

Opinia nr 106/2019

z dnia 27 listopada 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomidum) we wskazaniu: wieloogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomidum) we wskazaniu: wieloogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, produktu leczniczego Revlimid (lenalidomidum) we wskazaniu: wieloogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 opis przypadku (Chu 2014). W przebiegu leczenia pacjenta z chorobą Castlemana typu plazmatyczno-komórkowego z zespołem POEMS podawano lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jako kolejną linię leczenia. Podczas terapii połączonej z intensywną fizjoterapią i terapią zajęciową obserwowano stałą poprawę funkcji motorycznych oraz funkcji oddechowych. W 33 miesiącu obserwacji pacjent poruszał się bez pomocy i oddychał samodzielnie. Ponadto zmiany tożyska paznokci i obrzęki ustąpiły całkowicie. W zakresie bezpieczeństwa u pacjenta nastąpiła konieczność redukcji dawki lenalidomidu z 25 mg na 15 mg, ze względu na wystąpienie gorączki neutropenicznej i bakteriemii.

W ramach oceny skuteczności przedstawiono również serię przypadków Tomas 2012, w której opisano m.in. dwóch pacjentów, u których współwystępowała choroba Castlemana i zespół POEMS, natomiast nie wskazano typu choroby Castlemana. U obydwu pacjentów w wyniku stosowania lenalidomidu doszło do poprawy neurologicznej, a u jednego z pacjentów dodatkowo zaobserwowano poprawę wydolności oddechowej. W zakresie bezpieczeństwa terapii u jednego pacjenta wystąpiło zakażenie układu oddechowego, skutkujące koniecznością wstrzymania podawania leku.

Dodatkowo Rada Przejrzystości w swym Stanowisku powołała się na publikację Dispenziera 2019, w której to wskazuje się, że u 75-95% pacjentów z zespołem POEMS, u których zastosowano lenalidomid z deksametazonem, zaobserwowano istotną klinicznie poprawę oraz poprawę w zakresie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Oceniono przy tym, że stosowanie lenalidomidu w tym wskazaniu przynosi obiecujące wyniki, a jego toksyczność jest łatwa do opanowania.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revlimid (lenalidomidum) we wskazaniu: wieloogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu, w ramach wnioskowanej populacji wcześniejsze leczenie obejmowało:

- LP (chlorambucyl + prednizon);
- CHOP (schemat cyklofosfamid + hydroksydaunorubicyna + winkrystyna + prednizon);
- DTCE (schemat talidomid + deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd) z leczeniem podtrzymującym talidomidem;
- siltuksimab/ MPT (melfalan + prednizolon + talidomid);
- CyBorDex (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) z leczeniem podtrzymującym bortezomibem.

Dodatkowo MZ przekazało informację, iż zlecenie dotyczy choroby Castlemana HIV i HHV8 ujemnej.

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. Na podstawie kryteriów histopatologicznych wyróżnia się 3 typy choroby: typ naczyniowo-szklisty, plazmatyczno-komórkowy oraz typ mieszany. Klinicznie typ plazmatyczno-komórkowy może prezentować się jako postać jednoogniskowa lub rozsiana (wieloogniskowa). Brak jest pewnych danych epidemiologicznych dotyczących choroby Castlemana. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej liczba chorych waha się od 30 000 do 100 000 osób. Mniej niż 20% przypadków stanowi typ plazmatyczno-komórkowy choroby.

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%.

Zespół POEMS (zespół Crow-Fukasa, zespół Takatsuki) jest rzadkim schorzeniem układowym, definiowanym jako współistnienie polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, gammopatii monoklonalnej oraz zmian skórnych. Do tej pory na całym świecie rozpoznano jedynie kilkaset przypadków tego zespołu. U około 11-30% chorych z zespołem POEMS występuje zespół Castlemana.

Czas przeżycia pacjentów z zespołem POEMS waha się średnio od 12 do 165 miesięcy od momentu rozpoznania. Pomimo że zespół POEMS jest chorobą przewlekłą i średnia długość życia wynosi powyżej 5 lat, jakość życia pacjentów jest zła z powodu rozwoju polineuropatii obwodowej. Długoterminowe wyniki leczenia tej jednostki chorobowej są nie do końca znane ze względu na rzadkość schorzenia.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne NCCN 2019 obok lenalidomidu (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem) w ramach opcji terapeutycznych stosowanych w ostatniej linii leczenia odpornej lub nawrotowej postaci wieloogniskowej choroby Castlemana wymieniają bortezomib (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem), tocilizumab, anakinrę, talidomid (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem) oraz wysokie dawki zydowudyny i walgancyklowiru.

Międzynarodowe wytyczne przedstawione w publikacji Rhee 2018 wskazują na możliwość stosowania u pacjentów z ostrą idiopatyczną wieloogniskową chorobą Castlemana zastosowania przeciwciał anti-IL6 oraz innych leków immunomodulujących/immunosupresyjnych i schematów chemioterapii ratunkowej stosowanych w terapii nowotworów komórek plazmatycznych.

Biorąc pod uwagę fakt, iż w niniejszym zleceniu rozpatrywana jest sytuacja, w której u pacjenta wykorzystano już terapie tj.: bortezomib, talidomid, przeciwciała anti-IL6 – siltuksimab oraz różne schematy chemioterapii jako komparatory dla lenalidomidu w analizowanym wskazaniu przyjęto tocilizumab i anakinrę.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r. tocilizumab i anakinra refundowane są w ramach programów lekowych, we wskazaniach innych niż wnioskowane.

Zydowudyny i walgancyklowiru nie rozpatrywano jako potencjalnych komparatorów, ze względu na fakt, iż są one zalecane u pacjentów zakażonych wirusem HIV i HHV-8.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Revlimid jest wskazany w:

- w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.
- w terapii skojarzonej do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.

- w skojarzeniu z deksametazonem do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.
- w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.

Wnioskowane wskazanie dotyczy wielogniskowej choroby Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7). Wskazanie to nie mieści się w zarejestrowanych (off-label).

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

Nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych, badań RCT, lub badań obserwacyjnych dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w ocenianej populacji.

Do przeglądu systematycznego włączono 1 opis przypadku, w których przedstawiono przebieg leczenia z zastosowaniem lenalidomidu u pacjenta z nawrotową, wielogniskową chorobą Castlemana – postacią plazmatyczno-komórkową z zespołem POEMS – Chu 2014.

Ze względu na rzadkie rozpowszechnienie choroby Castlemana współwystępującej z zespołem POEMS i ograniczoną dostępność badań dla lenalidomidu w tym wskazaniu, zdecydowano o włączeniu do analizy klinicznej 1 listu do redakcji – seria przypadków Tomas 2012, w którym opisano m.in. dwóch pacjentów, u których współwystępowała choroba Castlemana i zespół POEMS, natomiast nie wskazano typu choroby Castlemana.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów stosowanych w analizowanej populacji: tocilizumabu i anakinry.

Skuteczność

Zgodnie z publikacją Chu 2014 w przebiegu leczenia 55-letniego pacjenta z chorobą Castlemana typu plazmatyczno-komórkowego (HIV-, HHV-8-) z zespołem POEMS (u pacjenta występował obrzęk, niewydolność oddechowa – trecheotomia i wiotkość mięśni; stan sprawności wg ECOG – 4) podawano lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jako kolejną linię leczenia. Podczas terapii połączonej z intensywną fizjoterapią i terapią zajęciową obserwowano stałą poprawę funkcji motorycznych oraz funkcji oddechowych. W 33 miesiącu obserwacji pacjent poruszał się bez pomocy i oddychał samodzielnie. Ponadto zmiany łożyska paznokci i obrzęki ustąpiły całkowicie.

Zgodnie z publikacją Tomas 2012 u obydwu pacjentów w wyniku stosowania lenalidomidu doszło do poprawy neurologicznej, a u jednego z pacjentów dodatkowo zaobserwowano poprawę wydolności oddechowej.

Bezpieczeństwo

W publikacji Chu 2014 wskazano, że po rozpoczęciu terapii lenalidomidem w dawce 25 mg i deksametazonem w dawce 40 mg zaistniała konieczność redukcji dawki lenalidomidu do 15 mg, z powodu gorączki neutropenicznej i bakteriemii.

Autorzy publikacji Tomas 2012 wskazali, że lenalidomid był generalnie dobrze tolerowany w grupie 10 pacjentów. U jednego z pacjentów zaobserwowano zakażenie układu oddechowego skutkujące

koniecznością wstrzymania podawania leku, następnie kontynuacja leczenia z zastosowaniem mniejszej dawki lenalidomidu.

Zgodnie z informacjami na podstawie ChPL Revlimid:

Do działań niepożądanych lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, oskrzeli, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne, leukopenia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipokalcemia, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała, depresja, bezsenność, neutropatie obwodowe, zaćma, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy, epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, duszność, krwawienie z nosa, biegunka, zaparcie, ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, wysypka, świąd, kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną, ból stawów, niewydolność nerek, zmęczenie, obrzęk, gorączka, astenia, objawy grypopodobne.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Revlimid nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. Brak jest danych dot. relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest brak randomizowanych badań dowodzących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Dostępny jest jedynie opis jednego pacjenta, u którego zastosowano lenalidomid celem leczenia nawrotowej, wieloogniskowej choroby Castlemana – postaci plazmatyczno-komórkowej z zespołem POEMS, bez sprecyzowania charakteru choroby (zaś zgodnie ze zleceniem MZ – nawrotowej).

Efektywność technologii alternatywnych

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów stosowanych w analizowanej populacji: tocilizumabu i anakinry.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r. produkt leczniczy Revlimid (lenalidomid) jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0) oraz B.84 Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (D46).

Koszt terapii według informacji zawartych w zleceniu MZ obejmuje zużycie 3 opakowań po 21 kapsułek á 10 mg leku Revlimid. Proponowane w zleceniu dawkowanie zakłada przyjmowanie 10 mg lenalidomidu raz na dobę (1 kapsułka/dobę) w dniach 1 do 21 powtarzanych w trzech 28-dniowych cyklach.

