



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Revlimid (lenalidomidum)**  
**we wskazaniu:**

wielogniskowa choroba Castlemana – postać  
plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS  
– postać nawrotowa (ICD-10: D47.7)

**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.99.2019

Data ukończenia: 20 listopada 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Celgene Europe B.V.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Celgene Europe B.V. 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Celgene Europe B.V.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CD</b>	Choroba Castlemana
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>MCD</b>	Wielogniskowa choroba Castlemana
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EGFR</b>	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. Food and Drug Administration)
<b>HHV-8</b>	Ludzki wirus herpes typu 8 (ang. human herpesvirus 8 – HHV-8)
<b>HIV</b>	Ludzki wirus odporności (ang. human immunodeficiency virus)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>POEMS</b>	polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, monoklonalna gammapatia i zaburzenia skórnych
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
<b>VEGF</b>	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.2. Technologia wnioskowana .....	11
3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
<b>4. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją .....</b>	<b>13</b>
<b>5. Analiza kliniczna .....</b>	<b>14</b>
5.1. Opis metodyki.....	14
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	14
5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	15
5.3. Wyniki.....	15
5.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	15
5.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy .....	16
<b>6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>17</b>
<b>7. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>18</b>
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>20</b>
<b>9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej.....</b>	<b>21</b>
<b>10. Piśmiennictwo .....</b>	<b>23</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>24</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	24
11.2. Diagram selekcji badań dla interwencji .....	27

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

28.10.2019 r., znak pisma: PLD.46434.5727.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Revlimid (lenalidomidum), kapsułki twarde á 10 mg, 21 kaps.

- Wnioskowane wskazanie:

wieloogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 3 miesiące (3 opakowania á 21 kapsułek), ██████████ za opakowanie

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem znak PLD.46434.5727.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 28.10.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii 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.

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

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

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

Produkt Revlimid jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (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)”.

## Problem zdrowotny

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.

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.

## Technologie alternatywne

Wytyczne NCCN 2019 obok lenalidomidu (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem) w ramach opcji terapeutycznych stosowanych w ostatniej linii leczenia opornej 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.

Jako potencjalnych komparatorów nie rozpatrywano zydowudyny i walgancyklowiru, ze względu na fakt, iż w analizowanym wskazaniu nie stwierdzono zakażenia wirusem HIV i HHV-8.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Do przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności lenalidomidu w terapii nawrotowej choroby Castlemana typu plazmatyczno-komórkowego z zespołem POEMS włączono 1 opis przypadku (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. W zakresie bezpieczeństwa u pacjenta nastąpiła konieczność redukcji dawki lenalidomidu z 25 mg na 15 mg, ze względu na wystąpienie gorączki neutropenicznej i bakteriemii.

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. 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.

W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności anakinry i tocilizumabu w populacji pacjentów z chorobą Castlemana współwystępującą z zespołem POEMS.

Głównym ograniczeniem analizy jest mała liczba doniesień naukowych oraz brak badań z wyższego poziomu dowodów naukowych niż opisy przypadków. Należy jednak podkreślić, iż choroba Castlemana współwystępująca z zespołem POEMS stanowi schorzenie rzadkie.

### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

Koszt dla płatnika publicznego refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Revlimid jednego pacjenta wyniesie ok. 44,97 tys. zł przy uwzględnieniu kosztu zgodnego z Obwieszczeniem MZ. Przy przyjęciu ceny uśrednionej z danych DGL opublikowanych na portalu IKAR pro (okres od grudnia 2018 do marca 2019 r.) koszt ten wynosiłby 34,53 tys. zł.

Dla porównania w przypadku komparatorów, koszt 3-miesięcznej terapii 1 pacjenta z zastosowaniem terapii tocilizumabem i anakinrą (przy przyjęciu ceny z Obwieszczenia MZ) wyniesie odpowiednio ok. 28,30 tys. zł oraz 10,83 tys. zł. Koszt terapii tocilizumabem uwzględniający ceny wg komunikatu DGL wyniesie 17,06 tys. zł.

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem znak PLD.46434.5727.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 28.10.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Revlimid (lenalidomidum), kapsułki twarde á 10 mg

we wskazaniu: wielogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7)

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 1 listopada 2019 r., produkt leczniczy Revlimid jest refundowany w ramach programu lekowego 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)”.

Produkt leczniczy Revlimid był kilkakrotnie przedmiotem oceny Agencji, w następujących wskazaniach:

- W 2008 r. w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim – Rada Konsultacyjna rekomendowała finansowanie lenalidomidu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii talidomidem z deksametazonem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, po obniżeniu kosztów terapii do poziomu terapii bortezomibem;
- W 2013 r. – we wskazaniu oporny lub nawrotowy szpiczak mnogi po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia – Rada Przejrzystości i Prezes Agencji pozytywnie ocenili zasadność finansowania ww. świadczenia pod warunkiem modyfikacji instrumentu dzielenia ryzyka;
- W 2015 r. – w ramach programu lekowego "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)" – zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji negatywnie ocenili zasadność finansowania ww. terapii, wskazując, że wskaźnik kosztów-efektywności dla ocenianej terapii wielokrotnie przekracza próg opłacalności. Prezes Agencji z uwagi na fakt, że jest to jedyna terapia we wnioskowanym wskazaniu, biorąc pod uwagę jej dotychczasowe finansowanie, zarekomendował ewentualne objęcie refundacją w ocenianym wskazaniu, pod warunkiem włączenia monitorowania obecności delecji 5q, obniżenia kosztów terapii o 50% względem aktualnych szacunków i ścisłego monitorowania liczebności populacji docelowej;
- W 2019 r. – w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą” – Rada Przejrzystości uznała finansowanie ocenianej technologii za zasadne, natomiast Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Revlimid, wskazując na brak badań porównujących lenalidomid z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.



## 3. Problem decyzyjny

### 3.1. Problem zdrowotny

Wnioskowane wskazanie obejmuje postać nawrotową wieloogniskowej choroby Castlemana (typ plazmatycznokomórkowy) z zespołem POEMS.

#### CHOROBA CASTLEMANA

##### Definicja problemu zdrowotnego

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 nieznaną.

W klasyfikacji międzynarodowej wg ICD-10 rozpatrywane wskazanie kwalifikowane jest do kodu D47.4 (Osteomyelofibrosis), natomiast brak jest takiego kodu w klasyfikacji polskiej.

##### Rzeczoznawstwo

Brak jest pewnych danych epidemiologicznych. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej liczba chorych waha się od 30 000 do 100 000 osób.

##### Klasyfikacja

Na podstawie kryteriów histopatologicznych wyróżnia się 3 typy choroby: typ naczyniowo-szklisty, plazmatyczno-komórkowy oraz typ mieszany.

##### Typ plazmatyczno-komórkowy

Klinicznie typ plazmatyczno-komórkowy może prezentować się jako postać jednoogniskowa lub rozsiana (wieloogniskowa). Występuje on w mniej niż 20% przypadków, dotyczy 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.

##### Diagnostyka

Brak jednoznacznych cech klinicznych, biochemicznych i radiologicznych sprawia, że decydujące znaczenie ma badanie histopatologiczne wycinków lub całych węzłów chłonnych. Znacznie mniejszą wartość diagnostyczną ma biopsja aspiracyjna cienkoigłowa guza.

##### Rokowanie i leczenie

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 chemioterapia i radioterapia.

Źródło: OT.422.9.2018 SYLVANT D47.4

#### ZESPÓŁ POEMS

Zespół POEMS (zespół Crow-Fukasa, zespół Takatsuki) jest rzadkim schorzeniem układowym, definiowanym jako współistnienie polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, gammopatii monoklonalnej oraz zmian skórnych, od których wziętą swoją nazwę. [Sójka 2012]

##### Epidemiologia

Do tej pory na całym świecie rozpoznano jedynie kilkaset przypadków tego zespołu. Największe ryzyko wystąpienia POEMS obejmuje okres od czwartej do szóstej dekady życia, mężczyźni są dotknięci tą chorobą prawie trzy razy częściej. Średni wiek zachorowania to 48 lat dla mężczyzn i 59 dla kobiet. Pięcioletnie przeżycie obserwowano u około 60% pacjentów.

Zespół należy do zespołów paranowotworowych. Rozwija się najczęściej w przebiegu osteosklerozy (60%) i miesza się (30%) ze szpiczakiem mnogim. Może również współistnieć z chorobami układowymi, takimi jak toczeń rumieniowaty układowy. [Sójka 2012]

### **Etiologia i patogeneza**

Etiologia choroby nie jest znana. Sugeruje się, że na rozwój choroby ma wpływ nadmiar następujących czynników: interleukiny 1, interleukiny 6, TNF alfa, VEGF. [Tradecki 2012]

### **Obraz kliniczny**

Różnorodny obraz kliniczny oraz niewystępowanie głównych objawów w jednym czasie znacznie utrudniają i opóźniają diagnostykę.

Chory powinien spełnić dwa duże kryteria (polineuropatia, dyskracja plazmocytów) oraz przynajmniej jedno małe kryterium (choroba Castlemana (obecna u 11-30% pacjentów z zespołem POEMS), organomegalia, endokrynopatia, zmiany skórne, sklerotyczne zmiany kości, obrzęki). Często współistnieją w tym zespole także: pałeczkowatość paliczków, zmniejszenie masy ciała, trombocytoza, policytomia oraz potliwość. Możliwe jest również wystąpienie: nadciśnienia płucnego, choroby restrykcyjnej płuc, choroby zatorowo-zakrzepowej, bólów stawowych, kardiomiopatii zastoinowej, gorączki, obniżonego stężenia witaminy B12. Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz podwyższony poziom białka CSF są także charakterystycznym objawem u pacjentów z zespołem POEMS.

Polineuropatia obwodowa jest podstawowym i niezbędnym objawem do postawienia rozpoznania zespołu POEMS. Jest ona symetryczna i postępująca, z dominacją komponenty ruchowej. U 67–84% chorych stwierdza się endokrynopatie, z czego najczęściej występuje hipogonadyzm. Inne endokrynopatie występujące u pacjentów z zespołem POEMS to: ginekomastia, impotencja, brak miesiączki, nieprawidłowa tolerancja glukozy, niedoczynność tarczycy, choroba Addisona. U 50% pacjentów w przebiegu choroby rozpoznawana jest organomegalia (hepatomegalia, splenomegalia) i/lub limfadenopatia. U dwóch trzecich chorych występują także zmiany skórne (hiperpigmentacja, hipertrichoza, akrocyanoza, teleangiektazje). Sklerotyczne zmiany kości wynikają w zespole POEMS z rozrostu komórek plazmatycznych w szpiku. Ponadto łagodne pogorszenie funkcji nerek jest znacznie częstsze niż przypuszczano do tej pory. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe nie należą do klasycznego obrazu choroby, ale mogą towarzyszyć układowym manifestacjom tego schorzenia. [Tradecki 2012]

### **Leczenie**

Do chwili obecnej nie opracowano żadnych standardów leczenia POEMS.

Pacjenci z dominującą w obrazie klinicznym sklerotyzacją kości powinni być w pierwszej kolejności leczeni radioterapią.

Poza radioterapią w leczeniu zespołu POEMS oceniano także wiele innych strategii, tj. plazmaferezę, leczenie interferonem alfa, leczenie kortykosteroidami, leczenie azatiopryną, autologiczny przeszczep komórek macierzystych, leczenie tamoksyfenem, leczenie kwasem trans-retinowym, jednak nie obserwowano spektakularnego efektu leczniczego.

Obiecujące rezultaty w leczeniu pacjentów z zespołem POEMS daje natomiast połączenie wysokodawkowej chemioterapii melfalanem z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych. Dzięki tej terapii dochodzi do zmniejszenia objawów polineuropatii i normalizacji wartości czynnika VEGF we krwi. Do tej terapii nie mogą być kwalifikowani starsi pacjenci i pacjenci z poważnymi chorobami narządów wewnętrznych ze względu na duże ryzyko powikłań systemowych.

Niektóre badania udowadniają, że kombinacja melfalanu i deksametazonu jest bardzo efektywna i mniej obciążająca organizm ludzki od autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia transplantacyjnego, powinno być także rozważane leczenie talidomidem. Jego zastosowanie ograniczają jednak działania niepożądane pod postacią zaostrzenia polineuropatii, które występują u wielu chorych.

Stałym elementem postępowania terapeutycznego powinna być rehabilitacja, mająca na celu poprawę zakresu ruchomości czynnej stawów oraz poprawę siły mięśniowej zespołów dynamicznych kończyn (w zależności od stanu pacjenta: ćwiczenia bierne, czynno-bierne, wspomagane, czynne wolne, czynne z dawkowanym oporem). W trakcie ustalania leczenia usprawniającego należy zaplanować także ćwiczenia koordynacji i równowagi, dzięki którym chorzy poprawiają statykę i dynamikę chodu (samodzielnego lub przy pomocy zaopatrzenia ortopedycznego, np. kul łokciowych). [Tradecki 2012]

## Rokowanie

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. [Tradecki 2012]

Źródło: OT.434.24.2016\_Endoxan (cyklofosfamid)

## 3.2. Technologia wnioskowana

### 3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b>	Revlimid (lenalidomidum), kapsułki twarde á 10 mg
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna</b>	L04AX04 – Inne leki o działaniu immunosupresyjnym
<b>Substancja czynna</b>	Lenalidomidum
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Wielogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7)
<b>Dawkowanie</b>	1 kapsułka dziennie przez 21 dni, 7 dni przerwy, w cyklach 28 dniowych
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące (84 dni)
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, 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 śródbłonka i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-<math>\alpha</math> i IL-6) przez monocyty.</p> <p>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.</p> <p>Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową w kompleksu ligazy E3 kulina RING ub kwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W obecności lenalidomidu cereblon wiąże białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubiquitynacji i następnie degradacji, co skutkuje cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.</p>

Źródło: ChPL Revlimid, zlecenie MZ

### 3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	14.06.2007, EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2017 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Szpiczak mnogi</u></p> <p>Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>Produkt Revlimid w terapii skojarzonej jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.</p> <p>Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.</p> <p><u>Zespoły mielodysplastyczne</u></p>

	<p>Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany 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.</p> <p><u>Chłoniak z komórek płaszczka</u></p> <p>Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	<p>Tak, we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespoły mielodysplastyczne;</li> <li>• chłoniak z komórek płaszczka</li> </ul> <p>Produkt Revlimid otrzymał również status leku sierocego we wskazaniu szpiczak mnogi w 2003 roku, jednak został on wycofany w czerwcu 2017 roku po upływie okresu wyłączności rynkowej.</p>
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta.</p> <p>Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa.</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Revlimid, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

## 4. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie eksperckie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W toku przygotowywania niniejszego opracowania nie otrzymano żadnej opinii. W związku z powyższym przedstawiono opinię dr. hab. Dominika Dytfelda – Prezesa Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego dotyczącą choroby Castlemana z opracowania dotyczącego leku Sylvant (siltuksymab) OT.422.9.2018.

**Tabela 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>1</sup>**

<b>Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia</b>	<b>Dr hab. med. Dominik Dytfeld</b> Prezes Zarządu Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego
Przedwczesny zgon	Tak
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	Tak
Niezdolność do pracy	Tak
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	Tak
Obniżenie jakości życia	Tak

**Uzasadnienie:** Jest to przewlekła choroba zapalna prowadząca do wyniszczenia organizmu.

---

<sup>1</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

## 5. Analiza kliniczna

### 5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania lenalidomidu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.11.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (załącznik 11.211.1). W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci z nawrotową chorobą Castlemana – typem plazmatyczno-komórkowym HIV-, HHV-8- z zespołem POEMS.

Interwencja: lenalidomid stosowany w kolejnych liniach leczenia.

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości. Do analizy nie włączano publikacji w postaci abstraktów konferencyjnych.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, badania z dostępnymi wynikami.

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania anakinry i tocilizumabu przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej Embase wykorzystując słowa kluczowe dotyczące populacji.

### 5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

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.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę uwzględnionych w AKL badań.

## 5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do analizy.

**Tabela 4. Charakterystyka badań opisowych włączonych do analizy klinicznej**

Badanie	Metodyka	Charakterystyka pacjenta
<p><b>Chu 2014</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>National Institute of Health Translational Training Grant in Experimental Therapeutics K 12CA133250-01</i>  <u>Konflikt interesów:</u>  <i>Autorzy nie przedstawili informacji dot. konfliktu interesów</i></p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku  <b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>początkowo: lenalidomid 25 mg/ dzień od 1 do 21 dnia i deksametazon 40 mg/ tydz.</li> <li>redukcja: lenalidomid 15 mg/ dzień od 1 do 21 dnia i deksametazon 40 mg/ tydz.</li> <li>podtrzymanie: lenalidomid 5 mg/ dzień</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b> wrzesień 2010 – czerwiec 2013 (terapię lenalidomidem rozpoczęto w październiku 2010 r.)</p>	<p>55-letni mężczyzna z wieloogniskową, nawrotową chorobą Castlemana (CD) i zespołem POEMS. U pacjenta nie stwierdzono zakażenia HIV, wirusowego zapalenia wątroby typu B, HHV-8 i EBV. Przed rozpoczęciem terapii u pacjenta występował: obrzęk, zmiany łożyska paznokci, hiperpigmentacja, stan sprawności wg. ECOG – 4, konieczność przeprowadzenia tracheotomii (40% FiO2) wiotkość mięśni.</p> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rytuksymab, immunoglobuliny dożylnie w wysokiej dawce i około miesięczna terapia deksametazonem przed postawieniem diagnozy CD.</li> <li>rytuksymab, cyklofosfamid, adrymacyna, winkrystyna i prednizon po postawieniu diagnozy CD.</li> </ul>
Badanie dodatkowe		
<p><b>Tomas 2012</b> (list do redakcji)  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>Brak inf.</i>  <u>Konflikt interesów:</u>  <i>Brak inf.</i></p>	<p><b>Typ badania:</b> seria przypadków (10 przypadków, z których dwa obejmowały pacjentów ze współistniejącą chorobą Castlemana i zespołem POEMS)  <b>Interwencja:</b>  <b>Pacjent 1:</b> 8 cykli: lenalidomid 25 mg i deksametazon 1x tydz.  <b>Pacjent 2:</b> 18 cykli: lenalidomid 25 mg i deksametazon 1 x tydz.  <b>Okres obserwacji:</b> 8-18 cykli (długość 1 cyklu 28 dni)</p>	<p><b>Pacjent 1:</b> 63-letni mężczyzna z zespołem POEMS w postaci: polineuropatii, zaburzeń proliferacyjnych, sklerotycznych zmian kostnych oraz chorobą Castlemana  <b>Pacjent 2:</b> 54-letni mężczyzna z zespołem POEMS w postaci: polineuropatii, zaburzeń proliferacyjnych, sklerotycznych zmian kostnych, obrzęków, endokrynopatii i zmian skórnych oraz chorobą Castlemana  <b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Pacjent 1:</b> rytuksymab, immunoglobuliny dożylnie, prednizon.</li> <li><b>Pacjent 2:</b> immunoglobuliny dożylnie, prednizon.</li> </ul>

FiO2 – ang. fraction of inspired oxygen

## 5.3. Wyniki

### 5.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Szczegółowy opis wyników leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa – choroba Castlemana z zespołem POEMS**

Badanie	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<b>Chu 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Początkowo pacjent otrzymał 5 sesji plazmaferezy, po których nie zaobserwowano poprawy.</li> <li>Podczas terapii połączonej z intensywną fizjoterapią i terapią zajęciową obserwowano stałą poprawę funkcji motorycznych. W 33 miesiącu obserwacji pacjent poruszał się bez pomocy.</li> <li>Po 12 miesiącach leczenia funkcje oddechowe powróciły prawie do wartości wyjściowych, doszło do normalizacji funkcji tarczycy i ustąpiła limfadenopatia. W 33 miesiącu obserwacji pacjent oddychał samodzielnie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>



Badanie	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po 15 miesiącach terapii skojarzonej terapia została zredukowana do 5 mg lenalidomidu w monoterapii.</li> <li>W dalszym okresie obserwacji pacjent poruszał się bez problemów i bez konieczności pomocy. Ponadto zmiany łożyska paznokci i obrzęki ustąpiły całkowicie.</li> </ul>	
<b>Badanie dodatkowe</b>		
<b>Tomas 2012</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjent 1: zaobserwowano poprawę neurologiczną</li> <li>Pacjent 2: zaobserwowano poprawę neurologiczną oraz poprawę wydolności oddechowej.</li> </ul>	Lek generalnie dobrze tolerowany w grupie 10 pacjentów. Pacjent 1: zakażenie układu oddechowego skutkujące koniecznością wstrzymania podawania leku, następnie kontynuacja leczenia z zastosowaniem mniejszej dawki lenalidomidu

### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje 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, neuropatie 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.

### 5.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonego badania:

- brak badań z wyższego poziomu dowodów naukowych niż opisy przypadków utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji w populacji wnioskowanej,
- brak badań porównawczych z innym aktywnym leczeniem w ocenianej populacji,
- wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii pochodzą z pojedynczych opisów przypadków, niemniej należy podkreślić rzadki charakter choroby.



## **6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazania rejestracyjne dla leku Revlimid obejmują leczenie szpiczaka mnogiego, zespołów mielodysplastycznych i chłoniaka z komórek płaszczą.

Ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA we wskazaniach rejestracyjnych nie znajduje zastosowania w niniejszym wskazaniu, ze względu na fakt, iż stanowi ono wskazanie pozarejestracyjne.

## 7. Konkurencyjność cenowa

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). Obecnie dostępnych jest pięć refundowanych prezentacji leku Revlimid, tj. kapsułki twarde odpowiednio w dawkach: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg 15 mg oraz 25 mg.

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. W związku z tym, że 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 w ramach niniejszego raportu 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.<sup>2</sup>).

Jako terapie alternatywne w stosunku do lenalidomidu w ocenianym wskazaniu 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.<sup>3</sup>).

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 w leczeniu MCD, schemat dawkowania przyjęto za ChPL produktu Kineret tj. 100 mg raz na dobę.

**Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) oraz wybranych komparatorów**

Dane kosztowe [zł brutto] <sup>B</sup>	Revlimid (lenalidomid) (21 kaps. á 10mg)		Roactemra (tocilizumab) <sup>A</sup>		Kineret (anakinra)
	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ	Koszt wg ceny DGL <sup>*</sup>	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ	Koszt wg ceny DGL <sup>*</sup>	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ <sup>C</sup>
Koszt opakowania (CHB)	14 990,81	11 510,37	17 056,33	28 304,64	902,43

<sup>2</sup> Dane pozyskane z portalu Ikra.pro, <https://ikarpro.pl>

<sup>3</sup> Ibidem.

Dane kosztowe [zł brutto] <sup>B</sup>	Revlimid (lenalidomid) (21 kaps. á 10mg)		Roactemra (tocilizumab) <sup>A</sup>		Kineret (anakinra)
	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ	Koszt wg ceny DGL <sup>*</sup>	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ	Koszt wg ceny DGL <sup>*</sup>	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ <sup>C</sup>
Koszt 1 mg leku	71,38	54,81	7,37	4,44	1,29
Koszt 3-mies. terapii	<b>3 cykle (12 tyg. terapii)</b>		<b>12 tyg. terapii</b>		
	44 972,43	34 531,11	28 304,64	17 056,33	10 829,16

<sup>A</sup> – w obliczeniach uwzględniono ceny czterech obecnie refundowanych prezentacji leku RoActemra: roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml – 4 amp.-strz., koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1fiol. odpowiednio po 10 ml, 20 ml, 4 ml

<sup>B</sup> z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%);

<sup>C</sup> – ze względu na brak danych dot. cen realnych produktu Kineret, przedstawiono jedynie oszacowanie na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ;

\*Dane za okres grudzień 2018 – marzec 2019 r.;

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto

Koszt 3-cykli terapii (12 tyg.) produktem Revlimid (10 kapsulek á 10 mg) dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu wg Obwieszczenia MZ wyniesie ok. 44 972,43 zł brutto. Przy uwzględnieniu ceny wg komunikatu DGL koszt ten wyniesie około 34 531,11 zł. Natomiast koszt 12 tyg. terapii tocilizumabem i anakinrą (przy przyjęciu ceny z Obwieszczenia MZ) dla 1 pacjenta wyniesie odpowiednio ok. 28 304,64 zł oraz 10 829,16 zł. Koszt terapii tocilizumabem uwzględniający ceny wg komunikatu DGL wyniesie 17 056,33 zł.

## **8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Do momentu zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckiej, w której wskazano potencjalną liczbę pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w leczeniu nawrotowej i progresywnej postaci wielogniskowej choroby Castlemana z współistniejącym zespołem POEMS.

W związku z powyższym oraz brakiem adekwatnych danych epidemiologicznych, w niniejszym opracowaniu przedstawienie wyników ograniczono do kosztów 3 cykli leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta. Szczegółowe wyniki przedstawiono w **Tabela 6**.

## 9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- Polska Unia Onkologii (PUO)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- google.com

Korzystano również z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.11.2019 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych oraz wytycznych organizacji odnoszących się do leczenia wieloogniskowa choroba Castlemana.

Nie odnaleziono wytycznych polskich. W związku z powyższym w ramach niniejszego raportu opisano najbardziej aktualne rekomendacje tj. NCCN 2019 oraz międzynarodowe wytyczne Rhee 2018 dotyczące leczenia wieloogniskowej choroby Castlemana. Najważniejsze informacje zawarte w powyższych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – leczenie wieloogniskowej choroby Castlemana**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>NCCN 2019 (amerykańskie)</b> Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b><u>Zalecenia terapeutyczne systemowego leczenia pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana (siła rekomendacji 2A – chyba, że wskazano inaczej):</u></b> <u>Leczenie choroby opornej lub nawrotowej – ostanía linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Preferowane opcje terapeutyczne, w monoterapii lub w skojarzeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bortezom b ± rytuksymab</li> <li>• tocilizumab</li> <li>• anakinra</li> <li>• talidomid ± rytuksymab</li> <li>• <b>lenalidomid ± rytuksymab</b></li> <li>• wysokie dawki zydowudyny + walgancyklowir</li> </ul> </li> <li>– Przeszczep autologiczny komórek macierzystych</li> </ul> <p><u>Siła zaleceń:</u> 2A <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p><b>Rhee 2018 (międzynarodowe)</b> Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikty interesów</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z idiopatyczną wieloogniskową chorobą Castlemana (iMCD)</u></b> <u>Zalecenia terapeutyczne dla ostrej postaci iMCD* – ostanía linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia zindywidualizowana: dalsze postępowanie u pacjentów, u których raportowano niepowodzenie terapii IL-6 oraz pierwszego kursy chemioterapii nie jest jasno określone i bazuje m.in. na ocenie odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem poprzednich schematów, statusu klinicznego, chorób towarzyszących. U pacjentów z podwyższonym poziomem IL-6 przed rozpoczęciem terapii korzyści terapeutyczne może przynieść zastosowanie przeciwciał anti-IL-6, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie uzyskanej w ostrej fazie. Jednocześnie u części pacjentów skuteczność może wykazać zastosowanie leków immunomodulujących/immunosupresyjnych oraz schematów chemioterapii ratunkowej stosowanych w terapii nowotworów komórek plazmatycznych (np. VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon). Zastosowanie przeszczepu komórek macierzystych przedstawiono w niewielu opisach przypadków, w których uzyskano niejednoznaczne wyniki, z tego względu stanowi terapię ostaniej szansy.</li> </ul> <p>*ostra postać choroby wg CDNC (ang. Castleman Disease Collaborative Network), tj. spełniająca co najmniej 2 z następujących kryteriów: ECOG <math>\geq</math> 2, uszkodzenie nerek stopnia 4 (eGFR&lt;30; poziom kreatyniny &gt;3.0);</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	poziom hemoglobiny $\leq 8,0 \text{g/dl}$ ; wystąpienie zmian w płucach, chorób śródmiąższowych płuc, duszności; obrzęki skóry i tkanki podskórnej i/lub chłonnokot i/lub wysięk opłucnowy/osierdziowy. <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>

Skróty: ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; EGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)

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 anty-IL6 oraz innych leków immunomodulujących/immunosupresyjnych i schematów chemioterapii ratunkowej stosowanych w terapii nowotworów komórek plazmatycznych.

#### Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Biorąc pod uwagę fakt, iż u pacjenta wykorzystano już potencjalne komparatory wymieniane w wytycznych klinicznych tj.: bortezomib, talidomid, przeciwciała anty-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. Jednakże w przypadku tych technologii nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności w analizowanej populacji pacjentów.

Jako potencjalnych komparatorów nie rozpatrywano zydowudyny i walgancyklowiru, ze względu na fakt, iż w analizowanym wskazaniu nie stwierdzono zakażenia wirusem HIV i HHV-8.

W ramach prac nie uzyskano opinii eksperckich.

## 10. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Chu 2014** Chu BF, Shana'ah A, Hofmeister CC, et al. Long-Term Therapy with Lenalidomide in a Patient with POEMS Syndrome, Eur J Case Rep Intern Med. 2014
- Tomas 2012** Tomás JF, Grialdo P, Lecumberri R, et al. POEMS syndrome with severe neurological damage clinically recovered with lenalidomide, Haematologica | 2012; 97(2)

### Rekomendacje kliniczne

- NCCN 2019** National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas version 5.2019 – September 23, 2019
- Rhee 2018** Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castlemans disease, Blood. 2018;132(20):2115-2124

### Pozostałe publikacje

- ChPL Revlimid** Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid (lenalidomid)  
OT.422.9.2018\_SYLVANT\_D47.4  
OT.434.24.2016\_Endoxan (cyklofosfamid)

# 11. Załączniki

## 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 13.11.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (((Angiofollicular Lymphoid Hyperplasia or Angiofollicular Lymphoid Hyperplasias or Hyperplasia, Angiofollicular Lymphoid or Lymphoid Hyperplasia, Angiofollicular or Castlemans Disease or Angiofollicular Lymph Node Hyperplasia or Hyperplasia, Giant Lymph Node or Lymph Node Hyperplasia, Giant or Angiofollicular Lymph Hyperplasia or Angiofollicular Lymph Hyperplasias or Hyperplasia, Angiofollicular Lymph or Lymph Hyperplasia, Angiofollicular or Castlemans Disease or Disease, Castlemans or Giant Lymph Node Hyperplasia or Castlemans Tumor or Castlemans Tumor or Castlemans Tumor or Tumor, Castlemans or Multicentric Castlemans disease or Plasmablastic multicentric Castlemans disease or Multicentric plasma cell variant of Castlemans disease or TAFRO syndrome or thrombocytopenia anasarca fever renal dysfunction and organomegaly syndrome or TAFRO HHV-8-negative multicentric Castlemans disease or HHV-8-Associated Multicentric Castlemans Disease or KSHV Muticentric Castlemans Disease or KSHV-Associated Multicentric Castlemans Disease or HHV8 Multicentric Castlemans Disease or HHV-8-negative idiopathic multicentric Castlemans disease or Idiopathic multicentric Castlemans disease or HHV-8-negative MCD)) OR ("Castlemans Disease"[Mesh] AND "Multi-centric Castlemans Disease" [Supplementary Concept])) OR ((Castlemans*[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract])	4006
2	Search (((Syndrome, POEMS or Takatsuki's Syndrome or Syndrome, Takatsuki's or Takatsuki Syndrome or Polyneuropathy Organomegaly or Organomegalies, Polyneuropathy or Organomegaly, Polyneuropathy or Polyneuropathy Organomegalies or Crow-Fukase Syndrome or Crow Fukase Syndrome or Syndrome, Crow-Fukase or Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M Protein, and Skin Changes Syndrome)) OR poems syndrome) OR "POEMS Syndrome"[Mesh] OR ((poems[Title/Abstract]) AND syndrome[Title/Abstract])	1608
3	Search (((((Angiofollicular Lymphoid Hyperplasia or Angiofollicular Lymphoid Hyperplasias or Hyperplasia, Angiofollicular Lymphoid or Lymphoid Hyperplasia, Angiofollicular or Castlemans Disease or Angiofollicular Lymph Node Hyperplasia or Hyperplasia, Giant Lymph Node or Lymph Node Hyperplasia, Giant or Angiofollicular Lymph Hyperplasia or Angiofollicular Lymph Hyperplasias or Hyperplasia, Angiofollicular Lymph or Lymph Hyperplasia, Angiofollicular or Castlemans Disease or Disease, Castlemans or Giant Lymph Node Hyperplasia or Castlemans Tumor or Castlemans Tumor or Castlemans Tumor or Tumor, Castlemans or Multicentric Castlemans disease or Plasmablastic multicentric Castlemans disease or Multicentric plasma cell variant of Castlemans disease or TAFRO syndrome or thrombocytopenia anasarca fever renal dysfunction and organomegaly syndrome or TAFRO HHV-8-negative multicentric Castlemans disease or HHV-8-Associated Multicentric Castlemans Disease or KSHV Muticentric Castlemans Disease or KSHV-Associated Multicentric Castlemans Disease or HHV8 Multicentric Castlemans Disease or HHV-8-negative idiopathic multicentric Castlemans disease or Idiopathic multicentric Castlemans disease or HHV-8-negative MCD)) OR ("Castlemans Disease"[Mesh] AND "Multi-centric Castlemans Disease" [Supplementary Concept])) OR ((Castlemans*[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract])) AND (((((Syndrome, POEMS or Takatsuki's Syndrome or Syndrome, Takatsuki's or Takatsuki Syndrome or Polyneuropathy Organomegaly or Organomegalies, Polyneuropathy or Organomegaly, Polyneuropathy or Polyneuropathy Organomegalies or Crow-Fukase Syndrome or Crow Fukase Syndrome or Syndrome, Crow-Fukase or Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M Protein, and Skin Changes Syndrome)) OR poems syndrome) OR "POEMS Syndrome"[Mesh] OR ((poems[Title/Abstract]) AND syndrome[Title/Abstract]))	223
4	Search (((((((Angiofollicular Lymphoid Hyperplasia or Angiofollicular Lymphoid Hyperplasias or Hyperplasia, Angiofollicular Lymphoid or Lymphoid Hyperplasia, Angiofollicular or Castlemans Disease or Angiofollicular Lymph Node Hyperplasia or Hyperplasia, Giant Lymph Node or Lymph Node Hyperplasia, Giant or Angiofollicular Lymph Hyperplasia or Angiofollicular Lymph Hyperplasias or Hyperplasia, Angiofollicular Lymph or Lymph Hyperplasia, Angiofollicular or Castlemans Disease or Disease, Castlemans or Giant Lymph Node Hyperplasia or Castlemans Tumor or Castlemans Tumor or Castlemans Tumor or Tumor, Castlemans or Multicentric Castlemans disease or Plasmablastic multicentric Castlemans disease or Multicentric plasma cell variant of Castlemans disease or TAFRO syndrome or thrombocytopenia anasarca fever renal dysfunction and organomegaly syndrome or TAFRO HHV-8-negative multicentric Castlemans disease or HHV-8-Associated Multicentric Castlemans Disease or KSHV Muticentric Castlemans Disease or KSHV-Associated Multicentric Castlemans Disease or HHV8 Multicentric Castlemans Disease or HHV-8-negative idiopathic multicentric Castlemans disease or Idiopathic multicentric Castlemans disease or HHV-8-negative MCD)) OR ("Castlemans Disease"[Mesh] AND "Multi-centric Castlemans Disease" [Supplementary Concept])) OR ((Castlemans*[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract])) AND (((((Syndrome, POEMS or Takatsuki's Syndrome or Syndrome, Takatsuki's or Takatsuki Syndrome or Polyneuropathy Organomegaly or Organomegalies, Polyneuropathy or Organomegaly, Polyneuropathy or Polyneuropathy Organomegalies or Crow-Fukase Syndrome or Crow Fukase Syndrome or Syndrome, Crow-Fukase or Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M Protein, and Skin Changes Syndrome)) OR poems syndrome) OR "POEMS Syndrome"[Mesh] OR ((poems[Title/Abstract]) AND syndrome[Title/Abstract])) AND ((("Lenalidomide"[Mesh] OR ((3-(4-Amino-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione[Title/Abstract] OR 2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H-	13



Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	isoindol-2-yl)[Title/Abstract] OR IMiD3 Cpd[Title/Abstract] OR CC 5013[Title/Abstract] OR CC5013[Title/Abstract] OR CC-5013[Title/Abstract] OR Revlimid[Title/Abstract] OR Revimid[Title/Abstract])) OR lenalidomid*[Title/Abstract]))	

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 13.11.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp POEMS syndrome/	1238
2	(POEMS syndrome or PEP syndrome or Crow Fukase syndrome or polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes or polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes or syndrome POEMS or Takatsuki disease or Takatsuki syndrome or Takatsuki's disease or Takatsuki's syndrome).af.	1889
3	poems.ab,kw,ti.	2279
4	syndrome.ab,kw,ti.	1177051
5	3 and 4	1537
6	1 or 2 or 5	1930
7	exp angiofollicular lymph node hyperplasia/	5038
8	((((Multicentric Castleman's disease or Plasmablastic multicentric Castleman disease or Multicentric plasma cell variant of Castleman's disease or TAFRO syndrome or thrombocytopenia anasarca fever renal dysfunction) and organomegaly syndrome) or TAFRO HHV-8-negative multicentric Castleman disease or HHV-8-Associated Multicentric Castleman Disease or KSHV Muticentric Castleman Disease or KSHV-Associated Multicentric Castleman Disease or HHV8 Multicentric Castleman Disease or HHV-8-negative idiopathic multicentric Castleman disease or Idiopathic multicentric Castleman's disease or HHV-8-negative MCD or angiofollicular hyperplasia or angiolymphoid hamartoblastoma or angiolymphoid hamartoma or angiolymphoid hyperplasia or angiomatous lymphoid hamartoma or angiomatous lymphoid tissue hyperplasia or Castleman disease or castleman lymphoma or castleman tumor or castleman tumour or Castlemans disease or castlemans tumor or castlemans tumour or giant lymph node hyperplasia or tumor,castlemans or tumour,castlemans).af.	5126
9	"castleman*" .ab,kw,ti.	4433
10	disease.ab,kw,ti.	4216068
11	9 and 10	4198
12	7 or 8 or 11	6238
13	6 and 12	349 <sup>#</sup>
14	exp lenalidomide/	17807
15	(lenalidomid* or 3cc 5013 or cc5013 or cdc 501 or cdc 5013 or cdc501 or cdc5013 or "enmd 0997" or enmd0997 or imid 3 or imid3 or revimid or revlimid).ab,kw,ti.	11340
16	lenalidomide.ab,kw,ti.	11164
17	14 or 15 or 16	18597
18	13 and 16	49 <sup>^</sup>

<sup>#</sup>Liczba publikacji włączona do przeglądu badań dla komparatorów; <sup>^</sup>liczba publikacji włączona do przeglądu badań dla ocenianej interwencji

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 13.11.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [POEMS Syndrome] explode all trees	3
#2	(PEP syndorme or POEMS syndrome or Syndrome, POEMS or Takatsuki's Syndrome or Syndrome, Takatsuki's or Takatsuki Syndrome or Polyneuropathy Organomegaly or Organomegalies, Polyneuropathy or Organomegaly, Polyneuropathy or Polyneuropathy Organomegalies or Crow-Fukase Syndrome or Crow Fukase Syndrome or Syndrome, Crow-Fukase or Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M Protein, and Skin Changes Syndrome) (Word variations have been searched)	38
#3	(POEMS):ti,ab,kw AND (syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
#4	#1 or #2 or #3	36
#5	MeSH descriptor: [Castleman Disease] explode all trees	11
#6	(angiofollicular lymphoid hyperplasia OR angiofollicular lymphoid hyperplasia OR hyperplasia, angiofollicular lymphoid OR lymphoid hyperplasia, angiofollicular OR castleman's disease OR angiofollicular lymph node hyperplasia OR hyperplasia, giant lymph node OR lymph node hyperplasia, giant OR angiofollicular lymph hyperplasia OR angiofollicular lymph hyperplasia OR hyperplasia, angiofollicular lymph OR lymph hyperplasia, angiofollicular OR castleman s disease OR disease, castleman OR giant lymph node hyperplasia OR castleman's tumor OR castleman tumor	56

	OR castleman s tumor OR tumor, castleman's OR multicentric castleman's disease OR plasmablasts multicentric castleman disease) (Word variations have been searched)	
#7	(multicentric plasma cell variant of castleman's disease OR tafro syndrome OR thrombocytopenia anasarca severe renal dysfunction and organomegaly syndrome) (Word variations have been searched)	3
#8	#5 or #6 or #7	55
#9	#4 and #8	1
#10	MeSH descriptor: [Lenalidomide] explode all trees	298
#11	(lenalidomid* or 3cc 5013 or cc5013 or cdc 501 or cdc 5013 or cdc501 or cdc5013 or "enmd 0997" or enmd0997 or imid 3 or imid3 or revimid or revlimid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1849
#12	#10 or #11	1849
#13	#9 and #12	1

## 11.2. Diagram selekcji badań dla interwencji

