pacienta absenteismus + presenteismus [h/týden]	66	34,6		32,7
[%]	165 %	90 %		82 %
[Kč/týden]	21 912	11 502		10 857
[Kč/měsíc]	94 953	49 840		47 045
[Kč/rok]	1 139 435	598 080		564 538
Ztráta volného času [Kč/týden]	1 596	9 120		7 235
Pokles celkové produktivity na pacienta (pracovní produktivita a ztráta volného času) *				
[Kč/měsíc]	101 869	89 360	84 883	78 397
[Kč/rok]	1 222 427	1 072 320	1 018 593	940 769

DS – syndrom Dravetové, N – denominátor (100 %)

* pro kohorty s 0 respondenty provedena lineární aproximace z ostatních kohort

Onemocnění DS s sebou přináší kromě ovlivnění produktivity pečovatele také zvýšení přímých nákladů rodiny. Zahrnují náklady na speciální stravu, potravní doplňky, náklady na ošetřovatelku, rehabilitace, logopedie, monitorovací přístroje a náklady na dopravu a ubytování související s hospitalizací nebo vyšetřením. Výstupy z dotazníkového šetření související se zvýšením nákladů rodiny jsou zobrazeny v Tabulka 8. Tyto náklady jsou uvedeny pro informaci, ale do nákladů z celospolečenské perspektivy nebyly využity. Důvodem pro tento postup byla velmi malá velikost vzorku, která v případě přímých nákladů domácnosti, které jsou vysoce individuální, do analýzy vnáší značnou nejistotu.

Tabulka 8 Zvýšení přímých nákladů domácností u pacientů s DS

Zvýšení přímých nákladů domácností u pacientů s DS	žádný záchvat (N=1)	1 až 8 záchvatů (N=7)	9 až 25 záchvatů (N=0)	více než 25 záchvatů (N=3)
Pacientů	1 (100 %)	7 (100 %)		3 (100 %)
Průměrná výše nákladů [Kč/měsíc]	15 000	3 980		5 000
Průměrná výše nákladů [Kč/rok]	180 000	47 760		60 000

DS – syndrom Dravetové, N – denominátor (100 %)

Celkové náklady z celospolečenské perspektivy jsou tedy tvořeny přímými medicínskými náklady, které byly převzaty, a náklady na ztrátu celkové produktivity stanovenými v rámci této práce, jak ukazuje Tabulka 9. Tyto náklady se v závislosti na závažnosti onemocnění při standardní léčbě pohybují od 1 440 898 do 2 260 085 Kč za období jednoho roku, přičemž podíl nákladů na ztrátu produktivity tvoří průměrně 64,8 %. V případě alternativní léčby kanabidiolem jsou náklady vyšší a podíl nákladů na ztrátu produktivity nižší.

Tabulka 9 Náklady z celospolečenské perspektivy u pacientů s DS

Náklady z celospolečenské perspektivy - DS	žádný záchvat (N=1)	1 až 8 záchvatů (N=7)	9 až 25 záchvatů (N=0)	více než 25 záchvatů (N=3)
Přímé medicínské náklady – standardní léčba [Kč/rok] [109]	218 471	382 802	707 480	1 319 316
Přímé medicínské náklady – léčba kanabidiolem [Kč/rok] [109]	658 706	821 459	1 145 288	1 759 279
Náklady na ztrátu produktivity [Kč/rok]	1 222 427	1 072 320	1 018 593	940 769
Celkové náklady – standardní léčba [Kč/rok] (podíl ztráta produktivity)	1 440 898 (84,8 %)	1 455 121 (73,7 %)	1 726 073 (59,0 %)	2 260 085 (41,6 %)
Celkové náklady – léčba kanabidiolem [Kč/rok] (podíl ztráta produktivity)	1 881 133 (65,0 %)	1 893 779 (56,6 %)	2 163 881 (47,1 %)	2 700 048 (34,8 %)

DS – syndrom Dravetové, N – denominátor (100 %)

4.2.2 Státní perspektiva

Souhrn výsledků dotazníkového šetření týkajícího se čerpání dávek prezentuje Tabulka 10. Invalidní důchod nebyl vyplácen v žádném stádiu onemocnění vzhledem k okolnosti, že všichni pacienti, kteří byli součástí dotazníkového šetření, nesplňují díky svému věku podmínky na jeho čerpání. Nemocenské nebylo vypláceno u pacientů v žádném stádiu onemocnění. Ošetrovné / dlouhodobé ošetrovné bylo vypláceno pouze u dvou pacientů a to ve výši 10 300 Kč/rok ve skupině pacientů s 1 až 8 záchvaty a 12 000 Kč/rok ve skupině pacientů s více než 25 záchvaty. Příspěvek na péči byl čerpán ve všech skupinách pacientů. Náklady na průměrného pacienta se pohybují v rozmezí 7 083 až 13 900 Kč/měsíc a tvoří tak největší náklad systému sociálního zabezpečení. Příspěvek na zvláštní pomůcku je čerpán u dvou pacientů ve skupině s 1 až 8 záchvaty a u dvou pacientů s více než 25 záchvaty.

Náklady systému sociálního zabezpečení jsou dány součtem průměrných nákladů na jednotlivé dávky. Pro stavy „žádný záchvat“ (1 respondent) a „9 až 25 záchvatů“ (0 respondentů) byla provedena lineární aproximace z dat stavů „1 až 8 záchvatů“ a „více než 25 záchvatů“. Celkové náklady systému sociálního zabezpečení se tak pohybují od 45 852 do 175 053 Kč za rok v závislosti na závažnosti onemocnění.

Tabulka 10 Náklady systému sociálního zabezpečení u pacientů s DS

Náklady systému sociálního zabezpečení u pacientů s DS	žádný záchvat (N=1)	1 až 8 záchvatů (N=7)	9 až 25 záchvatů (N=0)	více než 25 záchvatů (N=3)
Invalidní důchod				
Pacientů	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)
Vážené náklady na invalidní důchod dle stupně [Kč/rok]				
Průměrné náklady [Kč/rok]	0	0		0
Nemocenské				
Pacientů	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)
Průměrná výše vyplacené dávky [Kč/rok]				
Průměrné náklady na pacienta [Kč/rok]	0	0		0
Dlouhodobé ošetřovné, ošetřovné				
Pacientů	0 (0 %)	1 (14,3 %)		1 (33,3 %)
Průměrná výše vyplacené dávky [Kč/rok]	0	10 300		12 000
Průměrné náklady na pacienta [Kč/rok]		1 473		3 960
Příspěvek na péči				
Pacientů	1 (100 %)	5 (71,4 %)		2 (66,6 %)
Zastoupení dospělých pacientů s příspěvkem na péči	0 %	0 %		0 %
Zastoupení pacientů dle stupně závislosti				
I – lehká	0 %	20 %		0 %
II – středně těžká	0 %	40 %		0 %
III – těžká	100 %	20 %		0 %
IV – úplná	0 %	20 %		100 %
Průměrné náklady na pacienta [Kč/měsíc]	13 900	7 083		12 672
Průměrné náklady na pacienta [Kč/rok]	166 800	84 995		152 064
Příspěvek na zvláštní pomůcku				
Pacientů	0 (0 %)	2 (28,6 %)		2 (66,6 %)
Průměrná výše příspěvku [Kč/ 7 let]		60 000		200 000
Průměrné náklady na pacienta [Kč/rok]	0	2 451		19 029
Celkové náklady systému sociálního zabezpečení na pacienta [Kč/rok]	166 800	88 919		175 053
Celkové náklady systému sociálního zabezpečení na pacienta po lineární aproximaci [Kč/rok] *	45 852	88 919	131 986	175 053

DS – syndrom Dravetové, N – denominátor (100 %)

* pro kohorty s 0 respondenty provedena lineární aproximace z ostatních kohort

Celkové náklady na onemocnění ze státní perspektivy jsou tvořeny přímými medicínskými náklady a náklady systému sociálního zabezpečení a pohybují se při standardní léčbě mezi 264 324 a 1 494 369 Kč/rok, přičemž náklady systému sociálního zabezpečení tvoří průměrně 17 %, jak zobrazuje Tabulka 11. V případě léčby kanabidolem jsou náklady vyšší.

Tabulka 11 Náklady ze státní perspektivy u pacientů s DS

Náklady ze státní perspektivy - DS	žádný záchvat (N=1)	1 až 8 záchvatů (N=7)	9 až 25 záchvatů (N=0)	více než 25 záchvatů (N=3)
Přímé medicínské náklady – standardní léčba [Kč/rok] [109]	218 471	382 802	707 480	1 319 316
Přímé medicínské náklady – léčba kanabidolem [Kč/rok] [109]	658 706	821 459	1 145 288	1 759 279
Náklady systému sociálního zabezpečení [Kč/rok]	45 852	88 919	131 986	175 053
Celkové náklady – standardní léčba [Kč/rok] (podíl nákladů systému sociálního zabezpečení)	264 324 (17,3 %)	471 721 (18,9 %)	839 466 (15,7 %)	1 494 369 (11,7 %)
Celkové náklady – léčba kanabidolem [Kč/rok] (podíl nákladů systému sociálního zabezpečení)	704 559 (6,5 %)	910 378 (9,8 %)	1 277 274 (10,3 %)	1 934 332 (9,1 %)

DS – syndrom Dravetové, N – denominátor (100 %)

4.3 Výsledky Lennox-Gastautův syndrom

V rámci dotazníkového šetření byly ve spolupráci s lékaři ve specializovaných centrech získána data od tří pacientů. Ve všech případech byl dotazník vyplněn pečovatelem, i přestože pacientům bylo 16 nebo 18 let. Všichni pacienti byli muži. Rozdělení pacientů do kohort zobrazuje Tabulka 12.

Tabulka 12 Rozložení respondentů mezi kohorty (LGS)

Kohorta (počet záchvatů / 4 týdny)	Počet respondentů
Žádný záchvat	1
1 až 45 záchvatů	0
46 až 110 záchvatů	2
Více než 110 záchvatů	0

4.3.1 Celospolečenská perspektiva

Jelikož jsou všichni pacienti starší 16 let, hodnotí se ztráta produktivity i u nich. Tabulka 13 zobrazuje výstupy z dotazníku týkající se kohorty pečovatelů a ztráty produktivity jejich i pacienta vzhledem k onemocnění. Pacienti s LGS mají jednoho až dva neformální pečovatele. Pečovatelé jsou vždy rodiče a všichni pacienti studenti. V tabulkách je uveden výpočet presenteismu, absenteismu a podíl narušení zaměstnání tedy data, která jsou spolu s údajem o ztrátě volného času v analýze relevantní dále.

Tabulka 13 Data z dotazníkového šetření pro výpočet ztráty produktivity u pacientů s LGS

Data z dotazníkového šetření pro výpočet ztráty produktivity u pacientů s LGS		Q1 Vztah k pacientovi	Q2 Zaměstnání (ANO; OSVČ; NE; mateřská dovolená)	Q3 Změna zaměstnání (změna; zanechání; ztráta; NE)	Q4a Pracovní úvazek před péčí o pacienta [h/týden]	Q4b Pracovní úvazek při péči o pacienta [h/týden]	Q5 Měsíční hrubá mzda před péčí o pacienta [Kč]	Q6 Měsíční hrubá mzda nyní [Kč]	Q7 Zameškané hodiny v zaměstnání [h/týden]	Q8 Podíl snížení produktivity [%]	Q9 Ztráta volného času [h/týden]	Q10 Rozdíl v úvazku Q4b-Q4a [h/týden]	Podíl narušení zaměstnání z důvodu onemocnění $((Q7+Q10)/Q4a+(1-(Q7+Q10)/Q4a)*Q8)$	Presenteismus (Q4b-Q7)*Q8 [h/týden]	Absenteismus (Q4a-Q4b)+Q7 [h/týden]
žádný záchvat															
pacient 1	pečovatel 1	matka	ANO	NE	40	40	40 001	40 001	1	0	0	0	0,025	0	1
	pečovatel 2	otec	ANO	NE	40	40	40 001	40 001	5	0	0	0	0,125	0	5
	pacient	-	student	NE	25	25	-	-	5	0	-	0	0,200	0	5
46 až 110 záchvatů															
pacient 1	pečovatel 1	matka	NE	zanechání	40	0	40 001	-	0	0	168	40	1	0	40
	pečovatel 2	otec	OSVČ	NE	40	40	45 001	45 001	7	20	42	0	0,340	7	7
	pacient	-	student	změna	40	0	-	-	0	100	-	40	1	0	40
pacient 2	pečovatel 1	matka	NE	zanechání	42,5	0	36 001	-	0	0	168	42,5	1	0	42,5
	pacient	-	ANO	změna	30	0	-	-	0	100	-	30	1	0	30

LGS – Lennox-Gastautův syndrom, OSVČ – osoba samostatně výdělečně činná

Pro výpočet nákladů na ztrátu produktivity je třeba stanovit hodinovou mzdu pro konkrétní kohortu pacientů a kohortu pečovatелů, kterou popisuje Tabulka 14. Průměrný věk pacientů, pro které byl dotazník vyplněn, je 17 let. Z toho vyplývá, že se narodili v roce 2005, kdy průměrný věk rodiček dle dat ČSÚ byl 28,2 let a otců 31,7 let. [119, 120] V době vyplňování dotazníku, v roce 2022, je jim tedy 44,9 (matka) respektive 48,4 let (otec). Průměrná hodinová mzda pečovatелů je stanovena na základě pracovní produktivity běžné populace ve věkové skupině 45 až 49 let a HDD v roce 2019 na 332,00 Kč na placenou hodinu, jak je naznačeno v Tabulka 15. Výpočet hodinové mzdy pro populaci pacientů zobrazuje Tabulka 16.

Tabulka 14 Charakteristika kohorty pečovatелů u pacientů s LGS

Charakteristika kohorty pečovatелů u pacientů s LGS	Hodnota	
	ženy	muži
Podíl pečovatелů dle pohlaví	60 %	40 %
Průměrný věk pacientů [rok]	17	
Průměrný věk pečovatелů v době narození pacientů [rok] [119, 120]	28,2	31,7
Průměrný věk pečovatелů 2022 [rok]	44,9	48,4

LGS – Lennox-Gastautův syndrom

Tabulka 15 Výpočet hodinové mzdy běžné populace ve věkové skupině 45 - 49 let 2019

Výpočet hodinové mzdy běžné populace ve věkové skupině 45 – 49 let 2019	Hodnota
Podíl zaměstnanců ve věku 45 – 49 let ze všech zaměstnanců v ČR [112]	15,03 %
Počet zaměstnaných (celá populace ČR) [113, 114]	5 303 100
Počet zaměstnaných (populace 45 – 49 let) (podíl zaměstnanců ve věku 45 - 49 let × počet zaměstnaných (celá populace ČR))	797 055,93
Průměrný placený čas (45 - 49 let) [h/osoba/rok] [112]	2 080,8
Počet placených hodin (celá populace 45 - 49 let) [mil. h/rok] (počet zaměstnaných × průměrný placený čas)	1 658,51
Podíl práce na HDD [mld. Kč/rok] [115] (HDD 2019 × 0,6796)	3 663,55
Hodinová mzda (populace 45 - 49 let) [Kč/placená hodina] ((podíl práce na HDD × podíl zaměstnanců ve věku 45 – 49 let)/počet placených hodin)	332,00

ČR – Česká republika, HDD – hrubý disponibilní důchod

Tabulka 16 Výpočet hodinové mzdy běžné populace ve věkové skupině 15 - 19 let 2019

Výpočet hodinové mzdy běžné populace ve věkové skupině 15 – 19 let 2019	Hodnota
Podíl zaměstnanců ve věku 15 – 19 let ze všech zaměstnanců v ČR [112]	0,29 %
Počet zaměstnaných (celá populace ČR) [113, 114]	5 303 100
Počet zaměstnaných (populace 15 – 19 let) (podíl zaměstnanců ve věku 15 - 19 let × počet zaměstnaných (celá populace ČR))	15 378,99
Průměrný placený čas (15 - 19 let) [h/osoba/rok] [112]	2 073,60
Počet placených hodin (celá populace 15 - 19 let) [mil. h/rok] (počet zaměstnaných × průměrný placený čas)	31,89
Podíl práce na HDD [mld. Kč/rok] [115] (HDD 2019 × 0,6796)	3 663,55
Hodinová mzda (populace 15 - 19 let) [Kč/placená hodina] ((podíl práce na HDD × podíl zaměstnanců ve věku 15 – 19 let)/počet placených hodin)	333,16

ČR – Česká republika, HDD – hrubý disponibilní důchod

Náklady na ztrátu produktivity pacientů s LGS a jejich pečovateli s využitím hodinové mzdy běžné populace shrnuje Tabulka 17. Do výpočtu je zahrnut průměrný počet pečovateli na daný stav onemocnění pacienta. Pokles pracovní produktivity se pohybuje od 11 do 83 hodin týdně, tedy snížení o 35 až 217 % na pacienta, což odpovídá ztrátě plné pracovní produktivity u 0,35 až 2,17 osob na jednoho pacienta. Pokles celkové produktivity i se zahrnutím volného času je stanoven na 11 až 272 h týdně. Jelikož nebylo možné zjistit údaje o poklesu produktivity práce u pacientů s 1 až 45 záchvaty s pádem a s více než 110 těmito záchvaty za dobu čtyř týdnů, byla výsledná hodnota lineárně aproximována na základě hodnot u dalších dvou skupin. Náklady na ztrátu produktivity se pro jednotlivé stavy onemocnění pohybují od 190 206 Kč/rok až po 3 235 140 Kč/rok.

Tabulka 17 Náklady na ztrátu produktivity u pacientů s LGS

Náklady na ztrátu produktivity u pacientů s LGS	žádný záchvat (N=1)	1 až 45 záchvatů (N=0)	46 až 110 záchvatů (N=2)	více než 110 záchvatů (N=0)
Průměrný počet pečovatelů	2		1,5	
Absenteismus				
průměr pečovatele [h/týden]	3		29,8	
průměr pacienta [h/týden]	5		35	
na pacienta [h/týden]	11		79,8	
Presenteismus				
průměr pečovatele [h/týden]	0		2,2	
průměr pacienta [h/týden]	0		0	
na pacienta [h/týden]	0		3,3	
Ztráta volného času [h/týden]				
průměr pečovatele [h/týden]	0		126	
na pacienta [h/týden]	0		189	
Shrnutí				
Pokles pracovní produktivity (absenteismus + presenteismus)				
- pečovatelé [h/týden]	6		48,1	
- pacient [h/týden]	5		35	
- pečovatelé [Kč/týden]	1 992		15 953	
- pacient [Kč/týden]	1 666		11 660	
- na pacienta [%]	35		217	
- na pacienta [Kč/měsíc]	15 850		119 657	
- na pacienta [Kč/rok]	190 206		1 435 888	
Ztráta volného času [Kč/týden]	0		15 082	
Pokles celkové produktivity na pacienta (pracovní produktivita a ztráta volného času) *				
[Kč/měsíc]	15 850	100 432	185 013	269 595
[Kč/rok]	190 206	1 205 184	2 220 162	3 235 140

LGS – Lennox-Gastautův syndrom, N – denominátor (100 %),

* pro kohorty s 0 respondenty provedena lineární aproximace z ostatních kohort

Onemocnění LGS s sebou přináší kromě ovlivnění produktivity pečovatele také zvýšení přímých nákladů rodiny. Zahrnují náklady na lázně, speciální pomůcky jako invalidní vozík, inhalátor, odsávačku a s tím související zvýšené náklady za

elektřinu, doplatky na léky, náklady na dopravu k lékaři a další. Výstupy z dotazníkového šetření související se zvýšením nákladů rodiny jsou zobrazeny v Tabulka 18. Tyto náklady jsou uvedeny pro informaci, ale do nákladů z celospolečenské perspektivy nebyly využity. Důvodem pro tento postup byla velmi malá velikost vzorku, která v případě přímých nákladů domácnosti, které jsou vysoce individuální, do analýzy vnáší značnou nejistotu.

Tabulka 18 Zvýšení přímých nákladů domácností u pacientů s LGS

Zvýšení přímých nákladů domácností u pacientů s LGS	žádný záchvat (N=1)	1 až 45 záchvatů (N=0)	46 až 110 záchvatů (N=2)	více než 110 záchvatů (N=0)
Pacientů	0 (0 %)		2 (100 %)	
Průměrná výše nákladů [Kč/měsíc]			2000	
Průměrná výše nákladů [Kč/rok]			24 000	

LGS – Lennox-Gastautův syndrom, N – denominátor (100 %)

Celkové náklady z celospolečenské perspektivy jsou tedy tvořeny přímými medicínskými náklady, které byly převzaty, a náklady na ztrátu celkové produktivity stanovenými v rámci této práce, jak ukazuje Tabulka 19. Tyto náklady se v závislosti na závažnosti onemocnění při standardní léčbě pohybují od 1 598 274 do 4 227 046 Kč za období jednoho roku, z čehož podíl nákladů na ztrátu produktivity je průměrně 76,0 %. V případě alternativní léčby kanabidiolem jsou náklady vyšší.

Tabulka 19 Náklady z celospolečenské perspektivy u pacientů s LGS

Náklady z celospolečenské perspektivy - LGS	žádný záchvat (N=1)	1 až 45 záchvatů (N=0)	45 až 110 záchvatů (N=2)	více než 110 záchvatů (N=0)
Přímé medicínské náklady – standardní léčba [Kč/rok] [109]	-	393 090	701 530	991 906
Přímé medicínské náklady – léčba kanabidiolem [Kč/rok] [109]	644 026	928 050	1 235 738	1 527 791
Náklady na ztrátu produktivity [Kč/rok]	190 206	1 205 184	2 220 162	3 235 140
Celkové náklady – standardní léčba [Kč/rok] (podíl ztráta produktivity)	-	1 598 274 (75,4 %)	2 921 692 (76,0 %)	4 227 046 (76,5 %)
Celkové náklady – léčba kanabidiolem [Kč/rok] (podíl ztráta produktivity)	834 232 (22,8 %)	2 133 234 (56,5 %)	3 455 900 (64,2 %)	4 762 931 (67,9 %)

LGS – Lennox-Gastautův syndrom, N – denominátor (100 %)

4.3.2 Státní perspektiva

Souhrn výsledků dotazníkového šetření týkající se čerpání dávek prezentuje Tabulka 20. Invalidní důchod, nemocenské ani ošetřovné / dlouhodobé ošetřovné nebyly vypláceny v žádném stádiu onemocnění. Příspěvek na péči byl čerpán u všech pacientů. Náklady na průměrného pacienta se pohybují v rozmezí 4 400 až 19 200 Kč/měsíc a tvoří tak největší náklad systému sociálního zabezpečení. Příspěvek na zvláštní pomůcku je čerpán u obou pacientů ve skupině s 46 až 110 záchvaty.

Náklady systému sociálního zabezpečení jsou dány součtem průměrných nákladů na jednotlivé dávky. Pro stavy „1 až 45 záchvatů“ a „více než 110 záchvatů“ byla provedena lineární aproximace z dat ostatních stavů. Celkové náklady systému sociálního zabezpečení se tak pohybují od 52 800 do 342 237 Kč za rok v závislosti na závažnosti onemocnění.

Tabulka 20 Náklady systému sociálního zabezpečení u pacientů s LGS

Náklady systému sociálního zabezpečení u pacientů s LGS	žádný záchvat (N=1)	1 až 45 záchvatů (N=0)	46 až 110 záchvatů (N=2)	více než 110 záchvatů (N=0)
Invalidní důchod				
Pacientů	0 (0 %)		0 (0 %)	
Vážené náklady na invalidní důchod dle stupně [Kč/rok]				
Průměrné náklady [Kč/rok]	0		0	
Nemocenské				
Pacientů	0 (0 %)		0 (0 %)	
Průměrná výše vyplacené dávky [Kč/rok]				
Průměrné náklady na pacienta [Kč/rok]	0		0	
Dlouhodobé ošetřovné, ošetřovné				
Pacientů	0 (0 %)		0 (0 %)	
Průměrná výše vyplacené dávky [Kč/rok]				
Průměrné náklady na pacienta [Kč/rok]	0		0	
Příspěvek na péči				
Pacientů	1 (100 %)		2 (100 %)	
Zastoupení dospělých pacientů s příspěvkem na péči	100 %		0 %	
Zastoupení pacientů dle stupně závislosti				
I – lehká	0 %		0 %	
II – středně těžká	100 %		0 %	
III – těžká	0 %		0 %	
IV – úplná	0 %		100 %	
Průměrné náklady na pacienta [Kč/měsíc]	4 400		19 200	
Průměrné náklady na pacienta [Kč/rok]	52 800		230 400	
Příspěvek na zvláštní pomůcku				
Pacientů	0 (0 %)		2 (100 %)	
Průměrná výše příspěvku [Kč/ 7 let]			107 500	
Průměrné náklady na pacienta [Kč/rok]	0		15 357	
Celkové náklady systému sociálního zabezpečení na pacienta [Kč/rok] *	52 800	149 279	245 757	342 237

LGS – Lennox-Gastautův syndrom, N – denominátor (100 %)

* pro kohorty s 0 respondenty provedena lineární aproximace z ostatních kohort

Celkové náklady na onemocnění ze státní perspektivy jsou tvořeny přímými medicínskými náklady a náklady systému sociálního zabezpečení a pohybují se při standardní léčbě mezi 542 369 a 1 334 143 Kč/rok, z čehož průměrně 26 % tvoří náklady systému sociálního zabezpečení, jak zobrazuje Tabulka 21. V případě léčby kanabidolem jsou náklady vyšší.

Tabulka 21 Náklady ze státní perspektivy u pacientů s LGS

Náklady ze státní perspektivy - LGS	žádný záchvat (N=1)	1 až 45 záchvatů (N=0)	45 až 110 záchvatů (N=2)	více než 110 záchvatů (N=0)
Přímé medicínské náklady – standardní léčba [Kč/rok] [109]	-	393 090	701 530	991 906
Přímé medicínské náklady – léčba kanabidolem [Kč/rok] [109]	644 026	928 050	1 235 738	1 527 791
Náklady systému sociálního zabezpečení na pacienta [Kč/rok]	52 800	149 270	245 757	342 237
Celkové náklady – standardní léčba [Kč/rok] (podíl nákladů systému sociálního zabezpečení)	-	542 369 (27,5 %)	947 287 (25,9 %)	1 334 143 (25,7 %)
Celkové náklady – léčba kanabidolem [Kč/rok] (podíl nákladů systému sociálního zabezpečení)	696 826 (7,6 %)	1 077 329 (13,9 %)	1 481 495 (16,6 %)	1 870 028 (18,3 %)

LGS – Lennox-Gastautův syndrom, N – denominátor (100 %)

5 Diskuze

Vzácná onemocnění postihují méně než 5 pacientů na 10 000 osob. V Evropě je evidováno více než 20 000 různých variant vzácných onemocnění, a proto není celkový počet pacientů zanedbatelný. V rámci této problematiky byly přijaty Národní strategie pro vzácná onemocnění pro léta 2010 – 2020, národní akční plány a zřízeno Národní koordinační centrum pro vzácná onemocnění, které mají společné cíle a to mimo jiné zvýšit povědomí o vzácných onemocněních ať už mezi odborníky nebo laickou veřejností, zlepšit diagnostiku, zvýšit dostupnost a kvalitu péče a posílit roli patientských organizací. [9, 121, 122]

Finanční náklady na léčbu a péči o pacienty jsou jedním z problémů vzácných onemocnění. Často jde o vysoce nákladné terapie, ale sledování celkové výše vykazovaných nákladů u zdravotních pojišťoven je komplikováno nedostatečnou klasifikací vzácných onemocnění v systému MKN-10. [122] LPVO, které neprošly / by neprošly standardním úhradovým systémem, nemají stanovené VaPÚ, a k pacientům se dostávají skrze § 16 zákona č. 48/1997 Sb., kdy je terapie hrazena, pokud jde o jedinou možnost pacienta. Proces je administrativně náročný a vnáší do života pacienta nejistotu, zda bude terapie schválena i na další období, což potvrdily i rozhovory s pečovateli pacientů v rámci této práce.

Od roku 2022 byl zaveden nový proces popsáný v kapitole 3.2.2, který umožňuje pacientům dosáhnout hrazené terapie, aniž by došlo k prodloužení v terapii v porovnání se žádostí dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb. O VaPÚ v tomto případě žádá držitel rozhodnutí o registraci nebo zdravotní pojišťovna a předkládá mimo obvyklé náležitosti i analýzu nákladů na onemocnění z pohledu státu a celé společnosti. SÚKL vydá hodnotící zprávu, kterou podstoupí poradnímu orgánu MZ ČR, jehož stanovisko je pro SÚKL závazné. Otázkou je, jak moc se v porovnání s jednáním dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb. zlepšila transparentnost rozhodnutí, když je jednání poradního orgánu tajné, nelze ani zpětně dohledat, kdo byl součástí poradního orgánu v daném řízení, co byly hlavní rozhodovací faktory a co obsahuje jednací řád poradního orgánu.

Za první rok účinnosti nového procesu hodnocení tedy za rok 2022 byl poradním orgánem MZ ČR hodnocen pouze jeden LPVO. Do konce února 2023 rozhodoval poradní orgán MZ ČR o úhradě celkem pěti LPVO (Spinraza, Onivyde pegylated

liposomal, Trepulmix, Aspaveli a Vyndaqel). Úhrada všech zmíněných LPVO kromě LPVO Aspaveli byla schválena ve výši navržené SÚKL. Podmínky úhrady byly poradním orgánem MZ ČR pozměněny pouze u LPVO Vyndaqel. U LPVO Aspaveli poradní orgán projevil pochybnosti ohledně správnosti předložené analýzy dopadu do rozpočtu. Negativní stanovisko poradního orgánu tak nebylo podmíněno zhodnocením celospolečenské a státní perspektivy onemocnění. [123] Jak by tedy musela vypadat analýza z celospolečenské a státní perspektivy, aby žádost nebyla poradním orgánem schválena, nelze v tuto chvíli určit.

Přístup k pohledu na onemocnění z dalších perspektiv se u žádostí zmíněných LPVO výrazně liší. V pořadí první LPVO, pro který byla podána žádost o úhradu na základě postupu dle novely zákona č. 48/1997 Sb., Spinraza s obsahem léčivé látky nusinersen je indikován k léčbě spinální svalové atrofie, která postihuje osoby v různých věkových kategoriích a i spektrum postižení je široké. V rámci přípravy žádosti bylo provedeno dotazníkové šetření s 74 respondenty a předložena analýza z celospolečenské i státní perspektivy. [105]

LPVO Onivyde pegylated liposomal obsahuje léčivou látku pegylovaný lipozomální irinotekan a je určen k léčbě části pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu. Medián věku pacientů je 63 let. Potenciální celospolečenský význam terapie onemocnění je velký, jelikož umožňuje návrat pacienta k plnohodnotnému životu. Dopad onemocnění na náklady státu se nepředpokládá vzhledem k rychlé progresi onemocnění a vyššímu věku pacientů. V rámci žádosti byl celospolečenský dopad popsán slovně a pohled státu na náklady odhadnut na 0 Kč. SÚKL v hodnotící zprávě uvedl, že je nezohlednění celospolečenského pohledu při hodnocení nákladové efektivity v souladu s metodickými doporučeními ČFES, které říkají, že zohlednění celospolečenského pohledu je vhodné zejména u chronických onemocnění. [28, 124]

LPVO Trepulmix obsahuje léčivou látku treprostinil a je indikován k léčbě dospělých pacientů s funkční třídou NYHA III nebo IV a současně s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí. Dopad na systém sociálního zabezpečení se odhaduje jako minimální, jelikož jsou pacienti ve studiích obvykle důchodového věku. Při úvaze mladší populace se předpokládá vyplácení

invalidního důchodu. V rámci žádosti byl předložen scénář ze státní perspektivy až na výzvu SÚKL k součinnosti žadatele, kdy bylo provedeno dotazníkové šetření mezi čtyřmi vysoce heterogenními pacienty. SÚKL zhodnotil, že se nejednalo o klasickou analýzu státní nebo celospolečenské perspektivy a odhad nákladů a daňových ztrát považoval za velice limitovaný. Dále dle dostupných podkladů neočekává významný vliv na nepřímé náklady a množství dostupných informací o nepřímých přínosech, jako je kvalita života pečovatele, je limitované. Nepředložení klasické analýzy ze státní a celospolečenské perspektivy nebylo ve správním řízení překážkou pro stanovení úhrady. [125]

LPVO Vyndaqel obsahuje léčivou látku tafamidis a je indikován k léčbě dědičné transthyretinové amyloidózy nebo transthyretinové amyloidózy divokého typu u dospělých pacientů s kardiomyopatií. Onemocnění se projevuje nejčastěji u mužů ve věku 60 let a více. Pacienti jsou většinou v důchodovém věku, a proto se nepředpokládají náklady spojené se ztrátou produktivity a dopad na systém sociálního zabezpečení lze odhadovat jako minimální. V rámci žádosti byly náklady z dalších perspektiv předloženy až na výzvu SÚKL k součinnosti žadatele. Byly předloženy tři alternativní scénáře – z perspektivy pacienta, perspektivy státu a celospolečenské perspektivy. Data vycházela z dotazníkového šetření u sedmi pacientů. U celospolečenského pohledu nebyly zahrnuty náklady na ztrátu produktivity, jelikož šlo o pacienty ve věku, kdy už nepřinášejí společnosti další produktivitu, ale i v této analýze byly zohledněny náklady státu, což není běžné a SÚKL to zmiňuje v hodnotící zprávě. Dále SÚKL uvádí, že vzhledem k nedostatku dat je vliv na úspory nejistý. [126]

LPVO Aspaveli obsahuje léčivou látku pegcetakoplan a je indikován k léčbě paroxysmální noční hemoglobinurie u části dospělých pacientů. Onemocnění má významný vliv nejen na pacienty, ale také na jejich pečovatele. Pacienti trpí mimo jiné invalidizující únavou, vyčerpáním a omezením funkčnosti a jsou limitováni na trhu práce. V rámci přípravy žádosti bylo provedeno dotazníkové šetření u 18 pacientů a stanoveny tak náklady z celospolečenské perspektivy, které zahrnovaly náklady na absenteismus, ale nezohledňovaly náklady na presenteismus. Analýza ze státní perspektivy předložena nebyla, jelikož není dostatek důkazů pro určení rozdílu čerpaných nákladů na invaliditu mezi hodnocenou intervencí a komparátorem. Byly pouze v režimu obchodního

tajemství předloženy náklady na vyplácení invalidních důchodů. SÚKL dle hodnotící zprávy nepovažuje nepředložení analýzy ze státní perspektivy za významnou vadu. [127]

Postup tvorby analýzy z alternativních perspektiv pro různá LPVO nebyl jednotný a odvíjel se nejen od odlišné charakteristiky onemocnění, ale také od přístupu autora. SÚKL se výzvou k součinnosti žadatele u dosavadních řízení snažil o doplnění analýz z celospolečenské a státní perspektivy, nicméně závěrečné zhodnocení dopadu nechal na poradním orgánu MZ ČR.

Do rozhodovacího procesu je zahrnut i pohled pacientů, ať už jako vyjádření příslušné patientské organizace v rámci řízení na SÚKL nebo jako účast pacientů na jednání poradního orgánu MZ ČR. U zmíněných LPVO, kterým již byla úhrada stanovena, byla patientskou organizací v rámci řízení ve dvou případech ČAVO a ve dvou případech organizace, která je členem této asociace. Otázkou je, jak moc je vyřešen střet zájmu, pokud je členem poradního orgánu MZ ČR člen ČAVO nebo člen některé z organizací, které jsou součástí této asociace. [105, 124–127]

Limitace práce

Dotazníkovým šetřením bylo dosaženo 11 odpovědí u onemocnění DS a 3 odpovědi u onemocnění LGS. Vzhledem k různým prevalencím vzácných onemocnění nelze u všech očekávat stejný počet oslovených a dosažených pacientů jako třeba u LPVO Spinraza (74 respondentů) a LPVO Aspaveli (24 respondentů). Zda je počet pacientů dostatečný pro analýzu, lze částečně porovnat s řízením o LPVO Fintepla s obsahem léčivé látky fenfluramin, který je indikován u pacientů s DS a kde v rámci dotazníkového šetření bylo dosaženo 20 odpovědí. Probíhalo v říjnu 2022, tedy až po šetření pro část DS v rámci této práce, takže pro některé respondenty nemusela být podobná spolupráce novou zkušeností a mohli být ke spolupráci otevřenější. Pacienti byli kontaktováni skrze Českou asociaci pro vzácná onemocnění, kterou tato práce vyřadila z kontaktování z důvodů uvedených v části 4.1 Metodika. [128]

Zvýšení počtu respondentů pro onemocnění DS mohlo být v této práci dosaženo oslovením nejen patientské organizace Společnost E, ale i ČAVO nebo

prodloužením období sběru dat i po dobu šetření pro LGS. Nebyl nalezen další způsob, jak zvýšit počet respondentů u LGS.

Každému respondentovi byl dotazník před vyplněním představen a byly zodpovězeny dotazy, aby se předešlo špatnému pochopení otázek. Dotazník byl představován jednou osobou, ale i přesto mohlo dojít ke zkreslení odpovědí lidským faktorem. Za kritické otázky pro vyhodnocení jsou v dotazníku považovány:

- otázka na zvýšení nákladů domácností, kdy respondenti často popsali důvod zvýšení nákladů, ale nenapsali částku, nebo naopak napsali částku, ale ne za jaké období, zároveň je výše této částky vysoce subjektivním parametrem;
- otázka na procento ovlivnění pracovní produktivity onemocněním, kdy se odpovědi liší od 0 % po 80 % a tato hodnota má při vyhodnocení velký vliv na celkové snížení produktivity.

Při výpočtu nákladů z celospolečenské perspektivy je ztráta pracovní produktivity ohodnocena přínosem běžné populace v dané kohortě pečovatelů dle HDD. Referenčním rokem je rok 2019, ale aktuální stav k roku 2022, kdy šetření probíhalo, se může lišit. K hodnocení dle produktivity běžné populace bylo přistoupeno na základě zdrojových dat a referencí metodiky ČFES. [28] V případě vyhodnocení dle odpovědí z dotazníku je průměrná měsíční mzda pečovatelů o pacienty s DS 25 700 Kč a u LGS 25 000 Kč v porovnání s přínosem běžné populace na podíl práce z HDD 57 576 Kč za měsíc. Náklady na ztrátu produktivity by tak při výpočtu podle dat o průměrné mzdě z dotazníku byly nižší.

Hodinová mzda běžné populace byla za účelem ohodnocení ztráty pracovní produktivity finanční jednotkou vypočtena zvlášť pro různé věkové kategorie, tedy kategorie 35 – 39 let (DS), 45 – 49 let (LGS), 15 – 19 let (LGS). Výše hodinové mzdy se liší mezi kategoriemi o 1,16 Kč, a proto byl dále zkoumán údaj u dalších věkových kategorií. Hodinová mzda se u různých věkových kategorií pohybuje mezi 331,24 a 333,16 Kč. [112–115] Rozdíl je způsoben odlišnou hodnotou placeného času; podíl zaměstnaných dané věkové kategorie ve výpočtu nehraje roli, jelikož se vykrátí. Rozdíl lze vzhledem k dalším aspektům považovat za

zanedbatelný a počítat pouze s jednou částkou. Metodika ČFES udává hodnotu hodinové mzdy ve výši 331,84 Kč/h pro rok 2019. [28] Zjednodušil by se tak výpočet nejen u pečovatelů pro DS, ale hlavně u LGS a dalších onemocnění, kde se počítá ztráta produktivity jak pro pečovatele, tak pro pacienty.

Ztráta celkové produktivity zahrnuje v této práci i ztrátu volného času pečovatele. ČFES na základě doporučených postupů k hodnocení z dalších perspektiv udává, že volnočasovou aktivitu nelze finančně ohodnotit a do celospolečenského hodnocení ji nezahrnuje. [28] Metodiky ocenění volného času v další literatuře nejsou jednotné a umožňují monetizaci volného času na základě minimální mzdy, průměrné mzdy nebo mzdy obvyklé pro dané činnosti. Jelikož metodika této práce byla vytvářena před vydáním doporučených postupů ČFES, vychází zahrnutí ztráty volného času do ztráty celkové produktivity ze studie Whittington et al. a je oceněna minimální hodinovou mzdou. [30, 87] Náklady na ztrátu celkové produktivity stanovené v této práci, které následně vstupují do dalších farmakoekonomických analýz, jsou tak nadhodnoceny v porovnání s potenciálním výpočtem dle ČFES.

Náklady na onemocnění ze státní perspektivy byly vyhodnoceny na základě odpovědí respondentů. Česká správa sociálního zabezpečení ani Úřad práce data týkající se čerpání dávek podle konkrétních diagnóz neevidují, a proto nebyla data z těchto institucí na žádost získána. Otázkou je, zda by při evidování dle diagnóz nebylo čerpání dávek pro společnost transparentnější. Může to souviset taky se špatnou nebo neúplnou klasifikací vzácných onemocnění v systému MKN-10, jak bylo diskutováno výše.

Diskuze výsledků

Náklady na ztrátu produktivity u DS nerostou lineárně v závislosti na zhoršujícím se onemocnění. Podíl nákladů na ztrátu produktivity (nepřímé náklady) tvoří průměrně 65 % z celospolečenských nákladů. Pro porovnání ve studii autora Whittington et al. (2018) tvoří tento podíl 75 %. [87] Náklady z celospolečenské perspektivy nelze s ostatními studiemi porovnávat, jelikož jsou závislé na průměrné mzdě odpovídající konkrétnímu státu, ve kterém výzkum probíhá. Porovnat lze částečně ztrátu produktivity v hodinách. Ve studii Whittington et al. (2018) byl absenteismus na pacienta 381 h/rok, v rámci této práce je absenteismus 2 075 h/rok. Presenteismus byl studií stanoven na 616 h/rok a

v rámci této práce 236 h/rok. Průměrná ztráta volného času ve studii byla 2 047 h/rok, v rámci této práce 3 900 h/rok. [87] Ve studii Strzelczyk et al. (2019) nejsou uvedeny hodnoty absenteismu a presenteismu, ale celkové náklady, a ty nelze relevantně porovnat bez zohlednění socioekonomické situace v různých státech. [89]

Náklady na ztrátu produktivity u LGS rostou lineárně v závislosti na závažnosti onemocnění a jejich průměrná hodnota je vyšší než u DS, což odpovídá faktu, že je zahrnuta i ztráta produktivity pacienta vzhledem k jejich věku. Podíl nákladů na ztrátu produktivity z celkových celospolečenských nákladů tvoří 87 % (data pouze pro 3 ze 4 kohort pacientů). Data pro ztrátu produktivity u LGS nelze porovnat s jinou studií, jelikož žádná nebyla doposud provedena.

Náklady systému sociálního zabezpečení tvoří z celkových nákladů ze státní perspektivy průměrně 16 % u DS a 26 % u LGS. I v případě, že by byla provedena zahraniční studie stanovující náklady ze státní perspektivy pro tato onemocnění, nelze ji využít pro porovnání s výsledky této práce vzhledem ke specifitě systémů sociálního zabezpečení v každém státě.

Vzhledem k nízkému počtu respondentů mají odpovědi každého z nich vysokou váhu a mohly pozitivně i negativně ovlivnit konečnou hodnotu výpočtů. Odpovědi na některé z otázek dotazníkového šetření mohou být vysoce subjektivní a závislé na citlivosti respondenta na určitá specifika, jako je ztráta volného času nebo zvýšení přímých nákladů domácností. K eliminaci těchto zkreslení by vedlo zvýšení počtu respondentů.

6 Závěr

V rámci diplomové práce byl předložen přehled legislativy týkající se vzácných onemocnění a LPVO včetně veškerých možností vstupu LPVO do systému úhrad v ČR. U dvou epileptických syndromů, DS a LGS, bylo provedeno dotazníkové šetření mezi pacienty a jejich pečovateli a byly stanoveny náklady z celospolečenské a státní perspektivy.

Jak vyplývá z podstaty vzácného onemocnění, pacientů je málo a odpovědi o každém z nich tak mají při vyhodnocování nákladů z celospolečenské a státní perspektivy velkou váhu a mohou významně subjektivně ovlivnit výsledek.

Hodnoty nákladů z celospolečenské a státní perspektivy nejsou přenositelné mezistátně vzhledem k odlišnostem socioekonomických aspektů v každém státě. Porovnávat lze tímto způsobem pouze ztrátu produktivity v časových jednotkách a podílu absenteismu, presenteismu na pracovní produktivitě.

Postup správního řízení dle § 39da zákona č. 48/1997 Sb. nelze zatím hodnotit, jelikož doposud nebylo hodnoceno dostatečné množství LPVO.

Náklady na ztrátu produktivity i náklady systému sociálního zabezpečení jsou nezanedbatelnou položkou nákladnosti obzvláště vzácného onemocnění a jejich hodnota a stanovení by měly být plnohodnotným informačním zdrojem při rozhodování o VaPÚ LPVO ze zdravotního pojištění.

7 Reference

- [1] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Epidyolex epar product information cs* [online]. B.m.: European Medicines Agency. 30. červenec 2021 [vid. 2022-01-26]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_cs.pdf
- [2] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *SP-CAU-028-Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity* [online]. B.m.: Státní ústav pro kontrolu léčiv. 17. leden 2022 [vid. 2022-02-04]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/file/97943_1_1
- [3] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *SP-CAU-027-Postup pro posuzování analýzy dopadu na rozpočet* [online]. B.m.: Státní ústav pro kontrolu léčiv. 17. leden 2022 [vid. 2022-02-04]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/file/97954_1_1
- [4] *Nařízení Evropského parlamentu a Rady č. 141/2000 ze dne 16. 12. 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění* [online]. L18/ 22.1 2000 [vid. 2022-01-13]. Dostupné z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>
- [5] MOLINER, Antoni Montserrat a Jaroslav WALIGORA. The European Union Policy in the Field of Rare Diseases. In: Manuel POSADA DE LA PAZ, Domenica TARUSCIO a Stephen C. GROFT, ed. *Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2017 [vid. 2022-01-13], *Advances in Experimental Medicine and Biology*, s. 561–587. ISBN 978-3-319-67144-4. Dostupné z: [doi:10.1007/978-3-319-67144-4_30](https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4_30)
- [6] EVROPSKÁ KOMISE. *Vzácná onemocnění: výzva pro Evropu* [online]. B.m.: Evropská komise. 2007 [vid. 2022-02-03]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_cs.pdf
- [7] VLÁDA ČESKÉ REPULIKY. *Usnesení č. 466, o Národní strategii pro vzácná onemocnění na léta 2010-2020* [online]. 14. červen 2010 [vid. 2022-01-13]. Dostupné z: https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/16751/36406/N%C3%A1rodn%C3%AD_strategie_pro_vzacn%C3%A1_onemocn%C4%9Bn%C3%AD.pdf
- [8] INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON ACCELERATING RARE DISEASES RESEARCH AND ORPHAN PRODUCT DEVELOPMENT. *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development* [online]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2010 [vid. 2022-01-21]. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. ISBN 978-0-309-15806-0. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56189/>
- [9] ORPHANET. Seznam onemocnění. *Orphanet* [online]. 2022 [vid. 2022-01-13]. Dostupné z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_List.php?lng=CS&TAG=ZCS1