Należy zwrócić uwagę, że cena opakowania leku Revlimid, oszacowana na podstawie kosztu 3-miesięcznej terapii podanego w zleceniu MZ, jest [REDAKTOWANE] od ceny leku wynikającej z aktualnego Obwieszczenia MZ. Zgodnie z art. 9 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ((Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) świadczeniodawca w celu realizacji świadczeń gwarantowanych jest obowiązany nabywać leki po cenie nie wyższej niż urzędowa cena zbytu powiększona o marżę nie wyższą niż urzędowa marża hurtowa.

W związku z powyższym przeprowadzono oszacowania przyjmując:

- cenę leku Revlimid 10 mg wg aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dn. 23.10.2019 r.
- cenę realną oszacowaną na podstawie komunikatu DGL (dane za grudzień 2018 – marzec 2019 r.).

Jako terapie alternatywne przyjęto tocilizumab (produkt leczniczy RoActemra) oraz anakinrę (produkt leczniczy Kineret). Produkty RoActemra i Kineret podlegają obecnie refundacji w ramach programów lekowych, odpowiednio: B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) oraz B.86 Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9).

Do obliczeń kosztów tocilizumabu wykorzystano:

- uśrednioną cenę za mg dostępnych prezentacji leku RoActemra z aktualnego Obwieszczenia MZ
- cenę oszacowaną na podstawie komunikatu DGL (dane za grudzień 2018 – marzec 2019 r.).

Biorąc pod uwagę krótki okres obowiązywania decyzji o refundacji i wynikający z tego brak dostępu do danych w zakresie ceny realnej produktu Kineret (produkt refundowany od maja bieżącego roku), w ramach przedmiotowego oszacowania uwzględniono cenę z Obwieszczenia MZ.

Dawkowanie tocilizumabu przyjęto zgodnie ze schematem wskazanym w wytycznych Rhee 2018, tj. 8 mg/kg masy ciała raz na 2 tygodnie. Natomiast ze względu na brak informacji dotyczącej dawkowania anakinry we wnioskowanym wskazaniu, schemat dawkowania przyjęto za ChPL produktu Kineret, tj. 100 mg raz na dobę.

Uwzględniając powyższe, koszt 3 cykli /12 tyg. terapii wynosi:

- lenalidomidem:
 - zgodnie z obwieszczeniem – ok. 44 972 zł;
 - przy uwzględnieniu ceny wg komunikatu DGL – ok 34 531 zł;
- tocilizumabem:
 - zgodnie z obwieszczeniem – ok. 28 305 zł;
 - przy uwzględnieniu ceny wg komunikatu DGL – ok. 17 056 zł;
- anakinrą przy przyjęciu ceny z Obwieszczenia MZ - ok. 10 829 zł.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników wpływa fakt, że nie jest znane dawkowanie dla wszystkich technologii alternatywnych we wnioskowanym wskazaniu. Leczenie odpornej lub nawrotowej postaci wieloogniskowej choroby Castlemana nie stanowi zarejestrowanego wskazania dla tocilizumabu oraz anakinry.

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

Ze względu na brak danych pozwalających określić liczebność populację pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia w ramach RDTL, odstąpiono od przeprowadzenia analizy pozwalającej ocenić wpływ wnioskowanej interwencji na budżet płatnika publicznego. Należy jednak przypuszczać, że z uwagi na rzadkie występowanie choroby refundacja dotyczyłaby jednostkowych pacjentów.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Spośród odnalezionych wytycznych przedstawiono najbardziej aktualne rekomendacje tj. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 oraz międzynarodowe wytyczne Rhee 2018 dotyczące leczenia wieloogniskowej choroby Castlemana.

Wytyczne NCCN 2019 wymieniają lenalidomid (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem) w ramach opcji terapeutycznych stosowanych w ostatniej linii leczenia odpornej lub nawrotowej postaci wieloogniskowej choroby Castlemana. Jako pozostałe terapie lekowe rekomendacje wskazują: bortezomib (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem), tocilizumab, anakinrę, talidomid (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem) oraz wysokie dawki zydowudyny i walgancyklowiru.

Międzynarodowe wytyczne przedstawione w publikacji Rhee 2018 nie precyzują zalecanego schematu leczenia podkreślając zindywidualizowany charakter terapii pacjenta z ostrą idiopatyczną wieloogniskową chorobą Castlemana. W zależności od przebiegu leczenia, historii choroby i stanu danego pacjenta wskazują ogólnie na możliwość zastosowania przeciwciał anti-IL6 oraz innych leków immunomodulujących/immunosupresyjnych i schematów chemioterapii ratunkowej stosowanych w terapii nowotworów komórek plazmatycznych.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 27.09.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5160.2019.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revlimid (lenalidomidum) we wskazaniu: wieloogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 379/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomidum) we wskazaniu: wieloogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7) oraz raportu nr OT.422.87.2019 Revlimid (lenalidomidum) we wskazaniu: wieloogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych