

Liečivo siltuximab (Sylvant) na liečbu dospelých pacientov s idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:

31222, 31223

ATC skupina:

L04AC11

ŠÚKL kód:

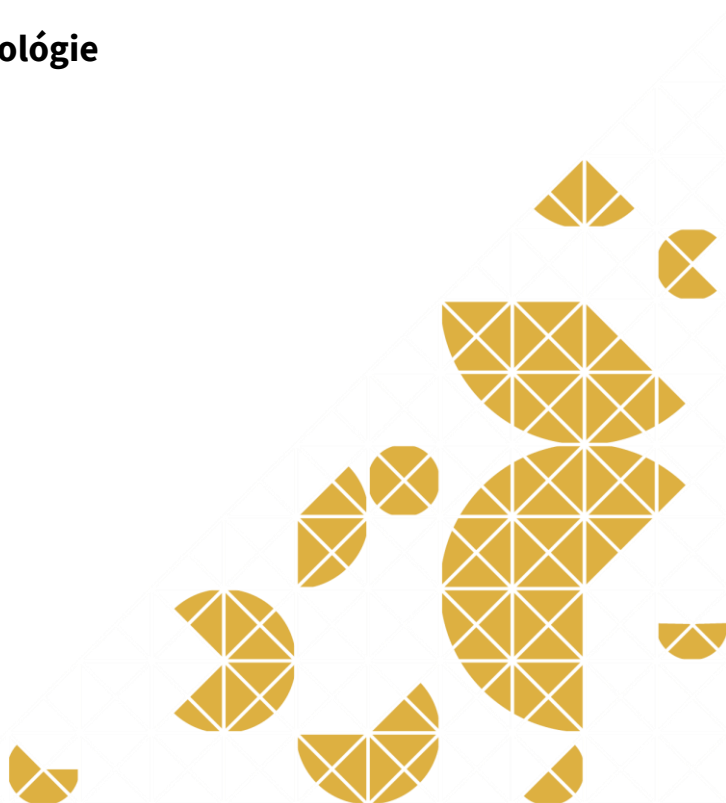
0679B, 0680B

Publikované dňa:

10.01.2025

Link:

<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: ZHL101

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	15
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	16
3.4. Opis intervencie (B0001)	17
3.5. Registrácia technológie (A0020)	17
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	17
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	17
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	18
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	18
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	19
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	19
4.2. Výsledky účinnosti	19
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	22
4.4. Výsledky bezpečnosti	22
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	23
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	25
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	25
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	27
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	28
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	29
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	29
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty	30
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	31
7.1. Etická analýza	31
7.2. Organizačné aspekty	32
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	32
7.4. Právne aspekty	32
8. Zdroje	34
9. Apendix	36
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami	36
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	36

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	10
Tabuľka 2: Kritériá diagnostiky iMCD	16
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií	19
Tabuľka 4: Výsledky ukazovateľa mortalita SIL+BSC vs PLA+BSC v ITT	20
Tabuľka 5: Výsledky ukazovateľa kvalita života SIL+BSC vs PLA+BSC v ITT populácii merané pomocou dotazníka SF-36	21
Tabuľka 6: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO	27

Tabuľka 7: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	28
Tabuľka 8: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítaný na roky	30
Tabuľka 9: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítaný na obdobia	30

Obrázky

Obrázok 1: Odporúčaná liečba ochorenia iMCD podľa medzinárodných odporúčaní.....	17
Obrázok 2: KM krivky pre OS zo štúdie MCD2001	20
Obrázok 3: Výsledky ukazovateľa celková odpoveď SIL+BSC vs PLA+BSC v ITT populácii	21
Obrázok 4: Výsledky dotazníka SF-36 v štúdii MC2001.....	22
Obrázok 5: Nežiaduce udalosti zaznamenané v štúdii MDC2001.....	23

Použité skratky

BSC	najlepšia podporná starostlivosť, z angl. best supportive care
CRP	C-reaktívny proteín
DR	držiteľ registrácie
ECOG	z angl. Eastern Cooperative Oncology Group performance status
eGFR	odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie, z angl. estimated glomerular filtration rate
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European medicines agency
EQ-5D	z angl. EuroQol Five Dimensions Questionnaire
ESR	rýchlosť sedimentácie erytrocytov, z angl. erythrocyte sedimentation rate
FEM	farmako-ekonomický model
Hb	hemoglobín
HEM	hematológ
HHV-8	ľudský herpetický vírus 8
HIV	vírus ľudskej imunodeficiencie
HRQoL	kvalita života, z angl. Health-related quality of life
HTA	hodnotenie zdravotníckych technológií, z angl. health technology assessment
CHMP-EMA	Výbor Európskej liekovej agentúry pre lieky na humánne použitie, z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. incremental cost-utility ratio
iMCD	idiopatická multicentrická Castlemanova choroba
ITT	populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť, z angl. intention to treat
KM	Kaplan-Meierove
MAIC	matched-adjusted indirect comparison
MCD	multicentrická Castlemanova choroba
MeSH	nadpisy medicínskych pojmov, z angl. medical subject headings
MKCH	medzinárodná klasifikácia chorôb
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
ONK	onkológ
OS	celkové prežívanie, z angl. overall survival
PBVL	pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PICO	populácia-intervencia-komparátor-ukazovateľ, z angl. Population-Intervention-Comparator-Outcome
PLA	placebo
PSM	propensity score matching

PSVL	pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
PSW	propensity score weighting
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite, z angl. quality-adjusted life year
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia
R-CHOP	kombinácia rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón
R-VDT-PACE	kombinácia rituximab, bortezomib, dexametazón, talidomid, cisplatina, doxorubicín, cyklofosfamid/sid, cyklofosfamid/sid etopofosfozid
SF-36	Medical Outcome Study Short-Form-36
SIL	siltuximab
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
štádium NR	štádium so žiadnou odpoveďou na liečbu, z angl. no response
štádium pTF	štádium po zlyhaní liečby, z angl. post-treatment failure
štádium R	štádium s odpoveďou na liečbu, z angl. response
VZP	verejné zdravotné poistenie

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Sylvant v indikácii liečba pacientov s dospelých pacientov s idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou, **pokiaľ:**

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za balenie 100 mg a ■■■ € za balenie 400 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 539,02 € za 100 mg balenie a vo výške 2 131,20 € za 400 mg balenie. Uvedené výšky úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z. **a zároveň**
- **v zmluve s DR o podmienkach úhrady nebude dostatočne adresovaná extrémna neistota**, že kritériá nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z. nebudú splnené. Neistota vyplýva predovšetkým z neporovnania sa s relevantným komparátorom a z predpokladov o prežívaní pacientov, ktoré sú použité v modelovaní.
 - S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. preto požadujeme adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec zľavy ■■■ %) alebo iným spôsobom adresovať túto neistotu v zmluve s DR o podmienkach úhrady.

Odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia:

- Doplnenie o vetu: „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 2.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Idiopatická multicentrická Castlemanova choroba (iMCD) je zriedkavé lymfoproliferatívne ochorenie. Ide o stav charakterizovaný neobvyklým rastom buniek v lymfatických uzlinách, ktoré vedú k zväčšeniu uzlín. iMCD postihuje viaceré uzliny v jednej alebo viacerých uzlinových oblastiach a to bez zjavnej príčiny. iMCD negatívne ovplyvňuje každodenný život pacienta. Ochorenie sa zvyčajne prejavuje systémovými zápalovými príznakmi, ako sú horúčka, nočné potenie, kachexia alebo anorexia, ale môže viesť aj k zlyhaniu viacerých orgánov a úmrtiu pacienta. Spomalenie alebo zastavenie zväčšovania uzlín a redukcia symptómov by mohli viesť k lepšiemu mentálnemu stavu pacientov, každodennému životu aj pracovnému výkonu. Aktuálne hradená liečba nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **Siltuximab (SIL) + najlepšia podporná liečba (z angl. best supportive care, BSC)**
- Komparátormi sú:
 - **BSC**
 - **Rituximab ± BSC**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Pridanie SIL k BSC viedlo k štatisticky významným a klinicky relevantným prínosom voči placebo (PLA) s BSC. Prínos a jeho veľkosť je spojená s významnou neistotou.** Prínos bol preukázaný na základe klinickej štúdie MCD2001 v ukazovateľoch mortality, morbidity a kvality života. Prínos bol preukázaný len pre populáciu pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0 – 2.
- Štúdia MCD2001 bola randomizovaná, kontrolovaná, zaslepená štúdia fázy 2, v ktorej bolo sledovaných dokopy 79 pacientov (53 v ramene SIL+BSC, 26 v ramene s placebom s BSC (PLA+BSC)). Medián trvania maskovanej liečby bol 375 dní (rozsah 1 – 1031 dní) v ramene so SIL+BSC, 152 dní (23 – 666) v ramene s PLA+BSC.
- V populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sa vyskytlo celkovo 11 úmrtí (14 %), z toho 6 pacientov (11 %) v ramene SIL+BSC a 5 pacientov (19 %) v ramene s PLA+BSC. Pacienti liečení SIL+BSC vykázali v štúdiu dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s PLA+BSC, avšak tento rozdiel nebol štatisticky významný (pomer rizík, z angl. hazard ratio, HR 0,58; 95% CI: 0,18 – 1,90). Z 26 pacientov v ramene s PLA+BSC 18 prešlo po zlyhaní liečby na aktívnu liečbu SIL+BSC, z toho

13 pacientov v rámci štúdie MCD2001. **Pri cenzurovaní pacientov, ktorí prešli do ramena so SIL+BSC po progresii na PLA+BSC počas trvania štúdie, dosahovala liečba SIL+BSC štatisticky významný prínos v celkovom prežívaní** (HR 0,25; 95 % CI: 0,08 – 0,83).

- **Dlhodobá odpoveď na liečbu trvajúca aspoň 18 týždňov sa vyskytla u 18 (34 %) pacientov v ramene SIL+BSC a u žiadneho pacienta v ramene s PLA+BSC.** Rozdiel v pravdepodobnosti dosiahnutia odpovede medzi porovnávanými skupinami bol 34 % (95 % CI: 11,1 – 54,8, p=0,0012).
- **Bolo zaznamenané štatisticky významné zlepšenie kvality života** pri liečbe SIL+BSC. Z výsledkov vyplýva, že SIL+BSC dosiahol štatisticky významné výsledky v 5 z 8 dimenzií dotazníka SF-36 a to konkrétne v dimenziách fyzické obmedzenie (rozdiel 21,25 ± štandardná chyba (SE) 55,02; p = 0,700), telesná bolesť (rozdiel 194,69 ± 79,84; p = 0,016), vitalita (rozdiel 204,25 ± 68,14; p = 0,003), emočné problémy (rozdiel 307,26 ± 85,42; p < 0,001) a duševné zdravie (rozdiel 153,51 ± 59,35; p = 0,010).
- **Z hľadiska bezpečnosti** je liečba SIL+BSC spojená s vyšším výskytom závažných nežiaducich udalostí (AE z angl. adverse events): 23 % v ramene SIL+BSC, 19 % v ramene PLA+BSC). Najčastejšími AE stupňa ≥ 3 sú únava, nočné potenie a anémia.
- **Limitáciami štúdie MCD2001** sú nedostatočne vyvážené pacientov medzi ramená štúdie, cross-over, ktorý skresľuje výsledky najmä pre celkové prežívanie, nízky počet pacientov, chýbajúce intervaly spoľahlivosti a p hodnoty pre mortalitu a kvalitu života a krátky dizajn štúdie. Dôkaz zo štúdie MCD2001 zahŕňa iba pacientov v celkovom zdravotnom a výkonnostnom stave ECOG 0 – 2.
- **Vysoká mierna neistoty vyplýva z neporovnania sa s režimom rituximab ± BSC, ktorý považujeme za relevantný komparátor. DR nedodal porovnanie SIL+BSC voči rituximabu ± BSC.** Odôvodnenie DR uvádzame v podkapitole 3.8. Akceptujeme argument DR, že porovnanie s rituximabom ± BSC by viedlo k výsledkom s extrémne nízkou internou aj externou validitou. Klinické dôkazy spojené s rituximabom zahŕňajú malú vzorku pacientov, častokrát s rozdielnou populáciou, ktoré majú rozdielne definované ukazovatele. Napriek tomu však stále platí, že dôkazové bremeno ohľadom prínosu voči všetkým komparátorom leží na DR. S prihliadnutím na uvedené z neporovnania sa s rituximabom ± BSC vyplýva výrazná neistota.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol SIL+BSC voči BSC ICUR vo výške 73 684 €/QALY, pričom prahová hodnota pre rok 2024 je 67 951,80 €/QALY. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná úhrada ■■■ € za balenie 100 mg a ■■■ € za balenie 400 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 539,02 € za 100 mg balenie a vo výške 2 131,20 € za 400 mg balenie (podľa nových sadzieb DPH od 1.1.2025). V predloženom základnom scenári sme identifikovali viaceré nedostatky, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje SIL+BSC ICUR voči BSC vo výške 92 777 €/QALY, pričom prahová hodnota je 67 951,80 €/QALY. SIL+BSC dosahuje klinický prínos voči BSC ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.

Aby bol liek Sylvant nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ € za balenie 100 mg a ■■■ € za balenie 400 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 539,02 € za 100 mg balenie a vo výške 2 131,20 € za 400 mg balenie (podľa nových sadzieb DPH od 1.1.2025).

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s extrémne vysokou neistotou,** že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavnými zdrojmi neistoty sú neporovnanie s komparátorom rituximab ± BSC a predpoklad rovnakého prežívania pacientov na liečbe a po liečbe SIL+BSC.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom (zoradené podľa veľkosti vplyvu):

- Úprava frekvencie dávkovania SIL v súlade s SPC liečiva.
- Úprava modelovania inkrementu utilít v stave bez odpovede na liečbu.
- Zmena časového horizontu na 55,5 roka, čo predstavuje celoživotný časový horizont.

- Aplikácia vplyvu veku na utilitu počas celého modelovania.
- Ostatné úpravy (zoradené podľa poradia v texte):
- Použitie úmrtnostných tabuliek pre rok 2023.
- Úprava modelovania vplyvu veku na utility podľa metodiky Ara a Brazier a zároveň úprava spôsobu, akým je metodika aplikovaná.
- Úprava jednotkových nákladov na BSC podľa aktuálneho Zoznamu kategorizovaných liekov.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Sylvant pri nákladovo-efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■-mil. €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov.

Zmena a doplnenie indikačného obmedzenia:

- **Navrhujeme zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o celkový zdravotný stav pacientov.** Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti SIL sú dostupné iba pre pacientov vo výkonnostnom stave na ECOG škále so skóre 0 – 2. Všetci pacienti v štúdiu MCD2001 boli vo výkonnostnom stave ECOG 0 – 2.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo-neeefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	20.12.2023
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	21.12.2023
Začiatok NIHO hodnotenia	01.08.2024 ¹
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	07.11.2024 - 05.12.2024 (06.11.2024 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 05.12.2024)
Vydanie NIHO hodnotenia	10.01.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	135 dní
Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	359 dní

¹ Zákonom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva siltuximab v porovnaní s relevantnými komparátormi u dospelých pacientov s idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa siltuximab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva siltuximab?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. P opulation)	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idiopatická multicentrická Castlemanova choroba • MKCH-10²: D47.7, D36.0 <p>Populácia podľa EMA³</p> <ul style="list-style-type: none"> • na liečbu dospelých pacientov s multicentrickou Castlemanovou chorobou (MCD, z angl. multicentric Castleman's disease), ktorí nie sú infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) ani ľudským herpetickým vírusom 8 (HHV-8). <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na liečbu dospelých pacientov s multicentrickou Castlemanovou chorobou, ktorí sú negatívni na vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV) a ľudský herpes vírus-8 (HHV-8). Liečba je hrazená do zlyhania liečby.“ <p>Preskripčné obmedzenie: HEM, ONK.</p>
Intervencia (z angl. I ntervention)	Siltuximab (SIL) + najlepšia podporná liečba (BSC, z angl. best supportive care)
Komparátor (z angl. C ontrol)	BSC Rituximab ± BSC
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celková alebo čiastočná odpoveď na liečbu meraná pomocou modifikovaných Chesonových kritérií <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)

² Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

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

⁴ EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

	<ul style="list-style-type: none"> • Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu
Dizajn štúdií (z angl. S tudy design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

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

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované odborníkmi pre Castleman Disease Collaborative Network.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (SÚKL⁵).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (z angl. summary of product characteristics, SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.

Pre účely zapojenia odborníkov a pacientskych organizácií bolo dňa 27.09.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 11.10.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani pacientska organizácia.

⁵ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

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

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

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

Ochorenie [1]

Castlemanova choroba (MKCH-10 D47.7, D36.0) je zriedkavé lymfoproliferatívne ochorenie. Ide o stav charakterizovaný neobvyklým rastom buniek v lymfatických uzlinách, ktoré vedú k zväčšeniu uzlín. Ochorenie je dôsledkom poruchy v regulácii produkcie cytokínu interleukín 6, ktorý je zodpovedný za systémové zápalové prejavy. Hoci ide o nenádorový proces, ochorenie môže svojím priebehom a klinickými a laboratórnymi nálezmi pripomínať malígnu lymfóm alebo mnohopočetný myelóm.

Podľa počtu postihnutých uzlín sa rozoznávajú 2 základné formy ochorenia:

- Unicentrická - predstavuje pomaly rastúcu masu postihujúcu jednu uzlinu, bez systémových prejavov;
- Multicentrická (MCD) - postihnuté sú viaceré uzliny, zvyčajne so systémovými prejavmi.

Podľa etiológie je možné ochorenie rozlíšiť na:

- Idiopatická MCD (iMCD) - bez zjavnej príčiny;
- MCD spôsobená ľudským herpes vírusom 8 (HHV-8) alebo vírusom HIV.

Predmetom tejto žiadosti je idiopatická multicentrická forma Castlemanovej choroby (iMCD).