- [10] VZÁCNÍ. Novorozenecký screening se od nového roku rozšiřuje o SMA a SCID. *Vzácní* [online]. 5. leden 2022 [vid. 2022-01-13]. Dostupné z: <https://vzacni.cz/novorozenecky-screening-se-od-noveho-roku-rozsiruje-o-sma-a-scid/>
- [11] ČESKÁ ASOCIACE PRO VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ. Specializovaná centra pro vzácná onemocnění a Evropské referenční síť (ERN). *Česká asociace pro vzácná onemocnění* [online]. [vid. 2022-01-13]. Dostupné z: <https://vzacna-onemocneni.cz/vzacna-onemocneni/evropske-referencni-site-ern.html>
- [12] ČESKO. *Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech* [online]. 6. prosinec 2007 [vid. 2022-01-13]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378>
- [13] EUROPEAN COMMISSION. *Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products* [online]. B.m.: European Commission. 26. leden 2016 [vid. 2022-03-08]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/orphan_inv_cwd_20160126_0.pdf
- [14] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Medicines. *European Medicines Agency* [online]. 2022 [vid. 2022-01-13]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/search_api_aggregation_ema_medicine_types/ema_orphan_medicine
- [15] ČESKO. *Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění* [online]. 7. březen 1997 [vid. 2022-02-03]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-48>
- [16] ORPHANET. O Orphanetu. *Orphanet* [online]. 2022 [vid. 2022-01-13]. Dostupné z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?lng=CS
- [17] KLIMEŠ, Jiří, Tomáš MLČOCH, Bálint PÁSZTOR, Karolína BALOGHOVÁ, Šárka VESELÁ, Lenka BULEJOVÁ, Jan TUŽIL, Eva ORNSTOVÁ, Barbora DECKER, Jana BARTÁKOVÁ a Tomáš DOLEŽAL. *Doporučené postupy pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR* [online]. B.m.: Česká farmakoeconomická společnost. květen 2020 [vid. 2022-01-22]. Dostupné z: https://farmakoeconomika.cz/wp-content/uploads/2020/06/GUIDELINES_CFES_kv%C4%9Bten-2020.pdf
- [18] ČESKO. *Vyhláška č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění* [online]. 1. prosinec 2011 [vid. 2022-02-04]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-376>
- [19] ZÁKONY PRO LIDI. Monitor změn | Návrh zákona, kterým se mění zákon o pojistném na veřejné zdravotní pojištění, zákon o veřejném zdravotním pojištění, a zákon o správních poplatcích. *Zákony pro lidi* [online]. 2021 [vid. 2022-01-15]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/monitor/6681470.htm>

- [20] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. *Shrnutí závěrečné zprávy z hodnocení dopadů regulace | Návrh zákona, kterým se mění zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, a některé další zákony* [online]. B.m.: Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2020 [vid. 2022-02-04]. Dostupné z: <https://www.psp.cz/sqw/text/orig2.sqw?idd=180996>
- [21] VŠEOBECNÁ ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNA ČR. *Nehrazené léčivé přípravky. Všeobecná zdravotní pojišťovna* [online]. [vid. 2022-02-04]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/poskytovatele/informace-propraxi/nehrazene-lecive-pripravky>
- [22] FUKSA, Leoš a Ondřej NĚMEČEK. *Novela ZOVZP: § 39d – VILP § 39da – LP pro vzácná onemocnění. In: Novela zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění týkající se správních řízení vedené sekci CAU* [online]. online. 12 2021 [vid. 2022-01-15]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/file/97472_1_1
- [23] RRAHMANIOVÁ, Daniela. *Poradní orgán MZ ČR. In: Novela zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění týkající se správních řízení vedené sekci CAU* [online]. online. 12 2021 [vid. 2022-01-15]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/file/97531_1_1
- [24] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *CAU-08 Strukturované podání MAH* [online]. B.m.: Státní ústav pro kontrolu léčiv. 1. leden 2022 [vid. 2022-02-04]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/file/97635_1_1
- [25] ŘÍHOVÁ, Barbora, Jana KUČEROVÁ a Regina DEMLOVÁ. *Základy farmakoekonomiky pro studenty Lékařské fakulty* [online]. 2013 [vid. 2022-01-22]. Dostupné z: https://is.muni.cz/el/med/podzim2013/ZLFA0722p/um/44062063/Farmakoekonomika_do_ISu.pdf
- [26] ODERDA, Gary M. *The Importance of Perspective in Pharmacoeconomic Analyses. Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* [online]. 2002, **16**(4), 65–69 [vid. 2022-02-05]. ISSN 1536-0288, 1536-0539. Dostupné z: doi:10.1080/J354v16n04_07
- [27] INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. *General Methods - Version 6.0* [online]. B.m.: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 5. listopad 2020 [vid. 2022-01-22]. Dostupné z: https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-6-0.pdf
- [28] BALOGHOVÁ, Karolína, Bálint PÁSZTOR, Jiří KLIMEŠ, Barbora DECKER, Tomáš MLČOCH a Martin KOLEK. *Základní principy celospolečenského hodnocení zdravotnických technologií v podmínkách ČR* [online]. B.m.: Česká farmakoekonomická společnost. říjen 2022 [vid. 2023-01-28]. Dostupné z: <https://farmakoekonomika.cz/zakladni-principy-celospolecenskeho-hodnoceni-zdravotnickych-technologii-v-podminkach-cr/>

- [29] ZORGINSTITUUT NEDERLAND. *Netherlands Guideline for economic evaluations in healthcare* [online]. B.m.: Zorginstituut Nederland. jaro 2016 [vid. 2022-01-22]. Dostupné z: https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/Netherlands_Guideline_for_economic_evaluations_in_healthcare.pdf
- [30] MLČOCH, Tomáš, Barbora DECKER, Lenka BULEJOVÁ a Tomáš DOLEŽAL. Vymezení pojmu Celospolečenská perspektiva. In: *Celospolečenská perspektiva, nepřímé náklady a náklady spojené se ztrátou produktivity* [online]. online. 10. listopad 2021 [vid. 2022-01-22]. Dostupné z: <https://farmakoekonomika.cz/wp-content/uploads/2021/11/Mlcoch-Decker-Vymezeni-pojmu-Celospolecenska-perspektiva-2021-11-10-final.pdf>
- [31] EUROPEAN NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. *Methods for health economic evaluations* [online]. B.m.: European network for health technology assessment. květen 2015 [vid. 2022-01-22]. Dostupné z: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf?x16454
- [32] ŠVECOVÁ, Karolína, Jiří KLIMEŠ a Bálint PÁSZTOR. Absentismus, presentismus, HCA, FCA. In: *Celospolečenská perspektiva, nepřímé náklady a náklady spojené se ztrátou produktivity* [online]. online. 10. listopad 2021 [vid. 2022-01-23]. Dostupné z: https://farmakoekonomika.cz/wp-content/uploads/2021/11/HCA_FCA_CFES-prez-2021-11-08.pdf
- [33] HANLY, Paul, Rebecca MAGUIRE, Frances DRUMMOND a Linda SHARP. Variation in the methodological approach to productivity cost valuation: the case of prostate cancer. *The European Journal of Health Economics* [online]. 2019, **20**(9), 1399–1408 [vid. 2022-01-23]. ISSN 1618-7601. Dostupné z: doi:10.1007/s10198-019-01098-3
- [34] KIRCH, Wilhelm, ed. Human Capital Approach. In: Wilhelm KIRCH, ed. *Encyclopedia of Public Health* [online]. Dordrecht: Springer Netherlands, 2008 [vid. 2022-01-23], s. 697–698. ISBN 978-1-4020-5614-7. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4020-5614-7_1583
- [35] KIRCH, Wilhelm, ed. Friction Cost Method. In: Wilhelm KIRCH, ed. *Encyclopedia of Public Health* [online]. Dordrecht: Springer Netherlands, 2008 [vid. 2022-01-23], s. 465–465. ISBN 978-1-4020-5614-7. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4020-5614-7_1205
- [36] GREGA, Dominik a Jozef KOLÁŘ. Friction cost approach methodology in pharmacoeconomic analyses. *Česká a slovenská farmacie* [online]. 2021, **70**(3), 107–111 [vid. 2022-01-23]. ISSN 18054439. Dostupné z: doi:10.5817/CSF2021-3-107
- [37] ČESKÁ SPRÁVA SOCIÁLNÍHO ZABEZPEČENÍ. Invalidní důchod. *Česká správa sociálního zabezpečení* [online]. 2023 [vid. 2023-01-29]. Dostupné z: <https://www.cssz.cz/web/cz/invalidni-duchod>

- [38] ČESKO. *Zákon č. 155/1995 Sb., o důchodovém pojištění* [online]. 30. červen 1995 [vid. 2022-02-07]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1995-155>
- [39] ČESKÁ SPRÁVA SOCIÁLNÍHO ZABEZPEČENÍ. Nemocenské. *Česká správa sociálního zabezpečení* [online]. 2023 [vid. 2023-01-29]. Dostupné z: <https://www.cssz.cz/nemocenske>
- [40] ČESKÁ SPRÁVA SOCIÁLNÍHO ZABEZPEČENÍ. Ošetřovné. *Česká správa sociálního zabezpečení* [online]. 2023 [vid. 2023-01-29]. Dostupné z: <https://www.cssz.cz/web/cz/osetrovne>
- [41] ČESKÁ SPRÁVA SOCIÁLNÍHO ZABEZPEČENÍ. Dlouhodobé ošetřovné. *Česká správa sociálního zabezpečení* [online]. 2023 [vid. 2023-01-29]. Dostupné z: <https://www.cssz.cz/web/cz/dlouhodobе-osetrovne>
- [42] ČESKO. *Zákon č. 108/2006 Sb., o sociálních službách* [online]. 14. březen 2006 [vid. 2022-02-06]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2006-108>
- [43] ÚŘAD PRÁCE. Příspěvek na péči. *Úřad práce* [online]. 2023 [vid. 2023-01-29]. Dostupné z: <https://www.uradprace.cz/prispevek-na-peci>
- [44] ÚŘAD PRÁCE. Příspěvek na zvláštní pomůcku. *Úřad práce* [online]. 2023 [vid. 2023-01-29]. Dostupné z: <https://www.uradprace.cz/web/cz/prispevek-na-zvlastni-pomucku>
- [45] LUCE BR, MANNING WG, SIEGEL JE a LIPSCOMB J. Estimating costs in cost-effectiveness analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* [online]. 1990, 6(1), 57–75 [vid. 2022-01-22]. ISSN 1471-6348. Dostupné z: [doi:https://doi.org/10.1017/S026646230000893X](https://doi.org/10.1017/S026646230000893X)
- [46] DRUMMOND, Michael, Mark J. SCULPHER, Karl CLAXTON, Greg L. STODDART a George W. TORRANCE. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* [online]. 4. vyd. New York: Oxford University Press, 2015 [vid. 2022-01-22]. ISBN 978-0-19-966588-4. Dostupné z: https://books.google.co.uk/books?id=yZSCwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=cs&source=gbs_atb#v=onepage&q&f=false
- [47] MAYO CLINIC. Epilepsy - Symptoms and causes. *Mayo Clinic* [online]. [vid. 2022-01-24]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/epilepsy/symptoms-causes/syc-20350093>
- [48] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Epilepsy. *World Health Organization* [online]. 9. únor 2022 [vid. 2022-02-09]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- [49] HOVORKA, Jiří, Erik HERMAN a Tomáš NEŽÁDAL. Epilepsie a základy antiepileptické léčby - část 1. *Psychiatrie pro praxi* [online]. 2004, (3), 6

- [vid. 2022-01-24]. ISSN 1803-5272. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/psy/2004/03/04.pdf>
- [50] BUŠEK, Petr. Epilepsie. *Medicína pro praxi* [online]. 2013, **10**(3), 4 [vid. 2022-01-24]. ISSN 1803-5310. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2013/03/06.pdf>
- [51] HAUSER, W. Allen, John F. ANNEGERS a Leonard T. KURLAND. Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* [online]. 1993, **34**(3), 453–458 [vid. 2022-03-09]. ISSN 1528-1167. Dostupné z: doi:10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x
- [52] MARUSIČ, P. a H. KRIJTOVÁ. Dia-gnostika epileptických záchvatů. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. 2015, (3), 253–262 [vid. 2022-01-24]. ISSN 1802-4041. Dostupné z: doi:10.14735/amcsnn2015253
- [53] SERVÍT, Zdeněk. *Epilepsie*. 1. vydání. Praha: Avicenum, 1983. ISBN 08-026-83.
- [54] DONÁTH, Vladimír. Patofyziológia epilepsie. *Neurologie pro praxi* [online]. 2002, (2), 5 [vid. 2022-01-24]. ISSN 1803-5280. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2002/02/03.pdf>
- [55] MAĎA, Patrik a Josef FONTANA. 1. Obecná neurofyziologie • Funkce buněk a lidského těla. *Funkce buněk a lidského těla* [online]. [vid. 2022-01-24]. Dostupné z: <http://fbt.cz/skripta/regulacni-mechanismy-2-nervova-regulace/2-obecna-neurofyziologie/>
- [56] DVOŘÁK, Karel. Epilepsie (epileptické syndromy). *Atlas patologie pro studenty medicíny* [online]. [vid. 2022-01-24]. Dostupné z: https://atlases.muni.cz/atlases/stud/atl_cz/main+cnspatol+epil.html
- [57] MARUSIČ, Petr, Hana OŠLEJŠKOVÁ, Milan BRÁZDIL, Klára BROŽOVÁ, Jan HADAČ, Jiří HOVORKA, Vladimír KOMÁREK, Pavel KRŠEK, Ivan REKTOR, Martin TOMÁŠEK, Zdeněk VOJTĚCH a Jana ZÁRUBOVÁ. Nové klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií ILAE 2017. *Neurologie pro praxi* [online]. 2018, **19**(1), 32–36 [vid. 2022-01-24]. ISSN 1803-5280. Dostupné z: doi:10.36290/neu.2018.075
- [58] KALINA, Miroslav. Status epilepticus. *Neurologie pro praxi* [online]. 2002, (2), 87–93 [vid. 2022-02-10]. ISSN 1803-5280. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2002/02/08.pdf>
- [59] BRÁZDIL, Milan. Léčba epilepsie - update. *Medicína pro praxi* [online]. 2011, **8**(11), 478–480 [vid. 2022-01-25]. ISSN 1803-5310. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2011/11/09.pdf>
- [60] ZÁRUBOVÁ, Jana, Milan BRÁZDIL, Klára BROŽOVÁ, Ondřej HORÁK, Jiří HOVORKA, Pavel KRŠEK, Petr MARUSIČ, Lucie VALOUCHOVÁ a Zdeněk VOJTĚCH. *Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií* [online]. B.m.: EpiStop, 2021. ISBN 978-

- 80-906982-1-5. Dostupné z: http://epistop.cz/images/publikace/Epistandardy_2021_08_web.pdf
- [61] BROŽOVÁ, Klára a Jan HADAČ. Ketogenní dieta. *Neurologie pro praxi* [online]. 2013, **14**(2), 89–91 [vid. 2022-02-06]. ISSN 1803-5280. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2013/02/08.pdf>
- [62] ZÁRUBOVÁ, Jana. Farmakoterapie epilepsií z pohledu neurologa, epileptologa. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2019, **33**(2), 30–35 [vid. 2022-01-25]. ISSN 1803-5353. Dostupné z: [doi:10.36290/far.2019.013](https://doi.org/10.36290/far.2019.013)
- [63] JEĐRZEJCZAK, Joanna, Beata MAJKOWSKA-ZWOLIŃSKA, Anna CHUDZICKA-BATOR, Iwona ŻERDA, Magdalena WŁADYSIUK a Brian GODMAN. Economic and social cost of epilepsy in Poland: 5-year analysis. *The European Journal of Health Economics* [online]. 2021, **22**(3), 485–497 [vid. 2022-02-10]. ISSN 1618-7598, 1618-7601. Dostupné z: [doi:10.1007/s10198-021-01269-1](https://doi.org/10.1007/s10198-021-01269-1)
- [64] PUGLIATTI, Maura, Ettore BEGHI, Lars FORSGREN, Mattias EKMAN a Patrik SOBOCKI. Estimating the Cost of Epilepsy in Europe: A Review with Economic Modeling. *Epilepsia* [online]. 2007, **48**(12), 2224–2233 [vid. 2022-02-10]. ISSN 1528-1167. Dostupné z: [doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01251.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01251.x)
- [65] PATO PATO, A., E. CEBRIÁN PÉREZ, I. CIMAS HERNANDO, J.R. LORENZO GONZÁLEZ, I. RODRÍGUEZ CONSTENLA a F. GUDE SAMPEDRO. Analysis of direct, indirect, and intangible costs of epilepsy. *Neurología (English Edition)* [online]. 2011, **26**(1), 32–38 [vid. 2022-02-10]. ISSN 21735808. Dostupné z: [doi:10.1016/S2173-5808\(11\)70006-2](https://doi.org/10.1016/S2173-5808(11)70006-2)
- [66] ORPHANET. Klasifikace. *Orphanet* [online]. [vid. 2022-01-25]. Dostupné z: https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Classif_Simple.php?lng=CS&LnkId=17649
- [67] AULICKÁ, Štefánia, Ondřej HORÁK, Katarína BRUNOVÁ, Lenka FAJKUSOVÁ, Jana PAVLOUŠKOVÁ a Hana OŠLEJŠKOVÁ. Dravet syndrome in paediatric practice. *Pediatric pro praxi* [online]. 2017, **18**(2), 100–102 [vid. 2021-07-23]. ISSN 12130494, 18035264. Dostupné z: [doi:10.36290/ped.2017.017](https://doi.org/10.36290/ped.2017.017)
- [68] DANHOFER, Pavlína, Ondřej HORÁK, Lenka FAJKUSOVÁ, Jana PAVLOUŠKOVÁ a Hana OŠLEJŠKOVÁ. Syndrom Dravetové: těžká myoklonická epilepsie v časném dětství. *Neurologie pro praxi* [online]. 2015, **16**(1). [vid. 2022-01-25]. ISSN 1803-5280. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/doi/10.36290/neu.2017.074.html>
- [69] PORTILLA, Luis Miguel Aras. *Spanish and European Dravet syndrome population estimates* [online]. B.m.: Dravet Syndrome Foundation Spain. červenec 2014 [vid. 2022-02-09]. Dostupné z: <https://www.dravetfoundation.eu/wp-content/uploads/2013/12/Spanish-and-European-Dravet-syndrome-population-estimates.pdf>

- [70] MARINI, Carla, Ingrid E. SCHEFFER, Rima NABBOUT, Arvid SULS, Peter DE JONGHE, Federico ZARA a Renzo GUERRINI. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia* [online]. 2011, **52**(s2), 24–29 [vid. 2022-03-10]. ISSN 1528-1167. Dostupné z: doi:10.1111/j.1528-1167.2011.02997.x
- [71] GUERRINI, Renzo. Dravet syndrome: the main issues. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society* [online]. 2012, **16 Suppl 1**, S1-4. ISSN 1532-2130. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejpn.2012.04.006
- [72] DEPIENNE, Christel, Delphine BOUTEILLER, Boris KEREN, Emmanuel CHEURET, Karine POIRIER, Oriane TROUILLARD, Baya BENYAHIA, Chloé QUELIN, Wassila CARPENTIER, Sophie JULIA, Alexandra AFENJAR, Agnès GAUTIER, François RIVIER, Sophie MEYER, Patrick BERQUIN, Marie HÉLIAS, Isabelle PY, Serge RIVERA, Nadia BAHIBUISSON, Isabelle GOURFINKEL-AN, Cécile CAZENEUVE, Merle RUBERG, Alexis BRICE, Rima NABBOUT a Eric LEGUERN. Sporadic Infantile Epileptic Encephalopathy Caused by Mutations in PCDH19 Resembles Dravet Syndrome but Mainly Affects Females. *PLoS Genetics* [online]. 2009, **5**(2), e1000381 [vid. 2022-03-10]. ISSN 1553-7390. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pgen.1000381
- [73] HARKIN, Louise A., David N. BOWSER, Leanne M. DIBBENS, Rita SINGH, Fiona PHILLIPS, Robyn H. WALLACE, Michaela C. RICHARDS, David A. WILLIAMS, John C. MULLEY, Samuel F. BERKOVIC, Ingrid E. SCHEFFER a Steven PETROU. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *American Journal of Human Genetics* [online]. 2002, **70**(2), 530–536. ISSN 0002-9297. Dostupné z: doi:10.1086/338710
- [74] PATINO, Gustavo A., Lieve R. F. CLAES, Luis F. LOPEZ-SANTIAGO, Emily A. SLAT, Raja S. R. DONDETI, Chunling CHEN, Heather A. O'MALLEY, Charles B. B. GRAY, Haruko MIYAZAKI, Nobuyuki NUKINA, Fumitaka OYAMA, Peter DE JONGHE a Lori L. ISOM. A functional null mutation of SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* [online]. 2009, **29**(34), 10764–10778. ISSN 1529-2401. Dostupné z: doi:10.1523/JNEUROSCI.2475-09.2009
- [75] JANSEN, F. E., L. G. SADLEIR, L. A. HARKIN, L. VADLAMUDI, J. M. MCMAHON, J. C. MULLEY, I. E. SCHEFFER a S. F. BERKOVIC. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology* [online]. 2006, **67**(12), 2224–2226. ISSN 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/01.wnl.0000249312.73155.7d
- [76] AKIYAMA, Mari, Katsuhiko KOBAYASHI, Harumi YOSHINAGA a Yoko OHTSUKA. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia* [online]. 2010, **51**(6), 1043–1052. ISSN 1528-1167. Dostupné z: doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02466.x
- [77] GENTON, Pierre, Reana VELIZAROVA a Charlotte DRAVET. Dravet syndrome: The long-term outcome. *Epilepsia* [online]. 2011, **52**(s2), 44–49

- [vid. 2022-03-10]. ISSN 1528-1167. Dostupné z: doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03001.x
- [78] BERKVEN, J. J. L., I. VEUGEN, M. J. B. M. VEENDRICK-MEEKES, F. M. SNOEIJEN-SCHOUWENAARS, H. J. SCHELHAAS, M. H. WILLEMSSEN, I. Y. TAN a A. P. ALDENKAMP. Autism and behavior in adult patients with Dravet syndrome (DS). *Epilepsy & Behavior* [online]. 2015, **47**, 11–16 [vid. 2022-03-10]. ISSN 1525-5050, 1525-5069. Dostupné z: doi:10.1016/j.yebeh.2015.04.057
- [79] PANAYIOTOPOULOS, C. P a INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment: based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines* [online]. London: Springer, 2010 [vid. 2022-03-10]. ISBN 978-1-84628-644-5. Dostupné z: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlabk&db=nlabk&AN=325948>
- [80] DRAVET, Charlotte. Dravet syndrome history. *Developmental Medicine & Child Neurology* [online]. 2011, **53**(s2), 1–6 [vid. 2022-03-10]. ISSN 1469-8749. Dostupné z: doi:10.1111/j.1469-8749.2011.03964.x
- [81] CHIRON, Catherine. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology* [online]. 2011, **53 Suppl 2**, 16–18. ISSN 1469-8749. Dostupné z: doi:10.1111/j.1469-8749.2011.03967.x
- [82] WHELESS, James W., Stephen P. FULTON a Basanagoud D. MUDIGOUDAR. Dravet Syndrome: A Review of Current Management. *Pediatric Neurology* [online]. 2020, **107**, 28–40 [vid. 2022-01-25]. ISSN 1873-5150. Dostupné z: doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.005
- [83] ORPHANET. Léčivé přípravky pro vzácná onemocnění. *Orphanet* [online]. [vid. 2022-01-25]. Dostupné z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_Search.php?lng=CS&data_id=141005&search=Drugs_Search_Simple&data_type=Status&Typ=Med
- [84] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Fintepla. *European Medicines Agency* [online]. 13. říjen 2020 [vid. 2023-03-26]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fintepla>
- [85] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. EPIDYOLEX, 100MG/ML POR SOL 100ML+2STŘ+2XAD. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2022-02-09]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0238625>
- [86] ZAMPONI, Nelia, Claudia PASSAMONTI, Silvia CAPPANERA a Cristina PETRELLI. Clinical course of young patients with Dravet syndrome after vagal nerve stimulation. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society* [online]. 2011, **15**(1), 8–14. ISSN 1532-2130. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejpn.2010.09.003

- [87] WHITTINGTON, Melanie D., Kelly G. KNUPP, Gina VANDERVEEN, Chong KIM, Arnold GAMMAITONI a Jonathan D. CAMPBELL. The direct and indirect costs of Dravet Syndrome. *Epilepsy & Behavior* [online]. 2018, **80**, 109–113 [vid. 2022-05-28]. ISSN 15255050. Dostupné z: doi:10.1016/j.yebeh.2017.12.034
- [88] REAVEN, Nancy L., Susan E. FUNK, Paul D. LYONS a Tyler J. STORY. The direct cost of seizure events in severe childhood-onset epilepsies: A retrospective claims-based analysis. *Epilepsy & Behavior: E&B* [online]. 2019, **93**, 65–72. ISSN 1525-5069. Dostupné z: doi:10.1016/j.yebeh.2019.01.045
- [89] STRZELCZYK, Adam, Malin KALSKI, Thomas BAST, Adelheid WIEMER-KRUEL, Ulrich BETTENDORF, Lara KAY, Matthias KIESLICH, Gerhard KLUGER, Gerhard KURLEMANN, Thomas MAYER, Bernd A. NEUBAUER, Tilman POLSTER, Arne HERTING, Sarah VON SPICZAK, Regina TROLLMANN, Markus WOLFF, John IRWIN, Joe CARROLL, Daniel MACDONALD, Clive PRITCHARD, Karl Martin KLEIN, Felix ROSENOW a Susanne SCHUBERT-BAST. Burden-of-illness and cost-driving factors in Dravet syndrome patients and carers: A prospective, multicenter study from Germany. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society* [online]. 2019, **23**(3), 392–403. ISSN 1532-2130. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejpn.2019.02.014
- [90] LAGAE, Lieven, John IRWIN, Eddie GIBSON a Alysia BATTERSBY. Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: A multinational cohort study. *Seizure* [online]. 2019, **65**, 72–79. ISSN 1532-2688. Dostupné z: doi:10.1016/j.seizure.2018.12.018
- [91] ČESKÁ, Katarína, Lukáš ČESKÝ, Hana OŠLEJŠKOVÁ a Štefánia AULICKÁ. The Direct Costs of Dravet's Syndrome before and after Diagnosis Assessment. *Neuropediatrics* [online]. 2021, **52**(1), 6–11. ISSN 1439-1899. Dostupné z: doi:10.1055/s-0040-1718518
- [92] REILLY, M. C., A. S. ZBROZEK a E. M. DUKES. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *PharmacoEconomics* [online]. 1993, **4**(5), 353–365. ISSN 1170-7690. Dostupné z: doi:10.2165/00019053-199304050-00006
- [93] TREVATHAN, Edwin, Catherine C. MURPHY a Marshalyn YEARGIN-ALLSOPP. Prevalence and Descriptive Epidemiology of Lennox-Gastaut Syndrome Among Atlanta Children. *Epilepsia* [online]. 1997, **38**(12), 1283–1288 [vid. 2022-03-11]. ISSN 1528-1167. Dostupné z: doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb00065.x
- [94] AMRUTKAR, Chaitanya a Rosario M. RIEL-ROMERO. *Lennox Gastaut Syndrome* [online]. B.m.: StatPearls Publishing. 9. srpen 2021 [vid. 2022-01-25]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532965/>
- [95] NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS. Tuberous Sclerosis. *National Organization for Rare Disorders (NORD)* [online]. 2019

- [vid. 2022-01-26]. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/tuberous-sclerosis/>
- [96] RYZÍ, Michal. Současné možnosti terapie Lennox-Gastautova syndromu. *Neurologie pro praxi* [online]. 2011, **12**(1), 5 [vid. 2022-01-25]. ISSN 1803-5280. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2011/01/12.pdf>
- [97] VERROTTI, Alberto, Pasquale STRIANO, Giulia IAPADRE, Luca ZAGAROLI, Paolo BONANNI, Giangennaro COPPOLA, Maurizio ELIA, Oriano MECARELLI, Emilio FRANZONI, Paola De LISO, Federico VIGEVANO a Paolo CURATOLO. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure* [online]. 2018, **63**, 17–25 [vid. 2022-01-26]. ISSN 10591311. Dostupné z: [doi:10.1016/j.seizure.2018.10.016](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.10.016)
- [98] STRZELCZYK, Adam, Susanne SCHUBERT-BAST, Andreas SIMON, Geoffrey WYATT, Rowena HOLLAND a Felix ROSENOW. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Lennox-Gastaut syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy & Behavior* [online]. 2021, **115** [vid. 2022-05-29]. ISSN 1525-5050, 1525-5069. Dostupné z: [doi:10.1016/j.yebeh.2020.107647](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107647)
- [99] PIÑA-GARZA, J. Eric, Georgia D. MONTOURIS, Francis VEKEMAN, Wendy Y. CHENG, Edward TUTTLE, Philippe GIGUERE-DUVAL, Mei Sheng DUH, Vivienne SHEN, Timothy B. SAURER a Jouko ISOJARVI. Assessment of treatment patterns and healthcare costs associated with probable Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsy & Behavior* [online]. 2017, **73**, 46–50 [vid. 2022-05-29]. ISSN 1525-5050, 1525-5069. Dostupné z: [doi:10.1016/j.yebeh.2017.05.021](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.05.021)
- [100] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Epidyolex. *European Medicines Agency* [online]. 24. červen 2019 [vid. 2022-01-26]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
- [101] DEVINSKY, Orrin, J. Helen CROSS, Linda LAUX, Eric MARSH, Ian MILLER, Rima NABBOUT, Ingrid E. SCHEFFER, Elizabeth A. THIELE a Stephen WRIGHT. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine* [online]. 2017, **376**(21), 2011–2020 [vid. 2021-07-27]. ISSN 0028-4793, 1533-4406. Dostupné z: [doi:10.1056/NEJMoa1611618](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618)
- [102] MILLER, Ian, Ingrid E. SCHEFFER, Boudewijn GUNNING, Rocio SANCHEZ-CARPINTERO, Antonio GIL-NAGEL, M. Scott PERRY, Russell P. SANETO, Daniel CHECKETTS, Eduardo DUNAYEVICH, Volker KNAPPERTZ, a FOR THE GWPCARE2 STUDY GROUP. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology* [online]. 2020, **77**(5), 613–621 [vid. 2022-03-29]. ISSN 2168-6149. Dostupné z: [doi:10.1001/jamaneurol.2020.0073](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0073)

- [103] DEVINSKY, Orrin, Anup D. PATEL, J. Helen CROSS, Vicente VILLANUEVA, Elaine C. WIRRELL, Michael PRIVITERA, Sam M. GREENWOOD, Claire ROBERTS, Daniel CHECKETTS, Kevan E. VANLANDINGHAM a Sameer M. ZUBERI. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine* [online]. 2018, **378**(20), 1888–1897 [vid. 2021-07-27]. ISSN 0028-4793, 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1714631
- [104] THIELE, Elizabeth A, Eric D MARSH, Jacqueline A FRENCH, Maria MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA, Selim R BENBADIS, Charuta JOSHI, Paul D LYONS, Adam TAYLOR, Claire ROBERTS, Kenneth SOMMERVILLE, Boudewjin GUNNING, Jacek GAWLOWICZ, Pawel LISEWSKI, Maria MAZURKIEWICZ BELDZINSKA, Krystyna MITOSEK SZEWCZYK, Barbara STEINBORN, Marta ZOLNOWSKA, Elaine HUGHES, Ailsa MCLELLAN, Selim BENBADIS, Michael CILIBERTO, Gary CLARK, Dennis DLUGOS, Francis FILLOUX, Robert FLAMINI, Jacqueline FRENCH, Michael FROST, Sheryl HAUT, Charuta JOSHI, Siddarth KAPOOR, Sudha KESSLER, Linda LAUX, Paul LYONS, Eric MARSH, David MOORE, Richard MORSE, Venkatesh NAGARADDI, William ROSENFELD, Laurie SELTZER, Renée SHELLHAAS, Joseph SULLIVAN, Elizabeth THIELE, Liu Lin THIO, David WANG a Angus WILFONG. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* [online]. 2018, **391**(10125), 1085–1096 [vid. 2021-07-27]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(18)30136-3
- [105] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV, Q. C. M. Detail správního řízení SUKLS6832/2022. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2022 [vid. 2023-02-18]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS6832%2F2022>
- [106] ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. *Podíly zaměstnanců v pásmech hrubých měsíčních mezd podle pohlaví - A11* [online]. B.m.: Český statistický úřad. 24. květen 2021 [vid. 2022-04-03]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/struktura-mezd-zamestnancu-2020>
- [107] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. Databáze organizací. *Portál pro pacienty a patientské organizace* [online]. [vid. 2022-05-29]. Dostupné z: <https://patientskeorganizace.mzcr.cz/index.php?q=epilepsie&pg=patientske-organizace--databaze>
- [108] ČESKÁ ASOCIACE PRO VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ. Přehled členů asociace. *Česká asociace pro vzácná onemocnění* [online]. [vid. 2022-05-29]. Dostupné z: <https://www.vzacna-onemocneni.cz/onas/clenstvi/prehled-clenu-asociace.html>
- [109] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Detail správního řízení SUKLS282064/2022. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2023 [vid. 2023-05-07]. Dostupné

z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS282064%2F2022>

- [110] REILLY, Margaret. WPAI Scoring. *Reilly Associates* [online]. 2002 [vid. 2023-02-25]. Dostupné z: http://www.reillyassociates.net/WPAI_Scoring.html
- [111] ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. Katalog produktů. *Český statistický úřad* [online]. 26. červen 2020 [vid. 2023-02-25]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/katalog-produktu>
- [112] ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. A3 Podíly zaměstnanců, placený čas a hrubé měsíční mzdy podle věku a pohlaví. In: *Struktura mezd zaměstnanců - 2019* [online]. B.m.: Český statistický úřad, 2020 [vid. 2023-02-25]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/documents/10180/122733944/11002620a3.pdf/bca60888-6075-4863-b8b7-939af93a7912?version=1.3>
- [113] ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. Ekonomické postavení populace 15+ - ženy. In: *Zaměstnanost a nezaměstnanost podle výsledků VŠPS - roční průměry - 2019* [online]. B.m.: Český statistický úřad, 2020 [vid. 2023-04-11]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/documents/10180/122735116/2501322005.pdf/5d9b99fa-0815-441c-ad7f-f0b3a5953d1b?version=1.0>
- [114] ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. Ekonomické postavení populace 15+ - muži. In: *Zaměstnanost a nezaměstnanost podle výsledků VŠPS - roční průměry - 2019* [online]. B.m.: Český statistický úřad, 2020 [vid. 2023-04-11]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/documents/10180/122735116/2501322004.pdf/dc3e381b-c896-4945-b9f7-02c94862e680?version=1.0>
- [115] ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. *Hlavní makroekonomické ukazatele* [online]. B.m.: Český statistický úřad. léto 2023 [vid. 2023-02-25]. Dostupné z: https://www.czso.cz/csu/czso/hmu_cr
- [116] MINISTERSTVO PRÁCE A SOCIÁLNÍCH VĚCÍ ČR. Přehled o vývoji částek minimální mzdy. *Ministerstvo práce a sociálních věcí ČR* [online]. 4. leden 2023 [vid. 2023-05-07]. Dostupné z: <https://www.mpsv.cz/prehled-o-vyvoji-castek-minimalni-mzdy>
- [117] ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. D.03 Narození podle věku matky, pohlaví, pořadí živě narozených a vitality. In: *Demografická ročenka České republiky - 2016* [online]. B.m.: Český statistický úřad, 2017 [vid. 2023-02-26]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/documents/10180/45948556/13006717rd03.pdf/6b385e4a-a7d4-4441-903a-4d1abeac4584?version=1.0>
- [118] ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. D.10 Narození podle věku matky, legitimacy a věku otce. In: *Demografická ročenka České republiky - 2016* [online]. B.m.: Český statistický úřad, 2017 [vid. 2023-02-26]. Dostupné

z: <https://www.czso.cz/documents/10180/45948556/13006717rd10.pdf/9d2cf0ee-62fd-450a-b0a9-d955e24b7939?version=1.0>

- [119] ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. D.03 Narození podle věku matky, pohlaví a pořadí narození. In: *Demografická ročenka České republiky - 2005* [online]. B.m.: Český statistický úřad, 2006 [vid. 2023-02-26]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/documents/10180/20555167/401906rd03.pdf/766f5de2-8de7-4fd1-8626-ec254be4fda2?version=1.0>
- [120] ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. D.10 Narození podle věku matky, legitimacy a u narozených v manželství podle věku otce. In: *Demografická ročenka České republiky - 2005* [online]. B.m.: Český statistický úřad, 2006 [vid. 2023-02-26]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/documents/10180/20555167/401906rd10.pdf/c9717a58-196f-405c-ad5d-abf26754bdfc?version=1.0>
- [121] NÁRODNÍ KOORDINAČNÍ CENTRUM PRO VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ. Popis projektu. *Národní koordinační centrum pro vzácná onemocnění* [online]. 2012 [vid. 2023-03-05]. Dostupné z: <https://nkcvo.cz/popis-projektu/>
- [122] ČESKÁ ASOCIACE PRO VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ. Národní strategie pro vzácná onemocnění. *Česká asociace pro vzácná onemocnění* [online]. 2010 [vid. 2023-03-05]. Dostupné z: https://www.vzacna-onemocneni.cz/images/dokumenty/Narodni_strategie_pro_VO_10-20.pdf
- [123] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. Poradní orgán pro úhradu léčiv určených k léčbě vzácných onemocnění. *Portál poradních orgánů, pracovních skupin a odborných komisí Ministerstva zdravotnictví* [online]. 2. březen 2023 [vid. 2023-03-05]. Dostupné z: <https://ppo.mzcr.cz/workGroup/172>
- [124] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Detail správního řízení SUKLS88071/2022. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2023 [vid. 2023-03-05]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS88071%2F2022>
- [125] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Detail správního řízení SUKLS86076/2022. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2023 [vid. 2023-03-05]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS86076%2F2022>
- [126] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Detail správního řízení SUKLS117667/2022. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2023 [vid. 2023-03-05]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS117667%2F2022>
- [127] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Detail správního řízení SUKLS170986/2022. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2023

[vid. 2023-03-05].

Dostupné

z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS170986%2F2022>

- [128] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Detail správního řízení SUKLS269850/2022. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2023 [vid. 2023-03-05]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS269850%2F2022>

8 Seznam tabulek

Tabulka 1 Rozložení pacientů do kohort	44
Tabulka 2 Rozdělení respondentů mezi kohorty (DS)	49
Tabulka 3 Data z dotazníkového šetření pro výpočet ztráty produktivity u pacientů s DS 1. část	50
Tabulka 4 Data z dotazníkového šetření pro výpočet ztráty produktivity u pacientů s DS 2. část	51
Tabulka 5 Charakteristika kohorty pečovatелů u pacientů s DS	52
Tabulka 6 Výpočet hodinové mzdy běžné populace ve věkové skupině 35 - 39 let 2019	52
Tabulka 7 Náklady na ztrátu produktivity u pacientů s DS	54
Tabulka 8 Zvýšení přímých nákladů domácností u pacientů s DS	55
Tabulka 9 Náklady z celospolečenské perspektivy u pacientů s DS	56
Tabulka 10 Náklady systému sociálního zabezpečení u pacientů s DS	58
Tabulka 11 Náklady ze státní perspektivy u pacientů s DS	59
Tabulka 12 Rozložení respondentů mezi kohorty (LGS)	60
Tabulka 13 Data z dotazníkového šetření pro výpočet ztráty produktivity u pacientů s LGS	61
Tabulka 14 Charakteristika kohorty pečovatелů u pacientů s LGS	62
Tabulka 15 Výpočet hodinové mzdy běžné populace ve věkové skupině 45 - 49 let 2019	62
Tabulka 16 Výpočet hodinové mzdy běžné populace ve věkové skupině 15 - 19 let 2019	63
Tabulka 17 Náklady na ztrátu produktivity u pacientů s LGS	64
Tabulka 18 Zvýšení přímých nákladů domácností u pacientů s LGS	65
Tabulka 19 Náklady z celospolečenské perspektivy u pacientů s LGS	66
Tabulka 20 Náklady systému sociálního zabezpečení u pacientů s LGS	67
Tabulka 21 Náklady ze státní perspektivy u pacientů s LGS	68

9 Seznam obrázků

Obrázek 1 Správné řízení pro LPVO. Převzato z [22].....	19
Obrázek 2 Dočasná úhrada VILP: časová linka. Převzato z [22]	20
Obrázek 3 Perspektiva nákladů. Převzato z [30].....	23
Obrázek 4 Terapie epilepsie podle typu záchvatů. Převzato z [60].....	33
Obrázek 5 Terapie epilepsie podle epileptických syndromů. Převzato z [60]...	34

10 Příloha

Dotazník pro pacienty se syndromem Dravetové / Lennox-Gastautovým syndromem a jejich pečovatele

Úvodní informace

1. Kontaktní emailová adresa
2. Dotazník vyplňuje *
 - pacient
 - zákonný zástupce pacienta

Charakteristika pacienta/onemocnění

3. Věk pacienta *
4. Pohlaví pacienta *
 - muž
 - žena
 - jiné
5. Hmotnost pacienta (kg) *
6. otázka pro syndrom Dravetové
Počet konvulzivních záchvatů za dobu 4 týdny *
(konvulzivní záchvat definován jako: tonicko-klonický, tonický, klonický nebo atonický)
 - žádný záchvat
 - méně než 9 záchvatů
 - 9 až 25 záchvatů
 - více než 25 záchvatů

otázka pro Lennox-Gastautův syndrom

Počet záchvatů s pádem za dobu 4 týdny *

(záchvat s pádem definován jako: epileptický záchvat (atonický, tonický nebo tonicko-klonický) postihující celé tělo, trup, nebo hlavu, které vede nebo mohl vést k pádu, zranění nebo sesunutí se na židli)

- žádný záchvat
- méně než 46 záchvatů
- 46 až 110 záchvatů
- více než 110 záchvatů

Čerpání příspěvků a dávek

7. Byl pacientovi přiznán invalidní důchod? *
 - ANO
 - NE
8. Byly pacientovi v uplynulém roce vypláceny nemocenské dávky? *
 - ANO
 - NE

9. Bylo v souvislosti s onemocněním v uplynulém roce vypláceno ošetřovné / dlouhodobé ošetřovné? *
- ANO
 - NE
10. Jaká byla celková částka vyplacená na ošetřovném / dlouhodobém ošetřovném v průběhu uplynulých 12 měsíců? (Kč)
11. Byl v souvislosti s onemocněním přiznán příspěvek na péči? *
- ANO
 - NE
12. Jaký je stupeň závislosti osoby, o kterou je pečováno?
- I – lehká
 - II – středně těžká
 - III – těžká
 - IV – úplná
13. Využívá tato osoba pobytové sociální služby? *
- ANO
 - NE
14. Byl v souvislosti s onemocněním v uplynulých 7 letech vyplacen příspěvek na zvláštní pomůcku? *
- ANO
 - NE
15. Ve kterém roce byl příspěvek na zvláštní pomůcku vyplacen a jaká byla jeho výše? (Uvedte prosím veškeré příspěvky vyplacené v letech 2016 – 2022. Příklad: 2017 – 5 000 Kč, 2018 – 1 000 Kč, 2020 – 2 000 Kč, atd.)

Výdaje domácností

16. Máte výdaje na profesionální ošetřovatelku / osobní asistentku pacienta?*
- ANO
 - NE
17. Kolik platíte za ošetřovatelku / osobní asistentku za měsíc?
18. Pociťujete další zvýšení výdajů domácností v souvislosti s onemocněním? (Příklad: 1 000 Kč/měsíc za účelem přizpůsobení interiéru onemocnění pacienta, atd.)

Počet pečovatelů pacienta

19. Kolik pečovatelů má pacient? *
- (zahrňte pouze pečovatele, kteří nepobírají za péči o pacienta honorář)
- 0
 - 1
 - 2
 - jiné

Život pečovatele (oddíl je opakován podle počtu pečovatelů dle otázky 19)

20. Vztah pečovatele k pacientovi *

- matka
- otec
- jiné

21. Jste zaměstnán/a nebo vykonáváte samostatně výdělečnou činnost? *

- ANO, jsem zaměstnán/a
- ANO, jsem osoba samostatně výdělečně činná
- NE
- jsem na mateřské dovolené

22. Musel/a jste změnit zaměstnání z důvodu péče o pacienta? *

- ANO, změnil/a jsem zaměstnání
- ANO, přestal/a jsem pracovat nebo jsem odešel/la do předčasného starobního důchodu
- ANO, ztratil/a jsem práci
- NE

23. Kolik hodin týdně jste pracoval/a před započítáním péče o pacienta a kolik hodin týdně pracujete nyní? * (Př.: 40/20 h/týden – před započítáním péče jsem pracoval/a 40 hodin týdně a nyní pracuji 20 hodin týdně)

24. Jaká byla vaše měsíční hrubá mzda před změnou/ztrátou zaměstnání z důvodu onemocnění? *

- neměl jsem zaměstnání
- do 20 000 Kč
- 20 001 – 24 000 Kč
- 24 001 – 28 000 Kč
- 28 001 – 30 000 Kč
- 30 001 – 34 000 Kč
- 34 001 – 38 000 Kč
- 38 001 – 42 000 Kč
- 42 001 – 48 000 Kč
- 48 001 – 65 000 Kč
- více než 65 000 Kč

25. Jaká je vaše aktuální měsíční hrubá mzda? *

- nemám zaměstnání
- do 20 000 Kč
- 20 001 – 24 000 Kč
- 24 001 – 28 000 Kč
- 28 001 – 30 000 Kč
- 30 001 – 34 000 Kč
- 34 001 – 38 000 Kč
- 38 001 – 42 000 Kč
- 42 001 – 48 000 Kč
- 48 001 – 65 000 Kč
- více než 65 000 Kč

26. Kolik hodin jste za posledních 7 dní zameškal/a v zaměstnání z důvodu péče o pacienta? (hodin/7 dní) *

27. Z kolika procent ovlivnilo onemocnění v posledních 7 dnech vaši pracovní produktivitu? *

(Vzpomeňte si na dny, kdy byla vaše pracovní produktivita omezena v množství nebo druhu práce, který jste mohli dělat, dosáhli jste méně, než jste chtěli nebo nepracujete tak opatrně jako obvykle. 0 % - onemocnění nemělo vliv na moji pracovní produktivitu, 100 % - onemocnění mi zcela zabránilo pracovat)

- 0 %
- 10 %
- 20 %
- 30 %
- 40 %
- 50 %
- 60 %
- 70 %
- 80 %
- 90 %
- 100 %

28. Kolik hodin jste za posledních 7 dní strávili péčí o pacienta (vzhledem k onemocnění) v rámci vašeho volného času? (hodin/7 dní) *

Život pacienta

29. Je pacientovi 16 let nebo více? *

- ANO
- NE

30. Studujete, jste zaměstnán/a nebo vykonáváte samostatně výdělečnou činnost? *

- ANO, jsem student
- ANO, jsem zaměstnán/a
- ANO, jsem osoba samostatně výdělečně činná
- NE

31. Musel/a jste změnit zaměstnání/školu z důvodu onemocnění? *

- ANO, změnil/a jsem zaměstnání/školu
- ANO, přestal/a jsem pracovat nebo jsem odešel/la do předčasného starobního důchodu, opustil/a jsem školu
- ANO, ztratil/a jsem práci
- NE

32. Kolik hodin týdně jste pracoval/a nebo chodil/a do školy před započítáním onemocnění a kolik hodin týdně pracujete / chodíte do školy nyní? * (Př.: 40/20 h/týden – před započítáním péče jsem pracoval/a 40 hodin týdně a nyní pracuji 20 hodin týdně)

33. Jaká byla vaše měsíční hrubá mzda před změnou/ztrátou zaměstnání z důvodu onemocnění? *

- neměl jsem zaměstnání
- do 20 000 Kč
- 20 001 – 24 000 Kč
- 24 001 – 28 000 Kč
- 28 001 – 30 000 Kč
- 30 001 – 34 000 Kč
- 34 001 – 38 000 Kč
- 38 001 – 42 000 Kč
- 42 001 – 48 000 Kč
- 48 001 – 65 000 Kč
- více než 65 000 Kč

34. Jaká je vaše aktuální měsíční hrubá mzda? *

- nemám zaměstnání
- do 20 000 Kč
- 20 001 – 24 000 Kč
- 24 001 – 28 000 Kč
- 28 001 – 30 000 Kč
- 30 001 – 34 000 Kč
- 34 001 – 38 000 Kč
- 38 001 – 42 000 Kč
- 42 001 – 48 000 Kč
- 48 001 – 65 000 Kč
- více než 65 000 Kč

35. Kolik hodin jste za posledních 7 dní zameškal/a v zaměstnání/škole z důvodu onemocnění? (hodin/7 dní) *

36. Z kolika procent ovlivnilo onemocnění v posledních 7 dnech vaši pracovní produktivitu? *

(Vzpomeňte si na dny, kdy byla vaše pracovní produktivita omezena v množství nebo druhu práce, který jste mohli dělat, dosáhli jste méně, než jste chtěli nebo nepracujete tak opatrně jako obvykle. 0 % - onemocnění nemělo vliv na moji pracovní produktivitu, 100 % - onemocnění mi zcela zabránilo pracovat)

- 0 %
- 10 %
- 20 %
- 30 %
- 40 %
- 50 %
- 60 %
- 70 %
- 80 %
- 90 %
- 100 %

* povinná otázka