

Opinia nr 11/2018

z dnia 28 marca 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Sylvant (siltuksymab) we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Sylvant (siltuksymab) we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, **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. 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 opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Sylvant (siltuksymab) we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4).

Zgodnie z wynikami badania NCT01024036 stosowanie siltuksymab+najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC – ang. *best supportive care*) w porównaniu z placebo+BSC wiązało się z istotną statystycznie korzystną zmianą w zakresie następujących punktów końcowych: trwałość guza i odpowiedź objawowa, najlepsza odpowiedź guza, czas do niepowodzenia leczenia, zwiększenie stężenia hemoglobiny > 15 g/l (0,9 mmol/l) w tygodniu 13/odpowiedź hemoglobiny; czas trwania guza i odpowiedź objawowa; trwałość pełnej objawowej odpowiedzi; czas trwania trwałej pełnej objawowej odpowiedzi. Dodatkowo wykazano korzystny wpływ na jakość życia pacjentów przyjmujących siltuksymab+BSC w porównaniu z tymi otrzymującymi PLC+BSC.

W zakresie odpowiedzi na leczenie tylko jeden pacjent z grupy siltuksymabu uzyskał odpowiedź całkowitą, pozostali (17 osób) odpowiedź częściową. Nie odpowiedział żaden z pacjentów z postacią naczyniowo-szklistą choroby (w badaniu 18 osób z tym podtypem przyjmowało siltuksymab); odpowiedziało 8 na 13 pacjentów z typem plazmatyczno-komórkowym i 10 na 22 z typem mieszanym.

Odnalezione wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia pacjentów z chorobą Castlemana rekomendują stosowanie siltuksymabu lub tocilizumabu w chorobie odpornej lub nawrotowej u pacjentów ze statusem HIV(-) i HHV8(-).

Dlatego też mając to na uwadze, jak również wytyczne kliniczne i Opinię Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie siltuksymabu u chorych z wieloogniskową postacią choroby i udokumentowanym brakiem skuteczności innych technologii medycznych wykorzystywanych w tym wskazaniu, w tym zwłaszcza sterydoterapii, chemioterapii, radioterapii. Dodatkowo wykluczeniu z leczenia lekiem Sylvant powinni podlegać chorzy z postacią naczyniowo-szklistą choroby, u których w badaniach nie wykazano korzyści klinicznych ze stosowania leku, oraz chorzy zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8), na co wskazuje Charakterystyka Produktu Leczniczego oraz wytyczne kliniczne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Sylvant (siltuksymab) we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Choroba Castlemana jest rzadką chorobą tkanki chłonnej, manifestującą się nadmierną proliferacją limfocytów B i komórek plazmatycznych w węzłach chłonnych. Najczęściej powiększone są węzły chłonne śródpiersia (60-70%), szyi (ok. 20%), rzadziej przestrzeni zaotrzewnowej (10%) oraz krezki. Etiopatogeneza choroby Castlemana pozostaje wciąż nieznana.

Brak jest dobrych danych epidemiologicznych. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej liczba chorych waha się od 30 000 do 100 000. Na podstawie kryteriów histopatologicznych wyróżnia się 3 typy choroby:

- typ naczyniowo-szklisty,
- typ plazmatyczno-komórkowy,
- typ mieszany.

Klinicznie typ plazmatyczno-komórkowy może prezentować się jako postać jednoogniskowa lub rozsiana. Typ plazmatyczno-komórkowy jednoogniskowy występuje w mniej niż 20% przypadków, atakuje dzieci lub ludzi młodych, głównie w drugiej i trzeciej dekadzie życia, towarzyszy mu często anemia. Typ plazmatyczno-komórkowy rozsiany jest najrzadszy, dotyczy najczęściej ludzi starszych (szósta dekada życia). W obrazie klinicznym dominuje rozsiana limfadenopatia, hepatomegalia, splenomegalia, anemia, trombocytopenia, podwyższony poziom transaminaz i wskaźników stanu zapalnego.

Typ naczyniowo-szklisty występuje w 70–80% przypadków jako typ jednoogniskowy, przebiega zwykle łagodnie i najczęściej obserwuje się go w czwartej dekadzie życia. Typ naczyniowo-szklisty rozsiany oraz typ mieszany opisywane są niezmiernie rzadko.

Rokowanie w chorobie Castlemana zależy od postaci klinicznej i typu histopatologicznego. W przypadku postaci ograniczonej leczeniem z wyboru jest chirurgiczne usunięcie guza. Rokowanie jest pomyślne, a leczenie uzupełniające zbędne. W postaci rozsianej, zwłaszcza w typie plazmatyczno-komórkowym, rokowanie jest dużo gorsze, wskaźnik śmiertelności sięga 50%, a skuteczne leczenie jak dotąd nie zostało jednoznacznie ustalone. Najczęściej stosuje się sterydoterapię, ale również znajduje tu zastosowanie chemioterapii i radioterapii.

Alternatywne technologie medyczne

Odnaleziono wytyczne obok wnioskowanej substancji wymieniają również tocilizumab. Jest on aktualnie zarejestrowany i finansowany w Polsce 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 poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label). Jednakże w Japonii tocilizumab jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z chorobą Castlemana.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Siltuksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, które tworzy stabilne kompleksy z wysokim powinowactwem do rozpuszczalnej biologicznie czynnej formy ludzkiej IL-6.

Siltuksymab zapobiega wiązaniu się ludzkiej IL-6 z zarówno rozpuszczonymi jak i błonowymi receptorami IL-6 (IL-6R), co hamuje tworzenie się heksamerycznego kompleksu sygnałowego gp130 na powierzchni komórki.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Sylvant jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana (MCD – ang. *multicentric Castleman's disease*) niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Nie odnaleziono badań randomizowanych III fazy dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa siltuksymabu w leczeniu choroby Castlemana (CD). W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono:

- 3 przeglądy systematyczne dotyczące metod leczenia choroby Castlemana: Sitenga 2018, Liu 2016, Rokx 2015;
- 1 zaślepienie badanie randomizowane II fazy (NCT01024036) dotyczące efektywności siltuksymabu w wieloogniskowej chorobie Castlemana (MCD) (van Rhee 2014a). Zrandomizowano i włączono do badania 79 pacjentów z objawowym MCD (53 do grupy siltuksymabu i 26 do grupy placebo). Mediana czasu leczenia wyniosła 375 dni (zakres 1-1031) w przypadku siltuksymabu i 152 dni (zakres 23-666) w przypadku placebo. Mediana okresu obserwacji to 422 dni (zakres 55-1051);
- 1 otwarte badanie II fazy (NCT01400503), które jest fazą przedłużoną (extension study) badań: NCT01024036 oraz otwartego badania I fazy (NCT00412321), dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa siltuksymabu u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana (van Rhee 2015a).
- 1 badanie obserwacyjne dotyczące skuteczności praktycznej m.in. siltuksymabu (obok innych substancji) w chorobie Castlemana (Yu 2017). Siltuksymab przyjmowało 21 pacjentów, w tym

10 osób w pierwszej linii, więc tylko nieco ponad połowa (52,38%) pacjentów odpowiada ocenianemu wskazaniu.

Wskazane opracowania wtórne w zakresie efektywności siltuksymabu w chorobie Castlemana odwołują się tylko i wyłącznie do wymienionych wyżej badań pierwotnych, dlatego też nie zostały one odrębnie opisane. Przeglądy podkreślają, że odnośnie skuteczności różnych metod leczenia w chorobie Castlemana dostępne jest tylko jedno randomizowane badanie II fazy i dotyczy ono efektywności siltuksymabu (van Rhee 2014). Inne dostępne doniesienia to jednoramiennie badania nierandomizowane i badania kohortowe (prospektywne lub retrospektywne).

W celu oceny wpływu wnioskowanej technologii na jakość życia posłużono się następującymi skalami:

- kwestionariusz MCD-SS – składa się z:
 - 4 elementów w domenie Osłabienie (zmęczenie, osłabienie, brak energii, uczucie osłabienia),
 - 2 elementów w domenie Wysypka/Swędzenie (zmiany/wysypka na skórze, swędzenie),
 - 2 elementów w domenie Pocenie (poty nocne, pocenie w ciągu dnia)
 - 8 elementów nieskateryzowanych w żadnej domenie (kaszel, duszność, gorączka, utrata apetytu, drętwienie lub mrowienie, ból, obrzęk węzłów chłonnych, opuchlizna lub obrzęk).
- Kwestionariusz Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue) jest 13-elementowy i został zwalidowany u pacjentów z chorobami onkologicznymi i w populacji ogólnej. Badani odpowiadają na poszczególne pytania posługując się 5-punktową skalą Likerta. Wyniki mają zakres od 0 do 52, przy czym im niższy wynik tym cięższe osłabienie i większy wpływ zmęczenia na czynności życia codziennego. Na podstawie badań w amerykańskiej populacji ogólnej, średni wynik populacji ogólnej w Stanach Zjednoczonych wynosi 43,6; więc wartość 44 przyjęto jako progową.
- kwestionariusz SF-36 – 36-elementowy i składający się z 8 domen (fizyczne funkcjonowanie, ograniczenia funkcjonowania z powodu stanu zdrowia fizycznego, ból, ogólne postrzeganie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie funkcjonowania z powodu problemów emocjonalnych, ogólne zdrowie psychiczne). Można też wyliczyć punktację ogólnie dla komponentu dotyczącego zdrowia fizycznego i komponentu dotyczącego zdrowia psychicznego. Wyniki dla każdej z domen i poszczególnych komponentów mieszczą się w zakresie od 0 do 100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania NCT01024036/van Rhee 2014a dla porównania siltuksymab (SIL) + najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *best supportive care*) vs placebo (PLC) + BSC wykazano znamiennej statystycznie wyższość wnioskowanej technologii w zakresie następujących punktów końcowych:

- trwałość guza i odpowiedź objawowa:
 - 34% vs 0% – niezależny przegląd;
 - 45,3% vs 0% – ocena badacza;
- najlepsza odpowiedź guza:
 - 37,7% vs 3,8% – niezależny przegląd;
 - 50,9% vs 0% – ocena badacza;

- czas do niepowodzenia leczenia – w grupie przyjmujących SIL + BSC mediana nie została osiągnięta, natomiast w grupie PLC+BSC czas ten wynosił 134 dni;
- zwiększenie stężenia hemoglobiny > 15 g/l (0,9 mmol/l) w tygodniu 13/odpowiedź hemoglobiny – w populacji przydatnej do oceny (z anemią) – 61,3% vs 0%;
- czas trwania guza i odpowiedź objawowa (niezależny przegląd) – 340 dni vs 0;
- trwałość pełnej objawowej odpowiedzi – 24,5% vs 0%;
- czas trwania trwałej pełnej objawowej odpowiedzi – 472 dni vs 0.

Tylko jeden pacjent z grupy siltuksymabu uzyskał odpowiedź całkowitą, pozostali (17 osób) odpowiedź częściową. Nie odpowiedział żaden z pacjentów z postacią naczyniowo-szklistą choroby (w badaniu 18 osób z tym podtypem przyjmowało siltuksymab); odpowiedziało 8 na 13 pacjentów z typem plazmatyczno-komórkowym i 10 na 22 z typem mieszanym.

W przypadku uwzględnienia jedynie pacjentów wcześniej nieleczonych wyniki przedstawiały się następująco (SIL+BSC vs PLC+BSC):

- trwałość guza i odpowiedź objawowa (ocena badacza) – 42% vs 0
- mediana czasu do niepowodzenia leczenia – nieosiągnięta vs 177 dni;
- zwiększenie stężenia hemoglobiny o > 1,5 g/dL u chorych z anemią – 64% vs 0%;
- trwała całkowita odpowiedź objawowa – 33% vs 0%.

Dostępne są również wyniki z zakresu oceny jakości życia, które wskazują, że u pacjentów leczonych siltuksymabem odnotowano znamiennej i trwałą poprawę w porównaniu z placebo odnośnie osłabienia zarówno w skali MCD-SS Osłabienie jak i FACIT-Fatigue. Średni wynik w skali FACIT Fatigue, gdzie niższe wartości oznaczają gorszy stan, wzrósł z 32,0 dnia 1 pierwszego cyklu do 38,6 dnia 1 w cyklu 18 w przypadku pacjentów leczonych siltuksymabem, podczas gdy w przypadku placebo wynik spadł z 31,1 do 26,9 dla tego samego okresu czasu. Średni wynik MCD-SS Osłabienie, gdzie wyższa wartość oznacza gorszy stan, spadł z 4,19 do 2,58 pomiędzy 1 dniem pierwszego cyklu a 1 dniem 18 cyklu, i w przypadku grupy placebo dla tego samego okresu czasu wzrósł z 4,52 do 5,72.

Spośród 8 domen kwestionariusza SF-36, dla 5 zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w przypadku stosowania siltuksymabu, w tym w przypadku funkcjonowania fizycznego, bólu, witalności, zdrowia psychicznego oraz funkcjonowania emocjonalnego. Wyniki odpowiednio dla pacjentów z grupy siltuksymabu i placebo z dnia 1 cyklu 1/dnia 1 cyklu 18 były następujące: funkcjonowanie fizyczne, 52,0/63,9 i 56,5/55,4; ból, 65,6/77,0 i 63,0/54,4; witalność, 42,1/57,3 i 45,2/43,9; zdrowie psychiczne, 59,7/72,3 i 65,6/65,6; funkcjonowanie emocjonalne, 60,8/76,3 i 70,5/57,0. Ogólnie, w fazie zaślepionej badania, 24 pacjentów (48%) z grupy siltuksymabu i 8 (31%) z grupy placebo osiągnęło poprawę o ≥ 5 punktów wg kwestionariusza SF-36 w komponencie zdrowia fizycznego. W przypadku komponenty zdrowia psychicznego, odnotowano istotną statystycznie poprawę o ≥ 5 punktów (68% vs 35%).

Publikacja Sun 2017 donosi również, że na podstawie danych dla 65 pacjentów z badania van Rhee 2014a (z analizy wykluczono 12 chorych, którzy przyjmowali leki antydepresyjne oraz 2, dla których nie były dostępne wyjściowe wyniki SF-36) można stwierdzić, że siltuksymab w porównaniu z placebo poprawia wynik odnośnie symptomów depresji, poprawia nastrój oraz wynik w zakresie anhedonii.

Dodatkowo jeden z abstraktów konferencyjnych (Sawyer 2014) dotyczących badania van Rhee 2014a wskazał na istotnie statystycznie większy średni maksymalny wzrost masy mięśniowej (2,4 vs 1,1 kg) w przypadku zastosowania siltuksymabu zamiast placebo.

Kolejna publikacja oparta o badanie van Rhee 2014a dotyczy analizy biomarkerów stanu zapalnego oraz związanych z anemią (Casper 2015). Stosowanie siltuksymabu wiązało się z obniżeniem poziomu CRP oraz hepcydyny.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w zgodzie z wynikami badania obserwacyjnego Yu 2017, 9 (42,86%) pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą (100% poprawa w symptomach choroby i nieprawidłowościach laboratoryjnych), 7 (33,33%) odpowiedź częściową, a u 5 (23,81%) stwierdzono brak odpowiedzi. Siltuksymab miał większą proporcję całkowitych odpowiedzi niż rytuksymab w przypadku wieloogniskowej choroby Castlemana.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania NCT01024036 zdarzenia niepożądane (AE – ang. *adverse events*) wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów w każdej z grup, natomiast czas leczenia był ponad dwukrotnie dłuższy w grupie otrzymującej siltuksymab niż w grupie otrzymującej placebo. Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE – ang. *serious adverse events*) wystąpiły u 12 (23%) pacjentów w grupie leczonej siltuksymabem w porównaniu z 5 (19%) w grupie placebo. Zdarzeniami niepożądanymi, które występowały częściej (>10%) w grupie stosującej siltuksymab niż w grupie placebo, były: świąd, wysypka grudkowo-plamkowa, zwiększenie masy ciała, zakażenie górnych dróg oddechowych i obrzęk miejscowy.

Czterech (8%) z 53 pacjentów otrzymujących siltuksymab zgłosiło reakcje związane z wlewem o niskim stopniu nasilenia, z wyjątkiem jednej reakcji anafilaktycznej stopnia 3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (siltuksymab – 12 [23%] vs placebo – 10 [38%]) związane były z niepowodzeniem leczenia, z wyjątkiem jednego pacjenta w każdej z grup (w grupie placebo – zespół mielodysplastyczny oraz reakcja anafilaktyczna u pacjenta przyjmującego siltuksymab).

Zdarzenia 3. lub wyższego stopnia zgłaszane u ponad 5% pacjentów to: zmęczenie i nocne poty (u pacjentów leczonych siltuksymabem) oraz niedokrwistość (u pacjentów otrzymujących placebo). Trzech (6%) z 53 pacjentów miało ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z siltuksymabem (zakażenie dolnych dróg oddechowych, reakcja anafilaktyczna, sepsa).

W badaniu odnotowano 6 zgonów. W grupie siltuksymabu zmarło 2 pacjentów (z 53 pacjentów, 4%) z powodu progresji choroby, natomiast w grupie placebo zmarło 4 pacjentów (15%), z których żaden nie przeszedł do grupy otrzymującej aktywne leczenie - trzech z powodu progresji choroby oraz jeden z powodu zapalenia płuc i zastoinowej niewydolności serca.

Jeden z 66 pacjentów leczonych siltuksymabem z odpowiednimi próbkami miał wykrywalne, niezobojętniające przeciwciała przeciwko siltuksymabowi 45 dni po ostatniej dawce. Nie zgłoszono zgonów związanych z leczeniem.

W przypadku badania NCT01400503 analizowano długoterminowe bezpieczeństwo siltuksymabu wśród 19 pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, którzy mieli chorobę stabilną lub odpowiedź na leczenie i uczestniczyli w badaniu I fazy, a następnie fazie przedłużonej, otwartej badania II fazy.

Mediana czasu leczenia uwzględnionych 19 pacjentów wynosiła 5,1 lat (zakres 3,4-7,2), w tym 14 pacjentów (74%) leczyło się powyżej 4 lat. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 raportowane u >1 pacjenta to nadciśnienie (n=3) oraz nudności, zapalenie tkanki łącznej oraz osłabienie (po 2 pacjentów). Zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 3 co najmniej możliwie związane z leczeniem siltuksymabem to leukopenia, limfopenia oraz poważne zdarzenie niepożądane – policytomia (po 1 pacjencie). Hiperglicydemia oraz hipercholesterolemia zostały zaraportowane odpowiednio u 8 i 9 pacjentów. Nie zaobserwowano nawrotów choroby, a 8 z 19 pacjentów mogło przejść na co 6-tygoniowe podanie leku.

Siltuksymab, nawet przy długim stosowaniu, nie wykazuje skumulowanej toksyczności, przy niewielu poważnych infekcjach.

Zgodnie z ChPL Sylvant do działań niepożądanych bardzo często występujących zalicza się: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła, neutropenię, trombocytopenię, hipertrójglicydemię, nadciśnienie, ból brzucha, wysypkę plamisto-grudkowa, świąd, zaburzenia

czynności nerek, obrzęk miejscowy, zwiększenie masy ciała. Natomiast do często występujących działań niepożądanych zalicza się reakcje anafilaktyczne.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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 oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wnioskowanych analiz jest fakt, iż brak jest badań III fazy dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa siltuksymabu w leczeniu choroby Castlemana. Dodatkowo należy podkreślić, że populacja włączonych badań jest nieco szersza niż wnioskowana – obejmuje nie tylko chorych z chorobą oporną lub nawrotową, lecz także I linię leczenia.

Efektywność technologii alternatywnych

Badanie o najwyższym poziomie wiarygodności dotyczące tocilizumabu w wieloogniskowej chorobie Castlemana to wielośrodkowe, otwarte, prospektywne badanie Nishimoto 2005 dotyczące 28 pacjentów. Nie uczestniczyli w nim pacjenci z typem naczyniowo-szklistym, a jedynie plazmatyczno-komórkowym oraz mieszanym. Tocilizumab stosowano w dawce 8 mg/kg co 2 tygodnie przez 16 tygodni. Nie zaraportowano informacji o odpowiedzi na leczenie. Po roku leczenia zaobserwowano 30% redukcję osi krótkiej węzłów chłonnych. Po 16 tygodniach leczenia węzły chłonne pomniejszyły się do <10 mm u 10 z 23 chorych (43,4%), a po roku u 12 z 23 (52,2%). CRP oraz fibrynogen powróciły do normy. Jako zdarzenie niepożądane u 57% pacjentów wystąpiło przeziębienie, świąd u 21%, apatia u 21%, zapalenie gardła u 18%, biegunka również u 18%, podobnie jak wysypka (18%), egzema (18%) oraz niewielka gorączka (18%).

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych cena hurtowa brutto 1 mg tocilizumabu to 7,37 zł. W przypadku choroby Castlemana z badania Nishimoto 2005 wynika, że tocilizumab jest podawany w dawce 8 mg/kg, co 2 tygodnie. Takie dawkowanie potwierdzają też informacje odnalezione na stronach internetowych podmiotu odpowiedzialnego, chociaż dotyczące Japonii.

Zgodnie z wnioskiem waga pacjenta wynosi ok. 73 kg. Dla pacjenta ważącego 73 kg koszt 3-miesięcznej terapii tocilizumabem podawanym w dawce 8 mg/kg co 2 tygodnie to 25 824,48 zł brutto. W przypadku siltuksymabu koszt 3-miesięcznej terapii to [REDAKTOWANE] netto, [REDAKTOWANE] zł brutto.

Dodatkowo, na podstawie komunikatu Działu Gospodarki Lekami (DGL) NFZ o wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za okres styczeń - listopad 2017 r. rzeczywisty koszt dla NFZ 1 mg tocilizumabu wynosi 5,26 zł zamiast 7,37 zł. Przy uwzględnieniu ceny za 1 mg tocilizumabu na podstawie komunikatu DGL koszt 3-miesięcznej terapii wynosi 18 431,04 zł brutto.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, populacja docelowa (zgodna z wnioskowaną) może wynosić poniżej 10 pacjentów w skali kraju.

Przy założeniu, że pacjenci z grupy docelowej (10 osób) będą leczeni 3 cyklami (koszt 3 cykli leczenia na jednego pacjenta to ██████████ zł netto, ██████████ zł z VAT), to potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika wyniesie ██████████ z VAT.

Wartość wpływu na wydatki płatnika publicznego została oszacowana w wyniku przemnożenia kosztów 3 cykli terapii dla 1 pacjenta przez potencjalną liczbę pacjentów. Ograniczeniem takie założenia jest fakt iż przyjęto masę pacjenta zgodną z wnioskiem, a ta w przypadku innych pacjentów może się wahać.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono tylko jedno wytyczne kliniczne, w których wspomniana była choroba Castlemana – National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. Siltuksymab jest wymieniany jako opcja obok rytuksymabu ± prednizon w początkowej fazie choroby w przypadku jej wieloogniskowej postaci (obecne kryteria dla aktywnej choroby, ale bez uszkodzenia organów) u pacjentów, którzy mają ujemny wynik testu na HIV-1 i na HHV8. Jeśli wystąpi odpowiedź na leczenie siltuksymabem rekomendowana jest kontynuacja terapii, aż do momentu progresji. We wskazaniu rozważanym w niniejszym opracowaniu, tj. w chorobie opornej lub nawrotowej, siltuksymab lub tocilizumab są rekomendowane u pacjentów ze statusem HIV(-) i HHV8(-).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.02.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.268.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sylvant (siltuksymab) we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie 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) oraz raportu nr OT.422.9.2018 Sylvant (siltuksymab) we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych