Opinia Rady Przejrzystości nr 65/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Sylvant (siltuksymab) we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD- 10:D47.4)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Sylvant (siltuksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji à 20 mg/ml, we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4) pod warunkiem stosowania leku u chorych z wieloogniskową postacią choroby i udokumentowanego braku skuteczności innych technologii medycznych wykorzystywanych w tym wskazaniu, w tym zwłaszcza sterydoterapii, chemioterapii, radioterapii i leczenia toclizumabem. Wykluczeniu z leczenia lekiem Sylvant powinni podlegać chorzy z postacią naczyniowo-szklistą choroby oraz chorzy zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

Uzasadnienie

<u>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</u>

Choroba Castlemana jest rzadką chorobą tkanki chłonnej, manifestującą się nadmierną proliferacją limfocytów B i komórek plazmatycznych w węzłach chłonnych. W przypadku postaci ograniczonej leczeniem z wyboru jest chirurgiczne usunięcie guza; rokowanie jest pomyślne. W postaci rozsianej, zwłaszcza w typie plazmatyczno-komórkowym rokowanie jest gorsze; wskaźnik śmiertelności sięga 50%.

<u>Skuteczność kliniczna i praktyczna</u>

Skuteczność i bezpieczeństwo siltuksymabu (11 mg/kg co 3 tygodnie) w porównaniu z placebo, w skojarzeniu z najlepszą opieką wspomagającą, oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym II fazy (NCT01024036). Wykazano znamienną statystycznie różnicę w niezależnie ocenianej trwałej odpowiedzi guza i odsetku odpowiedzi objawowej w grupie siltuksymabu (18 pacjentów) w porównaniu z grupą placebo (0 chorych) (odpowiednio 34% vs 0%; 95% CI dla różnicy w odsetkach:

11,1-54,8; p=0,0012). Tylko jeden pacjent z grupy siltuksymabu uzyskał odpowiedź całkowitą, pozostali (17 osób) odpowiedź częściową. Nie odpowiedział żaden z pacjentów z postacią naczyniowo-szklistą choroby - zdaniem Rady niezasadne jest wydawanie zgód na refundację w tej populacji, w ramach RDTL, dla leku Sylvant. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia w grupie siltuksymabu nie została osiągnięta, w grupie placebo wynosiła 134 dni. U pacjentów leczonych siltuksymabem odnotowano znamienną i trwałą poprawę jakości życia w porównaniu z placebo.

<u>*Bezpieczeństwo stosowania*</u>

W badaniu rejestracyjnym, zdarzenia 3. lub wyższego stopnia zgłaszane u ponad 5% pacjentów leczonych siltuksymabem - to zmęczenie i nocne poty. Zgodnie z CHPL, najczęściej obserwowane działania niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem siltuksymabu - to zakażenia, neutropenia, trombocytopenia i reakcje anafilaktyczne.

<u>*Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*</u>

Produkt Sylvant jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana (MCD) niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została u tych chorych oceniona jako korzystna.

<u>*Konkurencyjność cenowa*</u>

Zgodnie z wytycznymi NCCN 2018 tocilizumab jest rekomendowany w opornej lub nawrotowej chorobie Castlemana obok siltuksymabu. Tocilizumab jest technologią znacząco tańszą niż siltuksymab. Z tego powodu jednym z warunków kwalifikacji do leczenia siltuksymabem powinno być, zdaniem Rady, przebyte nieskuteczne leczenie toclizumabem.

<u>*Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców*</u>

Koszt 3 cykli leczenia na jednego pacjenta to około [redacted] *Lek stosowany jest do progresji choroby. Roczny koszt leczenia jednego chorego to około* [redacted]*. Wg opinii krajowego eksperta populacja docelowa może wynosić około 10 chorych.*

<u>*Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*</u>

Alternatywną technologię stanowi (zgodnie z zaleceniami NCCN 2018) toclizumab, który jest znacząco tańszy niż siltuksymab. Z tego powodu jednym z warunków kwalifikacji do leczenia siltuksymabem powinno być, zdaniem Rady, przebyte nieskuteczne leczenie toclizumabem. Tocilizumab jest zarejestrowany i finansowany w reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (w ramach programu lekowego

B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)"). Zastosowanie w chorobie Castlemana byłoby użyciem off-label.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.9.2018, „Sylvant (siltuksymab) we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych". Data ukończenia: 21.03.2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag International NV).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag International NV o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Janssen-Cilag International NV*