Závažnosť a symptómy

iMCD postihuje viaceré uzliny v jednej alebo viacerých uzlinových oblastiach. Môže sa vyskytnúť aj v pečeni alebo slezine. Ochorenie sa zvyčajne prejavuje systémovými zápalovými príznakmi, ako sú horúčka, nočné potenie, kachexia alebo anorexia. Hoci u niektorých pacientov je priebeh ochorenia mierny, môžu sa vyvinúť príznaky zodpovedajúce „cytokínovej búrke“, zlyhanie viacerých orgánov a dôjsť k úmrtiu pacienta [1]. 5-ročné prežívanie pacientov je približne 50 – 77 % [2].

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Podľa medzinárodných odporúčaní [3] sa na diagnostiku iMCD využívajú nasledujúce laboratórne metódy:

- Biopsia lymfatických uzlín,
- Laboratórne vyšetrenia krvi,
- Zobrazovacie vyšetrenia.

Na diagnostiku ochorenia musia byť splnené kritériá, ktoré závisia od výsledkov meraní uvedených laboratórnych metód. Tieto kritériá sa delia na „major“ a „minor“ (Tabuľka 2). Na diagnózu iMCD musia pacienti spĺňať obe hlavné „major“ kritériá a najmenej 2 z 11 menej závažných „minor“ kritérií vrátane najmenej jednej laboratórnej abnormality. Diagnóza iMCD si zároveň vyžaduje vylúčenie infekčných, malígnych a autoimunitných ochorení, ktoré môžu napodobňovať iMCD.

Tabuľka 2: Kritériá diagnostiky iMCD

Major kritériá (nutné splniť obe)	
Histopatologické zmeny	Regresia/hyperplázia germinálnych centier
	Prevaha folikulárnych dendritických buniek
	Hypervaskularita
	Plazmocytóza
Lymfadenopatia ≥ 1 cm a v ≥ 2 lokalitách	-
Minor kritériá (nutné splniť najmenej 2 z 11 vrátane najmenej jednej laboratórnej abnormality)	
Laboratórne kritériá	Zvýšené CRP (>10 mg/L) alebo ESR (>15 mm/h)
	Anémia (Hb < 125 g/l u mužov, Hb < 115 g/l u žien)
	Trombocytopenia (trombocyty $< 150 \times 10^9/l$) alebo trombocytóza (trombocyty $> 400 \times 10^9/\mu l$)
	Hypoalbuminémia (albumín < 35 g/l)
	Renálna dysfunkcia (eGFR < 60 ml/min/1,73m ²) alebo proteinúria (celkový proteín 150 mg/24 hod alebo 10 mg/100 ml)
	Polyklonálna hypergamaglobulinémia (celkový γ globulín alebo imunoglobulín G $> 17\,000$ mg/l)
Klinické kritériá	„B“ symptómy – nočné potenie, horúčka ($>38^\circ\text{C}$), únava, úbytok hmotnosti
	Zväčšenie sleziny a/alebo pečene
	Akumulácia tekutiny (ascites, edém)
	Eruptívna hemangiomatóza
	Lymfocytová intersticiálna pneumonitída

CRP = C-reaktívny proteín, ESR = rýchlosť sedimentácie erytrocytov, Hb = hemoglobín, eGFR = odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie

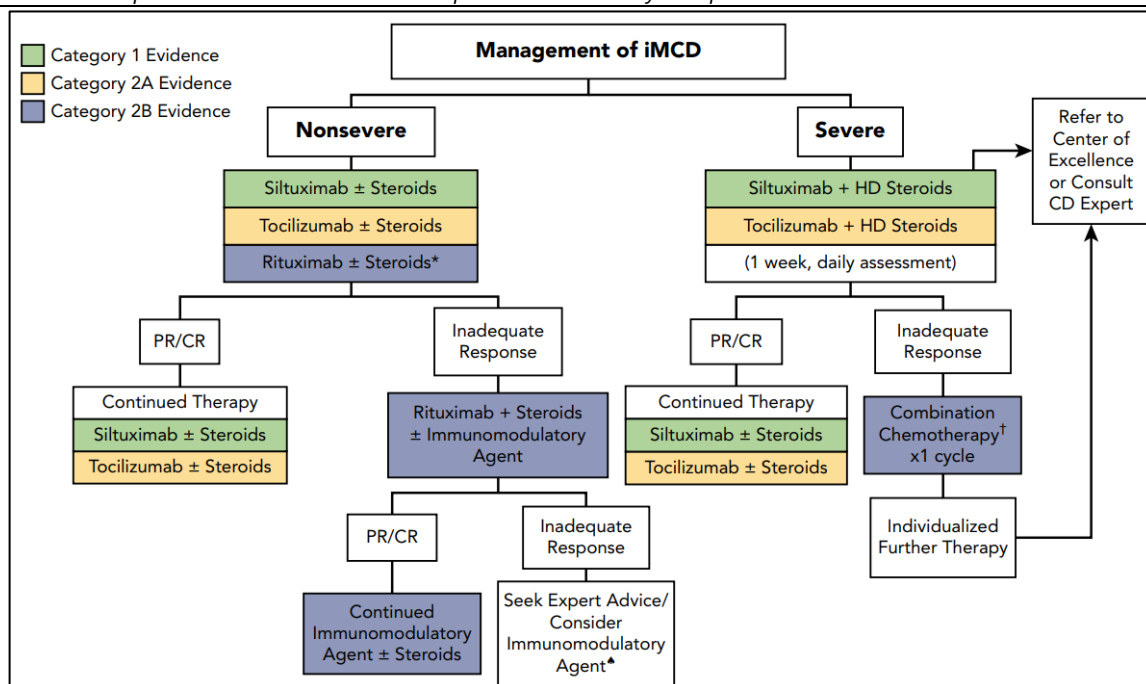
Zdroj: [3]

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Liečba ochorenia iMCD podľa najnovších medzinárodných odporúčaní z roku 2018 [4] je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 1). Ochorenie sa dá rozdeliť na nezávažné a ťažké. Ťažké ochorenie je sprevádzané nasledujúcimi znakmi:

- ECOG (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ≥ 2 ,
- Renálna dysfunkcia s eGFR < 30 a kreatinínom $> 3,0$,
- Anasarca (opuch rozšírený po celom tele) a/alebo ascites (nadmerné hromadenie tekutiny v brušnej dutine) a/alebo pleurálny/perikardiálny výpotok spôsobený hypercytokinémiou alebo nízkym albumínom
- Hemoglobín ≤ 80 g/l,
- postihnutie pľúc/intersticiálna pneumonitída s/bez dyspnoe.

Obrázok 1: Odporúčaná liečba ochorenia iMCD podľa medzinárodných odporúčaní



Imunomodulačné/imunosupresívne látky na liečbu druhej alebo tretej línie zahŕňajú talidomid, cyklosporín A, sirolimus, anakinra alebo bortezomib.

Príklady chemoterapie zahŕňajú R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón), R-VDT-PACE (rituximab, bortezomib, dexametazón, talidomid, cisplatina, doxorubicín, cyklofosfamid/sid, cyklofosfamid/sid etopofosfozid).

Zdroj: [4]

3.4. Opis intervencie (B0001)

Siltuximab (SIL; ATC L04AC11) má nasledovné dávkovanie: Odporúčaná dávka je 11 mg/kg siltuximabu podávaná počas 1 hodiny vo forme intravenózneho infúzie podávanej každé 3 týždne až do zlyhania liečby [5].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Sylvant bol registrovaný na európskej úrovni v 05/2014. Jeho použitie odporučil Výbor Európskej liekovej agentúry (EMA) pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP-EMA) v 03/2014 v indikácii na liečbu dospelých pacientov s multicentrickou Castlemanovou chorobou, ktorí sú negatívni na vírus ľudskej imunodeficiencie a negatívni na ľudský herpesvírus-8. Liek Sylvant mal orphan dezignáciu od 11/2007 – 05/2024 [6].

Aktuálne znenie indikácie v SPC [5]:

„SYLVANT je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s multicentrickou Castlemanovou chorobou (MCD, z angl. multicentric Castleman’s disease), ktorí nie sú infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) ani ľudským herpetickým vírusom 8 (HHV-8).“

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

V súčasnosti na Slovensku nie je liek Sylvant kategorizovaný a DR v minulosti o kategorizáciu nežiadal.

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje pre túto indikáciu úhrady vo výške 564,69 € (úradne určená cena = UÚC vo výške 476,28 €) za 100 mg balenie a vo výške 2 232,68 € (UÚC vo výške 1 905,95 €) za 400 mg balenie. V čase

podania žiadosti (12/2023) žiadané úhrady zároveň predstavovali maximálne ceny liekov vo verejnej lekárni. Podľa nových sadzieb dane z pridanej hodnoty (DPH) od 1.1.2025 sú maximálne ceny liekov vo verejnej lekárni (= maximálne úhrady zdravotnej poisťovne) vo výške 539,02 € za 100 mg balenie a vo výške 2 131,20 € za 400 mg balenie.

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Siltuximab je hradený pri liečbe dospelých pacientov s multicentrickou Castlemanovou chorobou, ktorí sú negatívni na vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV) a ľudský herpes vírus-8 (HHV-8). Liečba je hradená do zlyhania liečby.“

Preskripčné obmedzenie: HEM, ONK.

Žiadané indikačné obmedzenie je v súlade s registráciou EMA. Oproti indikácii v SPC špecifikuje, že liečba je hradená do zlyhania liečby.

Odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia pridaním nasledujúcej vety: „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 2.“

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, za relevantné komparátory považujeme najlepšiu podpornú starostlivosť (z angl. best supportive care, BSC) a rituximab ± BSC. Komparátory boli zvolené na základe medzinárodných odporúčaní [4] a konzultácie s odborníkmi. Okrem toho liečivo rituximab má povolenie MZ SR na použitie v neschválenej indikácii Castlemanova choroba – 1. línia a relaps/progresia po 6 mesiacoch liečby pre potreby zdravotníckych zariadení v SR [7].

DR za relevantný komparátor považuje iba BSC. V rámci výzvy č. 1 bol DR požiadaný o doplnenie rituximabu ± BSC ako komparátora. Podľa DR nie je možné doplniť rituximab ± BSC z nasledujúcich dôvodov:

- Priame (head-to-head) porovnania nebolo možné vykonať z etických dôvodov, keďže regulačný orgán EMA zvyčajne nepovoľuje výber komparátora, ktorý sám nie je registrovaný v danej indikácii.
- Jednoramenný dizajn analýz neumožňuje sieťovú metaanalýzu ani Bucherove porovnania. Malé vzorky pacientov neumožňujú použiť metódy propensity score matching/weighting (PSM, PSW) alebo Matched-adjusted Indirect comparison (MAIC), pretože prevažovanie pacientov by viedlo k nízkej efektívnej veľkosti vzorky (effective sample size).
- V registračnej štúdii boli pre hodnotenie primárneho parametra (odpoveď na liečbu) použité modifikované Chesonove kritériá, kým pri rituximabe sa hodnotila odpoveď pomocou štandardných Chesonových kritérií. Preto ak by použil vo farmako-ekonomickom modeli údaje z týchto štúdií, viedlo by to k skresleniu modelovania odlišnými definíciami odpovede a odlišnými výslednými hodnotami miery odpovede.
- Nedá sa s istotou predpokladať, že povolenie MZ SR na použitie v neschválenej indikácii bude v budúcnosti obnovené a že rituximab nestratí úhradu.
- Siltuximab je podľa spomínaných medzinárodných odporúčaní preferovanou intervenciou, zatiaľ čo rituximab patrí medzi „ostatné“ odporúčané intervencie.
- Porovnanie s rituximabom nebolo predložené v žiadosti o úhradu žiadnej zahraničnej HTA.

Akceptujeme predpoklad DR, že porovnanie s rituximabom ± BSC by viedlo k výsledkom s nízkou internou aj externou validitou. Štúdie s rituximabom sú poväčšine jednoramenné retrospektívne alebo observačné štúdie [8, 9], prípadové štúdie a reporty [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Klinické dôkazy spojené s rituximabom zahŕňajú malú vzorku pacientov, častokrát s rozdielnou populáciou, ktoré majú rozdielne definované ukazovatele. Z neporovnania sa s rituximabom ± BSC vyplýva výrazná neistota.

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantný komparátor nepovažujeme liečivo tocilizumab, nakoľko nie je v danej indikácii kategorizované a neboli identifikované náznaky, že by sa využíval v klinickej praxi. Konzultácia s odborníkmi nepotvrdila jeho používanie.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie, ktoré predložil DR v žiadosti. Zahrnutá bola jedna štúdia fázy 2 u dospelých pacientov s multicentrickou Castlemanovou chorobou, ktorí sú negatívni na vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV) a ľudský herpes vírus-8 (HHV-8). Bližšie informácie sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT01024036	MCD2001	SIL+BSC	PLA+BSC	79:(53:26)	ukončená

SIL = siltuximab; PLA = placebo; BSC = best supportive care

Zdroj: [16]

Čas analýzy dát

Medián trvania maskovanej liečby v štúdiu MCD2001 bol 375 dní (rozsah 1 – 1031 dní) v ramene so SIL+BSC, 152 dní (23 – 666) v ramene s PLA+BSC. Medián trvania sledovania bol 422 dní (rozsah 55 – 1051 dní) [17]. Pacienti vstupovali do štúdie medzi 02/2010 – 02/2013. Primárna analýza bola vykonaná po tom, čo posledný pacient dokončil všetky vyšetrenia naplánované na 48. týždeň hodnotenia.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

V štúdiu MCD2001 sa v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) vyskytlo celkovo 11 úmrtí (14 %), z toho 6 pacientov (11 %) v ramene so SIL+BSC a 5 pacientov (19 %) v kohorte s PLA+BSC. V ramene so SIL+BSC sa všetkých 6 úmrtí vyskytlo v stave po zlyhaní liečby, t. j. po prerušení liečby SIL+BSC. V ramene s PLA+BSC boli 2 úmrtia v dvojito zaslepenej fáze štúdie (obe po zlyhaní liečby) a 3 úmrtia po ukončení štúdie. Pacienti na SIL+BSC mali v štúdiu dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s PLA+BSC, ale bez štatistickej významnosti. Kaplan-Meierove (KM) dáta zo štúdie môžeme vidieť na obrázku nižšie (Obrázok 2). Z 26 pacientov v ramene s PLA+BSC 18 prešlo na aktívnu liečbu SIL. Z týchto pacientov 13 pacienti z dôvodu progresie počas štúdie MCD2001 a zvyšných 5 po ukončení štúdie MCD2001 [1, 17].

DR uvádza výsledky očistené o pacientov na cross-overí pomocou cenzurovania (Tabuľka 4). Pri tejto metóde sú pacienti, ktorí prechádzajú z ramena PLA na aktívnu liečbu siltuximabom, cenzurovaní v čase prechodu a ďalej nevstupujú do analýzy prežívania [1].

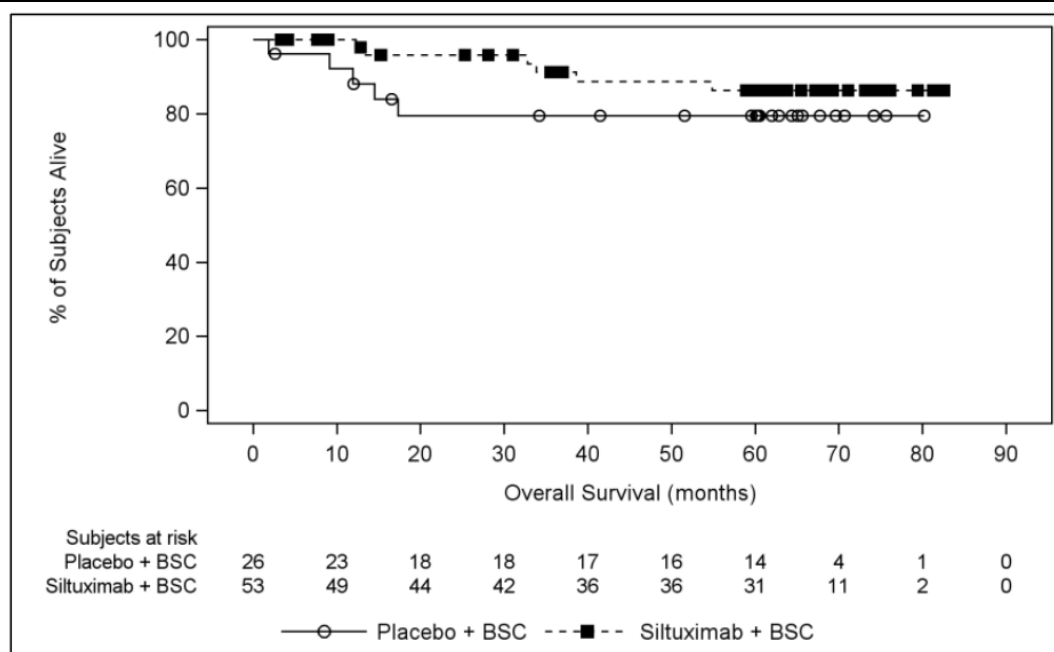
Tabuľka 4: Výsledky ukazovateľa mortalita SIL+BSC vs PLA+BSC v ITT

Cross-over	HR OS
Žiadna úprava	0,58 (95% CI: 0,18 až 1,90)
18 pacientov cenzurovaných	0,13 (95% CI: 0,03 až 0,50)
13 pacientov cenzurovaných	0,25 (95% CI: 0,08 až 0,83)

HR = hazard ratio, OS = celkové prežívanie, z angl. overall survival

Zdroj: [1]

Obrázok 2: KM krivky pre OS zo štúdie MCD2001



Zdroj: [1]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

V štúdií MCD2001 sa v populácii ITT dlhodobá odpoveď na liečbu trvajúca aspoň 18 týždňov vyskytla u 18 (34 %) pacientov v ramene SIL+BSC (1x celková odpoveď, 17x čiastočná odpoveď) a u žiadneho pacienta v ramene s PLA. Rozdiel v pravdepodobnosti dosiahnutia odpovede medzi porovnávanými skupinami bol 34 % (95 % CI: 11,1 – 54,8, $p = 0,0012$); medián trvania odpovede bol rovný 383 dňom (SIL+BSC). Výsledky porovnania účinnosti SIL+BSC voči PLA+BSC sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 3).

Obrázok 3: Výsledky ukazovateľa celková odpoveď SIL+BSC vs PLA+BSC v ITT populácii

	Siltuximab group (n=53)	Placebo group (n=26)	Difference or HR (95% CI)	p value
Primary endpoint				
Durable tumour and symptomatic response by independent review*	18 (34%)	0 (0%)	34.0% (11.1 to 54.8)	0.0012
Complete response	1 (2%)	0 (0%)
Partial response	17 (32%)	0 (0%)
Duration of durable tumour and symptomatic response* (days)	383 (232 to 676)

Zdroj: [17]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života bola meraná dotazníkom Medical Outcome Study Short-Form-36 (SF-36). Vopred špecifikované analýzy sa uskutočnili pomocou opakovaných meraní počas prvých 18. cyklov liečby. Vyššie hodnoty v dotazníku znamenajú lepší zdravotný stav pacienta. Liečba SIL+BSC viedla k zlepšeniu kvality života a podľa EMA dosahovala štatisticky významné rozdiely oproti PLA+BSC v dotazníku SF-36 [18, str. 52]. Z výsledkov vyplýva, že SIL+BSC dosiahol štatisticky významné výsledky v 5 z 8 dimenzií dotazníka SF-36 a to konkrétne v dimenziách fyzické obmedzenie (rozdiel 21,25 ± štandardná chyba (SE) 55,02; p = 0,700), telesná bolesť (rozdiel 194,69 ± 79,84; p = 0,016), vitalita (rozdiel 204,25 ± 68,14; p = 0,003), emočné problémy (rozdiel 307,26 ± 85,42; p < 0,001) a duševné zdravie (rozdiel 153,51 ± 59,35; p = 0,010). Výsledky kvality života sú zobrazené v tabuľke a na obrázku nižšie (Obrázok 4).

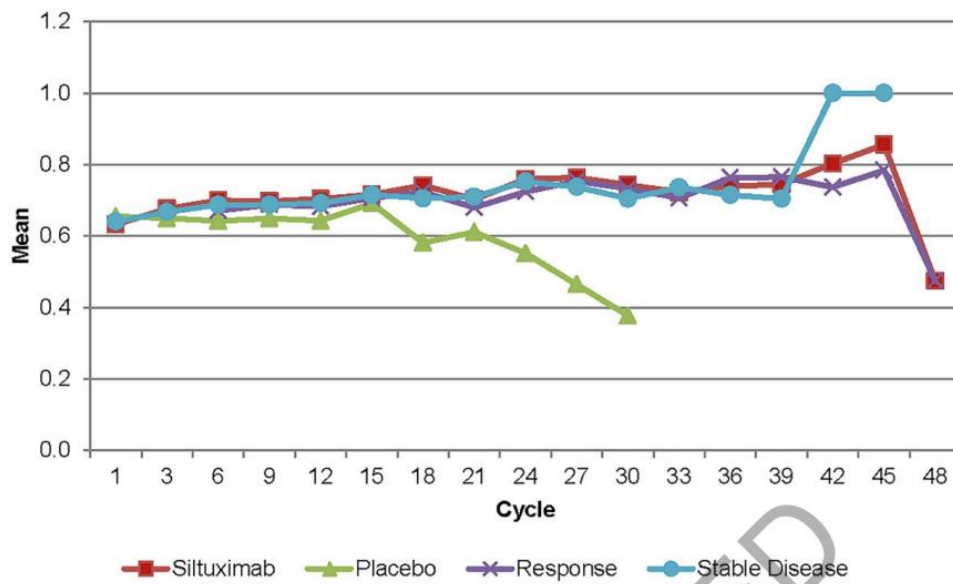
Tabuľka 5: Výsledky ukazovateľa kvalita života SIL+BSC vs PLA+BSC v ITT populácii merané pomocou dotazníka SF-36

SF-36 dimenzia	Liečebný cyklus	SIL+BSC	PLA+BSC	Rozdiel ± SE	p hodnota
Fyzické fungovanie	1.	66,80 ± 3,46	64,09 ± 4,92	21,25 ± 55,02	0,700
	18.	77,70 ± 3,89	54,88 ± 6,83		
Fyzické obmedzenie	1.	51,99 ± 4,05	56,54 ± 5,76	225,79 ± 80,43	0,005
	18.	63,92 ± 5,04	55,37 ± 9,27		
Telesná bolesť	1.	65,55 ± 3,85	62,97 ± 5,47	194,69 ± 79,84	0,016
	18.	76,98 ± 4,48	54,40 ± 8,59		
Všeobecné zdravie	1.	42,86 ± 2,75	46,10 ± 3,90	70,06 ± 64,36	0,278
	18.	53,86 ± 4,12	44,80 ± 7,53		
Vitalita	1.	42,07 ± 3,03	45,24 ± 4,28	204,25 ± 68,14	0,003
	18.	57,26 ± 4,15	43,95 ± 7,74		
Sociálne fungovanie	1.	61,12 ± 3,59	61,08 ± 5,10	128,73 ± 72,67	0,078
	18.	78,61 ± 3,99	56,58 ± 7,65		
Emočné problémy	1.	60,81 ± 3,95	70,53 ± 5,62	307,26 ± 85,42	<0,001
	18.	76,27 ± 4,63	57,02 ± 8,99		
Duševné zdravie	1.	59,67 ± 2,65	65,57 ± 3,74	153,51 ± 59,35	0,010
	18.	72,31 ± 3,62	65,64 ± 6,72		

SE = štandardná chyba, z angl. standard error

Zdroj: [19]

Obrázok 4: Výsledky dotazníka SF-36 v štúdiu MC2001



Zdroj: [20]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť SIL+BSC v kombinácii s PLA+BSC bola hodnotená na základe klinickej štúdie MCD2001, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

V štúdiu MCD2001 sa závažné nežiaduce udalosti sa vyskytli u 12 (23 %) pacientov v skupine so SIL+BSC oproti 5 pacientom (19 %) v skupine s PLA+BSC. Nežiaduce udalosti sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 5).

Obrázok 5: Nežiaduce udalosti zaznamenané v štúdiu MDC2001

	Siltuximab group (n=53)		Placebo group (n=26)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Patients with ≥1 adverse event	53 (100%)	25 (47%)	25 (96%)	14 (54%)
Pruritus	22 (42%)	0 (0%)	3 (12%)	0 (0%)
Upper respiratory tract infection	19 (36%)	0 (0%)	4 (15%)	1 (4%)
Fatigue	18 (34%)	5 (9%)	10 (38%)	1 (4%)
Maculopapular rash	18 (34%)	0 (0%)	3 (12%)	0 (0%)
Peripheral oedema	17 (32%)	1 (2%)	6 (23%)	0 (0%)
Malaise	15 (28%)	0 (0%)	5 (19%)	0 (0%)
Dyspnoea	13 (25%)	1 (2%)	9 (35%)	1 (4%)
Peripheral sensory neuropathy	13 (25%)	0 (0%)	5 (19%)	1 (4%)
Diarrhoea	12 (23%)	0 (0%)	5 (19%)	1 (4%)
Localised oedema	11 (21%)	2 (4%)	1 (4%)	0 (0%)
Weight gain	11 (21%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Hyperhidrosis	10 (19%)	2 (4%)	4 (15%)	0 (0%)
Decreased appetite	9 (17%)	1 (2%)	4 (15%)	0 (0%)
Night sweats	9 (17%)	4 (8%)	3 (12%)	1 (4%)
Cough	8 (15%)	0 (0%)	6 (23%)	0 (0%)
Abdominal pain	8 (15%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
Thrombocytopenia	8 (15%)	2 (4%)	1 (4%)	1 (4%)
Nasopharyngitis	8 (15%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
Hyperuricaemia	7 (13%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Neutropenia	7 (13%)	2 (4%)	2 (8%)	1 (4%)
Nausea	5 (9%)	1 (2%)	5 (19%)	0 (0%)
Anaemia	5 (9%)	1 (2%)	4 (15%)	3 (12%)
Weight loss	4 (8%)	0 (0%)	4 (15%)	0 (0%)
Tumour pain	4 (8%)	0 (0%)	4 (15%)	0 (0%)
Hypertension	4 (8%)	2 (4%)	1 (4%)	0 (0%)
Hyperkalemia	2 (4%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)

Zdroj: [17]

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

Liečivo SIL sa podáva vo forme intravenózneho infúzie kvalifikovaným zdravotníckym personálom a pod náležitým lekárskeho dohľadom. Pred každou dávkou liečiva sa počas prvých 12 mesiacov musia vykonávať hematologické laboratórne vyšetrenia (absolútny počet neutrofilov, počet trombocytov, hemoglobín). Po 12 mesiacoch sa hematologické laboratórne vyšetrenia musia vykonávať každý tretí dávkovací cyklus. Ak nie sú splnené kritériá liečby vyplývajúce z týchto vyšetrení, odporúča sa oddialenie liečby. Prerušenie liečby sa má zvažovať u pacientov so závažnými reakciami súvisiacimi s infúziou, anafylaxiou, závažnou alergickou reakciou alebo so syndrómom uvoľnenia cytokínov súvisiacim s infúziou. Ukončenie podávania tohto lieku sa má zvažovať, ak počas prvých 48 týždňov došlo k viac ako 2 oddialeniam dávky kvôli toxicite súvisiacej s liečbou.

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

Pri hodnotení klinickej štúdie MCD2001 sme vychádzali z hodnotenia SÚKL [21]:

- Základné charakteristiky pacientov medzi ramenami nie sú vyvážené. Pacienti sa líšili v miere predliečenosti, v dĺžke doby od diagnózy, v predchádzajúcej liečbe, v podiele pacientov, ktorí súbežne užívajú kortikosteroidy, v prejavoch ochorenia (v ramene s PLA+BSC bolo viac symptomatických pacientov).

- Pacienti po cross-overu boli cenzurovaní. Pri prvom zlyhaní liečby podľa protokolu štúdie mohli pacienti zaradení do skupiny s PLA prejsť na otvorenú liečbu SIL+BSC až do druhého zlyhania liečby. Výsledky štúdie môžu byť skreslené chýbajúcimi dátami po cross-overu pacientov.
- Štúdia nebola dizajnovaná na sledovanie OS pacientov, čo vedie k možnému skresleniu výsledných OS.
- Štúdia zahŕňala nízky počet pacientov, čo je však akceptovateľné vzhľadom na to, že ide o vzácne ochorenie.
- Chýbajúce intervaly spoľahlivosti pre kvalitu života znižujú validitu štúdie a zamedzujú plnému vyhodnoteniu efektu liečiva.

Externá validita

Externú validitu štúdie MCD2001 hodnotíme nasledovne:

- Nedostatkom je zahrnutie pacientov s ECOG skóre 0 – 2, keďže IO takéto obmedzenie neuvádza. Klinickí odborníci konštatujú, že ECOG skóre má význam v prostredí klinických štúdií, ale v reálnej klinickej praxi má len malý význam. Nakoľko indikačné obmedzenie má byť totožné s populáciou v klinických štúdiách, odporúčame zvážiť zmenu indikačného obmedzenia v predloženej žiadosti o zaradenie do ZKL a doplnenie vety: „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 2.“
- Neistotu sme identifikovali v chýbajúcom dôkaze o dlhodobom účinku liečby, nakoľko štúdia MCD2001 trvala krátko (medián liečby 375 dní) v porovnaní s očakávaním celoživotnej liečby.
- Počas štúdie bolo povolené užívať najlepšiu podpornú starostlivosť (z angl. best supportive care, BSC) v oboch ramenách. Povolené liečivá boli liečivá na odvodnenie organizmu, antipyretiká, antihistaminiká, na bolesť, na liečbu infekcií, transfúzie a manažment reakcií spojených s transfúziou a kortikosteroidy. Zvolený prístup považujeme za vhodný a v súlade s klinickou praxou.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

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

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Neakceptujeme použitý časový horizont. DR použil celoživotný časový horizont (30 rokov). Nakoľko pacienti vstupujú do modelu vo veku 45,5 roka, 30-ročný časový horizont (do veku 75,5 roka) nepokladáme za celoživotný. Z toho dôvodu sme upravili časový horizont na 55,5 roka, kedy je modelované nastavenie do veku 100 rokov. Táto zmena znižuje ICUR SIL+BSC voči BSC o 2,2-tisíc eur.

Akceptujeme s neistotou použitý farmako-ekonomický model (FEM), ktorý rozdeľuje pacientov do jednotlivých štádií podľa odpovede na liečbu. DR nemá dostatočne robustné dáta pre klinicky plauzibilné modelovanie prežívania pacientov v uvedených štádiách (viac v podkapitole 5.1.4).

Akceptujeme neistotou neporovnanie sa s komparátorom rituximab ± BSC. Podrobnú diskusiu k tomuto aspektu hodnotenia uvádzame v podkapitole 3.8. Neporovnanie sa s komparátorom rituximab ± BSC vedie k extrémnej neistote vo výsledku nákladovej efektívnosti SIL+BSC.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Neakceptujeme aplikáciu úmrtnostných tabuliek pre rok 2022. Do FEM sme zapracovali aktuálnejšie dáta z úmrtnostných tabuliek z roku 2023. Nastavenie zanedbateľne mení ICUR.

5.1.3 Populácia

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

5.1.4 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR z dôvodu odvodzovania celkového prežívania na základe štúdie MCD2001, ktorá nebola dizajnovaná na sledovanie OS pacientov.

Prežívanie bez progresie

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

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR. DR predpokladá rovnaké prežívanie pacientov na liečbe (štádium R a NR) a po liečbe (štádium pTF). Takéto nastavenie nepokladáme za klinicky plauzibilné, nakoľko

nepredpokladáme efekt SIL+BSC po ukončení liečby. Z toho dôvodu sme v rámci výzvy č. 1 žiadali DR o úpravu pravdepodobnosti úmrtia pacientov v jednotlivých stavoch medzi ramenami tak, aby pacienti, ktorí nemajú odpoveď na liečbu SIL+BSC alebo liečbu ukončili, mali rovnakú pravdepodobnosť úmrtia ako pacienti s BSC, ktorí nemajú odpoveď na liečbu BSC, alebo liečbu ukončili. DR žiadosti nevyhovel z dôvodu, že vo využitej KM krivke OS je zohľadnená úmrtnosť pacientov v stave s, bez i po strate liečebnej odpovede. DR uviedol v odpovedi na č. 1, že žiadaná úprava by viedla k skresleniu modelovania z nasledujúcich dôvodov:

- V prípade rozdelenia kohorty pacientov na pacientov s, bez a po strate liečebnej odpovede by boli KM krivky rozdelené na základe nízkeho počtu pacientov a ich extrapolácia by bola zaťažená neistotou.
- V prípade úpravy rizika úmrtia pre pacientov na SIL+BSC v stavoch NR a pTF na rovnaké hodnoty ako BSC (všetci NR) by riziko úmrtia pacientov v stave R bolo naďalej ovplyvnené dátami pacientov v stavoch NR a pTF, čo by viedlo k podhodnoteniu účinnosti SIL+BSC.

Akceptujeme s neistotou argumenty DR v odpovedi na výzvu č.1. Rozdelenie pacientov do jednotlivých štádií naďalej pokladáme za klinicky plauzibilnejšie. Extrapolácia dát použitých DR môže viesť k nadhodnoteniu účinku liečby.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Neakceptujeme spôsob modelovania kvality života vo viacerých aspektoch:

- **Neakceptujeme** modelovanie inkrementu utilít v stave bez odpovede. Za klinicky dôveryhodnejšie pokladáme, aby pacienti v tomto štádiu nemali prírastok ani úbytok utilít. Z toho dôvodu sme nastavenie upravili tak, aby nedošlo k nárastu utilít v tomto štádiu (Inkrement počas liečby SIL). Inkrement utilít u pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, je modelovaný aj samostatne, pričom predpoklad nárastu utilít v tomto štádiu sme zachovali. Nastavenie zvyšuje ICUR SIL+BSC voči BSC o 7,3-tisíc €.
- **Neakceptujeme** vplyv veku na utilitu až od 48. cyklu, Za klinicky plauzibilnejšie pokladáme aplikovanie dekrementu utility vplyvom veku od začiatku modelovania. Nastavenie zvyšuje ICUR SIL+BSC voči BSC o 1,2-tisíc €.
- **Neakceptujeme** modelovanie vplyvu veku na utilitu pomocou metodiky podľa Sullivan [22]. Preferujeme modelovanie vplyvu veku na utilitu pomocou metodiky podľa Ara a Brazier [23], keďže umožňuje prepočet po jednotlivých rokoch. Nastavenie zanedbateľne mení ICUR.
- **Neakceptujeme** spôsob, akým je aplikovaná metodika podľa Ara a Brazier [23], nakoľko je počítaná ako dekrement utility. Za presnejšiu metódu považujeme použitie multiplikátora. Nastavenie zanedbateľne mení ICUR.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

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

5.1.7 Náklady

Zotrvanie na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

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

Jednotkové náklady na lieky

Neakceptujeme frekvenciu dávkovania SIL, kde 14,7 % pacientov má administrovaný SIL každých 6-týždňov (od 36. cyklu). Takéto nastavenie nie je v súlade s SPC [5]. Z toho dôvodu sme nastavili dávkovanie v súlade s SPC na každé 3 týždne. Nastavenie zvyšuje ICUR SIL+BSC voči BSC o 15,0-tisíc eur.

Neakceptujeme ostatné jednotkové náklady na lieky použité DR. Náklady na BSC sme upravili podľa Zoznamu kategorizovaných liekov 1.1.2025 – 31.1.2025. Nastavenie zanedbateľne mení ICUR.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

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

Ostatné náklady

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR. Neistotou je absencia nákladov na hematologické laboratórne vyšetrenia, ktoré sa majú uskutočniť pred každou dávkou SIL počas 12 mesiacov, potom každý tretí dávkovací cyklus. Nepredpokladáme významný vplyv nastavenia na výsledok nákladovej-efektívnosti.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme FEM dodaný DR v žiadosti. Liečba SIL+BSC nie je v základnom scenári nákladovo-efektívna voči komparátoru BSC s hodnotou ICUR vo výške 73 684 €/QALY, pričom prahová hodnota pre rok 2024 je 67 951,80 €/QALY. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná úhrada ■■■ € za balenie 100 mg a ■■■ € za balenie 400 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 539,02 € za 100 mg balenie a vo výške 2 131,20 € za 400 mg balenie (podľa nových sadzieb DPH od 1.1.2025).

Vo farmako-ekonomickej analýze DR predpokladá prahovú hodnotu vo výške 181 086 €/QALY. Avšak nakoľko liečivo nemá orphan dezignáciu od 05/2024, aktuálna prahová hodnota je 67 951,80 €/QALY.

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, SIL+BSC dosahuje ICUR voči BSC na úrovni 92 777 €/QALY, a preto nie je nákladovo-efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s BSC je 68,0-tisíc €/QALY).

Aby liek Sylvant bol nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ € za balenie 100 mg a ■■■ € za balenie 400 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 539,02 € za 100 mg balenie a vo výške 2 131,20 € za 400 mg balenie (podľa nových sadzieb DPH od 1.1.2025).

Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	SIL+BSC	BSC
Roky života (diskontované)	■■■	■■■
QALY		
Bez odpovede (NR)	■■■	■■■
S odpoveďou (R)	■■■	■■■
Po zlyhaní liečby (pTF)	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■
Náklady		
Lieky	■■■	■■■
Premedikácie, administrácia, monitoring	■■■	■■■
Manažment	■■■	■■■
AE	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■
SIL+BSC vs.		BSC
Inkrementálne QALY		■■■
Inkrementálne náklady		■■■
ICUR		92 777 €/QALY

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 7: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo-efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo-efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémne vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo-efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo-efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR sa neporovnáva s komparátorom rituximab ± BSC z dôvodov diskutovaných v podkapitole 3.8. Nezaradenie rituximabu ± BSC prináša neistotu do modelu ohľadom výsledkov nákladovej efektívnosti. Klinické dáta naznačujú klinický prínos rituximabu v liečbe iMCD [8], pričom medzinárodné odporúčania ho uvádzajú ako hlavnú voľbu, ak nie sú dostupné monoklonálne protilátky (siltuximab, tocilizumab) [11,13]. Zo získaných dát vyplýva, že pri porovnaní SIL+BSC s rituximabom ± BSC by mohla byť zistená nákladovo-neepektívna úhrada SIL.
- DR predpokladá rovnaké prežívanie pacientov na liečbe (štádiá R a NR) a po liečbe (štádium pTF). Napriek tomu, že modelovaná krivka je vytvorená z dát pacientov vo všetkých 3 štádiách, takéto nastavenie nepokladáme za klinicky plauzibilné, nakoľko extrapolácia týchto dát môže viesť k nadhodnoteniu účinku liečby. DR rozdielne prežívanie nezapracoval ani po výzve č. 1 z dôvodov diskutovaných v podkapitole 5.1.4. Konštatujeme, že modelovanie použité DR môže viesť k skresleniu výsledkov farmako-ekonomickej analýzy.
- DR používa model, pre ktorý rozdeľuje pacientov do jednotlivých štádií podľa odpovede na liečbu (štádiá NR, R a pTF), avšak nedisponuje dostatočne robustnými dátami pre klinicky plauzibilné modelovanie prežívania pacientov v uvedených štádiách.
- Odvodzovanie celkového prežívania na základe štúdie MCD2001, ktorá nebola dizajnovaná na sledovanie OS pacientov. Výsledky OS, ktoré DR používa vo FEM sú zaťažené neistotou.
- Neistotou je nezahrnutie nákladov na hematologické laboratórne vyšetrenia, ktoré sa majú uskutočniť pred každou dávkou SIL počas 12 mesiacov, potom každý tretí dávkovací cyklus.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Modelovanie DR **neakceptujeme** z nasledujúceho dôvodu:

- V rámci výzvy č.1 sme žiadali DR o doplnenie zotrvania na liečbe podľa štúdie MCD2001 (NCT01024036) v modeli dopadu na rozpočet. DR uvádza, že zvolil prístup založený na počte pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL). Z tohto prístupu vyplýva, že ak pacient zomrie alebo ukončí liečbu z akéhokoľvek iného dôvodu, okamžite ho nahradí iný novo nasadený pacient. DR uvádza, že uvedený prístup bol zvolený z dôvodu, že odborníci nevedeli určiť počet pacientov, ktorí budú v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL). Podľa tohto predpokladu je počet pacientov, ktorí sú v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL), totožný s počtom pacientov, ktorí liečbu ukončia z dôvodu úmrtia alebo iného dôvodu. Akceptujeme počet PBVL z použitého predpokladu, avšak neakceptujeme nezpracovanie zotrvania na liečbe podľa štúdie MCD2001. Z klinických dát a výsledkov farmako-ekonomickej analýzy vyplýva dlhšie prežívanie u pacientov na liečbe SIL (viac v podkapitolách 4.2.1 a 5.2.1).

Z tohto dôvodu sme preferovali použitie vlastného modelovania dopadu na rozpočet.

Odvodenie počtu pacientov podľa NIHO

- Pri odvodení PBVL sme vychádzali z nasledujúcich predpokladov:
 - Na základe literárnych údajov celosvetová incidencia ochorenia dosahuje úroveň 3,4 pacienta na 1 milión obyvateľov [24, 25]. Pri prepočte na populáciu Slovenska (5,427 milióna obyvateľov v roku 2023) to zodpovedá približne 18 novým prípadom ročne. Podľa zahraničnej literatúry však dochádza k poddiagnostikovaniu ochorenia kvôli heterogenite klinických prejavov a laboratórnych nálezov [24, 26]. V podaní DR v Českej republike je dostupné vyjadrenie odborníkov, z ktorého vyplýva, že diagnostika ochorenia je veľmi komplikovaná, často si vyžaduje viacnásobnú biopsiu postihnutých uzlín a definitívna diagnóza môže trvať niekoľko rokov [21].
 - DR predpokladá, že počet PBVL je totožný s počtom pacientov, ktorí liečbu ukončia z dôvodu úmrtia alebo iného dôvodu. DR predpokladá v prvom roku prevalenciu 13 pacientov. Z FEM vyplýva, že po prvom roku liečbu ukončí ■ % pacientov (v štádiách NR a R sa po 1 roku liečby nachádza ■ % pacientov v ramene SIL+BSC). Pri takomto predpoklade ostane po prvom roku na liečbe približne ■ pacientov a PBVL je ■ pacientov. Akceptujeme tento predpoklad.
- Akceptujeme odvodenie PSVL.

Ostatné predpoklady

- Akceptujeme použitú penetráciu trhu.
- Predpokladáme zaradenie SIL do ZKL od 01.05.2025.
- Náklady na lieky Sylvant 100 mg a 400 mg sú odvodené spôsobom totožným farmako-ekonomickej analýze (pomocou distribúcie hmotnosti).
- Na odvodenie zotrvania na liečbe sme použili dáta z FEM.

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhad počtu pacientov je spojený s vysokou neistotou. Odhadovaný dopad na rozpočet rozpočítaný na roky a na obdobia je uvedený v tabuľkách nižšie (Tabuľka 8, Tabuľka 9).

Tabuľka 8: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítaný na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet liečených pacientov v danom roku	■	■	■	■	■
Počet začínajúcich pacientov v danom roku	■	■	■	■	■
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia	0	6	9	10	11
Náklady na liek pri požadovanej úhrade (564,69 € za 100 mg balenie a 232,68 € za 400 mg balenie)	■	■	■	■	■
Náklady na liek pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ € za balenie 100 mg a ■ € za balenie 400 mg)	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (čistý dopad = hrubý dopad)	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade (čistý dopad = hrubý dopad)	■	■	■	■	■

Zdroj: Výpočet NIHO

Tabuľka 9: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítaný na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet liečených pacientov v danom roku	■	■	■
Počet začínajúcich pacientov v danom roku	■	■	■
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia	0	9	9
Náklady na liek pri požadovanej úhrade (564,69 € za 100 mg balenie a 232,68 € za 400 mg balenie)	■	■	■
Náklady na liek pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ € za balenie 100 mg a ■ € za balenie 400 mg)	■	■	■
Spolu hrubý odhad pri požadovanej úhrade (čistý dopad = hrubý dopad)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade (čistý dopad = hrubý dopad)	■	■	■

Zdroj: Výpočet NIHO

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

SIL prináša prínosy v zlepšení mortality, morbidity a kvality života pacienta voči BSC bez významného ohrozenia jeho zdravia vedľajšími udalosťami.

Profesionálne hodnoty (F0007)

Rozšírenie liečby o liečivo SIL zvýši odborníkom z klinickej praxe možnosti manažmentu liečby pacientov s dlhodobým ochorením iMCD.

Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie SIL ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

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

SIL sa má podávať kvalifikovaným zdravotníckym personálom a pod náležitým lekárskeým dohľadom. SIL sa podáva intravenóznou infúziou každé 3 týždne, pričom jeho podaniu predchádza hematologické vyšetrenie (počas prvých 12 mesiacov pred každou dávkou, potom každý tretí dávkovací cyklus). Z daných dôvodov liečivo môže predstavovať organizačnú záťaž pre pacientov aj zdravotnícky personál.

V procese diagnostiky ochorenia dochádza k silnému poddiagnostikovaniu. Je to z dôvodu vysokej heterogenity klinických prejavov a laboratórnych nálezov. Odborníci v Českej republike sa pre DR vyjadrili, že diagnostika ochorenia je veľmi komplikovaná, často si vyžaduje viacnásobnú biopsiu postihnutých uzlín a definitívna diagnóza môže trvať niekoľko rokov [21, 24, 26].

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

O spôsobilosti pacienta na liečbu by mal rozhodovať hematológ alebo onkológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Počas hodnotenia sme nedostali vstup žiadnej patientskej organizácie a teda nedokážeme adekvátne zhodnotiť patientske očakávania vstupu SIL k terajším dostupným liečbam iMCD. Predpokladáme, že pacienti budú očakávať zlepšenie príznakov, zvýšenie kvality života a dlhšie prežívanie.

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Neidentifikovali sme skupiny pacientov, ktoré by nemali prístup k súčasnej liečbe. Liečba nemusí byť predpisovaná v špecializovaných centrách a preto neočakávame významnú nerovnosť v prístupe k liečbe pre pacientov.

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

iMCD negatívne ovplyvňuje každodenný život pacienta. Redukcia symptómov môže viesť k lepšiemu mentálnemu stavu pacientov, každodennému životu aj pracovnému výkonu. Každodenný život pacienta môže negatívne ovplyvniť podávanie infúzie každé 3 týždne.

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Neidentifikovali sme relevantný vplyv komunikácie doktor-pacient na kategorizáciu lieku Sylvant.

Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Medzi zraniteľné patientske skupiny patria gravidné a dojčiace ženy. Neidentifikovali sme žiadne ďalšie zraniteľné patientske skupiny.

7.4. Právne aspekty

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

Autori

RNDr. Jana Blahová, PhD.

Ing. Milan Piroš, PhD.

Rola autorov: JB je prvou autorkou hodnotenia; MP je druhým autorom hodnotenia.

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Blahová J., Piroš M.: Liečivo siltuximab (Sylvant) na liečbu dospelých pacientov s idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL101; 2025; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

8. Zdroje

- [1] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Sylvant a jeho prílohy; ID konaní 31222; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31222>
- [2] Pierson SK, Kanhai K, Bagg A, et al. Characterizing Mortality Associated with Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *Blood*. 2021;138(Suppl.1):1623; <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/1623/480664/Characterizing-Mortality-Associated-with>
- [3] Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1646-1657; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087540/>
- [4] van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2018;132(20):2115-2124; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30181172/>
- [5] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Sylvant; použité v 09/2024; https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/sylvant-epar-product-information_sk.pdf
- [6] EMA; Sylvant; použité v 09/2024; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sylvant#assessment-history>
- [7] MZ SR; Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov alebo liekov v neschválenej indikácii pre lieky Riximio a Ruxience; použité v 10/2024; <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov>
- [8] Dong Y, Zhang L, Nong L, et al. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric Castleman disease. *Ann Hematol*. 2018;97(9):1641-1647; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732477/>
- [9] Yu L, Tu M, Cortes J. et al. Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8-negative Castleman disease. *Blood* 2017;129(12):1658-1668; <https://ashpublications.org/blood/article/129/12/1658/36127/Clinical-and-pathological-characteristics-of-HIV>
- [10] Ocio EM, Sanchez-Guijo FM, Diez-Campelo M, et al. Efficacy of rituximab in an aggressive form of multicentric Castleman disease associated with immune phenomena. *Am J Hematol*. 2005;78(4):302-305; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15795923/>
- [11] Ide M, Ogawa E, Kasagi K, Kawachi Y, Ogino T. Successful treatment of multicentric Castleman's disease with bilateral orbital tumour using rituximab. *Br J Haematol*. 2003;121(5):818-819; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12780800/>
- [12] Gholam D, Vantelon JM, Al-Jijakli A, Bourhis JH. A case of multicentric Castleman's disease associated with advanced systemic amyloidosis treated with chemotherapy and anti-CD20 monoclonal antibody. *Ann Hematol*. 2003;82(12):766-768; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12898190/>
- [13] Ide M, Kawachi Y, Izumi Y, Kasagi K, Ogino T. Long-term remission in HIV-negative patients with multicentric Castleman's disease using rituximab. *Eur J Haematol*. 2006;76(2):119-123; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16405432/>
- [14] Mian H, Leber B. Mixed variant multicentric Castleman disease treated with rituximab: case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(8):622; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20921905/>
- [15] Adam Z, Szturz P, Koukalová R, et al. PET-CT dokumentovaná remise multicentrickej formy Castlemanovy choroby po léčbě rituximabem Popis případu a přehled literatury [PET-CT documented remission of multicentric Castleman disease after treatment with rituximab: case report and review]. *Vnitr Lek*. 2015;61(3):251-259; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25873122/>
- [16] Clinicaltrials.gov; A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CNT0328 Plus Best Supportive Care in Multicentric Castleman's Disease; použité v 09-10/2024; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01024036?cond=Multicentric%20Castleman%20Disease&intr=siltuximab&checkSpell=&rank=3#publications>
- [17] van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):417]. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):966-974; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25042199/>
- [18] EMA; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Assessment report: Sylvant; 2014; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sylvant-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [19] AOTMiT; Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji; Produkt Leczniczy Sylvant® (Siltuksymab) w Leczeniu Dorosłych Pacjentów z Wieloogniskową Chorobą Castlemana, Niezakażonych Ludzkim Wirusem Niedoboru Odporności ani Ludzkim Wirusem

Opryszczki-8: Analiza kliniczna; použité v 01/2025;

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/091/AW/91_AW_OT_4231.31.2021_Sylvant%20_AKL.pdf

[20] Vernon M, Robinson D Jr, Trundell D, Ishak J, Jen MH, Brazier J. Deriving health utility values from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of siltuximab in subjects with multicentric Castleman's disease. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(7):1193-1200; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26972925/>

[21] SÚKL; konanie k lieku Sylvant; spisová značka SUKLS158684/2023; použité v 09/2024;

https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=711477621

[22] Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making.* 2011;31(6):800-804; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422468/>

[23] Ara R, Brazier JE; Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available; *Value in Health* 14(4); 2011; p. 539-45; <https://www.valueinhealthjournal.com/action/showPdf?pii=S1098-3015%2810%2900036-7>

[24] Brúgós B, Simon Z, Méhes G, Illés Á, Pfliegler G. Diagnostic challenges in patients with Castleman disease, a single center experience from Hungary. *Pathol Oncol Res.* 2024;30:1611785; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39252787/>

[25] UpToDate; Fajgenbaum DC. HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease; použité v 12/2024;

<https://www.uptodate.com/contents/hhv-8-negative-idiopathic-multicentric-castleman-disease>

[26] Lang E, van Rhee F. Idiopathic multicentric Castleman disease: An update in diagnosis and treatment advances. *Blood Rev.* 2024;64:101161; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38087716/>

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva SIL v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z.. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty výzvy a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 06.11.2024	Dátum odpovede: 05.12.2024	
Doplnenie porovnania výsledkov účinnosti a bezpečnosti SIL±BSC voči komparátoru rituximab ± BSC. Zároveň aktualizovať farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a farmako-ekonomickú analýzu o nákladovú efektívnosť SIL±BSC v porovnaní s rituximabom ±BSC.	DR nedoplnil požadované údaje. Podľa DR z rôznych dôvodov nie je možné porovnanie s rituximabom. Dôvody sú špecifikované v podkapitole 3.8.	Odpoveď akceptujeme neistotou . Viac je uvedené v podkapitolách 3.8 a 5.3.
Doplnenie modelovania zotrvania na liečbe pacientov podľa štúdie MCD2001 (NCT01024036) v modeli dopadu na rozpočet.	DR nedoplnil požadované údaje. Podľa DR analýza dopadu na rozpočet predpokladá, že ak pacient zomrie alebo ukončí liečbu z akéhokoľvek iného dôvodu, okamžite ho nahradí iný novo nasadený pacient.	Odpoveď neakceptujeme. Preferovali sme použitie vlastného modelovania dopadu na rozpočet, viac v podkapitole 6.1.
Úpravu pravdepodobnosti úmrtia pacientov jednotlivých stavoch medzi ramenami tak, aby pacienti, ktorí nemajú odpoveď na liečbu siltuximabom alebo liečbu ukončili, mali rovnakú pravdepodobnosť úmrtia ako pacienti s BSC, ktorí nemajú odpoveď na liečbu BSC, alebo liečbu ukončili.	DR nedoplnil požadované údaje. Podľa DR by došlo k skresleniu odhadov prežitia v jednotlivých kohortách (R, NR, pTF), nakoľko využitá KM krivka OS zahrňuje dáta zo všetkých „podskupín“ pacientov podľa liečebnej odpovede a klinické údaje preukazujú, že riziko úmrtia je u pacientov na SIL v stave NR nižšie ako v prípade pacientov liečených placebo v stave NR.	Odpoveď akceptujeme neistotou . Viac je uvedené v podkapitole 5.3.
Doplnenie informácie, v akom časovom bode štúdie MCD2001 bola vykonaná primárna analýza, akým spôsobom prebiehal presun pacientov do štúdie MCD2002 a aké je znenie modifikovaných Chesonových kritérií, ktoré sa využívali na definovanie celkovej a čiastočnej odpovede v primárnom ukazovateli štúdie – zmenšenie nádoru a vymiznutia príznakov počas najmenej 18 týždňov.	DR doplnil požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme .