



**PRODUKT LECZNICZY SYLVANT® (SILTUKSYMAB)
W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ
CHOROBA CASTLEMANA, NIEZAKAŻONYCH
LUDZKIM WIRUSEM NIEDOBORU ODPORNOŚCI
ANI LUDZKIM WIRUSEM OPARYSZCZKI-8**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, czerwiec 2020

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31-232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
			
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	EUSA Pharma (UK) Limited Breakspear Park, Breakspear Way, Hemel Hempstead HP2 4TZ Wielka Brytania		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	15
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	15
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	15
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	16
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	17
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	18
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	20
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	21
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	21
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	24
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	25
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	29
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	33
4.1. WSTĘP.....	33
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	34
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SILTUKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA, NIEZAKAŻONYCH LUDZKIM WIRUSEM NIEDOBORU ODPORNOŚCI (HIV) ANI LUDZKIM WIRUSEM OPRYSZCZKI-8 (HHV-8).....	36
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SILTUKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA, NIEZAKAŻONYCH WIRUSEM NIEDOBORU ODPORNOŚCI (HIV) ANI LUDZKIM WIRUSEM OPRYSZCZKI-8 (HHV-8)	42
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SILTUKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA, NIEZAKAŻONYCH WIRUSEM NIEDOBORU ODPORNOŚCI (HIV) ANI LUDZKIM WIRUSEM OPRYSZCZKI-8 (HHV-8).....	61
5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SILTUKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA, NIEZAKAŻONYCH WIRUSEM NIEDOBORU ODPORNOŚCI (HIV) ANI LUDZKIM WIRUSEM OPRYSZCZKI-8 (HHV-8)	68
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SILTUKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA, NIEZAKAŻONYCH LUDZKIM WIRUSEM NIEDOBORU ODPORNOŚCI (HIV) ANI LUDZKIM WIRUSEM OPRYSZCZKI-8 (HHV-8) W PORÓWNANIU DO TOCILIZUMABU	73
6.1 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SILTUKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA W PORÓWNANIU Z TOCILIZUMABEM.....	74
6.2 ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOCILIZUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA.....	77
6.3. ZESTAWIENIE EFEKTÓW KLINICZNYCH SILTUKSYMABU ORAZ TOCILIZUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA.....	83
7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	84
7.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	85
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	92
8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	92
9. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SILTUKSYMABU.....	94

9.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SILTUKSYMABU	95
10. Dyskusja	97
11. Ograniczenia analizy klinicznej	109
12. Wnioski końcowe.....	113
13. Bibliografia.....	113
14. Spis tabel i schematów	122
15. Aneks.....	126
15.1. Przegląd medycznych baz danych.....	126
15.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej	137
15.3. Charakterystyka produktu leczniczego	138
15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach	139
15.5. Analiza wyników i wniosków z referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa siltuksymabu	156
15.6. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności	167
15.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych.....	185
15.8. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla randomizowanych badań klinicznych (RCT)	189
15.9. Ocena badań jednoramiennych w skali NICE.....	190
15.10. Ocena badań z grupą kontrolną w skali NOS	191
15.11. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	192
15.12. Opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach klinicznych włączonych do analizy.....	194
15.13. Tabele pomocnicze.....	195
15.14. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu	200
15.15. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy klinicznej z „wytocznymi oceny technologii medycznych”, opublikowanymi na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku	203

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AK	Analiza kliniczna
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BMI	ang. <i>Body mass index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>Best supportive care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
CBR	ang. <i>Clinical benefit response</i> ; Korzystna odpowiedź kliniczna
CD	ang. <i>Castleman's disease</i> ; Choroba Castlemana
CDCN	ang. <i>Castleman Disease Collaborative Network</i> ; Towarzystwo naukowe ds. Choroby Castlemana
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> ; Białko C-reaktywne
CS	Kortykosteroidy
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Terminologia i klasyfikacja zdarzeń niepożądanych
DLT	ang. <i>Dose-limiting toxicity</i> ; Toksyczność ograniczająca dawkowanie
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG - PS	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; Stan sprawności ogólnej chorych według ECOG
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality Of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz służący do oceny jakości życia
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> ; Kwestionariusz do oceny sprawności funkcjonalnej osób przewlekle chorych – subskala do oceny zmęczenia.
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HHV-8	ang. <i>Human herpesvirus 8</i> ; Ludzki wirus opryszczki typu 8
HIV	ang. <i>Human immunodeficiency virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Ryzyko względne

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
HR-QoL	ang. <i>Health-related Quality of life</i> ; Jakość życia warunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
Ig	Immunoglobulina
IL	Interleukina
iMCD	ang. <i>Idiopathic Multicentric Castleman's disease</i> ; Idiopatyczna, wieloogniskowa choroba Castlemana
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
INR	ang. <i>International Normalized Ratio</i> ; Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (laboratoryjny wskaźnik krzepnięcia krwi)
ITT	ang. <i>Intention to Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> ; Rozstęp międzykwartyłowy
LBM	ang. <i>Lean body mass</i> ; Beztłuszczowa masa ciała
MCD	ang. <i>Multicentric Castleman's disease</i> ; Wieloogniskowa choroba Castlemana
MCD-SS	ang. <i>Multicentric Castleman Disease Symptom Scale</i> ; Skala służąca do oceny objawów związanych z Chorobą Castlemana
MCS	ang. <i>Mental Component Summary</i> ; Domena zdrowia (funkcjonowania) psychicznego stanowiąca składową kwestionariusza oceny jakości życia
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica średnich
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
m.c.	Masa ciała
mg	Miligram
ml	Mililitr
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NCI CTCAE	ang. <i>National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Terminologia i klasyfikacja zdarzeń niepożądanych opracowana przez amerykański Narodowy Instytut Badań nad Nowotworami
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed To Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed To Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PCS	ang. <i>Physical Component Summary</i> ; Domena zdrowia (funkcjonowania) fizycznego stanowiąca składową kwestionariusza oceny jakości życia
PDMA	ang. <i>Prevalent depressed mood and anhedonia</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Dominujący nastrój depresyjny i anhedonia
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PRO	ang. <i>Patient-reported outcome</i> ; Wynik raportowany przez pacjenta
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SF-35	ang. <i>Short Form-36 (The Medical Outcomes Study 36-Items Short-Form Health Survey)</i> ; Kwestionariusz służący do oceny jakości życia
SF-6D	ang. <i>Short Form-6D (The Six-Dimensional Health State Classification Short Form)</i> ; Kwestionariusz służący do oceny jakości życia
TEAE	ang. <i>Treatment emergent adverse events</i> ; Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
TTF	ang. <i>Time to treatment failure</i> ; Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> ; Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [107]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana (ang. *multicentric Castleman's disease*, MCD) niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*; HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (ang. *human herpesvirus 8*; HHV-8).

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [104], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [106] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [107],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NICE (badania jednoramienne), skali NOS (badania prospektywne lub retrospektywne, kohortowe lub kliniczno-kontrolne) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Schemat PICO

Schemat PICO określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią dorośli pacjenci z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8);
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podawanie siltuksymabu (produkt leczniczy Sylvant®; proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; 100 mg i 400 mg) w postaci infuzji dożylniej;
- (C) komparator/ technologia opcjonalna (ang. *comparison*), którą stanowi podawanie placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *best supportive care*; BSC), dodatkowo jako hipotetyczny komparator wybrano podawanie tocilizumabu w postaci infuzji dożylniej lub roztworu do wstrzykiwań;
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa siltuksymabu.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne, zawierające bezpośrednie porównanie siltuksymabu z placebo [1]-[13],
- 2 prospektywne badania kliniczne bez randomizacji [14]-[15], [16]-[19],
- 4 badania obserwacyjne oparte na wynikach raportowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej [20], [21], [22], [23],
- 3 raporty przypadków [24], [25], [26],
- 3 przeglądy systematyczne [27], [28], [29],
- 2 prospektywne badania kliniczne [34]-[35], [36]-[37] oraz 4 referencje do opracowań agencji EMA, FDA oraz bazy danych Lareb [30], [31], [32], [33] uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu.

Dodatkowo, od Zamawiającego uzyskano 3 referencje, z których dane zostały wykorzystane w analizie klinicznej [120], [121], [122].

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania 3 medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efekty stosowania siltuksymabu oraz tocilizumabu w leczeniu pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana. Zidentyfikowano tylko badanie obserwacyjne [22] dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, na podstawie którego możliwe było jedynie porównanie odsetków trwałych odpowiedzi wśród pacjentów stosujących siltuksymab względem pacjentów stosujących tocilizumab w kohorcie chorych z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana.

Nie odnaleziono również żadnych badań dotyczących stosowania tocilizumabu w analizowanym wskazaniu i potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego z siltuksymabem z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

W wyniku ponownego wyszukiwania publikacji dotyczących zastosowania tocilizumabu w leczeniu choroby Castlemana zidentyfikowano 2 prospektywne badania przeprowadzone bez grupy kontrolnej oraz randomizacji, których wyniki potencjalnie można byłoby zestawzić z danymi raportowanymi dla siltuksymabu [38], [39].

Biorąc pod uwagę podobny mechanizm działania co siltuksymab, podobny schemat podawania i rejestrację do leczenia MCD w Japonii, tocilizumab rozpatrywano jako teoretyczny komparator dla wnioskowanej technologii. Jednak wyniki przeszukania medycznych baz danych wykazały, że tocilizumab nie posiada wiarygodnych dowodów potwierdzających jego skuteczność w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji i nie ma możliwości oceny podstawowych efektów klinicznych stosowania tocilizumabu w analizowanym wskazaniu, jak również nie ma możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego względem analizowanej interwencji. Dostępne dowody naukowe pozwalają jedynie na ocenę: nieznacznie wyższego odsetka trwałych odpowiedzi wśród pacjentów stosujących siltuksymab względem pacjentów stosujących tocilizumab (badanie obserwacyjne Pierson 2019 [79] opublikowane pod postacią abstraktu konferencyjnego [22]). W analizie przedstawiono wyniki zidentyfikowanych badań dotyczących efektywności tocilizumabu w celu zobrazowania niskiej wiarygodności tych dowodów klinicznych oraz braku wystarczających danych klinicznych do przeprowadzenia jakichkolwiek porównań względem analizowanej interwencji, z wyjątkiem porównania odsetka trwałych odpowiedzi wśród pacjentów stosujących siltuksymab względem pacjentów stosujących tocilizumab w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego Pierson 2019 [22] opublikowanego pod postacią abstraktu konferencyjnego.

WYNIKI:

Efektywność kliniczna siltuksymabu w bezpośrednim porównaniu z placebo (wraz z najlepszą opieką wspomagającą; BSC) u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona w oparciu o wyniki badania RCT [1]-[13] analiza skuteczności klinicznej wykazała, że stosowanie siltuksymabu w dawce 11 mg/kg m.c. co 3 tygodnie (wraz z najlepszą opieką wspomagającą; BSC) w bezpośrednim porównaniu do placebo (wraz z BSC) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych wirusem HIV ani HHV-8, wiąże się z istotnie statystycznie i klinicznie:

- większą szansą osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów w ocenie niezależnej komisji (34% vs 0%; MD=34,0%; 95% CI: 11,1; 54,8; OR_{Peto}=6,73; 95% CI: 2,21; 20,44; p=0,0012),
- większą szansą osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów w ocenie badaczy (45% vs 0%; MD=45,3%; 95%CI: 23,1; 64,8; p<0,0001);
- większą szansą osiągnięcia odpowiedzi na leczenie ze strony guza w ocenie niezależnej komisji (38% vs 4%; MD=33,9%; 95% CI: 11,1; 54,8; RB=9,81; 95% CI: 1,91; 56,51; p=0,0022),
- większą szansą osiągnięcia odpowiedzi na leczenie ze strony guza w ocenie badaczy (51% vs 0%; MD=50,9%; 95% CI: 29,2; 70,1; OR_{Peto}=9,35; 95% CI: 3,50; 25,00; p<0,0001),

- większą szansą osiągnięcia trwałej, objawowej odpowiedzi na leczenie (57% vs 19%; MD=37,4%; 95% CI: 14,9; 58,2; RB=2,94; 95% CI: 1,42; 6,84; p=0,0018),
- wydłużeniem mediany czasu do wystąpienia trwałej, objawowej odpowiedzi na leczenie (HR=2,774; 95% CI: 1,068; 7,206; p=0,0288),
- redukcją ryzyka przerwania terapii z powodu wystąpienia niepowodzenia leczenia o 44% (RR=0,56; 95% CI: 0,33; 0,98; p<0,05),
- wydłużeniem mediany czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (HR=0,418; 95% CI: 0,214; 0,815; p=0,0084),
- wydłużeniem mediany czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii (HR=0,298; 95% CI: 0,137; 0,652; p=0,0013),
- większą szansą wzrostu stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l względem wartości wyjściowych (61% vs 0%; MD=61,3; 95% CI: 28,3; 85,1; OR_{Peto}=11,19; 95% CI: 2,86; 43,84; p=0,0002),
- większym, maksymalnym wzrostem beztłuszczowej masy ciała względem wartości wyjściowych (2,4 vs 1,1 kg; p=0,04).

Obserwowana różnica między grupami w odniesieniu do szansy przerwania terapii kortykosteroidami w wyniku stosowania siltuksymabu nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (31% vs 11%; MD=19,7; 95% CI: -23,6; 56,7; RB=2,77; 95% CI: 0,52; 17,25; p=0,3602).

W czasie przeprowadzenia pierwotnej analizy tj. po upływie 422 dni, dane z zakresu przeżycia całkowitego nie były w pełni dojrzałe [1]. W okresie obserwacji wynoszącym 5 lat od momentu, w którym ostatni pacjent rozpoczął leczenie, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup [120].

Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn w czasie pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, oszacowane na podstawie danych w publikacji [1], było istotnie statystycznie niższe w grupie badanej otrzymującej siltuksymab w porównaniu do stosowania placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą w grupie kontrolnej (OR_{Peto}=0,046; 95% CI: 0,002; 0,896; p<0,05).

Zestawienie wyników badania z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej siltuksymabu w porównaniu do placebo w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana [1]-[13].

Porównanie		Wynik	
Grupa badana Siltuksymab + BSC	Grupa kontrolna Placebo + BSC	Siltuksymab vs placebo	Wartość p Parametr NNT [95% CI]^
Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów – ocena niezależnej komisji (%) [pierwszorzędowy punkt końcowy]			
34%	0%	MD=34,0% [11,1; 54,8]* OR _{Peto} =6,73 [2,21; 20,44]^	0,0012 ; NNT=3 [3; 6]
Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów – ocena badaczy			
45%	0%	MD=45,3% [23,1; 64,8]* OR _{Peto} =8,28 [3,00; 22,82]^	<0,0001 ; NNT=3 [2; 4]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów (mediana, zakres [dni])			
383 [232; 676]	-	-	-
Odpowiedź na leczenie ze strony guza – ocena niezależnej komisji (%)			
38%	4%	MD=33,9% [11,1; 54,8]* RB=9,81 [1,91; 56,51]^	0,0022 ; NNT=3 [3; 7]
Odpowiedź na leczenie ze strony guza – ocena badaczy (%)			
51%	0%	MD=50,9% [29,2; 70,1]* OR _{Peto} =9,35 [3,50; 25,00]^	<0,0001 ; NNT=2 [2; 3]
Trwała objawowa odpowiedź na leczenie (%)			
57%	19%	MD=37,4% [14,9; 58,2]* RB=2,94 [1,42; 6,84]^	0,0018 ; NNT=3 [2; 7]
Czas do wystąpienia trwałej objawowej odpowiedzi na leczenie (mediana, zakres [dni])			
170 [67; 274]	NE [227; NE]	HR=2,774 [1,068; 7,206]*	0,0288
Przerwanie terapii z powodu niepowodzenia leczenia (%)			
30%	54%	RR=0,56 [0,33; 0,98]^	<0,05 ; NNT=5 [3; 141]
Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (mediana; zakres [dni])			
NE [378; NE]	134 [85; NE]	HR=0,418 [0,214; 0,815]*	0,0084

Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Porównanie	Wynik		Wartość p
Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii (mediana; zakres [dni])			
NE [NE; NE]	280 [161; NE]	HR=0,298 [0,137; 0,652]*	0,0013
Przerwanie terapii kortykosteroidami (%)			
31%	11%	MD=19,7 [-23,6; 56,7]* RB=2,77 [0,52; 17,25]^	0,3602
Wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l względem wartości wyjściowych (%)			
61%	0%	MD=61,3 [28,3; 85,1]* OR _{Peto} =11,19 [2,86; 43,84]^	0,0002 ; NNT=2 [2; 4]
Maksymalny wzrost beztłuszczowej masy ciała względem wartości wyjściowych (średnia [kg])			
2,4	1,1	nie oszacowano [§]	0,04
Wskaźnik przeżycia jednorocznego (%)			
100%	92%	OR _{Peto} =0,046 [0,002; 0,896]^	<0,05

*dane przedstawione w publikacji [1]. ^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [§]nie obliczono różnicy średnich zmian ze względu na brak miar rozrzutu dla średnich przyrostów wagi. NE – ang. *not evaluable*; aktualnie niemożliwe do oceny. BSC – najlepsza opieka wspomagająca; MD – różnica średnich; RB – korzyść względna; RR – ryzyko względne; HR – hazard względny; OR_{Peto} – iloraz szans metodą Peto.

Profil bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa przeprowadzonej w badaniu RCT [1]-[13] wykazano zbliżoną częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych w porównywanych grupach mimo znacznie dłuższej ekspozycji na leczenie w grupie badanej otrzymującej siltuksymab w porównaniu do placebo.

Między siltuksymabem a placebo, stosowanych jednocześnie z najlepszą opieką wspomagającą, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka:

- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (23% vs 38%; RR=0,59, 95% CI: 0,30; 1,19; p>0,05),
- wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych (100% vs 96%; RR=1,04; 95% CI: 0,95; 1,22; p>0,05),
- wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia (47% vs 54%; RR=0,88; 95% CI: 0,57; 1,43; p>0,05),
- wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (23% vs 19%; RR=1,18; 95% CI: 0,49; 2,99; p>0,05).

Zestawienie wyników badania z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu w porównaniu do placebo w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana [1]-[13].

Porównanie	Wynik		Wartość p
Grupa badana Siltuksymab + BSC	Grupa kontrolna Placebo + BSC	Siltuksymab vs placebo	Parametr NNT [95% CI]
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (%)			
23%	38%	RR=0,59 [0,30; 1,19]^	>0,05
Jakiegokolwiek zdarzenia/ działania niepożądane (%)			
100%	96%	RR=1,04 [0,95; 1,22]^	>0,05
Zdarzenia/ działania niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia (%)			
47%	54%	RR=0,88 [0,57; 1,43]^	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane (%)			
23%	19%	RR=1,18 [0,49; 2,99]^	>0,05

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. BSC – najlepsza opieka wspomagająca; RR – ryzyko względne.

Reakcje związane z dożylną infuzją siltuksymabu wystąpiły tylko u 8% chorych, a wszystkie przypadki poza jednym cechowały się niskim stopniem nasilenia. Ponadto, tylko u jednego z 66 pacjentów poddanych leczeniu siltuksymabem doszło do rozwoju przeciwciał skierowanych przeciw siltuksymabowi. W czasie trwania badania nie raportowano żadnego przypadku zgonu związanego z zastosowanym leczeniem.

Na podstawie dostępnych danych należy wnioskować o dobrej tolerancji oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa siltuksymabu, porównywalnym do placebo. Ponadto, stosowanie siltuksymabu, dzięki utrzymywaniu odpowiedniej kontroli choroby, opóźniało czas do rozpoczęcia kolejnej terapii, co potencjalnie może wpływać na opóźnienie konieczności zastosowania terapii o znacznej toksyczności, takiej jak np. chemioterapia.

Wyniki raportowane przez pacjentów oraz wpływ leczenia na jakość życia

W odniesieniu do wyników raportowanych przez samych pacjentów (ang. *patient-reported outcome*; PRO) w czasie trwania badania RCT [1]-[13], chorzy poddani leczeniu siltuksymabem zgłaszali szybką poprawę objawów choroby Castlemana ocenianych w skali MCD-SS oraz FACIT-Fatigue w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

Ocena objawów choroby za pomocą skali MCD-SS, FACIT-Fatigue, jak i kwestionariusza SF-36 wskazała, że z perspektywy pacjentów kluczowym objawem zaburzającym normalne funkcjonowanie jest zmęczenie. Co istotne, w wyniku terapii siltuksymabem raportowano istotne i długotrwałe zmniejszenie nasilenia zmęczenia, ocenianego zarówno w skali MCD-SS Fatigue, jak i FACIT-Fatigue ($p < 0,04$) [2].

W oparciu o kwestionariusz SF-36 wykazano, że stosowanie siltuksymabu w porównaniu do placebo wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów w zakresie 5 z 8 analizowanych domen dotyczących: ograniczeń w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego ($p = 0,005$), dolegliwości bólowych ($p = 0,016$), witalności ($p = 0,003$), ograniczeń w pełnieniu ról wynikających z problemów emocjonalnych ($p < 0,001$) oraz poczucia zdrowia psychicznego ($p = 0,010$).

Łączna analiza domen kwestionariusza SF-36 określających funkcjonowanie fizyczne wskazała na większy, ale nieistotny statystycznie odsetek pacjentów raportujących poprawę jakości życia w czasie stosowania siltuksymabu w porównaniu do placebo. W zakresie funkcjonowania/ zdrowia psychicznego istotnie statystycznie większy odsetek chorych poddanych leczeniu siltuksymabem doświadczył poprawy jakości życia w porównaniu do chorych otrzymujących placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą ($p = 0,0074$).

Zestawienie wyników badania z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących zmiany jakości życia w wyniku stosowania siltuksymabu w porównaniu do placebo w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana [1]-[13].

Porównanie		Wynik	Wartość p Parametr NNT [95% CI]^
Grupa badana Siltuksymab + BSC	Grupa kontrolna Placebo + BSC	Siltuksymab vs placebo	
Poprawa jakości życia według SF-36; funkcjonowanie/ zdrowie fizyczne			
48%	31%	RB=1,47 [0,81; 2,90]^	>0,05
Poprawa jakości życia według SF-36; funkcjonowanie/ zdrowie psychiczne			
68%	35%	RB=1,85 [1,12; 3,40]^	0,0074 ; NNT=4 [3; 17]

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. BSC – najlepsza opieka wspomagająca; RB – korzyść względna.

Efektywność kliniczna siltuksymabu w porównaniu z tocilizumabem u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana

Zidentyfikowano kohortowe badanie obserwacyjne [22] oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w ramach którego oceniano skuteczność różnych metod leczenia, w tym terapii siltuksymabem oraz tocilizumabem w kohorcie pacjentów z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana.

Wyniki tego porównania należy ostrożnie interpretować ze względu na ograniczenia dotyczące braku szczegółowej charakterystyki analizowanej kohorty pacjentów, informacji o czasie trwania leczenia, okresie obserwacji oraz dawkowaniu leków.

Zestawienie wyników z zakresu skuteczności klinicznej siltuksymabu w porównaniu z tocilizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana [22].

Porównanie		Wynik	Wartość p^
Siltuksymab	Tocilizumab	Siltuksymab vs tocilizumab	
Trwała odpowiedź na leczenie (%)			
52%	50%	RB=1,03 [0,59; 1,93]^	>0,05
Trwała odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych z iMCD potwierdzoną przez panel ekspertów (%)			
58%	47%	RB=1,23 [0,66; 2,40]^	>0,05^

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; iMCD – idiopatyczna, wieloogniskowa choroba Castlemana; RB – korzyść względna.

W oparciu o dane z badania obserwacyjnego, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem siltuksymabu a terapią tocilizumabem w odniesieniu do:

- szanse osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie w kohorcie pacjentów z rozpoznaniem wieloogniskowej choroby Castlemana (RB=1,03; 95% CI: 0,59; 1,93; $p>0,05$),
- szanse osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie w kohorcie pacjentów z rozpoznaniem idiopatycznej, wieloogniskowej choroby Castlemana potwierdzonej przez panel ekspertów (RB=1,23; 95% CI: 0,66; 2,40; $p>0,05$).

Ze względu na brak danych w abstrakcie [22] porównanie siltuksymabu z tocilizumabem w zakresie bezpieczeństwa stosowanych terapii jest niemożliwe.

Jak już wcześniej zaznaczano, przeprowadzone porównanie wskaźników odpowiedzi na leczenie siltuksymabem oraz tocilizumabem w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego [22] dostępnego tylko w postaci abstraktu konferencyjnego cechuje się bardzo ograniczoną wiarygodnością i mimo wskazania na porównywalną skuteczność obu preparatów, wyniki te należy ostrożnie interpretować.

W wyniku analizy metod przeprowadzenia badań oceniających efekty kliniczne siltuksymabu [1]-[13] oraz tocilizumabu [38] w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, jak i przeglądu raportowanych wyników terapii, przede wszystkim z zakresu skuteczności klinicznej, zdecydowano o braku podstaw do wiarygodnego zestawienia wyników z referencyjnych badań klinicznych.

Aktualnie, wiarygodne oszacowanie efektów klinicznych wnioskowanej interwencji tj. siltuksymabu względem tocilizumabu w leczeniu pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana jest niemożliwe ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednio, jak i pośrednio (a także zestawienie wyników) porównanie ww. preparatów.

Badania o niższej wiarygodności

Wyniki prospektywnych badań bez randomizacji [14]-[15], [16]-[19], jak i badań obserwacyjnych [20], [21], [22], [23] oraz raporty przypadków [23], [24], [25] wskazują na wysoką skuteczność kliniczną i praktyczną siltuksymabu oraz bardzo dobrą tolerancję leczenia, także w długim okresie obserwacji. Dodatkowo, w badaniach opartych na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej [21], [22] wykazano istotnie statystycznie wyższy wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie siltuksymabem (42,86% vs 20,0%; $p=0,034$) [21] oraz liczbowo większy odsetek chorych z trwałą odpowiedzią na leczenie (52% vs 25%; nie wykonano analizy statystycznej) [22] w porównaniu do rytuksymabu stosowanego *off-label* w populacji pacjentów z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana.

Opracowania (badania) wtórne

Wyniki przeglądów systematycznych [27], [28], [29] potwierdzają wysoką skuteczność siltuksymabu stosowanego w analizowanym wskazaniu. W opracowaniu [27] podkreślono, że siltuksymab istotnie redukuje typowe objawy wieloogniskowej choroby Castlemana, pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie, a także wydłuża czas przeżycia chorych w stopniu nigdy wcześniej nie obserwowanym u pacjentów leczonych z powodu MCD. Dane z przeglądów systematycznych [28], [29] wskazują na istotne korzyści kliniczne w postaci zmniejszenia zmęczenia oraz poprawy sprawności funkcjonalnej oraz ogólnie jakości życia w wyniku terapii siltuksymabem w porównaniu do stosowania placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa siltuksymabu

Wyniki badania typu *dose-finding* [34], a następnie jednoramiennego badania [16]-[19] potwierdziły dobry profil bezpieczeństwa siltuksymabu w czasie przedłużonej ekspozycji na lek. W miarę trwania leczenia częstość zdarzeń/ działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia, jak i ciężkich działań niepożądanych nie ulegała zwiększeniu.

Z kolei u pacjentów wykazujących nastrój depresyjny/ anhedonię w przebiegu wieloogniskowej choroby Castlemana lub reumatoidalnego zapalenia stawów [36]-[37], zahamowanie obwodowej aktywności interleukiny-6 dzięki zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych, m.in. siltuksymabu, wiązało się z istotną poprawą objawów depresyjnych w porównaniu do stosowania placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą. Korzystny efekt preparatu anty-IL-6 odnośnie zaburzeń nastroju u

pacjentów potwierdzono niezależnie od równoczesnej redukcji nasilenia objawów choroby pierwotnej i związanej z leczeniem poprawy funkcjonowania fizycznego oraz zmniejszenia dolegliwości bólowych.

Na podstawie danych z publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa siltuksymabu, należy wnioskować o dobrym, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych i nie ulegających kumulacji zdarzeń/ działań niepożądanych. Jednocześnie, znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, przewyższają ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych

WNIOSKI

Siltuksymab będący obecnie jedynym preparatem zarejestrowanym do stosowania w analizowanym wskazaniu, powinien stanowić dostępną i współfinansowaną ze środków publicznych opcję terapeutyczną, ze względu na udokumentowaną skuteczność kliniczną mierzoną m.in. wysokim wskaźnikiem trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów klinicznych, niskim ryzykiem wystąpienia niepowodzenia leczenia oraz poprawą/normalizacją parametrów morfologicznych i biochemicznych krwi będących miarą nasilenia stanu zapalnego i/lub choroby. Obserwowane efekty kliniczne w wyniku terapii siltuksymabem znalazły odzwierciedlenie w poprawie jakości życia chorych, jak i znamienym oraz długotrwałym zmniejszeniu nasilenia zmęczenia będącego jednym z najczęstszych, jak i najbardziej upośledzających funkcjonowanie objawów MCD. Co istotne długa ekspozycja na aktywne leczenie i wynikające z niego potencjalne obciążenie zdarzeniami niepożądanymi nie wpływało na jakość życia warunkowaną stanem zdrowia chorych. Ponadto, wyniki analizy uwzględniającej długi okres obserwacji [120] potwierdzają korzystny wpływ terapii siltuksymabem na przewidywaną długość życia pacjentów i wskazują na jego długotrwały charakter.

Podsumowując, wyniki badania RCT oceniającego skuteczność kliniczną interwencji wnioskowanej względem placebo, poparte wynikami badań obserwacyjnych oceniających skuteczność praktyczną i raportami przypadków, wskazują na wysoką skuteczność siltuksymabu w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana i jego dobry profil bezpieczeństwa, porównywalny do placebo.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; 100 mg i 400 mg) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana (ang. *multicentric Castleman's disease*, MCD) niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*; HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (ang. *human herpesvirus 8*; HHV-8).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [104], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [107].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [104] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),

- *Health Canada.*

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach w dniu 20 marca 2020 roku. Aktualizację przeszukania przeprowadzono w dniu 2.06.2020 r. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań wtórnych). Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 20 marca 2020 roku. Aktualizację przeszukania przeprowadzono 2.06.2020 r. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Kryteria włączenia badań pierwotnych

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią dorośli pacjenci z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8);
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podawanie siltuksymabu (produkt leczniczy Sylvant®) w postaci infuzji dożylniej;
- (C) komparator/ technologia opcjonalna (ang. *comparison*), którą stanowi podawanie placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *best supportive care*; BSC), dodatkowo jako hipotetyczny komparator wybrano podawanie tocilizumabu w postaci infuzji dożylniej lub roztworu do wstrzykiwań;
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa siltuksymabu;

- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*):
 - badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a dla dodatkowej oceny bezpieczeństwa także opisy/ serie przypadków);
 - badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów;
 - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim,
 - badania przeprowadzone na ludziach.

Kryteria włączenia opracowań wtórnych

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią dorośli pacjenci z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8;
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podawanie siltuksymabu (produkt leczniczy Sylvant®) w postaci infuzji dożylniej;
- (C) komparator/ technologia opcjonalna (ang. *comparison*) – nie ograniczono;
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa siltuksymabu;
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*):
 - opracowania o cechach przeglądu systematycznego (zawierające m.in. sformułowanie pytania badawczego, wyszukiwanie literatury w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej);
 - meta-analizy, raporty HTA i analizy zbiorcze;
 - badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów;
 - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim,
 - badania przeprowadzone na ludziach.

W przypadku braku identyfikacji opracowań wtórnych spełniających wszystkie kryteria włączenia do analizy klinicznej w zakresie oceny efektywności interwencji wnioskowanej, zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy opracowań wtórnych opartych także na badaniach pierwotnych niespełniających kryteriów włączenia w zakresie populacji, np. uwzględniających chorych ze zlokalizowaną postacią choroby Castlemana, a także przeglądów systematycznych zawierających wyszukiwanie tylko w jednej bazie informacji medycznej.

W analizie skuteczności klinicznej nie będą brane pod uwagę publikacje:

- dotyczące badań pierwotnych, w których siltuksymab podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż wieloogniskowa choroba Castlemana,
 - w skojarzeniu z inną terapią,

- w populacji pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia,
- dotyczące badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy, analizy zbiorczej lub raportu HTA),
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych zdarzeń niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji zdarzeń niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, a w przypadku braku takich badań korzystano ze źródeł informacji, takich jak:

- agencja *European Medicines Agency* (EMA), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- amerykańska agencja *Food and Drug Administration* (FDA),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB),
- *Health Canada*,
- *World Health Organisation* (WHO) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań

przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa siltuksymabu została rozszerzona z uwzględnieniem pacjentów ze zlokalizowaną chorobą Castlemana, jak i chorych z innymi chorobami limfoproliferacyjnymi m.in. chłoniakiem nieziarniczym lub szpiczakiem mnogim.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz tytuły i abstrakty badań, na podstawie których opracowano listę publikacji wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji publikacji z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (█). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań pierwotnych i wtórnych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej █). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

Wyselekcjonowane badania pierwotne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonane będzie zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [104].

2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [104], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [111] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”. Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [111].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;

- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [111].

2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniane będą pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badania klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [104], [106]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [106].

Ocena wiarygodności badania jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*).

Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [110].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [104]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Szczegółowy opis powyższych skali przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.13. Tabele pomocnicze).

2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),

prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (██████████) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,

- charakterystykę interwencji,
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
 - okres obserwacji,
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy,
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*, SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (OR_{Peto}) oraz parametru bezwzględnego (ang. *Risk Difference*, RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$). W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności: dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu

końcowego. Dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji. Zaokrąglenia parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [108].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect® 3.

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów

końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [112]-[117].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [114] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [116]-[118].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$\text{var}(E_{A/C}) = \text{var}(E_{A/B}) + \text{var}(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$\text{var}(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowej efekty klinicznej porównywanych interwencji i oraz j.

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych

W przypadku zidentyfikowania wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe) analizowanej interwencji i komparatora/komparatorów, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.

2.9.4. ZESTAWIENIE DANYCH

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej tj. siltuksymabu z wybranym aktywnym komparatorem - tocilizumabem w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [107]).

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych wirusem HIV ani HHV-8 pod względem informacji z zakresu: etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [109].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli pacjenci z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

Choroba Castlemana zwana również naczynio-grudkowym lub olbrzymim przerostem węzłów chłonnych, chłoniakiem łagodnym olbrzymim lub hamartomą węzłów chłonnych jest rzadkim zaburzeniem limfoproliferacyjnym charakteryzującym nadmierną produkcją limfocytów B i komórek plazmatycznych w układzie limfatycznym i rozrostem jednego lub więcej węzłów chłonnych [108].

W zależności od stopnia zajęcia węzłów chłonnych wyróżnia się zlokalizowaną chorobę Castlemana (ang. *Unicentric Castleman's disease*; UCD), która charakteryzuje się wolno rosnącą masą guza w pojedynczym węzle chłonnym, a także wieloogniskową chorobę Castlemana (ang. *Multicentric Castleman's disease*; MCD), w przebiegu której guzy zlokalizowane są w wielu węzłach chłonnych jednocześnie, a dodatkowo mogą obejmować również inne tkanki lub narządy limfatyczne, takie jak śledziona czy wątroba [109].

Etiologia wieloogniskowej choroby Castlemana nie jest w pełni rozpoznana. Wiadomo jednak, że w patomechanizmie idiopatycznej MCD bierze udział interleukina-6 (IL-6), plejotropowa, prozapalna cytokina, która reguluje odpowiedź immunologiczną, hemopoezę i reakcję ostrej fazy.

Pomimo, że iMCD nie jest chorobą nowotworową, pacjenci obciążeni są ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu powikłań, a rokowanie w tym podtypie choroby jest złe i porównywalne z rokowaniem w przypadku zmian nowotworowych [109].

Choroba Castlemana jest chorobą rzadką, której epidemiologia nie jest dobrze określona. Szacuje się, że cierpi na nią nie więcej niż 200 000 osób w Stanach Zjednoczonych, a w Europie chorobą dotkniętych jest mniej niż 2 na każde 2 000 osób. W 2019 roku na podstawie danych z rejestru

ACCELERATE liczbę osób z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana w 6 krajach Europy oszacowano na 37 chorych w wieku 20-70 lat [109].

Nie zidentyfikowano żadnych danych przedstawiających częstości występowania choroby Castlemana w Polsce. Odnaleziono jedynie informację, że według eksperta klinicznego ankietowanego na potrzeby opracowania opinii AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Sylvant® (siltuksymab) we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.Z2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, populacja pacjentów z chorobą Castlemana może wynosić mniej niż 10 pacjentów w skali roku. Na tej podstawie można zakwalifikować tę jednostkę chorobową do grona chorób ultrarzadkich [109].

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku, obowiązującym od 1 marca 2020 roku [112], w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w leczeniu wieloogniskowej idiopatycznej choroby Castlemana w Polsce nie jest refundowana żadna opcja terapeutyczna.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podawanie siltuksymabu (produkt leczniczy Sylvant®) w postaci infuzji dożylniej.

Siltuksymab to chimeryczna (ludzko-mysia) immunoglobulina G1κ (IgG1κ) przeciwciało monoklonalne, wytwarzane za pomocą technologii rekombinacji DNA w linii komórkowej z jajników chomika chińskiego. Siltuksymab tworzy stabilne kompleksy z wysokim powinowactwem do rozpuszczalnej biologicznie czynnej formy ludzkiej interleukiny-6 i zapobiega wiązaniu się ludzkiej IL-6 z zarówno rozpuszczonymi jak i błonowymi receptorami IL-6 [30].

Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Sylvant® zostały przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego [109].

Siltuksymab został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 22 maja 2014 roku, a 2 kwietnia 2019 roku pozwolenie zostało przedłużone (Sylvant 100 mg - EU/1/14/928/001 oraz Sylvant 400 mg - EU/1/14/928/002). Natomiast 23 kwietnia 2014 roku siltuksymab został dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych [109].

Aktualnie, siltuksymab (produkt leczniczy Sylvant®) jest jedynym lekiem zatwierdzonym w terapii idiopatycznej, wieloogniskowej choroby Castlemana (iMCD) zarówno w Europie jak i w Stanach Zjednoczonych (pozostałe preparaty wykorzystywane w terapii iMCD są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi), a jego skuteczność kliniczna oraz dobry profil bezpieczeństwa zostały potwierdzone w randomizowanym badaniu klinicznym. Należy również zaznaczyć, że stosowanie siltuksymabu w terapii iMCD jest zalecane przez ekspertów klinicznych z *Castleman Disease Collaborative Network* (CDCN), a rekomendacja opiera się na dowodach o najwyższym poziomie wiarygodności [109].

Obecnie siltuksymab nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana [112].

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne stanowi podawanie placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *best supportive care; BSC*). Dodatkowo jako hipotetyczny komparator wybrano podawanie tocilizumabu w postaci infuzji dożylniej lub roztworu do wstrzykiwań.

Tocilizumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko receptorowi dla ludzkiej interleukiny-6 (IL-6). Wiązanie się z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi, hamuje prozapalną aktywność interleukiny-6 [109]. Tocilizumab stosowany jest przede wszystkim w terapii chorób autoimmunologicznych takich jak np. reumatoidalne zapalenie stawów i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Tocilizumab był rozpatrywany jako dodatkowy, hipotetyczny komparator, gdyż został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu w Japonii (na podstawie wyników z badań [38], [39]) i cechuje się zbliżonym mechanizmem działania. Należy jednak mieć na uwadze, że w krajach Unii Europejskiej oraz w Stanach Zjednoczonych lek ten jest stosowany w terapii choroby Castlemana poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*). [REDACTED]

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) w zakresie:

- skuteczności klinicznej:
 - trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza i objawów,
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów,
 - wskaźnik odpowiedzi na leczenie ze strony guza,
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza,
 - wskaźnik objawowej odpowiedzi na leczenie,
 - czas trwania objawowej odpowiedzi na leczenie,
 - wskaźnik niepowodzenia leczenia,
 - czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia,
 - odsetek pacjentów, którzy przerwali sterydoterapię,
 - czas do rozpoczęcia kolejnej terapii,
 - przeżycie wolne od progresji,
 - przeżycie całkowite,
 - zmiana stężenia hemoglobiny,
 - zmiana nasilenia zmęczenia,
 - zmiana nasilenia objawów wieloogniskowej choroby Castlemana,
 - zmiany stężenia biochemicznych markerów stanu zapalnego,

- korzystna klinicznie odpowiedź na leczenie,
 - jakości życia zależnej od stanu zdrowia;
 - profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych,
 - zdarzeń/ działań o nasileniu ≥ 3 stopnia,
 - ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń/ działań niepożądanych,
 - zdarzeń/ działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - wycofania z badania z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych,
 - zgonu z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych,
- a także immunogenność stosowanego preparatu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej ([REDACTED]).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 15.1.3).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo terapii) dotyczących stosowania siltuksymabu w leczeniu choroby Castlemana.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Pacjenci dorośli z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8)	Siltuksymab + BSC vs placebo + BSC	Bezpośrednie	1 badanie RCT: [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13]
	Siltuksymab vs tocilizumab	Bezpośrednie	Nie odnaleziono badań
	Tocilizumab + BSC vs placebo + BSC	Bezpośrednie	Nie odnaleziono badań
	Siltuksymab vs tocilizumab	Pośrednie porównanie	Brak możliwości porównania
Badania prospektywne dotyczące tocilizumabu			
Pacjenci dorośli z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażeni HIV ani HHV-8	Tocilizumab	Zestawienie	Jednoramienne badania: [38], [39]
Prospektywne badania bez randomizacji			
Pacjenci dorośli z chorobą Castlemana	Siltuksymab	-	Badanie I fazy, typu <i>dose-finding</i> : [14]-[15]
Pacjenci dorośli z wieloogniskową chorobą Castlemana			Jednoramienne badanie II fazy: [16]-[19]
Badania obserwacyjne i raporty przypadków			
Pacjenci dorośli z wieloogniskową chorobą Castlemana	Siltuksymab	-	Badania obserwacyjne: [20], [21], [22], [23]
Pacjenci z chorobą Castlemana		-	Raporty przypadków: [24], [25], [26]
Populacja	Źródło	Interwencja	Rodzaj badania/publikacji
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci dorośli z chorobą Castlemana	EMA (ChPL, EPAR), FDA	Siltuksymab	[30], [31], [32]
	<i>Lareb</i> , w tym bazy danych: VigiBase® oraz EudraVigilance		[33]
	Badania pierwotne		[34]-[35], [36]-[37]

Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Dodatkowe opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci dorośli z chorobą Castlemana	Przeglądy systematyczne	Siltuksymab	[27], [28], [29]

EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego. EPAR – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające.

Dodatkowo, od Zamawiającego uzyskano 3 referencje, z których dane zostały wykorzystane w niniejszej analizie klinicznej [120], [121], [122].

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SILTUKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA, NIEZAKAŻONYCH LUDZKIM WIRUSEM NIEDOBORU ODPORNOŚCI (HIV) ANI LUDZKIM WIRUSEM OPRYSZCZKI-8 (HHV-8)

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zamaskowaniem i kontrolą placebo, w którym oceniano efekty kliniczne siltuksymabu stosowanego w leczeniu pacjentów z objawową, wieloogniskową chorobą Castlemana, którzy nie byli zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8) [1]-[13] (NCT01024036).

Najważniejsze kryteria włączenia pacjentów do badania obejmowały:

- wiek ≥ 18 lat,
- rozpoznanie objawowej, wieloogniskowej choroby Castlemana w oparciu o szczegółowe dane z wywiadu, badanie fizykalne, laboratoryjne, histopatologiczne i obrazowe, za pomocą predefiniowanych kryteriów, udokumentowane badaniem biopsji węzłów chłonnych uzyskanego w wyniku biopsji wycinającej przed włączeniem do badania,
- choroba mierzalna, nieograniczona do zmiany skórnej,
- nasilenie objawów klinicznych związanych z chorobą ≥ 1 stopnia według klasyfikacji *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, ver. 4.0 (nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, takie jak np. wzrost białek fazy ostrej tj. białka C-reaktywnego i/lub fibrynogenu oraz wzrost prędkości sedymentacji erytrocytów w sytuacji braku objawów klinicznych nie były klasyfikowane jako objawy związane z chorobą),
- stan sprawności ogólnej 0, 1 lub 2 według *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*,
- pacjenci nowo zdiagnozowani lub uprzednio leczeni, z wyjątkiem chorych stosujących leki skierowane przeciw interleukinie-6,
- w przypadku stosowania kortykosteroidów konieczne było przyjmowanie stałej lub zmniejszającej się dawki – nie więcej niż 1 mg/kg m.c. prednizonu lub jego ekwiwalentu na dobę przez więcej niż 4 tygodnie przed randomizacją.

Łącznie 140 pacjentów poddanych zostało skryningowi, z których 56 nie spełniało kryteriów włączenia do badania, a 5 wycofało zgodę na udział w badaniu. W okresie od 9 lutego 2010 roku do 3 lutego 2012 roku do badania zakwalifikowano łącznie 79 pacjentów.

Pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania (opisane szczegółowo w rozdz. 14.4.) zostali losowo przydzielili do 2 grup:

- grupy badanej, w której podawano siltuksymab w dawce 11 mg/kg m.c. w postaci infuzji dożylniej, w cyklu co 3-tygodniowym (N=53) wraz z najlepszą opieką wspomagającą (BSC),
- placebo w postaci infuzji dożylniej, w cyklu co 3-tygodniowym (N=26) wraz z najlepszą opieką wspomagającą (BSC).

Grupy pacjentów były porównywalne pod względem demograficznym oraz klinicznym z wyjątkiem rozkładu płci (większy odsetek mężczyzn w grupie kontrolnej niż w grupie badanej; 85% vs 57%). Mediana wieku wynosiła 48 lat (zakres: 20-78 lat). Zgodnie z centralną oceną patologiczną guza Castlemana, u najwyższego odsetka chorych rozpoznano mieszany podtyp histologiczny, a następnie naczyniowo-szklisty i plazmacytowy. Wszyscy pacjenci wykazywali objawową chorobę, a u 78% występowały więcej niż 3 symptomy, w tym: zmęczenie (86%), męczliwość/ złe samopoczucie (61%), nocne poty (52%), obwodowa neuropatia czuciowa (38%), jadłowstręt (37%), świąd (37%), duszność (35%), obrzęk kończyn (30%), nadmierna potliwość (30%) lub utrata masy ciała (30%). Badania laboratoryjne u chorych w obu grupach wskazały na obecność wskaźników stanu zapalnego. Większość pacjentów, tj. 55% w grupie badanej oraz 65% w grupie kontrolnej było wcześniej leczonych.

Wszyscy pacjenci otrzymywali najlepszą opiekę wspomagającą (ang. *best supportive care*; BSC), która opierała się na: podawaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwswiądowych, przeciwhistaminowych i/lub przeciwbólowych, leczeniu wysięków, leczeniu infekcji, wykonywaniu transfuzji, a także standardowym postępowaniu w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją dożylną.

Stosowanie leków stymulujących erytopoetynę, przeciwnowotworowych i biologicznych, a także zwiększenie dawki kortykosteroidów stosowanych w momencie randomizacji lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia kortykosteroidami było niedozwolone.

Przed podaniem każdej kolejnej dawki leku, pacjenci musieli spełnić odpowiednie kryteria: bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ oraz ustąpienie/ zmniejszenie nasilenia innych, klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych do stanu początkowego (ang. *baseline*) lub ≤ 2 . stopnia. W innym przypadku podanie leku było przełożone o maksymalnie 3 tygodnie, aż do czasu spełnienia ww. warunków. Zmniejszanie dawki leku nie było dozwolone.

Pacjenci kontynuowali przyjmowanie siltuksymabu lub placebo do czasu wystąpienia niepowodzenia leczenia (ang. *treatment failure*) definiowanego jako: utrzymujący się przez ≥ 3 tygodnie wzrost nasilenia (≥ 2 . stopnia) objawów związanych z chorobą; pojawienie się nowych objawów związanych z chorobą o nasileniu ≥ 3 . stopnia; pogorszenie stanu sprawności ogólnej tj. utrzymujący się przez ≥ 3

tygodnie wzrost o >1 punkt w skali ECOG; progresja choroby potwierdzona w badaniu radiologicznym węzłów chłonnych na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Cheson lub rozpoczęcie innej terapii choroby Castlemana.

Po wystąpieniu niepowodzenia leczenia, pacjenci z grupy placebo mogli być przeniesieni do grupy badanej (ang. *cross-over*) i stosować siltuksymab w sposób niezamaskowany aż do czasu wystąpienia drugiego niepowodzenia leczenia.

Pacjenci, którzy przerwali leczenie byli poddawani obserwacji aż do momentu wykonania pierwotnej analizy danych z badania (ang. *cut-off data*).

W tabeli poniżej zestawiono i opisano pierwszorzędowy i drugorzędowe punkty końcowe poddane ocenie w badaniu [1]-[13].

Tabela 2. Punkty końcowe oceniane w badaniu RCT [1]-[13].

Pierwszorzędowy punkt końcowy	
Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza i objawów	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>; CR): całkowity zanik wszystkich mierzalnych oraz ocenianych zmian chorobowych (np. wysięku opłucnowego) oraz ustąpienie wyjściowych objawów związanych z chorobą Castlemana, utrzymujące się przez co najmniej 18 tygodni. • Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>; PR): 50% redukcja sumy średnic mierzalnych zmian chorobowych oraz co najmniej stabilny stan w przypadku wszystkich innych zmian/ zaburzeń, jednocześnie przy braku niepowodzenia leczenia, utrzymujące się przez co najmniej 18 tygodni. • Ocena przez ekspertów z niezależnej komisji. • W badaniu przeprowadzono także analizę pierwszorzędowego punktu końcowego w wyodrębnionych podgrupach pacjentów.
Drugorzędowe punkty końcowe	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów	<ul style="list-style-type: none"> • Czas od pierwszego udokumentowania odpowiedzi ze strony guza i objawów (CR lub PR) do wystąpienia niepowodzenia leczenia. • Jeśli to było możliwe, niepowodzenie leczenia raportowane w przypadku wystąpienia nowej zmiany chorobowej musiało być potwierdzone badaniem histologicznym.
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie ze strony guza	<ul style="list-style-type: none"> • Określany na podstawie kryteriów Cheson, zmodyfikowanych w celu oceny mierzalnych zmian skórnych. Odpowiedź na leczenie analizowano w oparciu o ocenę zmian mierzalnych, jak i niemierzalnych. • Całkowita odpowiedź guza: całkowity zanik wszystkich mierzalnych oraz ocenianych zmian chorobowych (np. wysięku opłucnowego). • Częściowa odpowiedź guza: $\geq 50\%$ redukcja sumy średnic mierzalnych zmian chorobowych oraz co najmniej stabilny stan w przypadku wszystkich innych ocenianych zmian. • Stabilna choroba: brak osiągnięcia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie bez udokumentowanej progresji choroby. • Progresja guza: $\geq 50\%$ wzrost sumy średnic mierzalnych zmian chorobowych względem najniższej wartości lub co najmniej 1 nowa, potwierdzona zmiana o wielkości >1,5 cm w najdłuższym wymiarze. Jako progresję choroby określano także transformację nowotworową istniejących wcześniej zmian.

	<ul style="list-style-type: none"> Ocena przez niezależną komisję oraz badaczy.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza	<ul style="list-style-type: none"> Czas od pierwszego udokumentowania odpowiedzi ze strony guza (CR lub PR) do wystąpienia progresji guza. Jeśli to było możliwe, progresja guza raportowana w przypadku wystąpienia nowej zmiany chorobowej musiała być potwierdzona badaniem histologicznym.
Wskaźnik objawowej odpowiedzi na leczenie	<ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik objawowej odpowiedzi na leczenie określany był w oparciu o punktację <i>MCD-related Overall Symptom Score</i>*. Trwała, objawowa odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa) definiowana była jako $\geq 50\%$ redukcja całkowitej liczby punktów określających nasilenie objawów związanych z MCD utrzymująca się przez co najmniej 18 tygodni przed wystąpieniem niepowodzenia leczenia. Trwała, objawowa i całkowita odpowiedź na leczenie definiowana była jako 100% redukcja wyjściowego nasilenia objawów związanych z MCD, utrzymująca się przez co najmniej 18 tygodni przed wystąpieniem niepowodzenia leczenia. Ocena przez badaczy w 1. dniu każdego cyklu. W każdym cyklu oszacowywano procentową zmianę nasilenia objawów względem wartości początkowych. <p>* Całkowita liczba punktów dla wszystkich 34 przedmiotowych i podmiotowych objawów wieloogniskowej choroby Castlemana (<i>MCD-related Overall Symptom Score</i>) stanowiła sumę stopni ich nasilenia ocenianych według NCI-CTCAE. Poszczególne objawy związane z chorobą Castlemana (ogólne objawy związane z chorobą Castlemana, zaburzenia autoimmunologiczne, zatrzymanie płynów, neuropatia oraz zaburzenia skórne) zostały przedstawione w rozdz. 15.12.</p>
Czas trwania objawowej odpowiedzi na leczenie	<ul style="list-style-type: none"> Czas od wystąpienia pierwszej trwałej, objawowej odpowiedzi na leczenie do pierwszego udokumentowanego objawu progresji choroby przed wystąpieniem niepowodzenia leczenia.
Wskaźnik niepowodzenia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Utrzymujący się przez ≥ 3 tygodnie wzrost nasilenia (≥ 2. stopnia) objawów związanych z chorobą; pojawienie się nowych objawów związanych z chorobą o nasileniu ≥ 3. stopnia; pogorszenie stanu sprawności ogólnej tj. utrzymujący się przez ≥ 3 tygodnie wzrost o > 1 punkt w skali ECOG; progresja choroby w badaniu radiologicznym węzłów chłonnych na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Chesona mimo stosowania BSC lub rozpoczęcie innej terapii choroby Castlemana (nieodzwolonej w czasie trwania badania).
Czas do niepowodzenia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Czas od randomizacji do wystąpienia niepowodzenia leczenia.
Odsetek pacjentów, którzy przegrali stosowanie kortykosteroidów	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów, u których możliwe było przerwanie terapii kortykosteroidami (jeśli ich stosowanie było konieczne w chwili włączenia do badania) i którzy nie przyjmowali ich przez co najmniej 9 kolejnych tygodni w czasie zamaskowanego okresu leczenia.
Przeżycie całkowite	<ul style="list-style-type: none"> Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn [dni].
Zmiana stężenia hemoglobiny	<ul style="list-style-type: none"> Największa zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych przy jednoczesnym braku transfuzji krwi i stosowania preparatów stymulujących erytropoezę. Wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l w 13. tygodniu względem wartości początkowych. Wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 20 g/l w 13. tygodniu względem wartości początkowych.
Profil bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i u których raportowano zdarzenia/działania niepożądane oraz ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane.

	<ul style="list-style-type: none"> • Klasyfikacja i ocena stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych według kryteriów NCI CTCAE (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4.0. • Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych. • Rutynowe badanie parametrów laboratoryjnych (hematologicznych, biochemicznych i krzepliwości), ocena parametrów życiowych, pomiar masy ciała, monitorowanie reakcji związanych z infuzją oraz oznaczenie miana przeciwciał skierowanych przeciw siltuksymabowi. • Badanie elektrokardiograficzne - wykonywane w fazie skryningu przed rozpoczęciem badania, a także przed podaniem dawki leku w cyklu 1. i 4., a następnie co 6 miesięcy w czasie stosowania badanego preparatu oraz w trakcie ostatniej wizyty kontrolnej.
Inne oceniane punkty końcowe	
<p>Wydolność funkcjonalna przewlekłe chorych - zmęczenie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena nasilenia zmęczenia według kwestionariusza <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> (FACIT-F), który obejmuje 13 pozycji ocenianych przez chorego w 5-stopniowej skali Likerta na podstawie doświadczeń z poprzedniego tygodnia w dniu 1., 8. oraz 15. pierwszego cyklu oraz w dniu 1. każdego kolejnego cyklu. • Całkowita punktacja zawiera się w zakresie od 0 do 52, a wyższa liczba punktów wskazuje na większe nasilenie zmęczenia i większy wpływ zmęczenia na codzienną aktywność. Wartość progowa w badaniu [1]-[13] wynosiła 44. • Zmiana o 3 punkty względem stanu początkowego jest klinicznie istotna.
<p>Jakość życia zależna od stanu zdrowia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia (ang. <i>Health-related Quality of life; HR-QoL</i>) za pomocą kwestionariusza <i>Medical Outcome Study Short Form-36 Health Survey</i> (SF-36). • Składa się z 11 kategorii, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Kategorie połączone są w dwie zbiorcze domeny: zdrowia fizycznego - PCS (ang. <i>Physical Component Summary</i>) oraz zdrowia psychicznego - MCS (ang. <i>Mental Component Summary</i>). • Wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia. Zmiana o 5 punktów dla jakiegokolwiek komponenty jest klinicznie istotna.
<p>Nasilenie objawów wieloogniskowej choroby Castlemana</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena nasilenia objawów MCD za pomocą 6-punktowej numerycznej skali <i>Multicentric Castleman Disease Symptom Scale</i> (MCD-SS). • Określenie obecności/ braku objawów (domeny: zmęczenie – 4 pozycje; wysypka/ świąd – 2 pozycje; pocenie się – 2 pozycje; inne – kaszel; duszność; gorączka; utrata apetytu; drętwienie/ mrowienie; ból; powiększenie węzłów chłonnych; obrzęki) oraz ocenie ich nasilenia (1 – bardzo łagodne, 5 – bardzo ciężkie). Im wyższa liczba punktów tym większe nasilenie objawów. • Ocena na podstawie doświadczeń w dniu poprzednim w 1., 8. oraz 15. dniu pierwszego cyklu oraz w dniu 1. każdego kolejnego cyklu.

BSC – ang. *best supportive care*, MCD - ang. *multicentric Castleman's disease*.

Tomografia komputerowa wykonywana była w fazie skryningu, co 9 tygodni w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące do momentu upływu 2 lat leczenia, a następnie co 6 miesięcy, aż do daty odcięcia danych. Wystąpienie odpowiedzi na leczenie, zarówno ze strony guza, jak i wystąpienie odpowiedzi objawowej, było potwierdzane w czasie powtórnej oceny.

Pierwotna analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona była w populacji ITT (ang. *intention-to treat*

population). Populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa (ang. *safety population*) obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

Przeprowadzono także analizę *post-hoc* w przypadku pacjentów z trwałą poprawą w zakresie objawów choroby (>50% zmniejszenie punktacji w skali oceniającej objawy MCD) oraz pacjentów z całkowitym ustąpieniem objawów choroby przez okres najmniej 18 tygodni.

Analizę efektywności klinicznej siltuksymabu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu oparto przede wszystkim na danych z publikacji pełnotekstowych i uzupełniono wynikami przedstawionymi w zidentyfikowanych abstraktach konferencyjnych [1]-[13]. Dodatkowo, istotne wyniki raportowane m.in. po granicznej dacie zbierania danych do pierwotnej analizy (ang. *cut-off data*) oraz z okresu obserwacji po zakończeniu zamaskowanej fazy leczenia (ang. *follow-up period*) uzyskano z dokumentów *Clinical Study Report* udostępnionych przez Wnioskodawcę [119], [120].

Mediana czasu trwania zamaskowanej fazy leczenia wynosiła 375 dni (zakres: 1-1031 dni) w grupie badanej oraz 152 dni (zakres: 23-666 dni) w grupie kontrolnej. Mediana okresu obserwacji dla populacji ITT poddanej ocenie w badaniu wynosiła 422 dni (zakres: 55-1051 dni) [1].

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy danych, 31 pacjentów z grupy przyjmującej siltuksymab (n=53) kontynuowało leczenie w ramach badania, a 22 chorych przerwało udział w badaniu (u 16 pacjentów wystąpiła progresja choroby, 1 pacjent zakończył udział w badaniu na mocy decyzji badacza, 4 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu, a u 1 pacjenta przyczyną przerwania leczenia było wystąpienie zdarzeń niepożądanych). Z kolei w grupie przyjmującej placebo (n=26), w momencie przeprowadzania pierwotnej analizy danych 6 pacjentów kontynuowało leczenie w ramach badania, a 20 chorych przerwało terapię (u 14 pacjentów wystąpiła progresja choroby, 2 pacjentów zmarło, 3 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu, a u 1 pacjenta przyczyną przerwania leczenia było wystąpienie zdarzeń niepożądanych). Spośród 20 osób, które przerwały przyjmowanie placebo w ramach zamaskowanej fazy leczenia, 13 pacjentów rozpoczęło stosowanie siltuksymabu w sposób niezamaskowany (ang. *open-label*) jeszcze w trakcie trwania badania RCT (okres leczenia siltuksymabem – 295 dni [mediana; zakres: 128-852 dni]). Spośród tych pacjentów 3 osoby przerwały stosowanie siltuksymabu z powodu progresji choroby (n=2) lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych (n=1) [1]. Po zakończeniu randomizowanej fazy badania, tuż przed rozpoczęciem okresu obserwacji (ang. *follow-up period*), jeden dodatkowy pacjent został przeniesiony z grupy kontrolnej do grupy przyjmującej siltuksymab [119].

Po dacie zbierania ostatecznych danych do pierwotnej analizy (ang. *cut-off data*), spośród wszystkich 79 zrandomizowanych pacjentów, chorzy wykazujący korzyść kliniczną w wyniku zastosowanej terapii mieli możliwość kontynuacji leczenia siltuksymabem w ramach długoterminowego, otwartego badania

[16]-[19] (n=41). Chorzy niekwalifikujący się do ww. badania, po zakończeniu leczenia w ramach badania RCT [1]-[13] pozostawali nadal pod obserwacją (ang. *follow-up period*; n=20), a część pacjentów zrezygnowała z kontynuacji leczenia lub monitorowania w obu badaniach (n=18) [119].

Po zakończeniu okresu leczenia w ramach badania RCT (ang. *treatment period*), 6 pacjentów którzy wcześniej przyjmowali placebo oraz 14 pacjentów otrzymujących uprzednio siltuksymab zostało poddanych obserwacji, w czasie której nie stosowano żadnego leczenia (ang. *follow-up period*). Spośród 6 chorych z grupy placebo, 3 pacjentów przerwało badanie z następujących powodów: zgon (n=1), wycofanie zgody na udział w badaniu (n=1), utrata z okresu obserwacji (n=1). W przypadku pacjentów z grupy placebo, mediana czasu trwania okresu obserwacji (liczona od momentu randomizacji w badaniu RCT) wynosiła 5,03 lat (zakres: 1,0; 6,3 lat). Podczas gdy żadne leczenie nie było podawane pacjentom w trakcie okresu obserwacji, to 2 pacjentów z grupy stosującej wcześniej placebo, otrzymywało analizowany lek w okresie pomiędzy odcięciem danych na potrzeby pierwotnej analizy, a włączeniem do otwartego badania oceniającego efektywność długoterminową siltuksymabu. Natomiast z grupy 14 pacjentów stosujących wcześniej siltuksymab i objętych obserwacją, udział w badaniu przerwało 5 chorych z następujących powodów: zgon (n=4), utrata z okresu obserwacji (n=1). W przypadku pacjentów z grupy siltuksymabu, mediana czasu trwania okresu obserwacji (liczona od momentu randomizacji w badaniu RCT) wynosiła 5,20 lat (zakres: 1,9; 6,3 lat). Podczas gdy żadne leczenie nie było podawane pacjentom w trakcie okresu obserwacji, to 7 pacjentów z grupy stosującej wcześniej siltuksymab, otrzymywało analizowany lek w okresie pomiędzy odcięciem danych na potrzeby pierwotnej analizy a włączeniem do otwartego badania oceniającego efektywność długoterminową siltuksymabu [119].

Szczegółową charakterystykę:

- badania pierwotnego [1]-[13] (ang. *critical appraisal*) wraz charakterystyką wyjściową pacjentów przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 15.4.,
- wszystkich skali i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu opisano w rozdziale 15.12.,
- ocenę jakości metodologicznej badania RCT [1]-[13] zamieszczono w rozdziale 15.8.

5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SILTUKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA, NIEZAKAŻONYCH WIRUSEM NIEDOBORU ODPORNOŚCI (HIV) ANI LUDZKIM WIRUSEM OPRYSZCZKI-8 (HHV-8)

Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza i objawów

Wystąpienie trwałej odpowiedzi ze strony guza i objawów w ocenie niezależnej komisji ekspertów raportowano u 18 (34%) chorych w grupie badanej, w tym 1 pacjent osiągnął całkowitą odpowiedź, a

pozostałych 17 – częściową odpowiedź na leczenie. W grupie kontrolnej nie obserwowano żadnego przypadku odpowiedzi na leczenie.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji (n, %); populacja ITT [1].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	MD [95% CI]* OR _{Peto} [95% CI]^	Wartość p*	NNT [95% CI]^
Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów	18 (34%)	0 (0%)	34,0% [11,1; 54,8]* 6,73 [2,21; 20,44]^	0,0012	3 [3; 6]
- całkowita	1 (2%)	0 (0%)	-	-	-
- częściowa	17 (32%)	0 (0%)	-	-	-

*dane przedstawione w publikacji [1]. ^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu do placebo podawanego wraz z najlepszą opieką wspomagającą, stosowanie siltuksymabu wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą osiągnięcia odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów ocenianej przez ekspertów z niezależnej komisji; średnia, procentowa różnica między grupami wyniosła 34,0% (95% CI: 11,1; 54,8; p=0,0012), a iloraz szans oszacowany metodą Peto – 6,73 (95% CI: 2,21; 20,44).

Parametr NNT oszacowany przez autorów analizy wyniósł 3 (95% CI: 3; 6).

Istotną statystycznie i klinicznie przewagę siltuksymabu odnośnie odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji, jak i badaczy potwierdzono w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, której wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji (n, %); analiza wrażliwości [1] Suppl.

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	MD [95% CI]* OR _{Peto} [95% CI]^	Wartość p*	NNT [95% CI]^
Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów w ocenie badaczy#	24 (45%)	0 (0%)	45,3% [23,1; 64,8]* 8,28 [3,00; 22,82]^	<0,0001	3 [2; 4]
- całkowita	3 (6%)	0 (0%)	-	-	-
- częściowa	21 (40%)	0 (0%)	-	-	-
Trwała odpowiedź na leczenie guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji†	18 (34%)	0 (0%)	34,0% [11,1; 54,8]* 6,73 [2,21; 20,44]^	0,0004	3 [3; 6]
- całkowita	1 (2%)	0 (0%)	-	-	-
- częściowa	17 (32%)	0 (0%)	-	-	-

Odpowiedź na leczenie ze strony guza i objawów w ocenie niezależnej komisji#	20 (38%)	0 (0%)	37,7% [15,1; 58,2]* 7,17 [2,46; 20,97]^	0,0002	3 [2; 5]
- całkowita	1 (2%)	0 (0%)	-	-	-
- częściowa	19 (36%)	0 (0%)	-	-	-

wynik testu Cochran-Mantel-Haenszel – adjustowany względem czynników stratyfikacyjnych.

† wynik testu Fishera – bez adjustacji względem czynników stratyfikacyjnych.

*dane przedstawione w publikacji [1]. ^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły obserwacje ekspertów z niezależnej komisji odnośnie wskaźnika trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów wskazujące na istotną statystycznie przewagę siltuksymabu względem placebo, niezależnie od adjustacji względem czynników stratyfikacyjnych ($p=0,0002$) lub jej braku ($p=0,0004$). Również wynik analizy odpowiedzi na leczenie ocenianej przez badaczy i adjustowany względem czynników stratyfikacyjnych wskazał na istotną statystycznie korzyść z terapii siltuksymabem ($p<0,0001$) w porównaniu do placebo.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego w wyodrębnionych grupach pacjentów.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; wystąpienie trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów (%) [1].

Subpopulacje pacjentów		Grupa badana Siltuksymab n/N	Grupa kontrolna Placebo n/N	%MD [95% CI]* Wartość p
Wiek	<65 lat	17/51	0/24	33,3 [8,8; 55,3]; $p<0,05$
	≥65 lat	1/2	0/2	50,0 [-61,2; 98,7]
Rasa	biała	3/19	0/12	15,8 [-20,7; 49,3]
	inna	15/34	0/14	44,1 [13,6; 71,1]; $p<0,05$
Płeć	męska	10/30	0/22	33,3 [5,8; 57,2]; $p<0,05$
	żeńską	8/23	0/4	34,8 [-20,5; 80,6]
Region zamieszkania	Ameryka Północna	4/10	0/5	40,0 [-18,6; 85,3]
	Europa, Środkowy Wschód i Afryka	3/13	0/8	23,1 [-21,5; 61,7]
	Azja pacyficzna	10/26	0/11	38,5 [3,9; 69,2]; $p<0,05$
	Ameryka Łacińska	1/4	0/2	25,0 [-64,2; 89,0]
Stosowanie kortykosteroidów w momencie randomizacji	tak	4/16	0/8	25,0 [-20,4; 65,1]
	nie	14/37	0/18	37,8 [10,6; 61,9]; $p<0,05$
Typ histologiczny choroby	naczyniowo-szklisty	0/18	0/8	-
	plazmocytowy	8/13	0/5	61,5 [9,0; 94,7]; $p<0,05$
	mieszany	10/22	0/13	45,5 [12,1; 72,3]; $p<0,05$
Wcześniejsze leczenie	tak	10/29	0/17	34,5 [4,6; 60,1]; $p<0,05$
	nie	8/24	0/9	33,3 [-5,9; 70,1]

* dane przedstawione w publikacji [1].

W zakresie wystąpienia trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów obserwowano przewagę siltuksymabu względem placebo w każdej analizowanej podgrupie chorych, niemniej różnicę statystycznie istotną między grupami raportowano: w subpopulacji pacjentów w wieku <65 lat, w grupie etnicznej innej niż biała, w subpopulacji mężczyzn, u chorych pochodzących z krajów Azji Pacyficznej, u chorych, którzy nie stosowali kortykosteroidów w momencie rozpoczęcia badania, z plazmocytowym, jak i mieszanym typem histologicznym MCD oraz u chorych poddanych wcześniejszemu leczeniu. Należy jednak podkreślić, że różnice między grupami w pozostałych subpopulacjach pacjentów nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej prawdopodobnie z powodu małej liczebności.

Mimo, że żaden pacjent z naczyniowo-szklistym typem histologicznym choroby nie osiągnął trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów w ocenie niezależnej komisji, analiza przeprowadzona przez badaczy wskazała na wystąpienie takiej odpowiedzi u 3 z 18 (17%) pacjentów poddanych leczeniu siltuksymabem oraz brak odpowiedzi w grupie kontrolnej (różnica=17; 95% CI: -26; 56). Należy jednak zaznaczyć, że w zakresie drugorzędowych punktów końcowych obserwowano pozytywne efekty terapii siltuksymabem w tej subpopulacji pacjentów. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, wydaje się, że pacjenci z naczyniowo-szklistym typem histologicznym choroby również mogą odnosić korzyści kliniczne z terapii siltuksymabem.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów wynosiła 383 dni (zakres: 232-676).

Tabela 6. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji (mediana; zakres [dni]); populacja ITT [1].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów	383 [232; 676]	-	-	-

*dane przedstawione w publikacji [1].

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy, tylko u jednego z 18 pacjentów z pierwotną odpowiedzią na leczenie stwierdzono późniejszą progresję choroby.

Odpowiedź na leczenie ze strony guza, według oceny ekspertów z niezależnej komisji osiągnięta została u 20 (38%) pacjentów z grupy badanej oraz 1 (4%) chorego z grupy kontrolnej.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; odpowiedź na leczenie ze strony guza w ocenie niezależnej komisji (n, %); populacja podlegająca ocenie odpowiedzi na leczenie (ang. *response-evaluable population*) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	MD [95% CI]* RB [95% CI]^	Wartość p*	NNT [95% CI]^
Odpowiedź na leczenie ze strony guza	20 (38%)	1 (4%)	33,9% [11,1; 54,8]* 9,81 [1,91; 56,51]^	0,0022	3 [3; 7]
- całkowita odpowiedź na leczenie	2 (4%)	0 (0%)	-	-	-
- częściowa odpowiedź na leczenie	18 (34%)	1 (4%)	-	-	-

*dane przedstawione w publikacji [1]. ^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu do podawania placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą, stosowanie siltuksymabu wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą osiągnięcia odpowiedzi na leczenie ze strony guza według niezależnej komisji; średnia, procentowa różnica między grupami wyniosła 33,9% (95% CI: 11,1; 54,8; p=0,0022, a oszacowana korzyść względna – 9,81 (95% CI: 1,91; 56,51).

Parametr NNT oszacowany przez autorów analizy wyniósł 3 (95% CI: 3; 7).

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie ze strony guza w ocenie niezależnej komisji wyniósł 155 dni (zakres: 44; 742 dni) w grupie badanej (wśród tzw. *responders*) oraz 65 dni (zakres: 65; 65 dni) w przypadku odpowiedzi u jednego pacjenta z grupy kontrolnej.

Zgodnie z oceną badaczy z ośrodków klinicznych odpowiedź na leczenie ze strony guza wystąpiła u 27 (51%) pacjentów z grupy badanej oraz u żadnego chorego z grupy kontrolnej.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; odpowiedź na leczenie ze strony guza w ocenie badaczy (n, %); populacja podlegająca ocenie odpowiedzi na leczenie (ang. *response-evaluable population*) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	MD [95% CI]* OR _{Peto} [95% CI]^	Wartość p*	NNT [95% CI]^
Odpowiedź na leczenie ze strony guza	27 (51%)	0 (0%)	50,9% [29,2; 70,1]* 9,35 [3,50; 25,00]^	<0,0001	2 [2; 3]
- całkowita odpowiedź na leczenie	3 (6%)	0 (0%)	-	-	-
- częściowa odpowiedź na leczenie	24 (45%)	0 (0%)	-	-	-

*dane przedstawione w publikacji [1]. ^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu do placebo podawanego wraz z najlepszą opieką wspomagającą, stosowanie siltuksymabu wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą osiągnięcia odpowiedzi na leczenie ze strony guza w ocenie badaczy; średnia, procentowa różnica między grupami wyniosła 50,9% (95% CI: 29,2; 70,1; p<0,0001), a oszacowany metodą Peto iloraz szans – 9,35 (95% CI: 3,50; 25,00).

Parametr NNT oszacowany przez autorów analizy wyniósł 2 (95% CI: 2; 3).

Ogólna ocena objawów związanych z chorobą uległa poprawie w wyniku stosowania siltuksymabu względem stanu początkowego, a mediana zmian była istotnie większa niż w grupie kontrolnej przyjmującej placebo.

Wystąpienie trwałej objawowej odpowiedzi na leczenie raportowano u 30 (57%) chorych w grupie badanej oraz u 5 (19%) pacjentów z grupy kontrolnej. Dodatkowo, 25% chorych z grupy badanej poddanej terapii siltuksymabem osiągnęło całkowitą odpowiedź na zastosowane leczenie.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; wskaźnik trwałej, objawowej odpowiedzi na leczenie (n, %); populacja ITT [1].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	MD [95% CI]* RB/OR _{Peto} [95% CI]^	Wartość p*	NNT [95% CI]^
Trwała objawowa odpowiedź na leczenie	30 (57%)	5 (19%)	37,4% [14,9; 58,2]* 2,94 [1,42; 6,84]^	0,0018	3 [2; 7]
- całkowita objawowa odpowiedź na leczenie	13 (25%)	0 (0%)	24,5% [1,4; 46,2]* 5,82 [1,66; 20,48]^	0,0037	5 [3; 10]

*dane przedstawione w publikacji [1]. ^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Stosowanie siltuksymabu wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą osiągnięcia trwałej, objawowej odpowiedzi na leczenie względem placebo podawanego wraz z najlepszą opieką wspomagającą; średnia, procentowa różnica między grupami wyniosła 37,4% (95% CI: 14,9; 58,2; p=0,0018, a oszacowana korzyść względna – 2,94 (95% CI: 1,42; 6,84).

Parametr NNT oszacowany przez autorów analizy wyniósł 3 (95% CI: 2; 7).

Różnica między grupami odnośnie szansy osiągnięcia całkowitej, objawowej odpowiedzi na leczenie również wskazała na istotną statystycznie przewagę siltuksymabu względem placebo (OR_{Peto}=5,82; 95% CI: 1,66; 20,48; p=0,0037; NNT=5; 95% CI: 3; 10).

Mediana czasu do wystąpienia trwałej, objawowej odpowiedzi na leczenie wynosiła 170 dni (95% CI: 67; 274 dni) u pacjentów z grupy badanej, natomiast w grupie kontrolnej parametr ten nie został osiągnięty (95% CI: 222 dni; nie oszacowano).

Tabela 10. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; czas do wystąpienia trwałej objawowej odpowiedzi na leczenie (mediana; zakres [dni]); populacja ITT [1].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do wystąpienia trwałej objawowej odpowiedzi na leczenie	170 [67; 274]	NE [227; NE]	2,774 [1,068; 7,206]	0,0288

*dane przedstawione w publikacji [1]. ^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. NE – ang. *not evaluable*, niemożliwe do oceny.

Obserwowana różnica między grupami w zakresie czasu do wystąpienia trwałej, objawowej odpowiedzi na leczenie była statystycznie istotna na korzyść terapii siltuksymabem (HR=2,774; 95% CI: 1,068; 7,206; p=0,0288).

Łącznie 16 (30%) pacjentów stosujących siltuksymab oraz 14 (54%) pacjentów otrzymujących placebo przerwało stosowane leczenie z powodu jego niepowodzenia (ang. *treatment failure*) [1].

Tabela 11. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; przerwanie terapii z powodu niepowodzenia leczenia – ang. *treatment failure* (n, %); populacja ITT [1].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Przerwanie terapii z powodu wystąpienia niepowodzenia leczenia	16 (30%)	14 (54%)	0,56 [0,33; 0,98]	<0,05	5 [3; 141]

*dane przedstawione w publikacji [1]. ^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Stosowanie siltuksymabu wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka przerwania terapii z powodu niepowodzenia leczenia o 44% w porównaniu do placebo podawanego wraz z najlepszą opieką wspomagającą w grupie kontrolnej (RR=0,56; 95% CI: 0,33; 0,98; p<0,05).

Parametr NNT oszacowany przez autorów analizy wyniósł 5 (95% CI: 3; 141).

Łącznie u 20 (37,7%) pacjentów stosujących siltuksymab oraz u 16 (61,5%) pacjentów otrzymujących placebo wystąpiło niepowodzenie leczenia (ang. *treatment failure*) [120].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; wystąpienie niepowodzenia leczenia – ang. *treatment failure*; populacja ITT, dane wnioskodawcy [120].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	RR [95% CI]^ MD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]
Wystąpienie niepowodzenia leczenia n (%)	20 (37,7%);	16 (61,5%)	0,61 [0,39; 0,99]^	<0,05^	4 [2; 360]
Wskaźnik niepowodzenia leczenia [95% CI]	37,7 [24,8; 52,1]	61,5 [40,6; 79,8]	-23,8 [-46,2; 0,3]*	=0,0572*§	-

*dane przedstawione w dokumencie od Wnioskodawcy [120]; §wynik testu Cochran-Mantel-Haenzel – adjustowany względem czynników stratyfikacyjnych; ^obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych z dokumentu od Wnioskodawcy [120].

Stosowanie siltuksymabu wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka niepowodzenia leczenia o 39% w porównaniu do placebo podawanego wraz z najlepszą opieką wspomagającą w grupie kontrolnej (RR=0,61; 95% CI: 0,39; 0,99; p<0,05).

Parametr NNT oszacowany przez autorów analizy wyniósł 4 (95% CI: 2; 360).

Najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia była objawowa progresja choroby definiowana jako nasilenie istniejących objawów MCD, wystąpienie nowych, nasilonych objawów lub pogorszenie stanu sprawności ogólnej pacjentów [1].

Mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia w grupie badanej nie była możliwa do oszacowania/ nie została osiągnięta (95% CI: 378 dni; nie oszacowano), natomiast w grupie kontrolnej stosującej placebo wyniosła 134 dni (95% CI: 85; nie oszacowano) [1].

Tabela 13. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (mediana; zakres [dni]); populacja ITT [1].

Punkt końcowy	Grupa badana <u>siltuksymab</u> N=53	Grupa kontrolna <u>placebo</u> N=26	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia	NE [378; NE]	134 [85; NE]	0,418 [0,214; 0,815]	0,0084

*dane przedstawione w publikacji [1], adjustowane względem czynników stratyfikacyjnych. Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia oszacowano metodą Kaplan-Meier, wartość p określono testem log-rank. NE – ang. *not evaluable*; niemożliwe do oceny.

Odnosnie czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia raportowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść terapii siltuksymabem (HR=0,418; 95% CI: 0,214; 0,815; p=0,0084).

Po wystąpieniu niepowodzenia leczenia 13 (50%) pacjentów z grupy kontrolnej rozpoczęło stosowanie siltuksymabu w sposób niezamaskowany (ang. *open-label*) przez okres 295 dni (mediana; zakres: 128-852 dni) oraz dodatkowo 3 chorych, którzy przerwali leczenie siltuksymabem z powodu wystąpienia kolejnego niepowodzenia leczenia (n=2) oraz wystąpienia zdarzenia niepożądanego (n=1; trombocytopenia).

Spośród pacjentów z grupy kontrolnej, którzy zostali przeniesieni do grupy stosującej siltuksymab, u 1 chorego raportowano wystąpienie trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów (odpowieź częściowa) po upływie 120 dni od rozpoczęcia terapii siltuksymabem, a 9 pacjentów nie doświadczyło niepowodzenia leczenia do czasu wykonania pierwotnej analizy.

Mediana czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii nie została osiągnięta w grupie badanej otrzymującej siltuksymab (nie oszacowano 95% CI). Z kolei w grupie kontrolnej, w której pacjenci otrzymywali placebo oraz najlepszą opiekę wspomagającą mediana czasu do konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii wyniosła 280 dni (95% CI: 161 dni; nie oszacowano).

Tabela 14. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; czas do rozpoczęcia kolejnej terapii (mediana [dni]); populacja ITT [1].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii	NE [NE; NE]	280 [161; NE]	0,298 [0,137; 0,652]	0,0013

*dane przedstawione w publikacji [1]. NE – ang. *not evaluable*; niemożliwe do oceny.

Odnosnie czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii raportowano istotną statystycznie różnicę między grupami wskazującą na przewagę siltuksymabu względem placebo (HR=0,298; 95% CI: 0,137; 0,652; p=0,0013).

Z grupy 31 pacjentów leczonych siltuksymabem oraz 11 chorych otrzymujących placebo, u których rozpoznano anemię przed rozpoczęciem badania, wzrost stężenia hemoglobiny o co najmniej 15 g/l w 13. tygodniu trwania badania raportowano u 19 (61%) chorych z grupy badanej. U żadnego pacjenta w grupie kontrolnej nie wykazano wzrostu stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l względem wartości wyjściowych.

Tabela 15. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l w 13. tygodniu leczenia względem stanu wyjściowego (ang. *baseline*) (n, %); populacja ITT [1].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=31	Grupa kontrolna placebo N=11	MD [95% CI]* OR _{Peto} [95% CI]^	Wartość p*	NNT [95% CI]^
Wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l	19 (61%)	0 (0%)	61,3 [28,3; 85,1]* 11,19 [2,86; 43,84]^	0,0002	2 [2; 4]

*dane przedstawione w publikacji [1]. ^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu do placebo podawanego wraz z najlepszą opieką wspomagającą stosowanie siltuksymabu wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą wzrostu stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l względem wartości wyjściowych; średnia różnica między grupami wyniosła 61,3% (95% CI: 28,3; 85,1; p=0,0002, a oszacowany metodą Peto iloraz szans – 11,19 (95% CI: 2,86; 43,84).

Parametr NNT oszacowany przez autorów analizy wyniósł 2 (95% CI: 2; 4).

Analogicznie, w ramach analizy *post-hoc* normalizację stężenia hemoglobiny w 13. tygodniu od rozpoczęcia badania raportowano u 13 (42%) pacjentów w grupie badanej oraz u żadnego chorego z grupy kontrolnej [9].

Spśród 13 pacjentów przydzielonych do grupy badanej oraz 9 pacjentów z grupy kontrolnej, którzy przyjmowali kortykosteroidy w momencie randomizacji, odpowiednio u 31% oraz 11% chorych, możliwe było przerwanie sterydoterapii w trakcie badania.

Tabela 16. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; odsetek pacjentów, u których możliwe było zaprzestanie stosowania kortykosteroidów (n, %); populacja chorych stosujących kortykosteroidy w momencie randomizacji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=13	Grupa kontrolna placebo N=9	MD [95% CI]* RB [95% CI]^	Wartość p*
Przerwanie terapii kortykosteroidami	4 (31%)	1 (11%)	19,7 [-23,6; 56,7]* 2,77 [0,52; 17,25]^	0,3602

*dane przedstawione w publikacji [1]. ^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W odniesieniu do możliwości przerywania terapii kortykosteroidami w czasie trwania badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupą badaną poddaną leczeniu siltuksymabem, a grupą kontrolną, w której podawano placebo (MD=19,7; 95% CI: -23,6; 56,7; p=0,3602).

Wskaźnik przeżycia jednorocznego wyniósł 100% (95% CI: 100; 100%) w grupie badanej poddanej leczeniu siltuksymabem oraz 92% (95% CI: 72; 98%) w grupie kontrolnej, w której stosowano placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą. Oszacowane przez autorów niniejszej analizy ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy wskazało na istotną statystycznie korzyść ze stosowania siltuksymabu względem placebo (OR_{Peto}=0,046; 95% CI: 0,002; 0,896; p<0,05).

Czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS) definiowano jako czas od podania pierwszej dawki leku w ramach badania RCT do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Parametr OS był oszacowany w oparciu o całkowitą populację uwzględnioną w analizie bezpieczeństwa (ang. *Total Safety Population*) i obliczany dla 79 pacjentów, jeśli chorzy pozostawali w długotrwałym okresie obserwacji po zakończeniu randomizowanej fazy badania (ang. *follow-up period*; n=20), zostali przeniesieni do długoterminowego, otwartego badania [16]-[19] (n=41) lub zrezygnowali z kontynuacji leczenia w ramach obu badań (n=18).

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące przeżywalności pacjentów włączonych do badania [1]-[13] i poddanych długoterminowej obserwacji. Przedstawione wyniki nie są adjustowane względem chorych, którzy przeszli z grupy kontrolnej do grupy badanej i otrzymywali siltuksymab w sposób niezamaskowany.

Tabela 17. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; wskaźniki przeżywalności pacjentów (%; 95% CI), dane Wnioskodawcy [120].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26
Pierwotna analiza (populacja ITT)		
Przeżycie 1-roczone	100,0% [100,0; 100,0]	92,0% [71,5; 97,9]
Analiza uzupełniająca (całkowita populacja bezpieczeństwa)		
Przeżycie 3-letnie	91,2% [78,2; 96,6]	79,5% [57,5; 91,0]
Przeżycie 4-letnie	88,7% [74,9; 95,2]	79,5% [57,5; 91,0]
Przeżycie 5-letnie	86,3% [71,9; 93,6]	79,5% [57,5; 91,0]
Przeżycie 6-letnie	86,3% [71,9; 93,6]	79,5% [57,5; 91,0]

Raportowane wyniki wskazują, że stosowanie siltuksymabu wiąże się z uzyskaniem lepszych wskaźników przeżywalności niż w przypadku podawania placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą w długim okresie obserwacji.

Interpretując wyniki, należy mieć na uwadze, że przedstawione dane dotyczące przeżycia nie były adjustowane względem pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo do grupy badanej (ang. *cross over*). W związku z tym w grupie przyjmującej placebo uwzględniono aż 18 z 26 pacjentów, którzy otrzymywali również siltuksymab [13 osób rozpoczęło stosowanie w trakcie trwania badania RCT, 3 pacjentów rozpoczęło stosowanie siltuksymabu po zakończeniu okresu leczenia (ang. *treatment period*) w badaniu RCT i rozpoczęło udział w długoterminowym, otwartym badaniu [16]-[19], a 2 pacjentów rozpoczęło stosowanie siltuksymabu w trakcie fazy obserwacji badania RCT (ang. *follow-up period*) [1], [120], [121]]. Relatywnie wysokie wskaźniki przeżycia chorych obserwowane w grupie placebo mogą więc częściowo wynikać ze stosowania przez nich siltuksymabu wskutek *cross-over*. Przedstawione dane z zakresu OS, pochodzące z analizy uwzględniającej długi okres obserwacji, potwierdzają wykazany w trakcie zamaskowanej fazy badania, pozytywny wpływ terapii siltuksymabem na przeżycie pacjentów i wskazują na jego długotrwały charakter [120].

Wyjściowe stężenie (mediana) interleukiny-6 (IL-6) w surowicy krwi charakteryzowało się dużą zmiennością osobniczą, było wyższe u pacjentów z grupy badanej niż w grupie kontrolnej i nie stanowiło wartości predykcyjnej dla niezależnie ocenianej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów (OR=1,044; 95% CI: 0,985; 1,107) ani odpowiedzi ze strony guza (OR=1,045; 95% CI: 0,985; 1,108). Ponieważ wyjściowe stężenie IL-6 oraz białka C-reaktywnego (CRP) było dobrze skorelowane ($r=0,7$), a stężenie IL-6 w czasie stosowania siltuksymabu nie mogło być oznaczone, w badaniu zmierzono stężenie białka CRP jako pośredniego wyznacznika stopnia zahamowania aktywności interleukiny-6. Supresja białka C-reaktywnego była także mierzona u 13 pacjentów, którzy zostali przeniesieni z grupy kontrolnej do badanej i otrzymywali siltuksymab w sposób niezamaskowany.

Mediana stężenia białka CRP uległa szybkiej i znacznej redukcji względem wartości wyjściowej u chorych poddanych terapii siltuksymabem, a u pacjentów z grupy kontrolnej pozostawała stała.

Procentowa redukcja białka CRP względem wartości wyjściowych w ósmym dniu 1. cyklu wynosiła 83%, a w kolejnych cyklach utrzymywała się w zakresie od 44% do 93%. Analiza zależności białka CRP oraz klinicznej odpowiedzi na leczenie u chorych w grupie badanej wykazała, że stężenie białka C-reaktywnego nie wykazuje istotnego związku z niezależnie ocenianą, trwałą odpowiedzią na leczenie ze strony guza i objawów (wyjściowe CRP: OR=1,008; 95% CI: 0,997; 1,018; największa zmiana CRP w wyniku leczenia: OR=0,990; 95% CI: 0,978; 1,002) ani odpowiedzią na leczenie ze strony guza (wyjściowe CRP: OR=1,013; 95% CI: 1,001; 1,024; największa zmiana CRP w wyniku leczenia: OR=0,984; 95% CI: 0,971; 0,996).

W grupie badanej raportowano także zmniejszenie szybkości sedymentacji erytrocytów tj. odczynu Biernackiego, a także redukcję stężenia fibrynogenu. W wyniku terapii siltuksymabem obserwowano szybki wzrost stężenia albumin w surowicy krwi, natomiast u chorych z grupy kontrolnej, którzy nie doświadczyli niepowodzenia leczenia, zwiększenie stężenia albumin nastąpiło w późniejszych cyklach [1].

W publikacji [2] przedstawiono wyniki analizy parametrów ocenianych przez samych pacjentów (ang. *patient-reported outcome*; PRO), takich jak zmiany nasilenia objawów wieloogniskowej choroby Castlemana (ang. *MCD-Symptom Scale*), nasilenia zmęczenia według skali *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-Fatigue) oraz zmiany jakości życia na podstawie kwestionariusza *Short-Form* (SF)-36.

Wyjściowa punktacja/ wartości dla parametrów ocenianych w trzech ww. skalach była zbliżona w porównywanych grupach.

Średnia liczba (SD) objawów zgłaszanych przez pacjenta w oparciu o MCD-SS wynosiła 9,2 (3,76) spośród 16 objawów możliwych do oceny. Całkowita punktacja wyniosła 2,53 w skali od 0 do 10, co wskazywało na ogólnie niewielkie nasilenie objawów MCD na początku badania. Z drugiej strony zmęczenie zostało określone na 4,23 punkty, co wskazywało na jego znaczne wyjściowe nasilenie.

W porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej, chorzy poddani leczeniu siltuksymabem w grupie badanej raportowali istotną i trwałą poprawę w zakresie nasilenia zmęczenia, ocenianego zarówno w skali MCD-SS, jak i FACIT-F. Zmniejszenie uczucia zmęczenia było już obserwowane na końcu 1. cyklu leczenia i ulegało dalszej poprawie w czasie trwania badania.

Średnia punktacja w skali FACIT-F określającej nasilenie zmęczenia (im niższa liczba punktów tym większe nasilenie zmęczenia) w grupie badanej wzrosła z 32,0 w pierwszym dniu cyklu 1. do 38,6 punktów w pierwszym dniu cyklu 18. W takim samym czasie w grupie kontrolnej raportowano zmniejszenie punktacji z wyjściowych 31,1 do 26,9 punktów.

Średnia punktacja w subskali MCD-SS dla zmęczenia (im większa liczba punktów tym większe nasilenie zmęczenia) wynosiła 4,19 w pierwszym dniu 1. cyklu oraz 2,58 punktów w pierwszym dniu cyklu 18. u chorych z grupy badanej oraz odpowiednio 4,52 i 5,72 punktów w grupie kontrolnej

W odniesieniu do zmian jakości życia warunkowanej stanem zdrowia i ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36, w przypadku 5 z 8 domen określających jakość określonych aspektów życia, raportowano istotną statystycznie przewagę siltuksymabu względem placebo.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; punktowa ocena jakości 8 aspektów życia pogrupowanych w domeny w ramach kwestionariusza SF-36 w 1. oraz 18. cyklu leczenia; średnia \pm SE [2], [9].

Domena SF-36	Cykl leczenia	Grupa badana siltuksymab	Grupa kontrolna placebo	Różnica zmian \pm SE*#	Wartość p*
funkcjonowanie fizyczne	1.	66,80 \pm 3,46	64,09 \pm 4,92	21,25 \pm 55,02	0,700
	18.	77,70 \pm 3,89	54,88 \pm 6,83		
ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	1.	51,99 \pm 4,05	56,54 \pm 5,76	225,79 \pm 80,43	0,005
	18.	63,92 \pm 5,04	55,37 \pm 9,27		
dolegliwości bólowe	1.	65,55 \pm 3,85	62,97 \pm 5,47	194,69 \pm 79,84	0,016
	18.	76,98 \pm 4,48	54,40 \pm 8,59		
ogólne poczucie zdrowia	1.	42,86 \pm 2,75	46,10 \pm 3,90	70,06 \pm 64,36	0,278
	18.	53,86 \pm 4,12	44,80 \pm 7,53		
Witalność	1.	42,07 \pm 3,03	45,24 \pm 4,28	204,25 \pm 68,14	0,003
	18.	57,26 \pm 4,15	43,95 \pm 7,74		
funkcjonowanie społeczne	1.	61,12 \pm 3,59	61,08 \pm 5,10	128,73 \pm 72,67	0,078
	18.	78,61 \pm 3,99	56,58 \pm 7,65		
ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	1.	60,81 \pm 3,95	70,53 \pm 5,62	307,26 \pm 85,42	<0,001
	18.	76,27 \pm 4,63	57,02 \pm 8,99		
ogólne poczucie zdrowia psychicznego	1.	59,67 \pm 2,65	65,57 \pm 3,74	153,51 \pm 59,35	0,010
	18.	72,31 \pm 3,62	65,64 \pm 6,72		

*dane przedstawione w publikacji [2], [9]. # adjustowane względem cyklu 1.

W porównaniu do podawania placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą, stosowanie siltuksymabu wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów w kontekście:

- ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego ($p=0,005$),
- dolegliwości bólowych ($p=0,016$),
- witalności ($p=0,003$),
- ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych ($p<0,001$),
- poczucia zdrowia psychicznego ($p=0,010$) [9].

W odniesieniu do oceny funkcjonowania fizycznego, ogólnego poczucia zdrowia oraz funkcjonowania społecznego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami ($p>0,05$), niemniej w zakresie domeny dotyczącej funkcjonowania społecznego, obserwowano korzyści z terapii siltuksymabem, ale raportowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p=0,078$).

Wskaźniki dla ww. domen sumowano w 2 domeny – funkcjonowania (zdrowia) fizycznego oraz funkcjonowania (zdrowia) psychicznego.

W czasie podwójnie zamaskowanej fazy leczenia łącznie 24 (48%) chorych z grupy badanej oraz 8 (31%) chorych z grupy kontrolnej osiągnęło co najmniej 5-punktową poprawę odnośnie funkcjonowania fizycznego ocenianego według SF-36.

Tabela 19. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; odsetek pacjentów, u których nastąpiła ≥ 5 -punktowa poprawa wyniku oceny jakości życia – domena zdrowia fizycznego (PCS) zgodnie z kwestionariuszem SF-36 (n, %); populacja ITT [2].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	RB [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Poprawa jakości życia według SF-36; funkcjonowanie fizyczne	24 (48%)	8 (31%)	1,47 [0,81; 2,90]	>0,05	-

*dane przedstawione w publikacji [2]. ^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Obserwowana różnica między grupami w zakresie poprawy funkcjonowania fizycznego w kontekście oceny jakości życia nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (48% vs 31%; RB=1,47; 95% CI: 0,81; 2,90; p>0,05).

Mediana czasu do wystąpienia ≥ 5 -punktowej poprawy funkcjonowania fizycznego według SF-36 wyniosła 420 dni w grupie badanej, a w grupie kontrolnej nie została osiągnięta. Różnica między grupami nie była statystycznie istotna (HR=1,421; p=0,3941).

Poprawę funkcjonowania (zdrowia) psychicznego o co najmniej 5 punktów w kwestionariuszu SF-36 raportowano u 34 (68%) pacjentów z grupy badanej oraz 9 (35%) chorych z grupy kontrolnej.

Tabela 20. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; odsetek pacjentów, u których nastąpiła ≥ 5 -punktowa poprawa wyniku oceny jakości życia – domena zdrowia psychicznego (MCS) zgodnie z kwestionariuszem SF-36 (n, %); populacja ITT [2].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	RB [95% CI]^	Wartość p*	NNT [95% CI]^
Poprawa jakości życia według SF-36; funkcjonowanie psychiczne	34 (68%)	9 (35%)	1,85 [1,12; 3,40]	0,0074	4 [3; 17]

*dane przedstawione w publikacji [2]. ^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wykazano, że stosowanie siltuksymabu zamiast placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą poprawy jakości życia chorych w zakresie funkcjonowania psychicznego (68% vs 35%; RB=1,85; 95% CI: 1,12; 3,40; p=0,0074).

Parametr NNT oszacowany przez autorów niniejszej analizy wyniósł 4 (95% CI: 3; 17).

Mediana czasu do wystąpienia ≥ 5 -punktowej poprawy funkcjonowania/ zdrowia psychicznego ocenianego według kwestionariusza SF-36 wyniosła 104 dni w grupie badanej oraz 302 dni w grupie kontrolnej. Raportowana różnica między grupami była statystycznie istotna (HR=2,412; p=0,0173).

W publikacji [3] przedstawiono wyniki subanalizy mającej na celu opracowanie predykcyjnego modelu odpowiedzi na leczenie siltuksymabem w oparciu o 38 wyjściowych parametrów laboratoryjnych u pacjentów z iMCD, którzy spełniali kryteria odpowiedzi na leczenie lub kryteria niepowodzenia leczenia.

W celu lepszej charakterystyki predykcyjnych czynników dla odpowiedzi na leczenie, do niniejszej analizy włączono chorych poddanych terapii siltuksymabem, którzy osiągnęli częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie (N=18) lub doświadczyli niepowodzenia leczenia (N=22). W analizowanej podgrupie 40 pacjentów, mediana wieku wynosiła 48 lat, a 40% chorych stanowiły kobiety.

Wyniki jednoczynnikowej analizy odnośnie wyjściowej charakterystyki pacjentów względem odpowiedzi na leczenie wskazały na brak różnic, zarówno dla cech demograficznych, jak i wyjściowych zaburzeń klinicznych. W podgrupie pacjentów z niepowodzeniem leczenia obserwowano trend w kierunku zależności wyniku leczenia od wyjściowej obecności powiększenia wątroby (p=0,053) oraz powiększenia śledziony (p=0,114), stwierdzanych w badaniu palpacyjnym.

W przypadku histopatologicznego podtypu choroby Castlemana obserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami (p=0,003); wszyscy z 12 pacjentów z naczyniowo-szklistym typem MCD znajdowali się z grupie chorych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia.

Zgodnie z przewidywaniami, zidentyfikowano istotną korelację pomiędzy odpowiedzią na leczenie i niepowodzeniem leczenia a parametrami laboratoryjnymi, takimi jak:

- liczba białych krwinek i stężenie neutrofilów (r=0,9),
- stężenie markerów stanu zapalnego tj. białka C-reaktywnego i fibrynogenu (r=0,8),
- aktywność wątrobowych aminotransferaz – alaninowej i asparaginianowej (r=0,8),
- stężenie żelaza w surowicy krwi i nasycenie transferyną (r=0,8),
- stężenie cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o niskiej gęstości (r=0,9),
- stężenie hepcydyny oraz ferrytyny (r=0,8),
- stężenie immunoglobuliny G (IgG) oraz całkowity poziom białka we krwi (r=0,9),
- parametry hemostatyczne tj. czas protrombinowy oraz INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (r=0,8).

W przypadku pozostałych analizowanych parametrów, obserwowana zależność nie była tak wyraźna. Dodatkowo, stężenie/ aktywność 6 z 8 zidentyfikowanych markerów tj. albuminy, białko C-reaktywne, fibrynogen, hemoglobina, IgA oraz IgG znajdowało się poza zakresem normy.

Obserwacje te zostały poparte wynikami stopniowej analizy logistycznej regresji, w której zidentyfikowanymi czynnikami prognostycznymi były: stężenie fibrynogenu, IgG, hemoglobiny i aktywność białka C-reaktywnego. Wszystkie 4 powyższe parametry laboratoryjne związane z odpowiedzią na leczenie siltuksymabem wykazują biologiczną relację z aktywnością interleukiny-6 oraz ostrym stanem zapalnym.

Wyniki niniejszej subanalizy wykazały, że pacjenci z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana oraz stanem zapalnym potwierdzonym badaniami laboratoryjnymi są najbardziej odpowiednimi kandydatami do terapii za pomocą siltuksymabu [3].

W publikacji [4] przedstawiono wyniki subanalizy zależności wyjściowego stężenia interleukiny-6 oraz klinicznej odpowiedzi na leczenie siltuksymabem, w której uwzględniono 17 pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie ze strony guza i objawów względem 32 pacjentów, którzy nie osiągnęli ww. odpowiedzi na leczenie.

Wyjściowe stężenie (mediana) IL-6 wynosiło $12,60 \pm 13,10$ (7,98) pg/ml u chorych z odpowiedzią na leczenie oraz $7,64 \pm 8,89$ (5,09) pg/ml u chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie, co wskazuje na wyższe stężenie tej cytokiny wśród pacjentów, którzy następnie osiągnęli odpowiedzi na leczenie. Niemniej, w odniesieniu do najlepszej odpowiedzi ze strony guza, wyjściowe stężenie IL-6 nie różniło się istotnie między chorymi odpowiadającymi, a nieodpowiadającymi na zastosowane leczenie.

Na początku badania obserwowano słabą korelację ($p=0,0211$) między wyjściowym stężeniem IL-6 a ogólnymi objawami choroby (zmęczeniem, złym samopoczuciem, nadmierną potliwością, nocnymi potami, gorączką, utratą masy ciała, jadłowstrętem, bólem w obrębie guza, dusznością i świądem).

Wykazano także niezbyt silną, ale istotną statystycznie korelację ($p=0,0072$) pomiędzy wyjściowym stężeniem interleukiny-6 u chorych z objawami choroby o nasileniu <3 stopnia, a ogólną wyjściową punktacją określającą nasilenie objawów.

Ogólnie, wyniki analizy wskazały na brak silnej zależności między wyjściowym stężeniem IL-6 a wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie. W publikacji podkreślono dużą rozbieżność w zakresie wyjściowego, ogólnoustrojowego stężenia interleukiny-6 oraz białka C-reaktywnego w obu porównywanych grupach, co mogło wynikać z różnic dotyczących klinicznej manifestacji choroby lub rodzaju/ intensywności wcześniejszego leczenia.

Dane z abstraktów konferencyjnych

W abstrakcie konferencyjnym [6] przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej siltuksymabu względem placebo w subpopulacji pacjentów, którzy poddani byli wcześniej systemowej terapii choroby Castlemana tj. u 29 (54,7%) chorych z grupy badanej oraz u 17 (65,4%) chorych z grupy kontrolnej.

W ramach wcześniejszego leczenia choroby Castlemana, najczęściej stosowano: kortykosteroidy (93,5%), cyklofosfamid (50%), winkrystynę (26,1%) oraz rytuksymab (17,14%).

Wskaźnik trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów oceniany przez niezależną komisję ekspertów był porównywalny w obu podgrupach tj. u pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu choroby Castlemana (33,3% vs 0%), jak i chorych poddanych uprzednio systemowej terapii (34,5% vs 0%).

Tabela 21. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów oceniana przez niezależną komisję w zależności od wcześniejszego leczenia (n, %) [6].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab	Grupa kontrolna placebo	OR _{Peto} [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Pacjenci poddani wcześniejszemu leczeniu					
Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów	10^ (34,5%)/ N=29	0 (0%)/ N=17	7,26 [1,73; 30,52]	<0,05	3 [2; 8]
Pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu choroby Castlemana					
Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów	8^ (33,3%)/ N=24	0 (0%)/ N=9	5,81 [1,00; 33,80]	0,05	-

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W subpopulacji pacjentów poddanych wcześniejszej terapii systemowej, stosowanie siltuksymabu zamiast placebo wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów w ocenie niezależnej komisji (OR_{Peto}=7,26; 95% CI: 1,73; 30,52; p<0,05).

W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych, różnica między grupami wskazująca na korzyść w wyniku terapii siltuksymabem znalazła się na granicy istotności statystycznej (OR_{Peto}=5,81; 95% CI: 1,00; 33,80; p=0,05), prawdopodobnie ze względu na małą liczebność porównywanych podgrup.

Analiza drugorzędowych punktów końcowych konsekwentnie wskazywała na przewagę siltuksymabu względem placebo, niezależnie od wcześniejszego leczenia lub jego braku.

Tabela 22. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów oceniana przez badaczy w zależności od wcześniejszego leczenia (n, %) [6].

Punkt końcowy	Grupa badana <u>siltuksymab</u>	Grupa kontrolna <u>placebo</u>	OR _{Peto} [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Pacjenci poddani wcześniejszemu leczeniu					
Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów	14^ (48%) / N=29	0 (0%) / N=17	9,31 [2,57; 33,70]	<0,05	3 [2; 4]
Pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu choroby Castlemana					
Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów	10^ (42%) / N=24	0 (0%) / N=9	6,77 [1,31; 34,97]	<0,05	3 [2; 13]

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wykazano, że stosowanie siltuksymabu zamiast placebo wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów w ocenie badaczy, zarówno wśród chorych poddanych wcześniejszemu leczeniu (OR_{Peto}=9,31; 95% CI: 2,57; 33,70; p<0,05), jak i u pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu choroby Castlemana (OR_{Peto}=6,77; 95% CI: 1,31; 34,97; p<0,05).

Mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia nie została osiągnięta w grupach badanych zarówno u pacjentów wcześniej leczonych, jak i nieleczonych. Z kolei, w grupach kontrolnych mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 184 dni w subpopulacji pacjentów uprzednio leczonych z powodu choroby Castlemana oraz 177 dni w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych.

Tabela 23. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; trwała objawowa odpowiedź na leczenie w zależności od wcześniejszego leczenia (n, %) [6].

Punkt końcowy	Grupa badana <u>Siltuksymab</u>	Grupa kontrolna <u>placebo</u>	OR _{Peto} [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Pacjenci poddani wcześniejszemu leczeniu					
Trwała objawowa odpowiedź na leczenie	5^ (17%) / N=29	0 (0%) / N=17	5,70 [0,85; 38,22]	>0,05	-
Pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu choroby Castlemana					
Trwała objawowa odpowiedź na leczenie	8^ (33%) / N=24	0 (0%) / N=9	5,81 [1,00; 33,80]	0,05	-

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wskaźnika trwałej, objawowej odpowiedzi na leczenie wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między stosowaniem siltuksymabu a placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą, zarówno w subpopulacji chorych poddanych wcześniejszej terapii (OR_{Peto}=5,70; 95% CI: 0,85; 38,22; p>0,05), jak i w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych (OR_{Peto}=5,81; 95% CI: 1,00; 33,80; p=0,05).

Brak istotności statystycznej dla raportowanych różnic między grupami wynikał prawdopodobnie z małej liczebności porównywanych grup.

Tabela 24. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l względem stanu wyjściowego (ang. *baseline*) w zależności od wcześniejszego leczenia (n, %) [6].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab	Grupa kontrolna placebo	OR _{Peto} [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Pacjenci poddani wcześniejszemu leczeniu					
Wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l względem <i>baseline</i>	10^ (59%)/ N=17	0 (0%)/ N=7	10,17 [1,77; 58,39]	<0,05	2 [2; 6]
Pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu choroby Castlemana					
Wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l względem <i>baseline</i>	9^ (64%)/ N=14	0 (0%)/ N=4	11,34 [1,31; 98,33]	<0,05	2 [2;14]

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównania wskazały, że stosowanie siltuksymabu zamiast placebo wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wzrostu stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l względem wartości wyjściowych, zarówno wśród chorych poddanych wcześniejszemu leczeniu (OR_{Peto}=10,17; 95% CI: 1,77; 58,39; p<0,05), jak i u pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu choroby Castlemana (OR_{Peto}=11,34; 95% CI: 1,31; 98,33; p<0,05).

W abstrakcie konferencyjnym [7] przedstawiono wyniki subanalizy wpływu leczenia na masę ciała pacjentów. W momencie randomizacji do badania 30% chorych raportowało utratę wagi, a 38% - jadłowstręt.

Średnia wyjściowa masa ciała chorych w grupie badanej wynosiła 69 kg, a w grupie kontrolnej – 77 kg. Wyniki badania tomograficznego jamy brzusznej, odpowiednie do analizy składu ciała dostępne były dla 37 oraz 20 pacjentów, odpowiednio z grupy badanej oraz grupy kontrolnej.

W czasie trwania badania, średni, maksymalny przyrost beztłuszczowej masy ciała (ang. *lean body mass*; LBM) wyniósł 2,4 kg u pacjentów poddanych leczeniu siltuksymabem oraz 1,1 kg u chorych otrzymujących placebo oraz najlepszą opiekę wspomagającą. Raportowana różnica między grupami była istotna statystycznie (p=0,04).

Średni, maksymalny przyrost masy tłuszczowej wyniósł 6,4 kg oraz 1,4 kg, odpowiednio w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej, a obserwowana różnica była statystycznie istotna (p=0,003).

W czasie pierwszego badania tomograficznego w 9. tygodniu leczenia, u 50% chorych otrzymujących siltuksymab stwierdzono zwiększenie beztłuszczowej masy ciała o 1 kg, natomiast wśród 50% chorych z grupy kontrolnej w trakcie żadnego badania kontrolnego nie obserwowano przyrostu LBM o 1 kg.

Wyniki niniejszej subanalizy wskazują, że terapia siltuksymabem w istotny klinicznie oraz statystycznie sposób wpływa na przyrost masy ciała u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.

W abstrakcie konferencyjnym [9] przedstawiono wyniki subanalizy mającej na celu oszacowanie zależności pomiędzy nasileniem raportowanego przez chorych zmęczenia a zmianami stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych.

Do objawów wieloogniskowej choroby Castlemana obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia należały przede wszystkim: zmęczenie (u 89% i 81% pacjentów, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej), złe samopoczucie (62% i 58%) oraz nocne poty (47% i 62%). Łącznie u 53% chorych rozpoznano anemię.

Wyniki w subskali MCD-SS do oceny zmęczenia wskazały, że pacjenci poddani leczeniu siltuksymabem odczuwali mniejsze nasilenie zmęczenia niż chorzy z grupy kontrolnej otrzymujący placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą, a raportowana różnica była statystycznie istotna ($p=0,02$).

Zmniejszenie nasilenia zmęczenia ocenianego według skali FACIT-F w pierwszym dniu 4. cyklu terapii siltuksymabem było pozytywnie skorelowane ze wzrostem stężenia hemoglobiny raportowanym w 13. tygodniu leczenia.

Pacjenci, u których nastąpił wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l względem wartości wyjściowych ($n=19$) wykazywali większą poprawę w zakresie zmęczenia (średnia zmiana względem *baseline*: $9,6 \pm 10,04$ punktów w skali FACIT-F) niż chorzy, u których wzrost stężenia hemoglobiny był niższy niż 15 g/l względem wartości początkowych ($n=23$, średnia zmiana: $1,0 \pm 8,92$).

5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SILTUKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBAŃ CASTLEMANA, NIEZAKAŻONYCH WIRUSEM NIEDOBORU ODPORNOŚCI (HIV) ANI LUDZKIM WIRUSEM OPRYSZCZKI-8 (HHV-8)

W czasie podwójnie zamaskowanej fazy badania pacjenci otrzymali 19 cykli leczenia siltuksymabem oraz 8 cykli zawierających infuzje z placebo (mediany).

Opóźnienie w podaniu co najmniej 1 dawki leku miało miejsce w przypadku 21 (40%) chorych otrzymujących siltuksymab. Z 1113 dawek siltuksymabu 34 (3%) dawki zostały podane z opóźnieniem, w tym u 15 chorych wynikało to z wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych – najczęściej neutropenii ($n=2$).

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych

Zdarzenia niepożądane, które były przyczyną przerwania terapii przez 12 (23%) chorych z grupy badanej oraz 10 (38%) pacjentów z grupy kontrolnej, związane były z niepowodzeniem leczenia, za wyjątkiem reakcji anafilaktycznej w wyniku podania siltuksymabu u 1 chorego oraz zespołu

mielodysplastycznego u pacjenta z grupy kontrolnej.

Tabela 25. Profil bezpieczeństwa siltuksymabu względem placebo; przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych (n, %) [1].

Zdarzenie	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	RR [95% CI]^	RD [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	12 (23%)	10 (38%)	0,59 [0,30; 1,19]	0,16 [-0,05; 0,38]	>0,05	-

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem siltuksymabu, a placebo w zakresie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,59; 95% CI: 0,30; 1,19; p>0,05).

Jakiegokolwiek zdarzenia/ działania niepożądane

Wystąpienie zdarzeń/ działań niepożądanych raportowano u zbliżonego odsetka pacjentów w obu porównywanych grupach, mimo, że chorzy z grupy badanej poddani byli leczeniu przez okres dwukrotnie dłuższy niż chorzy w grupie kontrolnej. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie/ działanie niepożądane bez względu na nasilenie wynosił 100% w grupie badanej oraz 96% w grupie kontrolnej (RR=1,04; 95% CI: 0,95; 1,22; p>0,05).

Do zdarzeń/ działań niepożądanych, które znacznie częściej raportowano w grupie badanej niż w kontrolnej (>10 punktów procentowych) należały: świąd, plamisto-grudkowa wysypka, wzrost masy ciała, infekcje górnych dróg oddechowych oraz zlokalizowany obrzęk.

W tabeli poniżej zestawiono odsetki pacjentów, u których raportowano zdarzenia/ działania niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, występujące u co najmniej 15% chorych w którejkolwiek z grup.

Tabela 26. Profil bezpieczeństwa siltuksymabu względem placebo; zdarzenia/ działania niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia (n, %) [1].

Zdarzenie/ działanie niepożądane	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	RR/ OR _{Peto} [95% CI]^	RD [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
Świąd	22 (42%)	3 (12%)	3,60 [1,34; 10,77]	-0,30 [-0,46; -0,09]	<0,05	3 [2; 11]
Infekcje górnych dróg oddechowych	19 (36%)	4 (15%)	2,33 [0,97; 6,16]	-0,20 [-0,38; 0,01]	>0,05	-
Zmęczenie	18 (34%)	10 (38%)	0,88 [0,49; 1,67]	0,04 [-0,17; 0,27]	>0,05	-
Wysypka plamisto-grudkowa	18 (34%)	3 (12%)	2,94 [1,07; 8,93]	-0,22 [-0,39-0,02]	<0,05	4 [2; 56]
Obrzęki obwodowe	17 (32%)	6 (23%)	1,39 [0,66; 3,16]	-0,09 [-0,28; 0,13]	>0,05	-
Złe samopoczucie	15 (28%)	5 (19%)	1,47 [0,6; 3,63]	-0,09 [-0,27; 0,125]	>0,05	-

Zdarzenie/ działanie niepożądane	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	RR/ OR _{Peto} [95% CI]^	RD [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
Duszność	13 (25%)	9 (35%)	0,71 [0,36; 1,46]	0,10 [-0,10; 0,32]	>0,05	-
Obwodowa neuropatia czuciowa	13 (25%)	5 (19%)	1,27 [0,54; 3,20]	-0,05 [-0,23; 0,16]	>0,05	-
Biegunka	12 (23%)	5 (19%)	1,18 [0,49; 2,99]	-0,03 [-0,22; 0,18]	>0,05	-
Obrzęk miejscowy	11 (21%)	1 (4%)	5,40 [1,00; 31,94]	-0,17 [-0,31; 0,0006]	>0,05	-
Wzrost masy ciała	11 (21%)	0 (0%)	5,53 [1,44; 21,26]	-0,21 [-0,33; -0,07]	<0,05	4 [2; 14]
Nadmierne pocenie się	10 (19%)	4 (15%)	1,23 [0,46; 3,49]	-0,03 [-0,20; 0,17]	>0,05	-
Zmniejszenie apetytu	9 (17%)	4 (15%)	1,10 [0,40; 3,19]	-0,02 [-0,17; 0,185]	>0,05	-
Nocne pocenie się	9 (17%)	3 (12%)	1,47 [0,48; 4,80]	-0,05 [-0,20; 0,14]	>0,05	-
Kaszel	8 (15%)	6 (23%)	0,65 [0,26; 1,67]	0,08 [-0,09; 0,29]	>0,05	-
Ból brzucha	8 (15%)	1 (4%)	3,92 [0,71; 23,75]	-0,11 [-0,24; 0,05]	>0,05	-
Trombocytopenia	8 (15%)	1 (4%)	3,92 [0,71; 23,75]	-0,11 [-0,24; 0,05]	>0,05	-
Zapalenie nosogardła	8 (15%)	1 (4%)	3,92 [0,71; 23,75]	-0,11 [-0,24; 0,05]	>0,05	-
Hiperurykemia	7 (13%)	0 (0%)	5,03 [0,97; 25,94]	-0,13 [-0,25; 0,004]	>0,05	-
Neutropenia	7 (13%)	2 (8%)	1,72 [0,45; 7,04]	-0,05 [-0,19; 0,12]	>0,05	-
Nudności	5 (9%)	5 (19%)	0,49 [0,16; 1,48]	0,10 [-0,05; 0,30]	>0,05	-
Anemia	5 (9%)	4 (15%)	0,61 [0,19; 1,995]	0,06 [-0,08; 0,25]	>0,05	-
Utrata masy ciała	4 (8%)	4 (15%)	0,49 [0,14; 1,69]	0,08 [-0,06; 0,27]	>0,05	-
Ból w obrębie guza	4 (8%)	4 (15%)	0,49 [0,14; 1,69]	0,08 [-0,06; 0,27]	>0,05	-
Nadciśnienie	4 (8%)	1 (4%)	1,96 [0,32; 12,83]	-0,04 [-0,15; 0,12]	>0,05	-
Hiperkalemia	2 (4%)	0 (0%)	4,53 [0,23; 88,10]	-0,04 [-0,13; 0,09]	>0,05	-

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu względem placebo wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - infekcji górnych dróg oddechowych, zmęczenia, obrzęków obwodowych, złego samopoczucia, duszności, obwodowej neuropatii czuciowej, biegunki, obrzęku zlokalizowanego, nadmiernego pocenia się, zmniejszenia apetytu, potów nocnych, kaszlu, bólu brzucha, trombocytopenii, zapalenia jamy nosowo-gardłowej, hiperurykemii, neutropenii, nudności, anemii, utraty masy ciała, bólu w obrębie guza Castlemana, nadciśnienia oraz hiperkalemii o jakimkolwiek stopniu nasilenia,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia:

- o świądu, wysypki plamisto-grudkowej oraz wzrostu masy ciała o jakimkolwiek stopniu nasilenia.

Reakcje związane z infuzją siltuksymabu wystąpiły u 4 (8%) pacjentów; wszystkie przypadki charakteryzowały się niskim stopniem nasilenia, poza jednym przypadkiem reakcji anafilaktycznej o nasileniu 3. stopnia.

Zdarzenia/ działania niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie/ działanie niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia wynosiły 47% oraz 54%, odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej (RR=0,88; 95% CI: 0,57; 1,43; $p > 0,05$).

Do zdarzeń/ działań niepożądanych o nasileniu co najmniej 3. stopnia, które raportowano u $\geq 5\%$ pacjentów poddanych leczeniu siltuksymabem, należały: zmęczenie oraz nocne poty, natomiast w grupie kontrolnej była to anemia

W tabeli poniżej zestawiono odsetki pacjentów, u których raportowano zdarzenia/ działania niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia, występujące u co najmniej 4% chorych w którejkolwiek z grup.

Tabela 27. Profil bezpieczeństwa siltuksymabu względem placebo; zdarzenia/ działania niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia (n, %) [1].

Zdarzenie/ działanie niepożądane	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	RR/ OR _{Peto} [95% CI] [^]	RD [95% CI] [^]	Wartość p [^]	NNH/ NNT [95% CI] [^]
Infekcje górnych dróg oddechowych	0 (0%)	1 (4%)	0,05 [0,001; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,19]	>0,05	-
Zmęczenie	5 (9%)	1 (4%)	2,45 [0,41; 15,56]	-0,06 [-0,17; 0,10]	>0,05	-
Obrzęki obwodowe	1 (2%)	0 (0%)	4,44 [0,07; 287,63]	-0,02 [-0,10; 0,11]	>0,05	-
Duszność	1 (2%)	1 (4%)	0,49 [0,05; 4,62]	0,02 [-0,07; 0,17]	>0,05	-
Obwodowa neuropatia czuciowa	0 (0%)	1 (4%)	0,05 [0,001; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,19]	>0,05	-
Biegunka	0 (0%)	1 (4%)	0,05 [0,001; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,19]	>0,05	-
Obrzęk miejscowy	2 (4%)	0 (0%)	4,53 [0,23; 88,10]	-0,04 [-0,13; 0,09]	>0,05	-
Wzrost masy ciała	2 (4%)	0 (0%)	4,53 [0,23; 88,10]	-0,04 [-0,13; 0,09]	>0,05	-
Nadmierne pocenie się	2 (4%)	0 (0%)	4,53 [0,23; 88,10]	-0,04 [-0,13; 0,09]	>0,05	-
Zmniejszenie apetytu	1 (2%)	0 (0%)	4,44 [0,07; 287,63]	-0,02 [-0,10; 0,11]	>0,05	-
Nocne pocenie się	4 (8%)	1 (4%)	1,96 [0,32; 12,82]	-0,04 [-0,15; 0,12]	>0,05	-
Ból brzucha	0 (0%)	1 (4%)	0,05 [0,001; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,19]	>0,05	-
Trombocytopenia	2 (4%)	1 (4%)	0,98 [0,13; 7,36]	0,001 [-0,10; 0,16]	>0,05	-
Hiperurykemia	2 (4%)	0 (0%)	4,53 [0,23; 88,10]	-0,04 [-0,13; 0,09]	>0,05	-
Neutropenia	2 (4%)	1 (4%)	0,98 [0,13; 7,36]	0,001 [-0,10; 0,16]	>0,05	-

Zdarzenie/ działanie niepożądane	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	RR/ OR _{Peto} [95% CI]^	RD [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
Nudności	1 (2%)	0 (0%)	4,44 [0,07; 287,63]	-0,02 [-0,10; 0,11]	>0,05	-
Anemia	1 (2%)	3 (12%)	0,16 [0,02; 1,10]	0,10 [-0,01; 0,27]	>0,05	-
Nadciśnienie	2 (4%)	0 (0%)	4,53 [0,23; 88,10]	-0,04 [-0,13; 0,09]	>0,05	-
Hiperkalemia	2 (4%)	0 (0%)	4,53 [0,23; 88,10]	-0,04 [-0,13; 0,09]	>0,05	-

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu względem placebo wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - infekcji górnych dróg oddechowych, zmęczenia, obrzęków obwodowych, duszności, obwodowej neuropatii czuciowej, biegunki, obrzęku zlokalizowanego, wzrostu masy ciała, nadmiernego pocenia się, zmniejszenia apetytu, potów nocnych, bólu brzucha, trombocytopenii, hiperurykემii, neutropenii, nudności, anemii, nadciśnienia oraz hiperkalemii o nasileniu ≥ 3 stopnia.

Zdarzenia/ działania niepożądane o nasileniu ≥ 4 stopnia

Wystąpienie zdarzeń/ działań niepożądanych o nasileniu ≥ 4 stopnia raportowano u 3 (6%) chorych z grupy badanej oraz 4 (15%) chorych z grupy kontrolnej. Obserwowana różnica między grupami nie była statystycznie istotna (RR=0,37; 95% CI: 0,10; 1,39; $p > 0,05$).

W tabeli poniżej zestawiono odsetki pacjentów, u których raportowano zdarzenia/ działania niepożądane o nasileniu ≥ 4 stopnia

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa siltuksymabu względem placebo; zdarzenia/ działania niepożądane o nasileniu ≥ 4 stopnia (n, %) [1] Suppl.

Zdarzenie/ działanie niepożądane	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	RR/ OR _{Peto} [95% CI]^	RD [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
Hiperurykemia	2 (4%)	0 (0%)	4,53 [0,23; 88,10]	-0,04 [-0,13; 0,09]	>0,05	-
Przełom nadciśnieniowy	1 (2%)	0 (0%)	4,44 [0,07; 287,63]	-0,02 [-0,10; 0,11]	>0,05	-
Nocne poty	1 (2%)	0 (0%)	4,44 [0,07; 287,63]	-0,02 [-0,10; 0,11]	>0,05	-
Krwotok do ciała szklistego	1 (2%)	0 (0%)	4,44 [0,07; 287,63]	-0,02 [-0,10; 0,11]	>0,05	-
Odoskrzelowe zapalenie płuc	0 (0%)	1 (4%)	0,05 [0,001; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,19]	>0,05	-
Zastoinowa niewydolność serca	0 (0%)	1 (4%)	0,05 [0,001; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,19]	>0,05	-
Zespół mielodysplastyczny	0 (0%)	1 (4%)	0,05 [0,001; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,19]	>0,05	-
Wysięk opłucnowy	0 (0%)	1 (4%)	0,05 [0,001; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,19]	>0,05	-
Chłoniak z limfocytów B	0 (0%)	1 (4%)	0,05 [0,001; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,19]	>0,05	-

Zdarzenie/ działanie niepożądane	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	RR/ OR _{Peto} [95% CI]^	RD [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
Trombocytopenia	0 (0%)	1 (4%)	0,05 [0,001; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,19]	>0,05	-

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu względem placebo wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - hiperurykemii, przełomu nadciśnieniowego, nocnego pocenia, krwotoku do ciała szklistego oka, odoskrzelowego zapalenia płuc, zastoinowej niewydolności serca, zespołu mielodysplastycznego, wysięku opłucnowego, chłoniaka z limfocytów B oraz trombocytopenii o nasileniu ≥ 4 stopnia.

Ciężkie zdarzenia/ działania niepożądane

Wystąpienie ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń/ działań niepożądanych raportowano u 12 (23%) pacjentów z grupy badanej oraz 5 (19%) chorych w grupie kontrolnej.

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa siltuksymabu względem placebo; ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia/ działania niepożądane (n, %) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab N=53	Grupa kontrolna placebo N=26	RR [95% CI]^	RD [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
Ciężkie zdarzenia niepożądane	12 (23%)	5 (19%)	1,18 [0,49; 2,99]	-0,03 [-0,21; 0,18]	>0,05	-

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń/ działań niepożądanych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem siltuksymabu, a placebo (RR=1,18; 95% CI: 0,49; 2,99; $p > 0,05$).

Troje (6%) pacjentów z grupy badanej doświadczyło ciężkich działań niepożądanych związanych najprawdopodobniej ze stosowaniem siltuksymabu (infekcja dolnych dróg oddechowych, reakcja anafilaktyczna, sepsa).

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania ciężkich zdarzeń/ działań niepożądanych w zależności od wcześniejszego stosowania systemowego leczenia choroby Castlemana.

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa siltuksymabu względem placebo; ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia/ działania niepożądane w zależności od wcześniejszego leczenia (n, %) [6].

Punkt końcowy	Grupa badana siltuksymab	Grupa kontrolna placebo	RR [95% CI]^	RD [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
Pacjenci poddani wcześniejszemu leczeniu						
Ciężkie zdarzenia niepożądane	7^(24%)/N=29	2^(12%)/N=17	2,05 [0,57; 8,21]	-0,12 [-0,34; 0,14]	>0,05	-
Pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu choroby Castlemana						
Ciężkie zdarzenia niepożądane	5^(21%)/N=24	3^(33%)/N=9	0,625 [0,21;2,11]	0,125 [-0,18; 0,48]	>0,05	-

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Zgon z jakichkolwiek przyczyn

W trakcie trwania leczenia w ramach badania RCT (ang. *treatment period*) dwóch (4%) pacjentów z grupy badanej zmarło z powodu wystąpienia progresji choroby. W grupie kontrolnej, spośród chorych, którzy nie zostali przeniesieni do grupy badanej zmarło 4 (15%) pacjentów, w tym 3 z powodu progresji choroby; przyczyną zgonu 1 chorego pacjenta było zapalenie płuc i oskrzeli oraz zastoinowa niewydolność serca [1]. Natomiast ogółem [uwzględniając również okres obserwacji (ang. *follow-up period*) po zakończeniu leczenia w ramach badania RCT] zmarło 6 pacjentów (11%) z grupy stosującej siltuksymab oraz 5 (19%) pacjentów z grupy stosującej placebo [119].

W czasie trwania badania nie raportowano żadnego przypadku zgonu określonego jako związany z zastosowanym leczeniem.

Inne parametry

Zaburzenia hematologiczne oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych o nasileniu 3. stopnia były rzadko raportowane oraz łatwe do opanowania i wyleczenia. W grupie badanej poddanej leczeniu siltuksymabem nie stwierdzono żadnego przypadku zaburzeń hematologicznych i biochemicznych o nasileniu 4. stopnia.

W czasie trwania badania nie raportowano zaburzeń funkcji wątroby o nasileniu ≥ 3 stopnia ani żadnego przypadku perforacji w obrębie przewodu pokarmowego.

U jednego spośród 66 pacjentów podanych leczeniu siltuksymabem, po upływie 45 dni od podania ostatniej dawki leku wykryto nieneutralizujące przeciwciała przeciw siltuksymabowi.

5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SILTUKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBAŃ CASTLEMANA, NIEZAKAŻONYCH WIRUSEM NIEDOBORU ODPORNOŚCI (HIV) ANI LUDZKIM WIRUSEM OPARYSZCZKI-8 (HHV-8)

Przeprowadzona w oparciu o wyniki badania RCT [1]-[13] analiza skuteczności klinicznej wykazała, że stosowanie siltuksymabu w dawce 11 mg/kg m.c. co 3 tygodnie (wraz z najlepszą opieką wspomagającą; BSC) w bezpośrednim porównaniu do placebo (wraz z BSC) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana wiąże się z istotnie statystycznie i klinicznie:

- większą szansą osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów w ocenie niezależnej komisji (34% vs 0%; MD=34,0%; 95% CI: 11,1; 54,8; $OR_{Peto}=6,73$; 95% CI: 2,21; 20,44; $p=0,0012$),
- większą szansą osiągnięcia odpowiedzi na leczenie ze strony guza w ocenie niezależnej komisji (38% vs 4%; MD=33,9%; 95% CI: 11,1; 54,8; RB=9,81; 95% CI: 1,91; 56,51; $p=0,0022$),
- większą szansą osiągnięcia odpowiedzi na leczenie ze strony guza w ocenie badacza (51% vs 0%; MD=50,9%; 95% CI: 29,2; 70,1; $OR_{Peto}=9,35$; 95% CI: 3,50; 25,00; $p<0,0001$),
- większą szansą osiągnięcia trwałej, objawowej odpowiedzi na leczenie (57% vs 19%; MD=37,4%; 95% CI: 14,9; 58,2; RB=2,94; 95% CI: 1,42; 6,84; $p=0,0018$),
- wydłużeniem mediany czasu do wystąpienia trwałej, objawowej odpowiedzi na leczenie (HR=2,774; 95% CI: 1,068; 7,206; $p=0,0288$),
- redukcją ryzyka przerwania terapii z powodu wystąpienia niepowodzenia leczenia o 44% (RR=0,56; 95% CI: 0,33; 0,98; $p<0,05$),
- wydłużeniem mediany czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (HR=0,418; 95% CI: 0,214; 0,815; $p=0,0084$),
- wydłużeniem mediany czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii (HR=0,298; 95% CI: 0,137; 0,652; $p=0,0013$),
- większą szansą wzrostu stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l względem wartości wyjściowych (61% vs 0%; MD=61,3; 95% CI: 28,3; 85,1; $OR_{Peto}=11,19$; 95% CI: 2,86; 43,84; $p=0,0002$),
- większym, maksymalnym wzrostem beztłuszczowej masy ciała względem wartości wyjściowych (2,4 vs 1,1 kg; $p=0,04$).

Obserwowana różnica między grupami w odniesieniu do szansy przerwania terapii kortykosteroidami w wyniku stosowania siltuksymabu nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (31% vs 11%; MD=19,7; 95% CI: -23,6; 56,7; RB=2,77; 95% CI: 0,52; 17,25; $p=0,3602$).

W czasie przeprowadzenia pierwotnej analizy tj. po upływie 422 dni, dane z zakresu przeżycia całkowitego nie były w pełni dojrzałe [1]. W okresie obserwacji wynoszącym 5 lat od momentu, w którym ostatni pacjent rozpoczął leczenie, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup [120].

Należy podkreślić, że ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn w czasie pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia oszacowane na podstawie dostępnych danych dychotomicznych przez autorów niniejszej analizy, było istotnie statystycznie niższe w grupie badanej otrzymującej siltuksymab w porównaniu do stosowania placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą w grupie kontrolnej ($OR_{Peto}=0,046$; 95% CI: 0,002; 0,896; $p<0,05$).

Tabela 31. Zestawienie najważniejszych wyników z zakresu skuteczności klinicznej siltuksymabu w porównaniu z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana [1]-[13].

Porównanie		Wynik	Wartość p Parametr NNT [95% CI]^
Grupa badana Siltuksymab + BSC	Grupa kontrolna Placebo + BSC	Siltuksymab vs placebo	
Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów – ocena niezależnej komisji (%) [pierwszorzędowy punkt końcowy]			
34%	0%	MD=34,0% [11,1; 54,8]* OR _{Peto} =6,73 [2,21; 20,44]^	0,0012 ; NNT=3 [3; 6]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów (mediana, zakres [dni])			
383 [232; 676]	-	-	-
Odpowiedź na leczenie ze strony guza – ocena niezależnej komisji (%)			
38%	4%	MD=33,9% [11,1; 54,8]* RB=9,81 [1,91; 56,51]^	0,0022 ; NNT=3 [3; 7]
Odpowiedź na leczenie ze strony guza – ocena badaczy (%)			
51%	0%	MD=50,9% [29,2; 70,1]* OR _{Peto} =9,35 [3,50; 25,00]^	<0,0001 ; NNT=2 [2; 3]
Trwała objawowa odpowiedź na leczenie (%)			
57%	19%	MD=37,4% [14,9; 58,2]* RB=2,94 [1,42; 6,84]^	0,0018 ; NNT=3 [2; 7]
Czas do wystąpienia trwałej objawowej odpowiedzi na leczenie (mediana, zakres [dni])			
170 [67; 274]	NE [227; NE]	HR=2,774 [1,068; 7,206]*	0,0288
Przerwanie terapii z powodu wystąpienia niepowodzenia leczenia (%)			
30%	54%	RR=0,56 [0,33; 0,98]^	<0,05 ; NNT=5 [3; 141]
Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (mediana; zakres [dni])			
NE [378; NE]	134 [85; NE]	HR=0,418 [0,214; 0,815]*	0,0084
Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii (mediana; zakres [dni])			
NE [NE; NE]	280 [161; NE]	HR=0,298 [0,137; 0,652]*	0,0013
Przerwanie terapii kortykosteroidami (%)			
31%	11%	MD=19,7 [-23,6; 56,7]* RB=2,77 [0,52; 17,25]^	0,3602
Wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l względem wartości wyjściowych (%)			
61%	0%	MD=61,3 [28,3; 85,1]* OR _{Peto} =11,19 [2,86; 43,84]^	0,0002 ; NNT=2 [2; 4]
Maksymalny wzrost beztłuszczowej masy ciała względem wartości wyjściowych (średnia [kg])			
2,4	1,1	nie oszacowano &	0,04

Porównanie		Wynik	Wartość p
Wskaźnik przeżycia jednorocznego (%)			
100%	92%	OR _{Peto} =0,046 [0,002; 0,896]^	<0,05

*dane przedstawione w publikacji [1]. ^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. &nie obliczono różnicy średnich zmian ze względu na brak miar rozrzutu dla średnich przyrostów wagi. NE – ang. *not evaluable*; niemożliwe do oceny. BSC – najlepsza opieka wspomagająca; MD – różnica średnich; RB – korzyść względna; RR – ryzyko względne; HR – hazard względny; OR_{Peto} – iloraz szans metodą Peto.

W odniesieniu do wyników raportowanych przez samych pacjentów (ang. *patient-reported outcome*; PRO) w czasie trwania badania, chorzy poddani leczeniu siltuksymabem zgłaszali szybką poprawę objawów choroby Castlemana ocenianych w skali MCD-SS oraz FACIT-Fatigue w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

Ocena objawów choroby za pomocą takich narzędzi jak MCD-SS, FACIT-Fatigue oraz domeny kwestionariusza SF-36 dotycząca „witalności” (SF-36 *vitality*) wskazały, że z perspektywy pacjentów kluczowym objawem zaburzającym normalne funkcjonowanie jest zmęczenie. Należy podkreślić, że w wyniku terapii siltuksymabem raportowano istotne zmniejszenie nasilenia zmęczenia, ocenianego zarówno w skali MCD-SS *Fatigue*, jak i FACIT-Fatigue ($p < 0,04$), a poprawa w tym zakresie była szybka i długotrwała.

W oparciu o kwestionariusz SF-36 wykazano, że stosowanie siltuksymabu w porównaniu do placebo wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów w zakresie 5 z 8 analizowanych domen dotyczących ograniczeń w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego ($p = 0,005$), dolegliwości bólowych ($p = 0,016$), witalności ($p = 0,003$), ograniczeń w pełnieniu ról wynikających z problemów emocjonalnych ($p < 0,001$) oraz poczucia zdrowia psychicznego ($p = 0,010$).

Łączna analiza domen kwestionariusza SF-36 określających funkcjonowanie fizyczne wskazała na większy ale nieistotny statystycznie odsetek pacjentów raportujących poprawę jakości życia w czasie stosowania siltuksymabu względem placebo. W zakresie funkcjonowania/ zdrowia psychicznego istotnie statystycznie większy odsetek chorych poddanych leczeniu siltuksymabem doświadczył poprawy jakości życia w porównaniu do chorych otrzymujących placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą ($p = 0,0074$).

Tabela 32. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących wpływu leczenia siltuksymabem względem placebo na jakość życia dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana [1]-[13].

Porównanie		Wynik	Wartość p
Grupa badana Siltuksymab + BSC	Grupa kontrolna Placebo + BSC	Siltuksymab vs placebo	Parametr NNT [95% CI]^
Poprawa jakości życia według SF-36; funkcjonowanie/ zdrowie fizyczne			
48%	31%	RB=1,47 [0,81; 2,90]^	>0,05
Poprawa jakości życia według SF-36; funkcjonowanie/ zdrowie psychiczne			
68%	35%	RB=1,85 [1,12; 3,40]^	0,0074 ; NNT=4 [3; 17]

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. BSC – najlepsza opieka wspomagająca; RB – korzyść względna.

W przeprowadzonej analizie bezpieczeństwa wykazano zbliżoną częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych w porównywanych grupach mimo znacznie dłuższej ekspozycji na leczenie w grupie badanej otrzymującej siltuksymab w porównaniu z placebo (odpowiednio 375 i 152 dni).

Podsumowując, między stosowaniem siltuksymabu a placebo wraz z jednoczesną najlepszą opieką wspomagającą nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka:

- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (23% vs 38%; RR=0,59, 95% CI: 0,30; 1,19),
- wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych (100% vs 96%; RR=1,04; 95% CI: 0,95; 1,22),
- wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia (47% vs 54%; RR=0,88; 95% CI: 0,57; 1,43),
- wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (23% vs 19%; RR=1,18; 95% CI: 0,49; 2,99).

Tabela 33. Zestawienie najważniejszych wyników z zakresu bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu w porównaniu z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana [1]-[13].

Porównanie		Wynik	Wartość p Parametr NNT [95% CI]
Grupa badana Siltuksymab + BSC	Grupa kontrolna Placebo + BSC	Siltuksymab vs placebo	
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych			
23%	38%	RR=0,59 [0,30; 1,19]^	>0,05
Jakiegokolwiek zdarzenia/ działania niepożądane			
100%	96%	RR=1,04 [0,95; 1,22]^	>0,05
Zdarzenia/ działania niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia			
47%	54%	RR=0,88 [0,57; 1,43]^	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane			
23%	19%	RR=1,18 [0,49; 2,99]^	>0,05

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. BSC – najlepsza opieka wspomagająca; RR – ryzyko względne.

Do zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia raportowanych u ponad 5% chorych w grupie badanej należało zmęczenie oraz nocne poty, a w grupie kontrolnej – anemia. Reakcje związane z dożylną infuzją siltuksymabu wystąpiły tylko u 8% chorych, a wszystkie przypadki poza jednym cechowały się niskim stopniem nasilenia. Ponadto, tylko u jednego z 66 pacjentów poddanych leczeniu siltuksymabem doszło do rozwoju nieneutralizujących przeciwciał przeciw siltuksymabowi. W czasie trwania badania nie raportowano żadnego przypadku zgonu związanego z zastosowanym leczeniem.

Na podstawie dostępnych danych należy wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa siltuksymabu, porównywalnym do placebo. Poza dobrą tolerancją leczenia, stosowanie siltuksymabu opóźniało czas do rozpoczęcia kolejnej terapii dzięki utrzymywaniu odpowiedniej kontroli choroby, a

tym samym potencjalnie opóźniło konieczność zastosowania terapii o znacznej toksyczności, takiej jak np. chemioterapia.

Mimo, że dotychczas nie wypracowano standardu postępowania w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana, siltuksymab będący obecnie jedynym preparatem zarejestrowanym do stosowania w analizowanym wskazaniu, podawany w skojarzeniu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) powinien stanowić dostępną i współfinansowaną ze środków publicznych opcję terapeutyczną, ze względu na udokumentowaną skuteczność kliniczną mierzoną m.in. wysokim wskaźnikiem trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów, niskim ryzykiem wystąpienia niepowodzenia leczenia oraz poprawą parametrów morfologicznych i biochemicznych krwi.

Obserwowane efekty kliniczne w wyniku terapii siltuksymabem znalazły odzwierciedlenie w poprawie jakości życia chorych, jak i znamienym i długotrwałym zmniejszeniu nasilenia zmęczenia będącego jednym z najczęstszych objawów MCD, jak i najbardziej obciążającym funkcjonowanie pacjentów. Co istotne, długa ekspozycja na aktywne leczenie i wynikające z niego potencjalne obciążenie zdarzeniami niepożądanymi nie wpływały na jakość życia warunkowaną stanem zdrowia pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SILTUKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA, NIEZAKAŻONYCH LUDZKIM WIRUSEM NIEDOBORU ODPORNOŚCI (HIV) ANI LUDZKIM WIRUSEM OPRYSZCZKI-8 (HHV-8) W PORÓWNANIU DO TOCILIZUMABU

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych **nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efekty kliniczne stosowania siltuksymabu oraz tocilizumabu** w leczeniu pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono tylko jedno kohortowe badanie obserwacyjne [22] oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w ramach którego oceniano skuteczność różnych metod leczenia, w tym terapii siltuksymabem oraz tocilizumabem w kohorcie pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.

Niestety badanie to dostępne było tylko w postaci abstraktu konferencyjnego [22], co uniemożliwia dokładną ocenę metod jego przeprowadzenia i ekstrakcję wyników z zakresu skuteczności analizowanych opcji terapeutycznych, a tym samym ogranicza możliwość oceny wiarygodności danych i wnioskowanie o efektach klinicznych stosowania siltuksymabu i tocilizumabu w praktyce klinicznej.

Wyniki przeszukania medycznych baz danych wykazały, że tocilizumab nie posiada wiarygodnych dowodów potwierdzających jego skuteczność w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji i nie ma możliwości oceny podstawowych efektów klinicznych stosowania tocilizumabu w analizowanym wskazaniu, jak również nie ma możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego względem analizowanej interwencji. Dostępne dowody naukowe pozwalają jedynie na ocenę: nieznacznie wyższego odsetka trwałych odpowiedzi wśród pacjentów stosujących siltuksymab względem pacjentów stosujących tocilizumab na podstawie badania opublikowanego pod postacią abstraktu konferencyjnego [22].

W analizie przedstawiono wyniki zidentyfikowanych badań dotyczących efektywności tocilizumabu w celu zobrazowania niskiej wiarygodności tych dowodów klinicznych oraz braku wystarczających danych klinicznych do przeprowadzenia jakichkolwiek porównań względem analizowanej interwencji, z wyjątkiem porównania odsetka trwałych odpowiedzi wśród pacjentów stosujących siltuksymab względem pacjentów stosujących tocilizumab w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego Pierson 2019 [22] (abstrakt konferencyjny).

6.1 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SILTUKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA W PORÓWNANIU Z TOCILIZUMABEM

W ramach obserwacyjnego badania [22] będącego aktualnie w toku i dostępnego tylko w postaci abstraktu konferencyjnego, oceniano odpowiedź na leczenie stosowane u pacjentów z chorobą Castlemana w rzeczywistej praktyce klinicznej. W referencyjnej publikacji [22] przedstawiono dane dotyczące leczenia u 56 pacjentów z rozpoznaniem idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (w tym u 37 [66%] chorych iMCD potwierdzone zostało przez panel ekspertów, a pozostałych 19 [34%] pacjentów oczekuje na potwierdzenie rozpoznania). Mediana wieku chorych w chwili rozpoznania choroby wynosiła 33 lata, a analizowana kohorta obejmowała 52,9% kobiet.

Pacjenci ci poddani zostali leczeniu za pomocą 33 różnych preparatów, w tym leków anty-IL-6, kortykosteroidów, chemioterapii, leków immunosupresyjnych i innych.

Na podstawie zebranych danych wynika, że lekiem najczęściej stosowanym w rzeczywistej praktyce klinicznej był rytuksymab, który otrzymywało 39 (70%) chorych. Terapię siltuksymabem lub tocilizumabem otrzymywało odpowiednio 29 (52%) oraz 19 (34%) pacjentów.

W abstrakcie przedstawiono częstość występowania trwałej odpowiedzi na leczenie, którą definiowano jako uzyskanie $\geq 50\%$ i utrzymującej się ≥ 1 roku poprawy w zakresie proporcji klinicznych oraz laboratoryjno-diagnostycznych kryteriów.

Wyniki poniższego porównania należy ostrożnie interpretować ze względu na ograniczenia dotyczące braku szczegółowej charakterystyki analizowanej kohorty pacjentów, informacji o czasie trwania leczenia, okresie obserwacji oraz dawkowaniu leków.

W przypadku stosowania siltuksymabu lub tocilizumabu w monoterapii, odsetek pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie wyniósł odpowiednio 52% oraz 50%.

Tabela 34. Skuteczność praktyczna siltuksymabu względem tocilizumabu; trwała odpowiedź na leczenie (n, %) [22].

Punkt końcowy	Siltuksymab N=29	Tocilizumab N=18	RB/ OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
Trwała odpowiedź na leczenie	15 (52%)	9 (50%)	RB=1,03 [0,59; 1,93] OR=1,07 [0,32; 3,59]	>0,05	-

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W odniesieniu do szansy osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem siltuksymabu a monoterapią tocilizumabem (RB=1,03; 95% CI: 0,59; 1,93; $p > 0,05$).

Spśród 37 pacjentów z potwierdzoną przez ekspertów idiopatyczną, wielogniskową chorobą Castlemana, wystąpienie odpowiedzi na leczenie raportowano u 58% chorych otrzymujących siltuksymab oraz 47% pacjentów leczonych tocilizumabem.

Tabela 35. Skuteczność praktyczna siltuksymabu względem tocilizumabu; trwała odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z iMCD potwierdzonym przez panel ekspertów (n, %) [22].

Punkt końcowy	Siltuksymab N=19	Tocilizumab N=17	RB/ OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
Trwała odpowiedź na leczenie	11 (58%)	8 (47%)	RB=1,23 [0,66; 2,40] OR=1,55 [0,39; 6,07]	>0,05	-

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Mimo większego odsetka pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie siltuksymabem w porównaniu do chorych stosujących tocilizumab (58% vs 47%), różnica między grupami nie była statystycznie istotna (RB=1,23; 95% CI: 0,66; 2,40; p>0,05).

Wystąpienie trwałej odpowiedzi na leczenie siltuksymabem w skojarzeniu z kortykosteroidami obserwowano u 63% chorych, a wyniku stosowania tocilizumabu wraz z kortykosteroidami – u 57% chorych.

Tabela 36. Skuteczność praktyczna siltuksymabu względem tocilizumabu stosowanych w skojarzeniu z kortykosteroidami; trwała odpowiedź na leczenie (n, %) [22].

Punkt końcowy	Siltuksymab + SC N=24	Tocilizumab + SC N=7	RB [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
Trwała odpowiedź na leczenie	15 (63%)	4 (57%)	1,09 [0,61; 2,60]	>0,05	-

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. SC – kortykosteroidy.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między siltuksymabem a tocilizumabem stosowanych w skojarzeniu z kortykosteroidami w zakresie uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie (RB=1,09; 95% CI: 0,61; 2,60; p>0,05).

W subpopulacji pacjentów z iMCD potwierdzonym przez panel ekspertów i stosujących kortykosteroidy, trwałą odpowiedź na leczenie siltuksymabem lub tocilizumabem osiągnęło odpowiednio 69% i 50% pacjentów.

Tabela 37. Skuteczność praktyczna siltuksymabu względem tocilizumabu stosowanych w skojarzeniu z kortykosteroidami; trwała odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z iMCD potwierdzonym przez panel ekspertów (n, %) [22].

Punkt końcowy	Siltuksymab + SC N=16	Tocilizumab + SC N=6	RB [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
Trwała odpowiedź na leczenie	11 (69%)	3 (50%)	1,375 [0,69; 3,81]	>0,05	-

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. SC – kortykosteroidy.

W odniesieniu do szansy osiągnięcia trwałej odpowiedzi na zastosowane leczenie w skojarzeniu z kortykosteroidami nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między siltuksymabem a tocilizumabem (RB=1,375; 95% CI: 0,69; 3,81; $p>0,05$) w subpopulacji pacjentów z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana potwierdzoną przez panel ekspertów.

Dodatkowo, zwrócono się do Autora opracowania [22] z prośbą o doprecyzowanie przedstawionych w publikacji referencyjnej danych z zakresu trwałej odpowiedzi na leczenie utrzymującej się powyżej 1 roku (treść odpowiedzi znajduje się w referencji [22a]). Dane te przedstawiono jednocześnie w tabelach poniżej.

Tabela 38. Skuteczność praktyczna siltuksymabu względem tocilizumabu; trwała odpowiedź na leczenie utrzymująca się >1 roku (n, %) [22a].

Punkt końcowy	Siltuksymab N=31	Tocilizumab N=10	RB/ OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
Trwała odpowiedź na leczenie	18 (58%^)	6 (60%^)	RB=0,97 [0,58; 1,95] OR=0,92 [0,21; 4,13]	>0,05	-

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W odniesieniu do szansy osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie utrzymującej się powyżej 1 roku nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem siltuksymabu a monoterapią tocilizumabem (RB=0,97; 95%CI: 0,58; 1,95; $p>0,05$).

Tabela 39. Skuteczność praktyczna siltuksymabu względem tocilizumabu; trwała odpowiedź na leczenie utrzymująca się > 1 roku wśród pacjentów z iMCD potwierdzonym przez panel ekspertów (n, %) [22a].

Punkt końcowy	Siltuksymab N=21	Tocilizumab N=9	RB/ OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
Trwała odpowiedź na leczenie	13 (62%^)	5 (56%^)	RB=1,11 [0,69; 1,79] OR=1,30 [0,25; 6,80]	>0,05	-

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Mimo większego odsetka pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie siltuksymabem, utrzymującą się >1 roku, w porównaniu do chorych stosujących tocilizumab (62% vs 56%), różnica między grupami nie była statystycznie istotna (RB=1,11; 95% CI: 0,69; 1,79; $p>0,05$).

Podsumowując, wstępne dane z obserwacyjnego badania [22] wskazują, że mimo rejestracji przez FDA oraz EMA tylko jednego preparatu do stosowania w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana tj. siltuksymabu, w praktyce klinicznej stosowane są także inne terapie, w tym tocilizumab oraz rytuksymab. Z całej analizowanej kohorty pacjentów stosowanie siltuksymabu wiązało się z uzyskaniem trwałej odpowiedzi na leczenie u największego odsetka pacjentów (63%) w odniesieniu do terapii rytuksymabem i tocilizumabem. Wskaźnik był nawet wyższy niż wynik raportowany w badaniu klinicznym [1]-[13], niemniej wyniki te nie są statystycznie porównywalne ze względu na

zastosowanie różnych kryteriów odpowiedzi na leczenie, jak i różną aktywność/ nasilenie choroby u pacjentów poddanych leczeniu w ramach badania klinicznego, a leczonych w praktyce.

Autorzy publikacji [22] podkreślili, że efekty kliniczne siltuksymabu oraz tocilizumabu nie były bezpośrednio porównywane, jakkolwiek uzyskane wyniki, mimo ograniczonej wiarygodności takiego porównania wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną obu przeciwciał neutralizujących zwiększoną aktywność interleukiny-6 w przebiegu choroby Castlemana.

6.2 ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOCILIZUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych wiarygodnych badań z grupą kontrolną dotyczących stosowania tocilizumabu w analizowanym wskazaniu, które byłyby potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego z siltuksymabem z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą – BSC). Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy siltuksymabem a tocilizumabem wskazuje na to że nie można wiarygodnie porównać efektywności klinicznej obu leków.

W wyniku ponownego przeszukiwania medycznych baz danych oraz selekcji odnalezionych publikacji dotyczących zastosowania tocilizumabu w leczeniu choroby Castlemana, wyodrębniono 2 prospektywne badania przeprowadzone bez grupy kontrolnej [38], [39], których wyniki potencjalnie można byłoby zestawić z danymi raportowanymi dla siltuksymabu.

Badania te zostały przedstawione w poniższym rozdziale.

Nishimoto i wsp. 2005 [38]

Celem prospektywnego badania [38] przeprowadzonego bez grupy kontrolnej oraz zamaskowania była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa długotrwałego stosowania tocilizumabu u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.

Najważniejsze kryteria włączenia do badania obejmowały:

- wiek ≥ 20 lat,
- potwierdzona klinicznie i patologicznie wieloogniskowa choroba Castlemana o plazmatycznym lub mieszanym typie histologicznym,
- stężenie białka C-reaktywnego ≥ 20 mg/l oraz liczba leukocytów $\geq 3,5 \times 10^9/l$ w czasie skryningu (tj. 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia),

- stosowanie leków przeciwnowotworowych, immunosupresyjnych oraz kortykosteroidów było dozwolone pod warunkiem przyjmowania stałych dawek ww. leków przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania,
- brak chorób autoimmunologicznych, takich jak np. reumatoidalne zapalenie stawów lub zespół Sjögrena.

Do badania zakwalifikowano łącznie 28 pacjentów z objawową, wieloogniskową chorobą Castlemana o histologii plazmatyczno-komórkowej, z których 2 chorych było seropozytywnych pod względem HHV-8. Wszyscy włączeni pacjenci byli HIV-seronegatywni, a w czasie trwania badania 15 chorych przyjmowało jednocześnie kortykosteroidy. Czterech pacjentów otrzymywało wcześniej chemioterapię (cyklofosfamid, melfalan i prednizolon).

Pacjenci otrzymywali tocilizumab w dawce 8 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie przez 16 kolejnych tygodni. Następnie chorzy rozpoczęli leczenie w ramach przedłużonej fazy badania, w ramach której możliwa była modyfikacja dawkowania według uznania lekarza.

Pierwszorzędowym punktem końcowym poddanym ocenie w badaniu była poprawa w zakresie aktywności choroby oszacowana na podstawie zmian parametrów biochemicznych, takich jak białko C-reaktywne, hemoglobina oraz albumina osoczowa, a także ogólna ocena zmęczenia według skali wizualno-analogowej (VAS).

Pozostałymi ocenianymi punktami końcowymi były np.: zmiany rozmiaru powiększonych węzłów chłonnych, zmiana liczby czerwonych krwinek, zmiana wartości hematokrytu, zmiana masy ciała, zmiana stężenia amyloidu A oraz immunoglobulin (IgG, IgA i IgM) w surowicy krwi.

Zmiany wielkości powiększonych węzłów chłonnych tj. długość krótkiej osi narządu mierzono za pomocą tomografii komputerowej przed rozpoczęciem badania, a w dalszej analizie uwzględniono chorych z węzłem chłonnym, którego krótsza oś była wyjściowo równa lub większa od 10,0 mm. Pacjentów tych monitorowano w 4. miesiącu i po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Profil bezpieczeństwa oceniano na podstawie raportowanych zdarzeń niepożądanych, pomiarów parametrów laboratoryjnych i badania kardiologicznego. Reakcje związane z infuzją definiowano jako jakiegokolwiek zdarzenie/ działanie niepożądane, które wystąpiło w czasie lub po podaniu dożylnym ocenianego preparatu w danym dniu.

Nasilenie zdarzeń niepożądanych klasyfikowano jako łagodne (niezaburzające codziennej aktywności), umiarkowane (zakłócające codzienną aktywność chorego) oraz ciężkie (uniemożliwiające codzienne funkcjonowanie i wymagające przerwania terapii).

6.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TOCILIZUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA

Zastosowanie tocilizumabu u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana wiązało się ze znacznym zmniejszeniem limfadenopatii. Wyjściowa wielkość węzłów chłonnych u 23 pacjentów wynosiła $13,5 \pm 2,9$ mm, natomiast po 16 tygodniach leczenia wartość ta uległa redukcji do $9,1 \pm 2,2$ mm, a po roku wyniosła $8,6 \pm 2,7$ mm. Raportowane wyniki wskazały na 30% redukcję średniej wielkości zmienionych węzłów chłonnych po 12 miesiącach leczenia, a różnica zmian względem wartości wyjściowych była statystycznie istotna ($p < 0,001$).

Zmniejszenie węzłów chłonnych do wartości mniejszej niż 10 mm po 16 tygodniach leczenia tocilizumabem raportowano u 10 (43,4%) z 23 pacjentów, a po roku terapii – u 12 (52,2%) chorych. Podwyższone stężenia markerów stanu zapalnego, takich jak białko C-reaktywne, fibrynogen, osoczowy amyloid A oraz szybkość sedymentacji erytrocytów (tzw. odczyn Biernackiego) obserwowano u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem badania. Po upływie 6 tygodni leczenia raportowano istotne statystycznie zmniejszenie stężenia/ wartości ww. parametrów względem stanu wyjściowego ($p < 0,001$).

Po 16 tygodniach terapii tocilizumabem stężenie białka C-reaktywnego oraz fibrynogenu uległo całkowitej normalizacji u odpowiednio 18 (64,3%) oraz 20 (71,4%) pacjentów.

Przed rozpoczęciem badania u większości chorych raportowano anemię, a średnie stężenie hemoglobiny wynosiło 92 ± 23 g/l. Terapia tocilizumabem przez 16 tygodni wiązała się z istotnym statystycznie wzrostem stężenia hemoglobiny u tych pacjentów do wartości 120 ± 21 g/l ($p < 0,001$). W czasie stosowania tocilizumabu u żadnego pacjenta nie była konieczna transfuzja krwi.

Po 16 tygodniach leczenia obserwowano także normalizację stężenia IgG oraz albumin ($p < 0,001$).

Średnie wyjściowe wartości analizowanych parametrów laboratoryjnych oraz wartości obserwowane po upływie 16 oraz 60 tygodni leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Skuteczność kliniczna tocilizumabu; zmiana stężenia parametrów laboratoryjnych/ markerów biochemicznych (średnia \pm SE) [38].

Parametr	Wartości wyjściowe (<i>baseline</i>)	Wartości po 16 tygodniach	Wartość p dla różnicy względem <i>baseline</i> *	Wartości po 60 tygodniach	Wartość p dla różnicy względem <i>baseline</i> *
Fibrynogen [mg/dl]	639 ± 36	317 ± 28	<0,001	317 ± 22	<0,001
Odczyn Biernackiego [mm/h]	114 ± 7	48 ± 8	<0,001	40 ± 7	<0,001
Triglicerydy [mg/dl]	54 ± 4	121 ± 15	<0,001	138 ± 19	<0,001

Parametr	Wartości wyjściowe (<i>baseline</i>)	Wartości po 16 tygodniach	Wartość p dla różnicy względem <i>baseline</i> *	Wartości po 60 tygodniach	Wartość p dla różnicy względem <i>baseline</i> *
Masa ciała [kg]	56,3 ± 2,0	60,1 ± 2,2	>0,05	61,0 ± 2,3	>0,05
BMI	21,6 ± 0,6	23,1 ± 0,6	<0,001	23,4 ± 0,6	<0,001
Nasilenie zmęczenia w skali VAS [mm]	29,9 ± 4,3	17,7 ± 3,2	0,008	20,4 ± 3,8	>0,05
IgA [g/l]	3,19 ± 0,31	2,47 ± 0,29	<0,001	2,26 ± 0,21	<0,001
IgM [g/l]	7,13 ± 0,73	3,44 ± 0,38	<0,001	3,30 ± 0,33	<0,001
IgE [mg/l]	5,03 ± 1,05	4,64 ± 1,62	>0,05	3,99 ± 0,92	<0,001
Neutrofile [$\times 10^9/l$]	5,2 ± 0,7	4,3 ± 0,6	<0,001	4,3 ± 0,4	<0,001

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji [38]. BMI- ang. *Body mass index*; wskaźnik masy ciała. VAS – skala wizualno-analogowa (zakres: 0-100 mm). Ig – immunoglobulina.

Stosowanie tocilizumabu przez okres 16 tygodni wpłynęło na istotną statystycznie redukcję takich parametrów jak: stężenie fibrynogenu, szybkość sedymentacji erytrocytów (odczyn Biernackiego), stężenie immunoglobulin IgA oraz IgM, a także stężenie neutrofilów.

Łącznie u 5 (17,8%) pacjentów wyjściowe wartości wskaźnika BMI wynosiły mniej niż 18,5 co oznaczało niedowagę. Chorzy ci wykazywali również ciężką hipoalbuminemię oraz hipocholesterolemię. Zastosowanie tocilizumabu u wszystkich 5 pacjentów wiązało się z poprawą stanu odżywienia, a u 4 chorych obserwowano wzrost BMI powyżej 18,5.

Stosowanie tocilizumabu przez okres leczenia wynoszący 16 tygodni wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia zmęczenia ocenianego w skali VAS w porównaniu do stanu początkowego ($p=0,008$).

Stosowanie tocilizumabu wiązało się ze zmniejszeniem nasilenia hepatosplenomegalii u 4 (36,4%) z 11 pacjentów oraz poprawą zaburzeń skórnych u 8 (66,7%) z 12 pacjentów raportujących ww. objawy choroby Castlemana przed rozpoczęciem badania.

Wyjściową obecności przeciwciał przeciwjądrowych wykazano u 60,7% chorych, a po upływie 60 tygodni od rozpoczęcia leczenia, u 52,9% tych pacjentów stwierdzono ich zanik. U żadnego pacjenta nie doszło do rozwoju układowego tocznia rumieniowatego ani innej choroby autoimmunologicznej.

Przed rozpoczęciem badania 15 (53,6%) pacjentów stosowało doustne kortykosteroidy. Dzięki efektom leczenia tocilizumabem, 11 (73,3%) chorych mogło zmniejszyć dawkę lub przerwać sterydoterapię bez zaostrzenia objawów choroby.

Tocilizumab wykazywał także skuteczność kliniczną u pacjentów z zakażeniem wirusem HHV-8.

W przedłużonej fazie badania, 15 (53,6%) chorych kontynuowało leczenie tocilizumabem w dawce 8 mg/kg m.c. co 2 tygodnie, 7 (25%) pacjentów przyjmowało lek raz na 4 tygodnie, a 1 chory otrzymywał infuzje tocilizumabu co 3 tygodnie.

6.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TOCILIZUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA

Mediana czasu leczenia wynosiła 65 tygodni (zakres: 55-76 tygodnie). Z 28 pacjentów włączonych do badania, 27 (96,4%) kontynuowało stosowanie leku przez ponad 3 lata. Tylko 1 pacjent został wycofany z badania z powodu zaostrzenia choroby współistniejącej (przewlekła białaczka mielomonocytoza) w 40. tygodniu leczenia. Zdarzenie to zostało określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem za pomocą tocilizumabu. W okresie pierwszych 60 tygodni leczenia u żadnego innego pacjenta nie raportowano wystąpienia choroby nowotworowej ani nasilenia choroby współistniejącej (np. amyloidozy).

Tocilizumab był ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.

W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane (zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem) najczęściej obserwowane w czasie terapii tocilizumabem. Pacjenci poddani terapii tocilizumabem najczęściej zgłaszali wystąpienie przeziębienia (57,1%) oraz objawów z nim związanych takich jak kaszel, katar czy zapalenie gardła.

Tabela 41. Profil bezpieczeństwa tocilizumabu; działania niepożądane obserwowane u co najmniej 4 pacjentów (n, %) [38].

Działania niepożądane	Częstość występowania
Przeziębienie	16 (57,1%)
Świąd	6 (21,4%)
Złe samopoczucie	6 (21,4%)
Zapalenie gardła	5 (17,9%)
Biegunka	5 (17,9%)
Wysypka	5 (17,9%)
Egzema	5 (17,9%)
Niewielka gorączka	5 (17,9%)
Infekcja dróg moczowych	4 (14,3%)
Ból w klatce piersiowej	4 (14,3%)
Aftowe zapalenie jamy ustnej	4 (14,3%)

Wszystkie raportowane działania niepożądane były przemijające, ustępowały samoistnie lub w wyniku leczenia objawowego. W czasie stosowania tocilizumabu nie raportowano żadnych działań niepożądanych o ciężkim nasileniu.

Wystąpienie ciężkiego (ang. *serious*) zdarzenia niepożądanego tj. zapalenia tkanki łącznej obserwowano u 2 pacjentów, a jego związek z zastosowanym leczeniem nie mógł być wykluczony. Chorzy ci wymagali dłuższej hospitalizacji oraz antybiotykoterapii, w wyniku której zapalenie ustąpiło, a pacjenci kontynuowali terapię tocilizumabem.

Większość odchyień wyników badań laboratoryjnych była nieznacznie nasiloną. Przemijające zmniejszenie stężenia leukocytów (do dolnej granicy normy) o nasileniu 1./2. stopnia obserwowano po kilku dniach od podania tocilizumabu; zaburzenie to powróciło do normy bez konieczności leczenia.

Przemijające zaburzenia funkcji wątroby raportowano u 9 (32,1%) pacjentów, w tym wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej 2. i 3. stopnia wystąpił u 2 chorych, a zaburzenia 1. stopnia stwierdzono u 5 pacjentów. Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej o nasileniu 2. stopnia wykazano u 2 pacjentów, a zaburzenia 1. stopnia – u 7 pacjentów. W trakcie dalszego leczenia tocilizumabem nie raportowano nasilenia obserwowanych nieprawidłowości.

U 14 (50%) pacjentów wystąpiło łącznie 21 reakcji związanych z infuzją dożylną tocilizumabu. Wszystkie te zdarzenia miały łagodne nasilenie i przemijający charakter. Najczęściej obserwowaną reakcją na dożylne podanie tocilizumabu była niewielka gorączka.

Nie obserwowano wzrostu częstości działań niepożądanych w miarę trwania leczenia. Nie wykazano również wytworzenia przeciwciał przeciw tocilizumabowi.

Nishimoto i wsp. 2007 [39]

W zidentyfikowanej publikacji [39] będącej abstraktem konferencyjnym przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w okresie obserwacji wynoszącym ponad 5 lat.

Do badania włączono 35 pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, którzy otrzymywali tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c. co 2 tygodnie. Łącznie 30 (86%) chorych kontynuowało leczenie przez okres ponad 5 lat. Dawkowanie leku mogło być modyfikowane w zależności od aktywności choroby.

W czasie długotrwałego leczenia obserwowano utrzymującą się redukcję wielkości zmienionych węzłów chłonnych oraz kliniczną poprawę w zakresie typowych objawów choroby, jak i poprawę parametrów laboratoryjnych.

Przed rozpoczęciem badania u 31 pacjentów wykazano rozlany rozrost limfoidalny w płucach będący powikłaniem choroby Castlemana. W wyniku zastosowanego leczenia obserwowano istotną, 50-60% redukcję zmian ocenianą niezależnie przez 2 radiologów za pomocą wysokorozdzielczej tomografii komputerowej.

Łącznie 22 (62,8%) pacjentów przyjmowało kortykosteroidy przed rozpoczęciem badania, natomiast w czasie leczenia tocilizumabem u 11 (50%) chorych możliwe było zakończenie sterydoterapii bez jednoczesnego pogorszenia objawów.

Długotrwałe stosowanie tocilizumabu było dobrze tolerowane; większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem, a były to najczęściej infekcje, takie jak przeziębienie lub zapalenie dróg moczowych.

Podsumowując, tocilizumab stosowany u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana przez okres około 5 lat wykazywał wysoką skuteczność kliniczną, zarówno w odniesieniu do typowych objawów związanych ze stanem zapalnym, jak i powikłań płucnych w przebiegu choroby Castlemana. Profil bezpieczeństwa tocilizumabu w tak długim okresie leczenia został określony jako bardzo dobry.

6.3. ZESTAWIENIE EFEKTÓW KLINICZNYCH SILTUKSYMABU ORAZ TOCILIZUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WIELOOGNISKOWĄ CHOROBA CASTLEMANA

W wyniku analizy metod przeprowadzenia badań oceniających efekty kliniczne siltuksymabu [1]-[13] oraz tocilizumabu [38] w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, jak i przeglądu raportowanych wyników terapii, przede wszystkim z zakresu skuteczności klinicznej, zdecydowano o braku podstaw do wiarygodnego zestawienia wyników referencyjnych badań klinicznych.

Zasadniczą przeszkodą uniemożliwiającą zestawienia efektów leczenia siltuksymabem oraz tocilizumabem u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana jest brak zbieżnych punktów końcowych ocenianych za pomocą takich samych narzędzi w zbliżonym okresie obserwacji.

Brak możliwości przeprowadzenia prostego zestawienia danych pomiędzy analizowaną interwencją a hipotetycznym komparatorem jakim jest tocilizumab wzmacnia wnioskowanie o braku możliwości wiarygodnego porównania obu leków w analizowanym wskazaniu.

Najważniejsze różnice między badaniami stanowiące przeciwwskazania do zestawienia danych lub utrudniające taki rodzaj względnej oceny efektywności siltuksymabu i tocilizumabu, w tym rozbieżności w zakresie charakterystyki wyjściowej chorych, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Zestawienie najważniejszych różnic między badaniami dotyczącymi zastosowania siltuksymabu oraz tocilizumabu.

Parametr	Siltuksymab [1]-[13]	Tocilizumab [38]
Rodzaj badania	Randomizowane z grupą kontrolną z zamaskowaniem	Jednoramiennie, bez zamaskowania
Czas leczenia	375 dni (mediana; zakres: 1-1031)	16 tygodni → 60 tygodni (faza przedłużona)
Okres obserwacji	422 dni (mediana; zakres: 55-1051)	16 tygodni/ 60 tygodni*
Typ histologiczny choroby Castlemana	naczyniowo-szklisty: 34% plazmatyczno-komórkowy: 25% mieszany: 42%	plazmatyczno-komórkowy: 100%
Wyjściowe stężenie interleukiny-6	7,13 pg/ml (0,38-50,6) [mediana; zakres]	34,8 pg/ml ± 34,5 [średnia ±SD]
Chorzy HHV-8 seropozytywni	0%	7%
Współistniejące leczenie	Najlepsza opieka wspomagająca (BSC)	Brak danych
Stosowanie kortykosteroidów w momencie rozpoczęcia badania	25%	53,6%

* okres dla jakiego raportowano określone wyniki.

Aktualnie, wiarygodne oszacowanie efektów klinicznych wnioskowanej interwencji tj. siltuksymabu względem tocilizumabu w leczeniu pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana jest niemożliwe ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednio, jak i pośrednio (a także zestawienie wyników) porównanie ww. preparatów.

Przeprowadzone porównanie wskaźników odpowiedzi na leczenie siltuksymabem oraz tocilizumabem w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego [22] dostępnego tylko w postaci abstraktu konferencyjnego cechuje się bardzo ograniczoną wiarygodnością i mimo wskazania na porównywalną skuteczność obu preparatów, wyniki te należy interpretować ostrożnie.

7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono i włączono do niniejszej analizy:

- 2 prospektywne badania bez randomizacji [14]-[15] (badanie I fazy, typu *dose-finding*), [16]-[19] (badanie II fazy),
- 4 badania obserwacyjne oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej [20], [21], [22], [23],
- 3 raporty/ opisy przypadków [24], [25], [26].

Szczegółowy opis metod przeprowadzenia ww. badań oraz dokładne wyniki przedstawiano w rozdziale 15.6. Ocenę wiarygodności badań według NICE lub w skali NOS, przedstawiono w rozdziale 15.9 i 15.10.

7.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W publikacji [14] przedstawiono wstępne wyniki raportowane w subpopulacji pacjentów z chorobą Castlemana, którzy brali udział w otwartym, 7-kohortowym badaniu typu *dose-finding* [34]-[35]. Ponieważ w badaniu I fazy [34] uwzględniono także pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka nieziarnicznego lub szpiczaka mnogiego, szczegółowa charakterystyka ww. badania oraz wyniki z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa siltuksymabu podawanego w różnych dawkach i schematach zostały przedstawione w rozdziałach dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa (9.1. oraz 15.5.4.).

Do badania zakwalifikowano pacjentów z histologicznie potwierdzoną, objawową, wieloogniskową chorobą Castlemana, jak i pacjentów ze zlokalizowaną, nieresekcyjną postacią choroby, przewidywaną długością życia >4 miesiące i prawidłową funkcją nerek, wątroby oraz szpiku kostnego. Wśród 23 chorych zrekrutowanych w 10 ośrodkach klinicznych w USA, u wszystkich, poza jednym pacjentem, zdiagnozowano wieloogniskową postać choroby Castlemana i limfadenopatię. Wszyscy chorzy byli seronegatywni pod względem wirusa HIV oraz wirusa HHV-8. Mediana okresu leczenia wynosiła 5 miesięcy (maksymalnie – 93,2 miesiące), a 61% pacjentów otrzymywało wcześniejszą terapię, w tym: rytuksymab, kortykosteroidy, radioterapię lub autologiczny przeszczep komórek macierzystych (pozostali pacjenci byli nowo zdiagnozowani).

W badaniu obserwowano wyraźną zależność skuteczności od dawki; pacjenci otrzymujący siltuksymab w dawce 12 mg/kg masy ciała osiągnęli większe korzyści kliniczne tj. zmniejszenie powiększonych węzłów chłonnych (guzów Castlemana) oraz stabilizację choroby, w porównaniu do pacjentów, którym podawano siltuksymab w dawce 6 mg lub 9 mg/kg m.c. Wszyscy chorzy poddani terapii siltuksymabem w dawce 12 mg/kg osiągnęli istotną poprawę w zakresie ≥ 2 składowych tzw. wskaźnika korzystnej odpowiedzi klinicznej (ang. *clinical benefit response*; CBR), podczas gdy tylko 50% chorych otrzymujących niższe dawki siltuksymabu osiągnęło odpowiedź na leczenie (definicję CBR opisano w rozdz. 15.6.). Ponadto, korzystna odpowiedź kliniczna w wyniku terapii siltuksymabem w maksymalnej z analizowanych dawek była długotrwała i tylko 1 pacjent doświadczył progresji choroby. Również analiza dokonywana przez niezależnych ekspertów na podstawie badań radiologicznych wskazała na wyższy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie w wyniku stosowania dawki 12 mg/kg m.c. (73%) niż w pozostałych kohortach pacjentów otrzymujących inne dawkowanie (33%).

Skuteczność kliniczna siltuksymabu została dodatkowo udokumentowana normalizacją markerów biochemicznych, takich jak: białko C-reaktywne, szybkość sedymentacji erytrocytów (odczyn Biernackiego), fibrynogen oraz immunoglobulina typu G, co odzwierciedla zniesienie konstytutywnej reakcji prozapalnej indukowanej przez interleukinę-6.

Zmniejszenie objawów choroby oraz normalizacja stężenia markerów laboratoryjnych w wyniku terapii siltuksymabem nastąpiły szybko w przeciwieństwie do involucji powiększonych węzłów chłonnych, co oceniano za pomocą tomografii komputerowej (mediana czasu do wystąpienia radiologicznej, częściowej odpowiedzi na leczenie wynosiła 6 miesięcy). Mogło to wynikać z obecności w powiększonych węzłach chłonnych (guzach Castlemana) komórek o niskiej zdolności proliferacyjnej, które podlegają powolnej apoptozie tylko w przypadku braku IL-6. Innym wytłumaczeniem może być wolniejsza penetracja siltuksymabu do węzłów chłonnych względem jego stężenia w surowicy krwi.

Co istotne, efekty leczenia siltuksymabem umożliwiły przerwanie stosowania kortykosteroidów u 3 z 5 chorych, co jest niezwykle istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa terapii oraz zmniejszenia ryzyka odległych działań niepożądanych w populacji pacjentów z chorobą Castlemana.

Wyniki subanalizy badania I fazy wskazały na akceptowalny profil bezpieczeństwa siltuksymabu w grupie pacjentów z chorobą Castlemana, co umożliwia przewlekłe leczenie warunkujące remisję zaburzeń. Czas ekspozycji pacjentów na najwyższą z analizowanych dawek wynosił w przybliżeniu 2 lata (mediana) i wszyscy chorzy, za wyjątkiem jednego, kontynuowali terapię do czasu zbierania danych do niniejszej publikacji [14]. W czasie leczenia nie raportowano wystąpienia żadnych ciężkich działań niepożądanych ani zgonu związanych ze stosowaniem siltuksymabu, podobnie jak żadnego przypadku przerwania terapii z powodu jej toksyczności. Spośród działań niepożądanych związanych ze stosowaniem siltuksymabu, przemijające zaburzenia funkcji wątroby oraz wzrost stężenia cholesterolu/ triglicerydów wystąpiły u 25% pacjentów, co pozostaje spójne z wynikami obserwowanymi w czasie stosowania innych preparatów anti-IL-6, takich jak tocilizumab [14].

Przedłużeniem badania I fazy opisanego w publikacjach [34] i [14] oraz badania II fazy [1]-[13] było otwarte, jednoramienne badanie II fazy [16]-[19], którego celem była ocena bezpieczeństwa długotrwałej terapii siltuksymabem w grupie 60 pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, którzy w pierwotnym badaniu [34] (N=19) oraz [1]-[13] (N=41) osiągnęli odpowiedź na leczenie, w zakresie co najmniej stabilnej choroby i wyrazili chęć udziału w fazie przedłużonej. W ramach ww. badania oceniano efekty kliniczne siltuksymabu w dawce 11 mg/kg m.c. co 3 tygodnie (zgodnie z protokołem) lub co 6 tygodni (według uznania lekarza).

W publikacjach referencyjnych [16], [17] przedstawiono wyniki analizy wstępnej przeprowadzonej tylko na podstawie danych pochodzących od pacjentów, którzy kontynuowali leczenie po zakończeniu udziału w badaniu otwartym I fazy [14]. Natomiast w publikacji referencyjnej [18] przedstawiono wyniki pełnej analizy uwzględniającej łącznie pacjentów, którzy kontynuowali leczenie siltuksymabem po zakończeniu udziału w badaniu [14], jaki i w badaniu RCT [1]-[13]. Dodatkowo dane dotyczące ogólnego przeżycia raportowanego w ramach przedłużonej fazy badania zostały doprecyzowane na podstawie danych pochodzących z dokumentu Wnioskodawcy [122].

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników wstępnej analizy opisanej na podstawie danych z publikacji referencyjnych [16] i [17] (dotyczących jedynie pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu [14] (N=19) i zostali włączeni do fazy przedłużonej badania).

Analizowana kohorta pacjentów (n=19) otrzymała 81 dawek siltuksymabu, a mediana okresu leczenia wynosiła 5,1 lat (maksymalnie – 7,2 lata), przy czym 74% chorych stosowało leczenie dłużej niż 4 lata.

U wszystkich pacjentów w przedłużonej fazie leczenia udokumentowano utrzymującą się kontrolę choroby, a w całkowitym okresie obserwacji wynoszącym 5,1 lat (mediana), przeżycie całkowite w analizowanej kohorcie wyniosło 100%. Efekty kliniczne w postaci długotrwałej całkowitej odpowiedzi na leczenie umożliwiły 9 pacjentom wydłużenie czasu między infuzjami siltuksymabu z 3 na 6 tygodni. Jedynie w przypadku 1 pacjenta konieczne było przywrócenie podawania siltuksymabu co 3 tygodnie w celu utrzymania prawidłowej kontroli objawów choroby.

Siltuksymab był dobrze tolerowany przez wszystkich 19 pacjentów, z których żaden nie przerwał stosowanego leczenia. W całkowitym okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym ponad 5 lat (obejmującym fazę I oraz fazę przedłużoną), do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, niezależnie od nasilenia, należały: infekcje górnych dróg oddechowych, nudności, wymioty, biegunka oraz hipercholesterolemia. Z kolei, tylko w przedłużonej fazie leczenia obserwowano najczęściej (>20%): infekcje górnych dróg oddechowych, biegunkę, a także zmęczenie, bóle stawów oraz bóle kończyn. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska; w przedłużonej fazie leczenia, tylko u 1 pacjenta stwierdzono polycytemię, która została określona jako związana z zastosowanym leczeniem.

W miarę trwania leczenia, parametry morfologiczne krwi ustabilizowały się, a w badanej kohorcie nie obserwowano żadnych nietypowych, oportunistycznych infekcji. Ogólna częstość występowania neutropenii o nasileniu ≥ 3 stopnia wynosiła 0,01/pacjento-rok, a częstość ciężkich infekcji o nasileniu ≥ 3 stopnia – 0,02/pacjento-rok.

Relatywnie często obserwowano nieznacznie nasilony wzrost stężenia całkowitego cholesterolu oraz triglicerydów, odpowiednio u 47% oraz 42% chorych, niemniej zaburzenia te łatwo poddawały się leczeniu za pomocą leków hipolipemicznych. Jednocześnie 6 (32%) chorych otrzymywało leki obniżające stężenie lipidów we krwi jeszcze przed rozpoczęciem terapii siltuksymabem, a 9 (47%) pacjentów przyjmowało je w trakcie badania.

Częstość zdarzeń/ działań niepożądanych występujących w czasie pierwszych 2 lat leczenia, w okresie 2-4 lat terapii oraz po 4 latach stosowania siltuksymabu była porównywalna, co wskazuje na brak kumulującej się toksyczności.

W przedłużonej fazie leczenia nie obserwowano żadnych reakcji związanych z dożylną infuzją leku, a u chorych nie wykazano obecności przeciwciał przeciw siltuksymabowi w surowicy krwi [16].

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników pełnej analizy opisanej na podstawie danych z publikacji referencyjnej [18] [dotyczące pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu [14] (N=19) lub w badaniu [1]–[13] (N=41) i zostali włączeni do przedłużonej fazy leczenia].

W analizowanej kohorcie pacjentów (n=60) mediana liczby podań siltuksymabu wynosiła 86 (IQR: 61; 112), a mediana okresu leczenia wynosiła 5,5 lat (IQR: 4,26; 7,14), przy czym 62% chorych stosowało leczenie dłużej niż 5 lat.

U 70% (42/60) pacjentów w przedłużonej fazie leczenia udokumentowano utrzymującą się kontrolę choroby, a w całkowitym okresie obserwacji wynoszącym 6 lat (mediana), przeżycie całkowite w analizowanej kohorcie wyniosło 100%. Wszyscy pacjenci (n=3), którzy rozpoczęli stosowanie siltuksymabu dopiero w ramach przedłużonej fazy badania ukończyli badanie z kontrolą choroby. Spośród 60 pacjentów włączonych do przedłużonej fazy badania, progresja choroby wystąpiła jedynie u 2 pacjentów (3%), w dniu 196 i 577. Udział w badaniu przerwało 18 pacjentów, z czego 8 pacjentów kontynuowało terapię w jednostkach lokalnych [18], [122].

Siltuksymab był dobrze tolerowany przez pacjentów. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*; TEAEs) o nasileniu ≥ 3 stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu TEAEs utrzymała się na stosunkowo niskim poziomie. Zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia raportowano u 60% (36/60) pacjentów. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia należały: nadciśnienie (13%), zmęczenie (8%), nudności (7%), neutropenia (7%) i wymioty (5%). U 42% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane, z czego najczęściej były to infekcje (13%). Jedynie dwa z raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych oceniono jako związane z zastosowaniem siltuksymabu (polycytemia i zatrzymanie moczu). U trzech pacjentów odnotowano występowanie przeciwciał anti-siltuksymab, jednak w żadnym z przypadków nie były to przeciwciała neutralizujące, a także nie stwierdzono ich wpływu na aktywność leku czy bezpieczeństwo stosowanej terapii [18].

Prospektywne badanie [16]–[19] będące przedłużoną fazą badań [14] i [1]–[13] umożliwiło szczegółową ocenę bezpieczeństwa długotrwałego stosowania siltuksymabu tj. przez okres około 6 lat (mediana) w grupie pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana [mediana okresu leczenia w badaniu RCT [1]–[13] wynosiła 12,3 miesiąca (zakres: 0,03–33,9)]. Przedstawione wyniki wskazując na dobrą tolerancję długotrwałego leczenia siltuksymabem oraz wysoki odsetek pacjentów z kontrolą choroby dostarczają przekonujących dowodów o znaczącej korzyści długoterminowego leczenia siltuksymabem pacjentów cierpiących na MCD.

W publikacji [20] przedstawiono wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego opartego na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej we włoskich ośrodkach realizujących program wczesnego dostępu do technologii lekowej (ang. *Named Patient Program*). W badaniu uwzględniono wszystkich 9 pacjentów z nawrotową lub lekooporną, wieloogniskową chorobą Castlemana we Włoszech, otrzymujących siltuksymab w ramach programu. W okresie leczenia wynoszącym 285 dni (mediana) ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 33,3% i obejmował wyłącznie całkowite odpowiedzi (ang. *complete response*), które utrzymywały się przez odpowiednio: 20, 23 i 37 miesięcy. W momencie przeprowadzania analizy do niniejszej publikacji, żaden z pacjentów odpowiadających na leczenie nie doświadczył nawrotu choroby.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje górnych dróg oddechowych, niemniej cechowały się łagodnym/ umiarkowanym nasileniem, a u żadnego chorego nie wystąpiły reakcje związane z infuzją dożylną leku.

Wyniki niniejszego badania obejmującego pacjentów uprzednio intensywnie leczonych z powodu MCD wskazały, że siltuksymab stosowany w monoterapii stanowi skuteczną i dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną umożliwiającą długotrwałą kontrolę nawrotowej/ lekoopornej postaci choroby Castlemana.

Celem badania [21] była analiza kliniczno-patologicznych cech choroby Castlemana u 74 pacjentów, w tym u 31 z idiopatyczną, wieloogniskową postacią choroby (iMCD) oraz ocena odpowiedzi na leczenie raportowanej u 96 seronegatywnych chorych (w tym 53 pacjentów z iMCD) poddawanych terapii w referencyjnym ośrodku klinicznym w USA.

W przypadku idiopatycznej, wieloogniskowej choroby Castlemana, spośród stosowanych opcji terapeutycznych obejmujących podawanie siltuksymabu, rytuksymabu lub terapii opartej na rytuksymabie oraz chemioterapii lub sterydoterapii, leczenie siltuksymabem wiązało się z istotnie wyższym wskaźnikiem całkowitych odpowiedzi na leczenie niż w wyniku stosowania rytuksymabu lub terapii opartej na rytuksymabie (42,86% vs 20,0%; $p=0,034$). Spośród pacjentów leczonych siltuksymabem, 60% z nich otrzymywało lek w ramach 2 linii leczenia. W wyniku stosowania rytuksymabu lub terapii opartej na rytuksymabie obserwowano istotnie niższy wskaźnik przeżycia wolnego od progresji niż w czasie stosowania siltuksymabu, a ponadto efekty kliniczne rytuksymabu lub terapii skojarzonej z rytuksymabem nie były istotnie lepsze niż wyniki leczenia za pomocą chemioterapii lub kortykosteroidów, zarówno w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, jak i przeżycia wolnego od progresji. Należy jednocześnie podkreślić, że rytuksymab był skorelowany z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji wśród pacjentów zakażonych wirusem HIV lub/i herpes wirusem typu 8 niż w grupie pacjentów z idiopatyczną postacią wieloogniskowej choroby Castlemana.

Podsumowując, wyniki badania [21] potwierdziły, że stosowanie siltuksymabu wiązało się z istotnie klinicznie większym odsetkiem całkowitych remisji iMCD oraz dłuższym czasem przeżycia bez progresji

choroby w porównaniu do terapii rytuksymabem. Jednocześnie efekty kliniczne stosowania rytuksymabu nie były lepsze niż standardowa chemioterapia lub systemowa sterydoterapia w zakresie wskaźnika całkowitej remisji choroby lub przeżycia wolnego od progresji. Terapia siltuksymabem nie tylko skutecznie redukowała objawy iMCD, ale jednocześnie wpływała na kontrolę progresji choroby u pacjentów, którzy nie odpowiadali na pierwotne leczenie rytuksymabem. Dodatkowo, zaobserwowano trend w kierunku lepszego przeżycia w przypadku leczenia siltuksymabem w porównaniu do rytuksymabu i terapii opartej na rytuksymabie (wskaźnik PFS: 75% vs 20% po 20 miesiącach).

Na podstawie obserwacji efektów leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej, autorzy badania [21] sugerują, że stosowanie chemioterapii lub sterydoterapii wiąże się z mniejszą szansą uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, a chorzy, którzy osiągnęli CR, często doświadczają nawrotu choroby w czasie 1-2 lat [21].

W ramach retrospektywnego badania bez grupy kontrolnej [23] przeprowadzonego w oparciu o obserwacje z rzeczywistej praktyki klinicznej w południowokoreańskim szpitalu, analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania siltuksymabu w kohorcie 15 pacjentów z objawową, idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana. Większość pacjentów poddana była wcześniej chemioterapii, leczeniu kortykosteroidami lub chemioterapii w skojarzeniu ze steroidami, a u wszystkich chorych raportowano powiększenie węzłów chłonnych.

Łącznie u 64,7% pacjentów wystąpiła trwała, objawowa odpowiedź na leczenie siltuksymabem, a większość analizowanych parametrów laboratoryjnych, w tym stężenie hemoglobiny, stężenie albumin w surowicy krwi oraz wskaźnik sedymentacji erytrocytów, uległy szybkiej normalizacji (oraz istotnej zmianie względem wartości wyjściowych) w czasie 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Inwolucja węzłów chłonnych (zmniejszenie nasilenia limfadenopatii) oceniana za pomocą tomografii komputerowej, następowała bardziej stopniowo, niemniej wystąpienie radiologicznej odpowiedzi na leczenie tj. całkowitej i częściowej remisji limfoproliferacyjnych zmian, raportowano u 66,7% pacjentów. Co istotne, u 2 pacjentów długotrwale stosujących siltuksymab odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów utrzymywała się przez ponad 7 lat bez nawrotu choroby. Siltuksymab był dobrze tolerowany przez pacjentów, także w czasie ekspozycji trwającej u jednego chorego 95 miesięcy, a najczęściej raportowanymi zdarzeniami/ działaniami niepożądanymi były wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych, najczęściej o łagodnym/ umiarkowanym nasileniu [23].

Podsumowując, dane z zakresu efektywności praktycznej potwierdziły, że siltuksymab skutecznie kontroluje i redukuje kliniczne manifestacje idiopatycznej MCD, wydłuża przeżycie wolne od progresji

choroby, nawet u pacjentów po niepowodzeniu terapii rytuksymabem, a także jest dobrze tolerowany również w ramach długoterminowej terapii.

W ramach niniejszej analizy opisano także 3 zidentyfikowane raporty przypadków potwierdzających wysoką skuteczność siltuksymabu:

- u 42-letniej pacjentki z wieloogniskową chorobą Castlemana manifestującą się zmianami skórnymi [24],
- u 65-letniego pacjenta z powiększonymi śródpiersiowymi węzłami chłonnymi w przebiegu wieloogniskowej choroby Castlemana [25],
- u 25-letniego pacjenta z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana oporną na kortykosteroidy oraz niepoddającą się kontroli za pomocą rytuksymabu [26].

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono i włączono do niniejszej analizy :

- przegląd systematyczny bez metaanalizy [27],
- 2 przeglądy systematyczne dostępne tylko w postaci abstraktów konferencyjnych [28], [29].

Charakterystykę, metody przeprowadzenia oraz szczegółowe wyniki opracowań wtórnych włączonych do niniejszej analizy przedstawiono w rozdziale 15.7. Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 15.11.

8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Celem przeglądu systematycznego [27] była kompleksowa analiza dostępnych danych literaturowych z zakresu wpływu siltuksymabu na przeżywalność pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.

W ramach przeglądu uwzględniono 171 przypadków dotyczących chorych z MCD poddanych leczeniu siltuksymabem po wcześniejszym niepowodzeniu innych terapii obejmujących podawanie rytuksymabu, kortykosteroidów, talidomidu lub/i tocilizumabu, a także po operacyjnym usunięciu guzów/ powiększonych węzłów chłonnych, radioterapii lub autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podczas gdy standardowe metody leczenia wieloogniskowej choroby Castlemana umożliwiają osiągnięcie 5-letniego przeżycia tylko u 55-77% pacjentów, wskaźnik przeżyć 5-letnich w wyniku stosowania siltuksymabu wynosił 96,4%. W okresie obserwacji wynoszącym średnio 39 miesięcy, w grupie 55 chorych raportowano tylko 2 przypadki zgonu.

Wyniki raportowane w uwzględnionych badaniach klinicznych wskazały, że siltuksymab jest wyjątkowo skuteczny w łagodzeniu objawów choroby, takich jak zmęczenie, dolegliwości bólowe oraz limfadenopatia i jednocześnie umożliwia osiągnięcie remisji choroby, przedłużając tym samym czas przeżycia bez progresji o wiele więcej lat niż średnia przeżywalność chorych na MCD.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne dotyczące oceny jakości życia warunkowanej stanem zdrowia [28] oraz klinicznego obciążenia pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana [29]. Niestety obydwa przeglądy dostępne były tylko w postaci abstraktów konferencyjnych, stąd też niemożliwa była weryfikacja uwzględnionych badań klinicznych, jak i ocena wiarygodności przedstawionych danych.

W ramach przeglądu systematycznego [28] przeszukano bazy danych *Medline* i *Embase* i ostatecznie wyodrębniono 5 badań, z czego 4 obejmowały tę samą kohortę pacjentów poddanych leczeniu

siltuksymabem. Wyniki leczenia zgłaszane przez chorych oraz jakość życia warunkowana stanem zdrowia analizowane były za pomocą skali kwestionariusza FACIT-Fatigue.

Wyjściowe wyniki w skali MCD-SS wskazały na występowanie bardzo łagodnie lub łagodnie nasilonych objawów związanych z chorobą, takich jak: duszność (40%), brak energii (33%), uczucie słabości (33%), zmęczenie (32%) oraz dolegliwości bólowe (32%). Z kolei, analiza danych wyjściowych z kwestionariusza FACIT wykazała, że ponad 50% pacjentów raportowało zmęczenie o nasileniu większym niż w normalnej populacji.

Wyniki przeglądu potwierdziły, że terapia siltuksymabem wiązała się z uzyskaniem takich samych lub lepszych wyników względem norm w odniesieniu do zmniejszenia uczucia zmęczenia, jak i objawów depresyjnych, a także poprawy wydolności i dobrostanu funkcjonalnego [28].

W przeglądzie systematycznym opisanym w abstrakcie [29] uwzględniono 3 badania kliniczne zidentyfikowane w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych *Medline*, *Embase* oraz *Cochrane*, które dotyczyły siltuksymabu stosowanego w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana. W opracowaniu wskazano, że wskaźnik przeżycia całkowitego chorych poddanych leczeniu siltuksymabem wynosił od 100% w roku pierwszym do 86-100% po 6 latach od rozpoczęcia terapii. Wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie ze strony guza wynosił 4-6%, a 25% chorych osiągnęło całkowitą, objawową odpowiedź na leczenie siltuksymabem. Oszacowane na podstawie badań obserwacyjnych, przeżycie całkowite chorych stosujących tocilizumab wahało się od 75% do 100%. Łącznie 33,3% pacjentów z nawrotową/ lekooporną idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie siltuksymabem, podczas gdy u 25% chorych poddanych leczeniu tocilizumabem uzyskano całkowite ustąpienie objawów choroby.

W podsumowaniu autorzy przeglądu podkreślili ograniczoną ilość badań dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych wirusem HIV ani HHV-8, ale jednocześnie wskazano na wytyczne CDCN rekomendujące siltuksymab jako opcję terapeutyczną w idiopatycznej, wieloogniskowej chorobie Castlemana o najsilniejszych dowodach naukowych z zakresu skuteczności klinicznej.

W ramach niniejszej Analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach wtórnych, które dotyczyły zastosowania siltuksymabu w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana.

9. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SILTUKSYMABU

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu (produkt leczniczy Sylvant®), w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z raportów o działaniach/ zdarzeniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Aby uzupełnić ocenę profilu bezpieczeństwa siltuksymabu, przedstawiono również wyniki raportowane w badaniach wtórnych i pierwotnych niespełniających predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

Podsumowując, dodatkową analizę bezpieczeństwa siltuksymabu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Sylvant® [30], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [31], ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Sylvant® zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji *Food and Drug Administration* (FDA) [32], danych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [33], a także badań pierwotnych [34]-[35], [36]-[37].

Dodatkowo, na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [30] znajdowało się odniesienie do danych z bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) oraz bazy EudraVigilance nadzorowanej przez *European Medicines Agency* (EMA).

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB), a także na stronie agencji *Health Canada* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań/ zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu siltuksymabu.

W oparciu o dane z raportów/publikacji agencji EMA i FDA oraz bazy Lareb, ocena profilu bezpieczeństwa siltuksymabu stosowanego w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana została rozszerzona o wyniki raportowane u pacjentów ze zlokalizowaną postacią choroby.

Szczegółowe omówienie wyników z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa siltuksymabu, w oparciu o dane wyekstrahowane z uwzględnionych publikacji oraz baz danych, znajduje się w Aneksie, rozdz. 15.5.

9.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SILTUKSYMABU

W ramach otwartego badania I fazy [34]-[35] oceniano profil bezpieczeństwa oraz parametry farmakokinetyczne siltuksymabu podawanego w dawkach 3 mg, 6 mg, 9 mg lub 12 mg/kg masy ciała co 1, 2 lub 3 tygodnie u 67 chorych z niezziarnicznym chłoniakiem z komórek B, szpiczakiem mnogim lub objawową chorobą Castlemana. Siltuksymab stosowany w różnych dawkach i schematach podawania w zróżnicowanej populacji pacjentów był dobrze tolerowany, a w żadnej z 7 analizowanych kohort nie obserwowano toksyczności ograniczającej dawkowanie (ang. *dose-limiting toxicity*, DLT). W okresie leczenia wynoszącym 8,5 miesiąca (mediana; maksymalnie 60,5 miesiąca), a w przypadku 43% chorych – 12 miesięcy lub dłużej, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi określonymi przez badaczy jako prawdopodobnie związane z terapią siltuksymabem, były: trombocytopenia, neutropenia, hipertriglicerydemia, leukopenia, hipercholesterolemia oraz anemia. Działania te miały charakter przejściowy i odwracalny. Co istotne, w podgrupie pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana obserwowano wzrost stężenia hemoglobiny we krwi, co stanowiło znamienne korzyść z terapii.

W czasie leczenia za pomocą siltuksymabu łącznie 66% pacjentów doświadczyło co najmniej 1 infekcji, niemniej cechowały się one niskim stopniem nasilenia. Wskaźnik występowania infekcji na pacjento-rok wśród pacjentów z chorobą Castlemana wyniósł 1,9, podczas gdy w grupie chorych z chłoniakiem niezziarnicznym oraz szpiczakiem mnogim, parametr ten wyniósł odpowiednio 5,2 oraz 1,8.

Odwracalne reakcje związane z infuzją dożylną siltuksymabu obserwowano tylko u 4 (6%) pacjentów, z których wszyscy mogli kontynuować przyjmowanie leku (z lub bez premedykacji) i nie doświadczyli nawrotu ww. reakcji w czasie dalszej terapii.

Tylko 4 (6%) chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z przyjmowaniem siltuksymabu, a w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata nie raportowano żadnego przypadku zgonu związanego z terapią siltuksymabem.

Podsumowując, **siltuksymab stosowany w szerokim zakresie dawek w zróżnicowanej populacji chorych, w tym u pacjentów z rozpoznaniem choroby Castlemana, cechował się dobrą tolerancją i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a obserwowane działania niepożądane były nieznacznie nasilone, odwracalne i nie ulegały kumulacji w trakcie długotrwałego leczenia** [34].

Dobry profil bezpieczeństwa siltuksymabu potwierdzony został w ramach długoterminowego, otwartego badania [16]-[19], a także w randomizowanym badaniu [1]-[13], w którym częstość występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia oraz ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń

niepożądanych była podobna w grupie badanej poddanej leczeniu siltuksymabem, jak i grupie kontrolnej otrzymującej placebo.

Celem badania [36]-[37] stanowiącego analizę *post-hoc*, było określenie jak podawanie przeciwciał monoklonalnych hamujących aktywność interleukiny-6 wpływa na nasilenie objawów depresyjnych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub wieloogniskową chorobą Castlemana. Pierwotne dane uzyskano z 2 randomizowanych badań RCT, w tym badania [1]-[13] oceniającym efekty kliniczne siltuksymabu w terapii MCD (N=65) oraz badania dotyczące zastosowania sirukumabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (N=176).

Wśród pacjentów włączonych do ww. badań, odpowiednio 26% i 15% chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz chorobą Castlemana spełniało kryteria depresyjnego nastroju i anhedonii (ang. *prevalent depressed mood and anhedonia*; PDMA). W grupie chorych doświadczających PDMA, zahamowanie aktywności obwodowej interleukiny-6 dzięki zastosowaniu badanych preparatów anty-IL-6 wiązało się z poprawą nastroju w obu kohortach pacjentów z zaburzeniami immunologicznymi w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, jak i choroby Castlemana. Autorzy badania wskazują na konieczność dalszych badań w celu dokładnego wyjaśnienia w jakim zakresie leczenie anty-IL-6 wpływa na zmniejszenie objawów depresyjnych, czy poprzez wpływ na czynniki warunkujące chorobę pierwotną czy dzięki niezależnemu mechanizmowi. Należy jednocześnie podkreślić, że w 2 otwartych badaniach klinicznych (Gossec i wsp., 2015 oraz Traki i wsp., 2014) obejmujących chorych na reumatoidalne zapalenie stawów nie obserwowano istotnej poprawy odnośnie objawów depresyjnych w wyniku zastosowania tocilizumabu. Wyniki przedstawione w badaniu [36]-[37] stanowią pierwsze opublikowane dowody na poprawę nastroju depresyjnego i anhedonii w wyniku zahamowania aktywności interleukiny-6 u ludzi.

10. DYSKUSJA

Choroba Castlemana jest rzadką, nieklonalną chorobą limfoproliferacyjną manifestującą się nadmierną proliferacją limfocytów B i komórek plazmatycznych w węzłach chłonnych, co powoduje ich rozrost i wystąpienie szeregu objawów klinicznych sugerujących przewlekłą reakcję zapalną (np. gorączki, powiększenia wątroby i/lub śledziony, wysięku opłucnowego, osłabienia, zmęczenia, dolegliwości bólowych, świądu, utraty masy ciała, nadmiernego pocenia się lub/i duszności). Objawy MCD mogą nasilać się i ustępować, jednak nieleczone wiążą się z ryzykiem rozwoju zagrażających życiu powikłań, takich jak: niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny, powikłania płucne lub rozwój nowotworów złośliwych. Przy różnorodności objawów klinicznych, często występują zaburzenia parametrów laboratoryjnych (np. anemia, hypoalbuminemia oraz wysokie stężenie białek fazy ostrej) [43], [109].

Szybkie rozpoznanie idiopatycznej, wieloogniskowej choroby Castlemana jest kluczowe w celu zmniejszenia śmiertelności chorych, postawienie właściwej diagnozy jest często opóźnione ze względu na rzadkie występowanie choroby oraz niejednoznaczne objawy kliniczne (np. typowe symptomy iMCD są podobne do obrazu klinicznego ostrych chłoniaków) [27].

Przeprowadzone badania wskazują, że kluczowe znaczenie w patogenezie choroby ma nieprawidłowa produkcja interleukiny-6, plejotropowej, prozapalnej cytokiny która jest np. czynnikiem wzrostu limfocytów B oraz indukuje proliferację i różnicowanie w kierunku komórek plazmatycznych [43], [53]. Poza podłożem immunologicznym, patogenezę choroby łączy się również z infekcją ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem herpes typu 8 (ludzkim wirusem opryszczki typu 8; HHV-8), czy też prątkiem gruźlicy lub zakażeniem *Toxoplasma gondi*. W przypadku braku infekcji wirusem HHV-8, choroba określana jest jako idiopatyczna (iMCD) i stanowi od 33% do 58% przypadków MCD, a głównym czynnikiem patogenetycznym pozostaje IL-6 [43], [119].

Nie istnieje przyczynowe leczenie idiopatycznej, wieloogniskowej choroby Castlemana, a stosowane wcześniej terapie ograniczały się do łagodzenia objawów [119].

Wytyczne opracowane przez zespół 42 ekspertów z 10 krajów opublikowane w 2018 roku przez *Castleman Disease Collaborative Network* [119] są pierwszym opracowanym zbiorem zaleceń z zakresu leczenia pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.

Powyższe rekomendacje wskazują na siltuksymab jako najbardziej skuteczną terapię MCD, o dobrym profilu bezpieczeństwa i którego efektywność została udokumentowana w warunkach ściśle kontrolowanego badania klinicznego. W przypadku braku dostępności siltuksymabu, CDCN zaleca terapię tocilizumabem. W celu wstępnej kontroli objawów choroby, pierwszoliniowe leczenie preparatami anty-IL-6 może być skojarzone z podawaniem kortykosteroidów [119].

Według wytycznych CDCN w przypadku braku uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie I linii za pomocą przeciwciał anti-IL-6, należy ponowić pierwotną diagnostykę w celu wyeliminowania innego rozpoznania, np. chłoniaka.

Leczenie w ramach II linii powinno obejmować stosowanie rytuksymabu, do którego można dołączyć leki immunomodulujące/ immunosupresyjne oraz kortykosteroidy. Dowody naukowe odnośnie efektywności rytuksymabu w leczeniu MCD pochodzą przede wszystkim z prospektywnych i retrospektywnych badań przeprowadzonych wśród pacjentów zakażonych wirusem HIV/ HHV-8. Należy także podkreślić, że dane dotyczące stosowania rytuksymabu w I linii leczenia są jeszcze bardziej ograniczone i opierają się na raportach przypadków i serii przypadków [119].

W przypadku chemioterapii cytotoksycznej, ze względu na wysoki wskaźnik nawrotów oraz znaczną toksyczność, w opinii ekspertów z CDCN należy unikać tej metody leczenia, chyba że nastąpi progresja choroby do postaci ciężkiej [119].

W przeglądzie systematycznym [40] uwzględniającym wszystkie ówczesne (do 2014 roku) opublikowane przypadki idiopatycznej, wieloogniskowej choroby Castlemana, które spełniły kryteria włączenia (n=129) wykazano, że w ramach I linii leczenia najczęściej stosuje się kortykosteroidy w monoterapii oraz cytotoksyczną chemioterapię, a w mniejszym stopniu – przeciwciała anti-IL-6. Jednocześnie raportowane wyniki wskazały na brak skuteczności chemioterapii w leczeniu iMCD; leczenie I linii nie powiodło się u 41% chorych (wystąpił nawrót lub konieczność dodatkowego leczenia lub zgon), mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 6 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego w przypadku 22% pacjentów, którzy zmarli wynosiła 26 miesięcy (zakres: 1-120 miesięcy) [40].

Autorzy opracowania wtórnego [27] podkreślili, że siltuksymab będący przeciwciałem wiążącym z wysokim powinowactwem interleukinę-6, blokuje jej aktywność i proliferację limfocytów B, i tym samym istotnie zmniejsza nasilenie objawowej idiopatycznej, wieloogniskowej choroby Castlemana, ale także umożliwia osiągnięcie 5-letniego przeżycia u 96,4% chorych. Ten znamieny efekt terapii siltuksymabem wynikał zarówno z hamującego działania leku na prozapalne cytokiny, redukcji ryzyka progresji choroby i wystąpienia ciężkich, zagrażających życiu objawów MCD, w tym niewydolności narządowej, ale na jego wielkość mogła wpłynąć także możliwość uniknięcia agresywnego leczenia, obciążonego znaczną toksycznością, takiego jak chemioterapia lub podawanie rytuksymabu. Jak zaznaczono, terapia siltuksymabem nie tylko istotnie redukuje typowe objawy wieloogniskowej choroby Castlemana i jednocześnie umożliwia remisję choroby, ale także wydłuża czas przeżycia chorych w stopniu wcześniej nie obserwowanym u pacjentów leczonych z powodu MCD [27].

W porównaniu z efektami leczenia siltuksymabem lub innymi, innowacyjnymi preparatami np. tocilizumabem, agresywne leczenie iMCD za pomocą tradycyjnych metod, takich jak usunięcie

śledziona, sterydoterapia, podawanie talidomidu lub chemioterapia pogarsza dodatkowo wskaźniki przeżycia pacjentów. Siltuksymab oddziałujący na interleukinę-6, której podwyższone stężenie odgrywa istotną rolę w patogenezie choroby, stanowi aktualnie jedyną skuteczną i dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana [27].

Jednocześnie wskazano, że największą korzyść z leczenia siltuksymabem mogą odnieść chorzy niezakażeni wirusem HIV ani ludzkim herpeswirusem typu 8 (HHV-8), a chorzy seronegatywni względem HIV oraz HHV-8, niewykazujący jeszcze pełnego spektrum objawów choroby powinni rozpocząć terapię siltuksymabem jak najszybciej, aby osiągnąć maksymalne korzyści z leczenia.

Mimo, że raportowane wyniki nie powinny być ekstrapolowane na populację seropozytywnych pacjentów z chorobą Castlemana, określenie efektów klinicznych siltuksymabu w tej populacji powinno stanowić przedmiot przyszłych badań, podobnie jak zastosowanie siltuksymabu w leczeniu chorób nowotworowych, takich jak chłoniak lub szpiczak, w przebiegu których także występują zaburzenia produkcji interleukiny-6 [14].

U pacjentów z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana często rozpoznawana jest anemia, co może pogarszać istniejące objawy choroby. Skuteczne leczenie anemii w przebiegu MCD jest możliwe tylko przy jednoczesnym obniżeniu ogólnoustrojowego stężenia prozapalnych cytokin, stąd też leczenie to powinno być ukierunkowane na zmniejszenie aktywności interleukiny-6, białka C-reaktywnego oraz redukcję odczynu Biernackiego (szybkości sedymentacji erytrocytów). W publikacji autorstwa Casper i wsp., 2015 [4] przedstawiono wyniki subanalizy odnoszącej się do badania RCT [1], wskazującej, że zastosowanie siltuksymabu istotnie zwiększyło stężenie hemoglobiny (zmiana o >15 g/l) u 61% chorych i jednocześnie zmniejszyło stężenie hepcydyny o 47% (hepcydyna jest jednym z tzw. białek ostrej fazy, towarzyszących stanom zapalnym, a także zmniejsza stężenie żelaza w surowicy krwi). Należy także podkreślić, że u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana biorących udział w badaniu [1]-[13] raportowano redukcję stężenia białka C-reaktywnego o 92% już w czasie 8 dni stosowania siltuksymabu, podczas gdy w grupie kontrolnej otrzymującej placebo i najlepszą opiekę wspomagającą, stężenie CRP pozostawało wysokie. Wysoka skuteczność kliniczna siltuksymabu udokumentowana w badaniu [1]-[13] w oparciu o wysoki wskaźnik remisji objawów iMCD była uwarunkowana efektywną kontrolą i redukcją stężenia cytokin prozapalnych.

Skuteczność kliniczna siltuksymabu warunkowana jest jego długotrwałym stosowaniem. Jednocześnie w badaniu [16]-[19] wykazano, że odstępy czasu między dawkami mogą być bezpiecznie wydłużone do 6 tygodni.

Ze względu na konieczność stosowania siltuksymabu w długoterminowej terapii podtrzymującej, bezpieczeństwo takiego długotrwałego leczenia farmakologicznego powinno być udokumentowane jako przewyższające jakiegokolwiek ryzyko długookresowej toksyczności lub działań niepożądanych.

Profil bezpieczeństwa siltuksymabu podawanego w długotrwałej terapii oceniano w otwartym badaniu II fazy [16]-[19], w ramach którego obserwacji przez okres ponad 7 lat poddano 60 pacjentów z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana. W analizowanej grupie chorych najczęściej obserwowano występowanie takich działań niepożądanych jak: nadciśnienie (13%), zmęczenie (8%), nudności (7%), neutropenia (7%) i wymioty (5%). Do ciężkich działań niepożądanych określonych jako potencjalnie związane z podawaniem siltuksymabu należały policytemia i zatrzymanie moczu.

Jako komparator dla wnioskowanej interwencji czyli siltuksymabu w monoterapii zostało wybrane placebo stosowane wraz z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *best supportive care*; BSC) rozumianą jako stosowanie standardowych leków przeciwbólowych, przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych i przeciwświądowych, czy leczenie współistniejących infekcji i transfuzje krwi. Jako hipotetyczny komparator rozpatrywano również stosowanie tocilizumabu – rekombinowanego, humanizowanego przeciwciała monoklonalne IgG₁ wiążącego się swoiście z receptorami dla interleukiny-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi dzięki czemu dochodzi do osłabienia działania IL-6. Należy jednak zaznaczyć, że tocilizumab nie został zarejestrowany do stosowania w leczeniu choroby Castlemana, zarówno w Europie, jak i Stanach Zjednoczonych, a jedynie w Japonii na podstawie jednoramiennych badań [38], [39]. W analizowanym wskazaniu, lek ten jest stosowany w rzeczywistej praktyce klinicznej w trybie *off-label* [109]. W Polsce, finansowanie tocilizumabu ze środków publicznych nie obejmuje leczenia pacjentów z chorobą Castlemana [109], [112].

Aktualnie, wiarygodne oszacowanie efektów klinicznych wnioskowanej interwencji tj. siltuksymabu względem tocilizumabu w leczeniu pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana jest niemożliwe ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednio, jak i pośrednio (a także zestawienie wyników) porównanie ww. preparatów. W analizie przedstawiono wyniki zidentyfikowanych badań dotyczących efektywności tocilizumabu w celu zobrazowania niskiej wiarygodności tych dowodów klinicznych oraz braku wystarczających danych klinicznych do przeprowadzenia jakichkolwiek porównań względem analizowanej interwencji, z wyjątkiem porównania odsetka trwałych odpowiedzi wśród pacjentów stosujących siltuksymab względem pacjentów stosujących tocilizumab w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego Pierson 2019 [22] opublikowanego pod postacią abstraktu konferencyjnego.

Przeprowadzone jedynie w celach informacyjnych porównanie wskaźników odpowiedzi na leczenie siltuksymabem oraz tocilizumabem w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego [22], dostępnego tylko w postaci abstraktu konferencyjnego, cechuje się bardzo niską wiarygodnością ze względu na

ograniczenia dotyczące braku szczegółowej charakterystyki analizowanej kohorty pacjentów, informacji o czasie trwania leczenia, okresie obserwacji oraz dawkowaniu leków. W związku z tym, mimo wskazania na porównywalną skuteczność obu preparatów, wyniki te należy bardzo ostrożnie interpretować.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano prospektywne badania non-RCT dotyczące zastosowania tocilizumabu [38], [39]. Wyniki przedstawione w badaniu [38] potwierdzają skuteczność preparatu anty-IL-6 tj. tocilizumabu w analizowanym wskazaniu i jednocześnie stanowią pierwsze dowody naukowe z prospektywnego badania klinicznego obejmującego relatywnie dużą liczbę chorych (blisko jedna piąta wszystkich pacjentów z wielogniskową chorobą Castlemana rozpoznaną w czasie ostatnich 10 lat w Japonii).

Podobnie jak w przypadku stosowania siltuksymabu, znaczącą korzyścią z zastosowanego leczenia tocilizumabem była możliwość zmniejszenia dawkowania/ przerwania terapii kortykosteroidami. Kortykosteroidy są często stosowanymi preparatami przeciwzapalnymi u pacjentów z chorobą Castlemana, niemniej ich zależna od dawki toksyczność ogranicza ich długotrwałe podawanie. Pacjenci otrzymujący siltuksymab lub tocilizumab mogli istotnie zmniejszyć dawki stosowanych równocześnie kortykosteroidów lub nawet przerwać leczenie, bez jednoczesnego zaostrzenia objawów choroby [1]-[13], [38].

W badaniach [38], [39] wykazano, że długotrwałe stosowanie tocilizumabu było dobrze tolerowane przez pacjentów. Obserwowano nieznacznie nasilone oraz przejściowe epizody zmniejszenia liczby białych krwinek po podaniu leku, niemniej podobne zdarzenia raportowano w badaniach klinicznych dotyczących innych leków biologicznych, np. przeciwciał przeciw czynnikowi martwicy nowotworów, a więc reakcja ta nie jest specyficzna dla tocilizumabu. Jednakże należy mieć na uwadze, że w 2019 r. producent tocilizumabu (firma Hoffmann-La Roche) wydał ostrzeżenie o możliwości wystąpienia hepatotoksyczności podczas terapii tym lekiem. W wyniku zbiorczej oceny ciężkich uszkodzeń wątroby, w tym niewydolności wątroby, zgłaszanych w związku z przyjmowaniem tocilizumabu, zidentyfikowano osiem przypadków uszkodzenia wątroby wywołanego przez lek obejmujących ostrą niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczkę [124]. Z kolei w badaniu obserwacyjnym (obejmującym okres 10 lat), którego celem była analiza częstości występowania podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych oraz występowania uszkodzenia wątroby wśród pacjentów stosujących tocilizumab przez co najmniej 6 miesięcy wykazano, że aż u 50% pacjentów odnotowano występowanie hepatotoksyczności. U jednego pacjenta raportowano poważną hepatotoksyczność, w wyniku terapii tocilizumabem [125].

Jak podkreślono w publikacji [14], dane literaturowe z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa siltuksymabu oraz tocilizumabu wskazują na zróżnicowanie populacji pacjentów

poddanych określoneemu leczeniu, w zakresie pochodzenia etnicznego, wieku, typu histologicznego choroby Castlemana, wcześniej stosowanej terapii, czasu trwania choroby, jak i okresu obserwacji.

Mimo, że w prospektywnym, jednoramiennym badaniu [38] nie zostały jasno sformułowane kryteria odpowiedzi na leczenie tocilizumabem, 86% pacjentów stosowało terapię przez co najmniej 5 lat. Z drugiej strony, wskaźnik objawowej odpowiedzi na leczenie siltuksymabem w badaniu RCT [1]-[13] wynosił około 60%, a bardziej rygorystycznie zdefiniowany punkt końcowy tj. trwała odpowiedź ze strony guza i objawów obserwowana była u 34% chorych. Należy jednak podkreślić, że pacjenci poddani leczeniu siltuksymabem w badaniu RCT byli w mniejszym stopniu obciążeni chorobą niż chorzy otrzymujący tocilizumab [38] (mniejsze nasilenie choroby w skali MCD-SS, umiarkowanie podniesione stężenie białka C-reaktywnego i fibrynogenu, stężenie albumin osoczowych w zakresie normy). Jednocześnie wyniki analizy *post-hoc* wskazały, że pacjenci z bardziej nasilonymi objawami/zaburzeniami klinicznymi i laboratoryjnymi spełniający drugorzędne kryteria spośród kryteriów diagnostycznych iMCD osiągnęli lepszą odpowiedź na leczenie niż chorzy z umiarkowanie nasiloną chorobą [119].

Stanowiące podstawę wnioskowania o efektywności klinicznej siltuksymabu, wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne II fazy [1]-[13] przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem, w relatywnie dużej populacji chorych – biorąc pod uwagę rzadki status choroby, charakteryzuje się wysoką wiarygodnością i niskim ryzykiem błędu systematycznego (por. Aneks, rozdz. 15.8.). Analizę skuteczności klinicznej siltuksymabu przeprowadzono w populacji ITT, która pozwoliła zachować wyjściową równowagę znanych i nieznanymi czynników rokowniczych między grupami.

Ocena odpowiedzi na leczenie ze strony guza przeprowadzona była w sposób zamaskowany przez ekspertów radiologów z niezależnej, centralnej komisji, jak i weryfikowana przez badaczy w ośrodkach klinicznych. Wystąpienie objawowej odpowiedzi na zastosowane leczenie oceniali badacze.

Grupę kontrolną w badaniu [1]-[13] stanowiło podawanie placebo (wraz z najlepszą opieką wspomagającą – BSC, stosowaną także w grupie badanej), stąd też należy założyć, że w badaniu testowano hipotezę typu *superiority*.

Wiarygodność prospektywnych badań jednoramiennych według skali NICE oceniono jako wysoką (7 na 8 możliwych punktów) w przypadku badania klinicznego [16]-[19] (siltuksymab) oraz badania klinicznego [38] (tocilizumab).

Jako średnią (odpowiednio 5 i 4 punkty) określono jakość retrospektywnych badań obserwacyjnych [20] oraz [23]. Jakość badania retrospektywnego [21] oraz badania klinicznego non-RCT opisanego w publikacjach [14]-[15], [34]-[35] w skali NOS została oceniona jako umiarkowanie wysoka.

Ocena wiarygodności badania kohortowego [22] (abstrakt) w skali NOS nie była możliwa ze względu na brak pełnotekstowej publikacji i tym samym istotnych informacji o badaniu. Z tego samego

względu tj. braku pełnych tekstów, niemożliwa była ocena jakości przeglądów systematycznych [28], [29]. Z kolei, jakość metodologiczna przeglądu bez metaanalizy [27] w skali AMSTAR 2 została określona jako krytycznie niska.

W randomizowanym badaniu klinicznym uwzględnionym w niniejszej analizie [1]-[13] brali udział dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem objawowej, wieloogniskowej choroby Castlemana, niezakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8). Do kryteriów włączenia do badania należała także np. mierzalna choroba, nieograniczona do zmiany skórnej oraz dobry stan sprawności ogólnej pacjentów (0-2 według ECOG). Do badania włączono pacjentów bez względu na wcześniejsze leczenie (za wyjątkiem terapii anty-IL-6), a więc także chorych nowo zdiagnozowanych. Odsetek pacjentów, którzy nie byli wcześniej poddani systemowej terapii wynosił 45% w grupie badanej. W badaniu uwzględniono pacjentów z naczyniowo-szklistym, plazmocytowym i mieszanym typem histologicznym MCD (odpowiednio: 34%, 25% oraz 42% chorych w grupie badanej) [1]-[13].

Należy zaznaczyć, że pomimo niewykazania trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów w subpopulacji pacjentów z naczyniowo-szklistym typem histologicznym wieloogniskowej choroby Castlemana w ocenie niezależnej komisji, analiza przeprowadzona przez badaczy wskazała na wystąpienie takiej odpowiedzi u 17% pacjentów poddanych leczeniu siltuksymabem.

Co istotne, w podgrupie chorych z naczyniowo-szklistym typem MCD w trakcie badania konsekwentnie obserwowano korzystne efekty leczenia siltuksymabem w zakresie pozostałych analizowanych punktów końcowych, mimo że były one mniej wyraźne niż w populacji ogólnej. Ponadto, również w badaniu I fazy [34]-[35] obserwowano trwałą odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz odpowiedź kliniczną u pacjentów z podtypem naczyniowo-szklistym choroby. Co więcej, u chorej z naczyniowo-szklistym podtypem iMCD w retrospektywnym badaniu [23] obserwowano poprawę ze strony objawów klinicznych już po pierwszej infuzji siltuksymabu.

W jednoramiennym, długoterminowym badaniu [16]-[19] również uwzględniono dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, którzy wcześniej otrzymywali leczenie siltuksymabem w ramach badania I fazy typu *dose-finding* [14]-[15], [34]-[35] oraz badania RCT [1]-[13]. W grupie tej było 37% chorych nowo zdiagnozowanych, którzy nie otrzymywali wcześniej żadnego leczenia systemowego [16], [18]. We wstępnej subanalizie badania I fazy opisanej w publikacji [14] oceniano efekty kliniczne siltuksymabu w wyodrębnionej grupie 23 seronegatywnych pacjentów z chorobą Castlemana, u wszystkich rozpoznano wieloogniskową postać choroby poza 2 pacjentami z nieresekcyjną, zlokalizowaną postacią choroby Castlemana [18].

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania można uznać, że populacja pacjentów oceniana w badaniu RCT włączonym do niniejszego opracowania, a także w prospektywnym

badaniu jednoramiennym, w istotnym stopniu odpowiada docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania siltuksymabu w leczeniu idiopatycznej, wielogniskowej choroby Castlemana w ramach proponowanego programu lekowego.

Dawka i schemat podawania siltuksymabu w badaniu RCT [1]-[13] oraz badaniu jednoramiennym [16]-[19] były zgodne z dawkowaniem wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Sylvant® [30], tj. 11 mg/kg m.c. co 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym jedną godzinę. Jednocześnie należy zaznaczyć, że w długim okresie leczenia w ramach badania [16]-[19] możliwe było wydłużenie cyklu podania leku z 3 do 6 tygodni, wedle uznania lekarza. Zgodnie z zapisem w proponowanym programie lekowym dla siltuksymabu dawkowanie leku prowadzone będzie zgodnie z ChPL Sylvant®.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, **reprezentatywność interwencji w prospektywnych badaniach klinicznych również należy ocenić wysoko, ze względu na testowanie efektywności klinicznej dla zalecanej dawki leku.**

W przypadku badań o niższej wiarygodności opartych na obserwacjach w praktyce klinicznej, reprezentatywność populacji oraz interwencji w badaniach [20], [23] należy oceniać wysoko. W przypadku badania [21] uwzględniającego zróżnicowaną populację pacjentów z chorobą Castlemana i różne metody leczenia, należy podkreślić opisanie wyników dla subpopulacji z iMCD. Z kolei, w badaniu kohortowym [22] uwzględniono chorych z iMCD, niemniej w dostępnym abstrakcie konferencyjnym nie podano informacji o dawkowaniu siltuksymabu ani tocilizumabu.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu jest wysokie, ze względu na wysoką reprezentatywność zarówno populacji chorych, jak i zastosowanej interwencji.

W odnalezionych badaniach klinicznych oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej) z zakresu skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, takie jak np.: odpowiedź na zastosowane leczenie, niepowodzenie leczenia, możliwość przerwania sterydoterapii, a także czas wolny od progresji, czas do rozpoczęcia kolejnej terapii czy przeżycie całkowite. Analizowano również parametry biochemiczne i wskaźniki stanu zapalnego w surowicy krwi.

Co istotne, w badaniu RCT [1]-[13] oceniano wpływ zastosowanego leczenia na jakość życia warunkowaną stanem zdrowia, odczuwane i raportowane przez pacjenta objawy choroby (przede wszystkim zmęczenie, dolegliwości bólowe, osłabienie) i ich uciążliwość oraz funkcjonowanie fizyczne i psychiczne chorych za pomocą takich narzędzi jak kwestionariusz SF-36, skala *MCD-Symptom Scale*

(MCD–SS) oraz *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue* (FACIT–Fatigue). W związku z dolegliwościami wywołanymi chorobą Castlemana, które mogą istotnie zaburzać i ograniczać codzienne funkcjonowanie, jakość życia chorych stanowi ważny parametr oceniający efektywność stosowanej terapii.

Należy również wspomnieć o wynikach analizy przedstawionej w opracowaniu Vernon i wsp., 2016 [46], której celem było np. określenie ogólnego obciążenia chorobą w populacji pacjentów z MCD oraz oszacowanie użyteczności stanu zdrowia (ang. *health utility value*) w wyniku leczenia siltuksymabem u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana na podstawie danych z badania RCT [1]-[13], a także określenie potencjalnych predyktorów użyteczności zdrowotnej, w tym statusu odpowiedzi na leczenie oraz nasilenia zdarzeń niepożądanych. Jakość życia warunkowaną stanem zdrowia (HR-QoL) u pacjentów włączonych do badania [1]-[13] oceniano na podstawie kwestionariusza SF-36, natomiast w ramach analizy [46] przekształcono wyniki uzyskane w skali SF-36 na punktację w skali SF-6D, a także za pomocą odwzorowania (mapowania) – na punktację w skali EQ-5D, a jakość życia warunkowana stanem zdrowia mierzona była jako użyteczność.

Na znaczny stopień obciążenia chorobą wskazywały wyjściowe wartości użyteczności stanu zdrowia. Wyjściowy zakres punktów w skali SF-6D wynoszący 0,63-0,65 był porównywalny do wyników obserwowanych u pacjentów z rozpoznaniem innych chorób charakteryzujących się dużym obciążeniem, takich jak przewlekły ból lub zespół jelita drażliwego. Podobnie, odwzorowana punktacja w skali EQ-5D wynosząca od 0,69 do 0,71 odzwierciedlała poziom zachorowalności notowany u pacjentów z cukrzycą, udarem, reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz schorzeniami sercowo-naczyniowymi i wątrobowymi [46].

W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano, że pacjenci z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie siltuksymabem doświadczyli poprawy w zakresie użyteczności stanu zdrowia o 0,088 punktu (mediana) w skali SF-6D (0,100 punktu w skali EQ-5D), podczas gdy w grupie pacjentów z progresywną chorobą zmiana wyniosła 0,046 punktu w skali SF-6D (0,063 punktu w skali EQ-5D). Zmiany te określono jako klinicznie istotne zwiększenie użyteczności stanu zdrowia, zarówno w przypadku gdy celem leczenia była poprawa (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) lub kontrola choroby (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie, stabilna choroba). Większy odsetek pacjentów poddanych terapii siltuksymabem niż w grupie placebo uzyskał istotnie kliniczną poprawę użyteczności stanu zdrowia poprzez osiągnięcie docelowych wartości zmian w skali SF-6D, związanych zarówno z odpowiedzią na leczenie (46,94% vs 16%), jak i kontrolą choroby (57,14% vs 20%). W obu przypadkach, różnice w odsetkach tzw. *responders* między grupą badaną a kontrolną były statystycznie istotne ($p < 0,05$ dla odpowiedzi na leczenie oraz $p < 0,01$ dla kontroli choroby).

Podsumowując, przeprowadzona analiza dostarczyła dowodów wskazujących że terapia siltuksymabem wiąże się z uzyskaniem większej użyteczności stanu zdrowia niż podawanie placebo oraz stanowi efektywną opcję terapeutyczną u pacjentów z rozpoznaniem wieloogniskowej choroby Castlemana. Wyniki te zostały potwierdzone w szeregu analiz wrażliwości i obserwowane niezależnie od oceny korzyści klinicznych opierających się wyłącznie na zmianach parametrów radiologicznych czy też zmianach parametrów radiologicznych w połączeniu z analizą objawów klinicznych.

Sz szczególnie istotne wydają się wyniki wskazujące na utrzymujący się (trwały) wzrost użyteczności stanu zdrowia u pacjentów leczonych siltuksymabem, głównie w kontekście relatywnie dużego obciążenia chorobą oraz niskiej jakości dowodów na skuteczność dostępnych dotychczas metod leczenia wieloogniskowej choroby Castlemana [46].

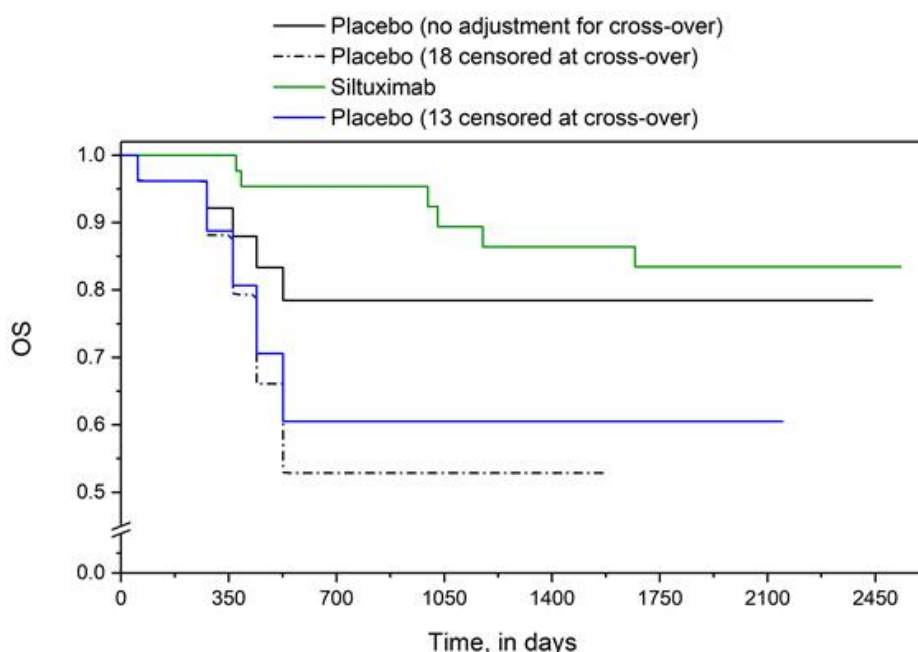
Interpretując wyniki uzyskane w badaniu RCT [1]-[13] należy mieć na uwadze, że pacjenci stosujący placebo po wystąpieniu niepowodzenia leczenia mogli przechodzić do grupy stosującej siltuksymab i przyjmować lek w sposób niezamaskowany (ang. *cross-over*). Łącznie, uwzględniając okres leczenia w badaniu RCT (ang. *treatment period*), jak i okres obserwacji po zakończeniu leczenia (ang. *follow-up period*), 18 pacjentów z grupy stosującej placebo (n=26) przeszło do grupy badanej i rozpoczęło przyjmowanie siltuksymabu, w tym 13 pacjentów w trakcie trwania badania RCT, 3 chorych po zakończeniu okresu leczenia w fazie randomizowanej, a 2 chorych w czasie trwania okresu obserwacji [120], [121].

W sytuacji niesystematycznego przejścia pacjentów z grupy kontrolnej do grupy badanej (ang. *cross over*), istnieje potrzeba oszacowania efektów leczenia w hipotetycznej sytuacji braku przechodzenia pacjentów do innego ramienia, przy dodatkowym założeniu, że leczenie eksperymentalne nie może spowodować pogorszenia stanu u pacjentów, którzy przeszli z grupy kontrolnej [123]. W badaniu [1]-[13] do określenia czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (TTF) wykorzystano estymator Kaplana-Meiera, który umożliwia uwzględnienie obserwacji cenzorowanych. Analiza była adjustowana względem czynników stratyfikacyjnych (zbyt mała grupa pacjentów poddawanych analizie uniemożliwia wykorzystanie innych metod adjustacji). Mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia w grupie placebo wynosiła 134 dni, natomiast w grupie przyjmującej siltuksymab nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji dla obu grup wynosiła 422 dni [zakres: 55–1051 dni]).

W przypadku analizy przeżycia całkowitego (OS), należy mieć na uwadze, że przedstawione dane dotyczące przeżycia nie były adjustowane względem pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo do grupy badanej. W grupie przyjmującej placebo uwzględniono aż 18 z 26 pacjentów, którzy otrzymywali również siltuksymab [13 chorych z grupy placebo rozpoczęło stosowanie siltuksymabu w trakcie trwania badania RCT, 3 pacjentów rozpoczęło przyjmowanie siltuksymabu po zakończeniu okresu leczenia (ang. *treatment period*) w badaniu RCT i włączeniu do długoterminowego, otwartego badania [16]-[19], a 2 pacjentów rozpoczęło stosowanie siltuksymabu w fazie obserwacji po zakończeniu badania RCT (ang. *follow-up period*) [1], [120], [121]]. W związku z tym raportowana

długość przeżycia w grupie placebo może być częściowo skutkiem stosowania przez niektórych pacjentów siltuksymabu. Przy braku adjustacji wartość parametru HR dla ogólnego przeżycia wyniosła 0,58 (95% CI: 0,18; 1,90). Zastosowanie metod adjustacji wyników ma znaczny wpływ na oszacowane wartości hazardu względnego dla przeżycia całkowitego. W przypadku zastosowania cenzorowania wszystkich 18 pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo i rozpoczęli stosowanie siltuksymabu przez cały okres leczenia i obserwacji, wartość parametru HR dla ogólnego przeżycia wynosi 0,13 (95% CI: 0,03; 0,50). Z kolei zastosowanie cenzorowania 13 pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo i rozpoczęli stosowanie siltuksymabu po wystąpieniu progresji choroby w trakcie trwania zamaskowanej fazy badania RCT pozwala uzyskać wartość HR dla ogólnego przeżycia równą 0,25 (95% CI: 0,08; 0,83).

Niniejsze obliczenia przeprowadzone przez autorów analizy obrazuje poniższy schemat.



Schemat 1. Czas przeżycia całkowitego w zależności od cenzorowania pacjentów z grupy placebo.

Zastosowanie innych metod korekcji efektu *cross-over*, np. metody RPSFT (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time models*) jest niemożliwe ze względu na zbyt małą liczbę raportowanych zdarzeń. Przytoczone powyżej wartości HR, zostały oszacowane w niniejszej analizie jedynie na potrzeby informacyjne. Wskazują one, że cenzorowanie jest postrzegane jako bardzo ograniczona i mało wiarygodna metoda korygowania efektu *cross-over*.

Podsumowując, siltuksymab będący pierwszym lekiem zarejestrowanym do stosowania w wieloogniskowej chorobie Castlemana stanowi przełom w leczeniu tego rzadkiego schorzenia limfoproliferacyjnego o nie do końca poznanej etiologii. Lek ten dzięki bezpośredniemu oddziaływaniu na aktywność IL-6 stanowi przełomowe leczenie

Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



odpowiadające na niezaspokojone potrzeby medyczne w populacji pacjentów z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana, poddawanych dotychczas niespecyficznemu leczeniu za pomocą preparatów stosowanych poza wskazaniem rejestracyjnym, o niedostatecznej skuteczności i obarczonych znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i powikłań.

11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które stwierdzono w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu, uwzględniając fakt, że jest to choroba rzadka.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- wnioskowanie o skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwie stosowania siltuksymabu w leczeniu pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana opiera się głównie na wynikach 1 badania RCT fazy II, w ramach którego efekty kliniczne wnioskowanej interwencji porównywano względem placebo, a w obu grupach stosowano jednocześnie tzw. najlepszą opiekę wspomagającą (BSC),
- aktualnie brak jest badań III fazy oceniających efekty kliniczne stosowania siltuksymabu w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana,
- brak wiarygodnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio efekty kliniczne stosowania siltuksymabu względem hipotetycznego komparatora (tocilizumabu) we wnioskowanym wskazaniu; brak badań z grupą kontrolną, w których oceniano efekty kliniczne tocilizumabu w analizowanym wskazaniu i które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego tocilizumabu z siltuksymabem z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo wraz z BSC) jak również brak możliwości wiarygodnego zestawienia wyników badań oceniających efekty kliniczne siltuksymabu [1]-[13] oraz tocilizumabu [38] w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana (m.in. ze względu na brak wspólnych punktów końcowych) – brak wystarczających dowodów klinicznych umożliwiających wiarygodne porównanie siltuksymabu względem tocilizumabu potwierdza wniosek o braku możliwości porównania efektywności klinicznej obu leków w ramach analizowanego wskazania;
- zidentyfikowane kohortowe badanie obserwacyjne [22], w ramach którego oceniano skuteczność terapii siltuksymabem oraz tocilizumabem w kohorcie pacjentów z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana było dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego,
- porównanie odsetków trwałych odpowiedzi wśród pacjentów stosujących siltuksymab względem pacjentów stosujących tocilizumab przeprowadzone w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego Pierson 2019 [22] opublikowanego pod postacią abstraktu konferencyjnego cechuje się bardzo niską wiarygodnością i należy je ostrożnie interpretować ze względu na znaczne ograniczenia dotyczące braku wystarczająco szczegółowej charakterystyki kohorty pacjentów, braku informacji o czasie leczenia i okresie obserwacji oraz dawkowaniu leków.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

- porównywane grupy pacjentów w randomizowanym badaniu [1]-[13] były dobrze zbilansowane w wyniku randomizacji za wyjątkiem rozkładu płci (odsetek mężczyzn: 57% vs 85%, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej),
- mimo, że badanie [1]-[13] stanowi największą jak do tej pory próbę kliniczną, w ramach której analizowano efekty leczenia idiopatycznej, wieloogniskowej choroby Castlemana, liczba uwzględnionych pacjentów rekrutowanych w 19 państwach, była relatywnie mała (N=79),
- przejście pacjentów z grupy kontrolnej do grupy badanej (ang. *cross-over*) po niepowodzeniu leczenia mogło ograniczać wnioskowanie autorów badania w zakresie przeżywalności chorych,
- ze względu na rygorystyczne kryteria włączenia do badania [1]-[13], może ono nie być w pełni reprezentatywne dla wszystkich chorych na idiopatyczną MCD (kryterium włączenia był stan sprawności ogólnej według ECOG określony na 0, 1 lub 2 stopnie, stąd też pacjenci hospitalizowani i z większym stopniem ciężkości choroby nie kwalifikowali się do udziału w badaniu i leczenia siltuksymabem. Również chorzy z podtypem iMCD charakteryzującym się trombocytopenią, obrzękiem tkanki podskórnej, włóknieniem szpiku kostnego, dysfunkcją nerek oraz organomegalią (zespół TAFRO) nie kwalifikowaliby się do udziału w ww. badaniu klinicznym ze względu na kryterium dotyczące liczby płytek krwi i nasilenia choroby),
- liczebność populacji włączonej do subanalizy opisanej w publikacji [3] dotyczącej badania RCT była dodatkowo ograniczona poprzez wykluczenie pacjentów, którzy nie spełniali jednoznacznie kryteriów odpowiedzi na leczenie lub niepowodzenia leczenia,
- badanie opisane w publikacjach [14]-[15] oraz [34]-[35] było otwartym (bez zamaskowania) badaniem I fazy typu *dose-finding*, w którym w jednej z 7 kohort uwzględniono pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, jak i nieresekcyjną, zlokalizowaną postacią choroby poddanych leczeniu siltuksymabem w dawce 9 mg lub 12 mg/kg m.c. co 3 tygodnie (analizowaną populację stanowią chorzy z wieloogniskową chorobą Castlemana, a zalecana dawka siltuksymabu, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, wynosi 11 mg/kg m.c.). Ponadto, w kohortach 1-6 uwzględniono chorych z chłoniakiem nieziarniczym z komórek B, szpiczakiem mnogim lub chorobą Castlemana, którzy otrzymywali siltuksymab w różnych dawkach i schematach, przy czym sposób dawkowania najbardziej zbliżony do zaleconego w ChPL obejmował dawkę 12 mg/kg m.c. w 1-godzinnym wlewie co 3 tygodnie. W publikacji [34] przedstawiono efekty stosowania siltuksymabu w zależności od rodzaju choroby (wyniki ww. badania uwzględniono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa siltuksymabu), natomiast w publikacji [14] opisano szczegółowo wyniki raportowane wyłącznie u pacjentów z chorobą Castlemana,
- badanie [16]-[19] było przeprowadzone bez grupy kontrolnej (jednoramienne) i bez zamaskowania i obejmowało pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, którzy stosowali siltuksymab w ramach badań I i II fazy i w czasie kontynuacji leczenia uzyskali co najmniej

stabilizację choroby. Dodatkowo wstępna analiza przedstawiona w publikacjach referencyjnych [16], [17] została przeprowadzona na stosunkowo małej grupie pacjentów (N=19),

- w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym [20] analizowano efekty stosowania siltuksymabu tylko u 9 pacjentów, należy jednak podkreślić rzadkie występowanie choroby i fakt, że chorzy ci byli ówczesnie jednymi pacjentami poddanymi leczeniu siltuksymabem w ramach programu rozszerzonego dostępu we Włoszech,
- badanie obserwacyjne [21] zostało przeprowadzone w oparciu o dane pacjentów z jednego ośrodka klinicznego i uwzględniało chorych z idiopatyczną, wieloogniskową, jak i zlokalizowaną chorobą Castlemana. W publikacji przedstawiono wyniki dotyczące stosowania siltuksymabu i zestawiono je względem efektów sterydoterapii, chemioterapii oraz terapii opartej na rytuksymabie. Nie opisano przypadków terapii tocilizumabem,
- w badaniu [21] dane kliniczne dla pewnych pacjentów były brakujące, co mogło spowodować niedoszacowanie rzeczywistej różnicy/ wartości ocenianych parametrów. Autorzy badania wskazali także na możliwość błędu wynikającego z rodzaju pacjentów przebywających w ośrodku referencyjnym, a lekarze mogli ordynować bardziej intensywne leczenie, np. chemioterapię pacjentom z bardziej nasilonymi objawami,
- badanie obserwacyjne [22] oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej dostępne było tylko w postaci abstraktu konferencyjnego. Dodatkowo, w ramach ww. badania, poza leczeniem siltuksymabem, oceniano także efekty stosowania tocilizumabu i rytuksymabu, niemniej ze względu na brak w zidentyfikowanym abstrakcie istotnych informacji odnośnie badania niemożliwe było określenie wiarygodności zestawionych danych dotyczących odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie. Zgodnie z dodatkowymi informacjami uzyskanymi od Autora opracowania, 9/69 (13%) pacjentów miało mniej niż 18 lat [22],
- badanie opisane w publikacji [23] miało retrospektywny charakter, zostało przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym w Korei Płd. i obejmowało tylko 15 pacjentów (można założyć, że w badaniu uwzględniono tylko chorych pochodzenia koreańskiego),
- w badaniu [23] analizowano szereg parametrów biochemicznych w trakcie leczenia, niemniej nie przedstawiono danych (nie oceniano) zmian stężenia IL-6,
- w ramach przeglądu systematycznego [27] zespół autorów przeprowadził wyszukiwanie potencjalnie istotnych artykułów tylko w 1 elektronicznej, medycznej bazie danych (*PubMed*), niemniej w publikacji wskazano także na bazę danych biblioteki szkoły medycznej,
- podstawowym ograniczeniem przeglądu [27] był błąd selekcji związany z kryteriami włączenia chorych do badań klinicznych, np. wykluczeniem z udziału w badaniach najciężej chorych pacjentów, ale także nowo zdiagnozowanych lub względnie bezobjawowych. Autorzy przeglądu wskazali również na 2 przypadki zgonu wśród chorych z iMCD, raportowane w badaniu obserwacyjnym [21], a w referencyjnej publikacji nie sprecyzowano jakiej terapii byli poddawani ww. chorzy i opisane przypadki mogą nie być związane ze stosowaniem siltuksymabu,

- 2 zidentyfikowane przeglądy systematyczne, dotyczące oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia u pacjentów z iMCD [28] oraz oceny obciążenia klinicznego chorobą [29], dostępne były tylko w postaci abstraktów konferencyjnych, co uniemożliwiło dokładną interpretację wyników, jak i ocenę ich poziomu wiarygodności,
- ocena wpływu przeciwciał neutralizujących IL-6 na objawy depresyjne będąca celem badania [36]-[37] uwzględniono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, oparta została na danych z 2 badań RCT tj. badania [1]-[13] dotyczącego stosowania siltuksymabu w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana oraz badania autorstwa Smolen i wsp., 2014 dotyczącego zastosowania sirukumabu w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów opornego na metotreksat. Co istotne, wyniki analizy przedstawiono odrębnie dla siltuksymabu oraz sirukumabu,
- badania uwzględnione w opracowaniu [36]-[37] nie były zaprojektowane do oceny efektów przeciwdepresyjnych analizowanych przeciwciał, stąd też nie uwzględniały metod analitycznych ani standardowych skali stosowanych w psychiatrii, liczebność ocenianej populacji chorych z dominującym nastrojem depresyjnym i anhedonią była relatywnie mała, a poprawa w zakresie objawów depresyjnych była mierzona w kontekście redukcji nasilenia objawów choroby Castlemana lub reumatoidalnego zapalenia stawów,
- prospektywne badanie kliniczne [38] dotyczące zastosowania tocilizumabu – aktywnego komparatora dla siltuksymabu w analizowanym wskazaniu, zostało przeprowadzone bez grupy kontrolnej, w związku z czym niemożliwe było jego wykorzystanie do porównania pośredniego. Jednocześnie, jest to jedyne badanie kliniczne o wystarczającym poziomie wiarygodności, jakie zidentyfikowano w czasie wyszukiwania badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego, a następnie zestawienia danych względem siltuksymabu,
- badanie [38] obejmowało relatywnie małą liczbę pacjentów (N=28) z wieloogniskową chorobą Castlemana wyłącznie o plazmocytowym typie histologicznym, a w ocenie skuteczności tocilizumabu zastosowano mniej rygorystyczne kryteria wskazujące na korzyść kliniczną niż np. w badaniu RCT [1]-[13] i przede wszystkim nie posługiwano się pojęciem/ parametrem „odpowiedzi na leczenie”. Ponadto, pacjentów rekrutowano z ośrodków klinicznych w Japonii, co mogło wiązać się z ograniczeniem badanej populacji tylko do chorych rasy żółtej, a tym samym zmniejszyć reprezentatywność wyników z zakresu efektywności klinicznej tocilizumabu.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Zidentyfikowano 1 badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem [1]-[13], w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania siltuksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych wirusem HIV ani HHV-8, w bezpośrednim porównaniu do placebo podawanym wraz z najlepszą opieką wspomagającą (BSC).
- II.** Wykazano, że stosowanie siltuksymabu w dawce 11 mg/kg m.c. co 3 tygodnie względem placebo wiąże się przede wszystkim z istotnie statystycznie i klinicznie większą szansą osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i/lub objawów, redukcją ryzyka przerwania terapii z powodu wystąpienia niepowodzenia leczenia, jak i wydłużeniem mediany czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii.
- III.** Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazały na zbliżoną częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych w obu grupach (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia lub określonych jako ciężkie) mimo znacznie dłuższej ekspozycji na leczenie w grupie badanej otrzymującej siltuksymab w porównaniu do placebo. Między siltuksymabem a placebo, stosowanych jednocześnie z BSC, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.
- IV.** Stosowanie siltuksymabu wiązało się z istotną poprawą jakości życia warunkowanej stanem zdrowia w zakresie 5 z 8 domen określających funkcjonowanie fizyczne i psychiczne chorych w kwestionariuszu SF-36. Ponadto, pacjenci poddani leczeniu siltuksymabem zgłaszali szybką poprawę objawów choroby Castlemana ocenianych w skali MCD-SS oraz FACIT-Fatigue w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.
- V.** Nie odnaleziono wiarygodnych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efekty stosowania siltuksymabu oraz tocilizumabu w leczeniu pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana. Ze względu na brak wiarygodnych danych klinicznych dotyczących stosowania tocilizumabu w analizowanym wskazaniu również przeprowadzenie porównania pośredniego z siltuksymabem względem wspólnego komparatora było niemożliwe.
- VI.** Zidentyfikowano natomiast badanie obserwacyjne [22] (abstrakt konferencyjny), w którym przedstawiono wyniki dotyczące wskaźników odpowiedzi na leczenie siltuksymabem i tocilizumabem w kohorcie pacjentów z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana. Analiza danych dostępnych w abstrakcie [22] wskazała na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem siltuksymabu a terapią tocilizumabem w zakresie szansy osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie w kohorcie pacjentów z rozpoznaniem wieloogniskowej choroby Castlemana. Wynik tego porównania cechuje się bardzo niską wiarygodnością i należy go ostrożnie interpretować ze względu na znaczne ograniczenia dotyczące braku szczegółowej

charakterystyki analizowanej kohorty pacjentów, informacji o czasie trwania leczenia, okresie obserwacji oraz dawkowaniu leków.

- VII.** Wyniki prospektywnych badań klinicznych bez randomizacji, jak i badań obserwacyjnych oraz przedstawione raporty przypadków stanowią potwierdzenie wysokiej skuteczności klinicznej i praktycznej siltuksymabu oraz wskazują na bardzo dobrą tolerancję leczenia, także w długim okresie obserwacji.
- VIII.** Na podstawie dostępnych danych należy wnioskować o dobrej tolerancji oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa siltuksymabu, porównywalnym do placebo. Stosowanie siltuksymabu wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych i nie ulegających kumulacji zdarzeń/ działań niepożądanych. Jednocześnie, **znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, przewyższają ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.** Co istotne, stosowanie siltuksymabu, dzięki utrzymywaniu odpowiedniej kontroli choroby, opóźnia czas do rozpoczęcia kolejnej terapii, co potencjalnie może wpływać na opóźnienie konieczności zastosowania terapii o znacznej toksyczności, takiej jak np. chemioterapia.
- IX.** Wyniki analizy danych z długiego okresu obserwacji [120] potwierdzają korzystny wpływ terapii siltuksymabem na przewidywaną długość życia pacjentów i wskazują na jego długotrwały charakter.

Podsumowując, siltuksymab będący pierwszym zarejestrowanym lekiem do stosowania u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana wpływa na uzyskanie istotnych i długo utrzymujących się korzyści klinicznych i powinien stać się nowym standardem postępowania w analizowanej populacji chorych zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej.

13. BIBLIOGRAFIA

B. Badania randomizowane dotyczące porównania z placebo

- [1] van Rhee F, Wong RS, Munshi N, i wsp. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Aug;15(9):966-74.
- [2] van Rhee F, Rothman M, Ho KF, i wsp. Patient-reported Outcomes for Multicentric Castleman's Disease in a Randomized, Placebo-controlled Study of Siltuximab. *Patient.* 2015 Apr;8(2):207-16.
- [3] Morra DE, Pierson SK, Shilling D, i wsp. Predictors of response to anti-IL6 monoclonal antibody therapy (siltuximab) in idiopathic multicentric Castleman disease: secondary analyses of phase II clinical trial data. *Br J Haematol.* 2019 Jan;184(2):232-241.
- [4] Casper C, Chaturvedi S, Munshi N, i wsp. Analysis of inflammatory and anemia-related biomarkers in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (anti-IL6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease. *Clin Cancer Res.* 2015;21(19):4294-4304.
- [5] Casper C, Chaturvedi S, Munshi N, i wsp. Inflammatory and anemia-related markers in a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (anti-IL-6 monoclonal antibody) in multicentric castleman's disease patients. *Haematologica;* 2014;99:465.
- [6] Van Rhee F, Munshi NC, Wong R, i wsp. Efficacy of siltuximab in patients with previously treated multicentric Castleman's disease (MCD). *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32:15 SUPPL. 1.
- [7] Sawyer MB, Casper C, Munshi NC, i wsp. Effect of siltuximab on lean body mass (LBM) in multicentric Castleman's disease (MCD) patients (pts). *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32:15 SUPPL. 1.
- [8] Van Rhee F, Casper C, Vernon MK, i wsp. Superior restoration of health with siltuximab among multicentric castleman's disease patients when measured by SF-36. *Blood* 2014; 124:21.
- [9] Van Rhee F, Fossa A, Van De Velde H, i wsp. Improvements in tocilizumab levels and fatigue in a randomized, double blinded, placebo controlled study (MCD3282001) of siltuximab in patients with multicentric castleman's disease (MCD). *Haematologica* 2014; 99 SUPPL. 1 (464-465).
<https://library.ehaweb.org/eha/2014/19th/54509/frits.van.rhee.improvements.in.hemoglobin.levels.and.fatigue.in.a.randomized.html?f=I5216p16m2>, styczeń 2020.
- [10] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01024036> / <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012380-34/results> (A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of CNTO 328 (Anti IL 6 Monoclonal Antibody) Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care in Subjects With Multicentric Castleman's Disease), styczeń 2020.
- [11] Heß G, Kirsch A, Wong RS, i wsp. A Multicentre, randomized, double-blind, placebocontrolled study of the efficacy and safety of Siltuximab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with Multicentric Castleman's disease. *Oncology Research and Treatment* 2014; 37 SUPPL. 5 (77-).
- [12] Wong RS, Casper C, Munshi N, i wsp. A Multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of siltuximab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with multicentric castleman's disease. *Blood* 2013; 122:21.
- [13] Fingerle-Rowson G, Vermeulen J, Qi M, i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the effectivity and safety of IL-6 inhibition by Siltuximab (CNTO-328) in patients with multicentric Castleman's disease. *Onkologie* 2010; 33:6 (253-254).

B. Badania kliniczne bez randomizacji oraz badania o niższej wiarygodności

Badania jednoramienne

- [14] van Rhee F, Fayad L, Voorhees P, i wsp. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3701-3708.
- [15] Kirk M, Kurzrock R, van Rhee F, i wsp. Siltuximab reverses muscle wasting in patients with multicentric castleman's disease. *Blood* 2013; 122(21):4394. <https://ashpublications.org/blood/article/122/21/4394/13963>, styczeń 2020.

- [16] van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, i wsp. A phase 2, open-label, Multicentre study of the long-term safety of siltuximab (an anti-interleukin-6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease. *Oncotarget*. 2015 Oct 6;6(30):30408-19.
- [17] van Rhee FV, Casper C, Voorhees PM. An open-label, phase 2, multicenter study of the safety of long-term treatment with siltuximab (an Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody) in patients with multicentric castleman's disease. *Blood*. 2013; 122:21.
- [18] van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, i wsp. Long-term safety of siltuximab in patients with idiopathic multicentric Castleman disease: a prespecified, open-label, extension analysis of two trials. *Lancet Haematol*. 2020; 7(3): 209–217.
- [19] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01400503/> <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022837-27/GB> (An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Siltuximab in Subjects With Multicentric Castleman's Disease), styczeń 2020.

Badania obserwacyjne

- [20] Tonialini L, Bonfichi M, Ferrero S, i wsp. Siltuximab in relapsed/refractory multicentric Castleman disease: Experience of the Italian NPP program. *Hematological Oncology*. 2018;36(4):689-92.
- [21] Yu L, Tu M, Cortes J, i wsp. Clinical and pathological characteristics of HIV-and HHV-8–negative Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1658-68.
- [22] Pierson SK, Ren Y, Khor J, i wsp. Natural history study of idiopathic multicentric castleman disease identifies effective treatments for a large proportion of patients but treatment-refractory patients remain. *Blood* 2019; 134 Supplement 1.
- [22a] Pierson SK. Wiadomość e-mail od Autora z przedstawionymi dokładnymi danymi dotyczącymi liczebności pacjentów oraz częstości występowania trwałej odpowiedzi na leczenie.
- [23] Min GJ, Jeon YW, Park SS, i wsp. The clinical, laboratory, and radiologic improvement due to siltuximab treatment in idiopathic multicentric Castleman's disease. *Korean J Intern Med*. 2020 Feb 24. doi: 10.3904/kjim.2019.330.

Raporty przypadków

- [24] Ahmed B, Tschen JA, Cohen PR. Cutaneous castleman's disease responds to anti interleukin-6 treatment. *Mol Cancer Ther*. 2007 Sep;6(9):2386-90.
- [25] Bocchio F, Bonfichi M, Calvi M, i wsp. Name patient program with siltuximab in multicentric castleman's disease: A case report. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2015; 22 Supplement 1 (A53-).
- [26] Teipel R, Ordemann R, Proske U, i wsp. Siltuximab for Multicentric Castleman Disease-Letter. *Clin Cancer Res*. 2015 Oct 15;21(20):4740.

C. Opracowania (badania) wtórne

- [27] Sitenga J, Aird G, Ahmed A, Silberstein PT. Impact of siltuximab on patient-related outcomes in multicentric Castleman's disease. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018 Jan 12;9:35-41.
- [28] Smela-Lipińska B, Marre C, Myjak I, Szawara M. Health-related quality of life and patient reported outcomes measures in idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic review. *Value in Health* 2019; 22 Supplement 3 (S868-).
- [29] Smela-Lipińska B, Marre C, Szawara P, i wsp. A systematic review of the clinical burden of idiopathic multicentric Castleman's disease. *Value in Health* 2019; 22 Supplement 3 (S842-).

D. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

EMA

- [30] Charakterystyka Produktu Leczniczego Sylvant®.
- [31] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa (Sylvant®) oraz pełny raport EPAR.

FDA

- [32] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125496s000lbl.pdf, styczeń 2020.

Lareb

- [33] <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?formGroup=&atc=L04AC11&drug=SYLVANT+%28SILTUXIMAB%29>, styczeń 2010.

Badania pierwotne

- [34] Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, i wsp. A phase I, open-label study of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or Castleman disease. *Clinical cancer research*. 2013; 19:3659–3670.
- [35] Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C. Long-term safety in a Phase 1 study of siltuximab (CNTO 328), an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma, or Castleman's disease. *Blood*, 2011; 118:21.
- [36] Sun Y, Wang D, Salvatore G, i wsp. The effects of interleukin-6 neutralizing antibodies on symptoms of depressed mood and anhedonia in patients with rheumatoid arthritis and multicentric Castleman's disease. *Brain, behavior, and immunity*. 2017; 66:156-64.
- [37] Sun Y, Wang D, Salvatore G, i wsp. Siltuximab improves depressive symptoms in a randomised, placebo-controlled, phase 2 study in patients with multicentric Castleman's disease. *European Neuropsychopharmacology* 2015; 25 SUPPL. 2 (S403-S404).

E. Badania pierwotne dotyczące zastosowania tocilizumabu

- [38] Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, i wsp. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005;106:2627-32.
- [39] Nishimoto N, Honda O, Sumikawa H, i wsp. A Long-Term (5-Year) Sustained Efficacy of Tocilizumab for Multicentric Castleman's Disease and the Effect on Pulmonary Complications. *Blood* 2007;110:646.

F. Badania wykluczone

- [40] Fajgenbaum DC, Liu A, Ruth J, I wsp. HHV-8-Negative, idiopathic multicentric Castleman disease (iMCD): a description of clinical features and therapeutic options through a systematic literature review. *Blood*. 2014;124(21):4861.
- [41] Sarosiek S, Shah R, Munshi NC. Review of siltuximab in the treatment of multicentric Castleman's disease. *Ther Adv Hematol*. 2016 Dec;7(6):360-366.
- [42] Liu YC, Stone K, van Rhee F. Siltuximab for multicentric Castleman disease. *Expert Rev Hematol*. 2014 Oct;7(5):545-57.
- [43] Lyseng-Williamson KA. Siltuximab: A Review in Idiopathic (Human Herpesvirus-8-Negative) Multicentric Castleman Disease. *BioDrugs*. 2015 Dec;29(6):399-406.
- [44] Deisseroth A, Ko CW, Nie L, i wsp. FDA approval: siltuximab for the treatment of patients with multicentric Castleman disease. *Clin Cancer Res*. 2015 Mar 1;21(5):950-4.
- [45] Davis CC, Shah KS, Lechowicz MJ. Clinical development of siltuximab. *Curr Oncol Rep*. 2015 Jul;17(7):29.
- [46] Vernon M, Robinson D Jr, Trundell D, i wsp. +Deriving health utility values from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of siltuximab in subjects with multicentric Castleman's disease. *Curr Med Res Opin*. 2016 Jul;32(7):1193-1200.
- [47] Barquero N. Siltuximab: a new option for the management of Castleman's disease. *Drugs Today (Barc)*. 2015 Jan;51(1):21-8.
- [48] Koff JL, Lonial S. Emerging treatments in castleman disease - A critical appraisal of siltuximab. *Biologics: Targets and Therapy* 2016; 10: 9-15.
- [49] Stone K, Socola F, Greenway A, i wsp. Personalized therapy in multicentric castleman disease produces excellent outcomes in a tertiary referral center. *Blood* 2018; 132 Suppl. 1.
- [50] Pierson SK, Katz L, Nabel CS, i wsp. Quantitative changes in serum proteins including CXCL13 are early indicators of response to anti-IL6 therapy in idiopathic multicentric castleman disease. *Blood* 2019; 134 Supplement 1.
- [51] Nikanjam M, Yang J, Capparelli EV. Population pharmacokinetics of siltuximab: An analysis across tumor types. *Cancer Research* 2019; 79:13 Supplement.
- [52] Shilling D, Ruth JR, Nabel CS, i wsp. Serum proteomics reveals distinct subtypes associated with treatment response in idiopathic multicentric castleman disease. *Blood* 2018 132 Suppl. 1.
- [53] Kapriniotis K, Lampridis S, Mitsos S, i wsp. Biologic agents in the treatment of multicentric castleman disease. *Turkish Thoracic Journal* 2018; 19:4 (220-225).

- [54] Jiang J-P, Shen X-F, Du J-F, Guan W-X. A retrospective study of 34 patients with unicentric and multicentric castleman's disease: Experience from a single institution. *Oncology Letters* 2018; 15:2 (2407-2412).
- [55] Chiang G, Amid A, Ngan B, i wsp. Treatment and outcome of castleman disease in children: A single-centre experience. *Pediatric Rheumatology* 2018; 16 Supplement 2. P202.
- [56] Farruggia P, Trizzino A, Scibetta N, i wsp. Castleman's disease in childhood: report of three cases and review of the literature. *Ital J Pediatr.* 2011 Oct 20;37:50.
- [57] Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, i wsp. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *British Journal of Haematology* 2018; 180: 206–216.
- [58] Fajgenbaum DC, Shilling D, Partridge HL, i wsp. Prolonged remission achieved in a relapsing idiopathic multicentric castleman disease patient with a novel, targeted treatment approach. *Blood* 2017; 130 Supplement 1.
- [59] Seifert R.P, Sokol L, Zhang L. Unicentric and multicentric castleman's disease in HIV-negative patients: A case series. *Laboratory Investigation* 2014; 94 SUPPL. 1 (377A-).
- [60] van Rhee F, Greenway A, Stone K, i wsp. Treatment of Idiopathic Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Feb;32(1):89-106.
- [61] Patel M, Ikeda S, Pilat SR, i wsp. JAK1 Genomic Alteration Associated With Exceptional Response to Siltuximab in Cutaneous Castleman Disease. *JAMA Dermatol.* 2017 May 1;153(5):449-452.
- [62] Fajgenbaum DC, Kurzrock R. Siltuximab: a targeted therapy for idiopathic multicentric Castleman disease. *Immunotherapy.* 2016;8(1):17-26.
- [63] Chen R, Chen B. Siltuximab (CNTO 328): a promising option for human malignancies. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Jul 2;9:3455-8.
- [64] Koenig G, Stevens TM, Peker D, i wsp. Plasmablastic microlymphoma arising in human herpesvirus-8-associated multicentric Castleman disease in a human immunodeficiency virus-seronegative patient with clinical response to anti-interleukin-6 therapy. *Histopathology.* 2015 Dec;67(6):930-2.
- [65] Mayer CL, Xie L, Bandekar R, i wsp. Dose selection of siltuximab for multicentric Castleman's disease. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015 May;75(5):1037-45.
- [66] Markham A, Patel T. Siltuximab: first global approval. *Drugs.* 2014 Jul;74(10):1147-52.
- [67] Matsunami M, Ubara Y, Sumida K, i wsp. The efficacy and safety of anti-interleukin-6 receptor monoclonal blockade in a renal transplant patient with Castleman disease: early post-transplant outcome. *BMC Nephrol.* 2018 Oct 11;19(1):263.
- [68] Ebisawa K, Masamoto Y, Tokushige J, i wsp. Tocilizumab for focal segmental glomerulosclerosis secondary to multicentric Castleman's disease. *Ann Hematol.* 2019 Aug;98(8):1995-1997.
- [69] Cai S, Zhong Z, Li X, i wsp. Treatment of multicentric Castleman disease through combination of tocilizumab, lenalidomide and glucocorticoids: Case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Nov;98(46):e17681.
- [70] Yamada Y, Ueno T, Irifuku T, i wsp. Tocilizumab histologically improved AA renal amyloidosis in a patient with multicentric Castleman disease: A case report. *Clin Nephrol.* 2018 Sep;90(3):232-236.
- [71] Lu L, Shen M, Jiang D, i wsp. Blau syndrome with good Responses to Tocilizumab: A case report and focused literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Apr;47(5):727-731.
- [72] Abid MB, Peck R, Abid MA, i wsp. Is tocilizumab a potential therapeutic option for refractory unicentric Castleman disease? *Hematol Oncol.* 2018 Feb;36(1):320-323.
- [73] Oshima Y, Hoshino J, Suwabe T, i wsp. Multicentric Castleman's disease associated with IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) responding well to tocilizumab: a case report. *Clin Rheumatol.* 2017 Mar;36(3):729-733.
- [74] Fujiwara S, Mochinaga H, Nakata H, i wsp. Successful treatment of TAFRO syndrome, a variant type of multicentric Castleman disease with thrombotic microangiopathy, with anti-IL-6 receptor antibody and steroids. *Int J Hematol.* 2016 Jun;103(6):718-23.
- [75] Iijima T, Hoshino J, Suwabe T, i wsp. Tocilizumab for AA Amyloidosis after Treatment of Multicentric Castleman Disease with Steroids, Chemotherapy and Rituximab for Over 20 Years. *Intern Med.* 2015;54(24):3215-9.
- [76] Jerkeman M, Lindén O. Long-term remission in idiopathic Castleman's disease with tocilizumab followed by consolidation with high-dose melphalan--two case studies. *Eur J Haematol.* 2016 May;96(5):541-3.

- [77] Angenendt L, Kerkhoff A, Wiebe S, i wsp. Remissions of different quality following rituximab, tocilizumab and rituximab, and allogeneic stem cell transplantation in a patient with severe idiopathic multicentric Castleman's disease. *Ann Hematol.* 2015 Jul;94(7):1241-3.
- [78] Nagai K, Ueda A, Yamagata K. Successful use of tocilizumab in a case of multicentric Castleman's disease and end-stage renal disease. *Ther Apher Dial.* 2014 Apr;18(2):210-1.
- [79] Nagao A, Nakazawa S, Hanabusa H. Short-term efficacy of the IL6 receptor antibody tocilizumab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease: report of two cases. *J Hematol Oncol.* 2014 Jan 17;7:10.
- [80] Takeuchi N, Arai T, Kitaichi M, Inoue Y. A comorbid case of multicentric Castleman's disease and pulmonary hyalinising granuloma successfully treated with tocilizumab and corticosteroid. *BMJ Case Rep.* 2013 Sep 26;2013. pii: bcr2013010233.
- [81] Turcotte LM, Correll CK, Reed RC, Moertel CL. Sustained remission of severe Multicentric Castleman disease following multiagent chemotherapy and tocilizumab maintenance. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Apr;61(4):737-9.
- [82] Man L, Goudar RK. Reversal of cardiomyopathy with tocilizumab in a case of HIV-negative Castleman's disease. *Eur J Haematol.* 2013 Sep;91(3):273-6.
- [83] Múzes G, Sipos F, Csomor J, Sréter L. Successful tocilizumab treatment in a patient with human herpesvirus 8-positive and human immunodeficiency virus-negative multicentric Castleman's disease of plasma cell type nonresponsive to rituximab-CVP therapy. *APMIS.* 2013 Jul;121(7):668-74.
- [84] Otani N, Morishita Y, Oh I, i wsp. Successful treatment of a mesangial proliferative glomerulonephritis with interstitial nephritis associated with Castleman's disease by an anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab). *Intern Med.* 2012;51(11):1375-8.
- [85] Yuzuriha A, Saitoh T, Koiso H, i wsp. Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia associated with multicentric Castleman disease by anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) therapy. *Acta Haematol.* 2011;126(3):147-50.
- [86] Higuchi T, Nakanishi T, Takada K, i wsp. A case of multicentric Castleman's disease having lung lesion successfully treated with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *J Korean Med Sci.* 2010 Sep;25(9):1364-7.
- [87] Arita Y, Sakata Y, Sudo T, i wsp. The efficacy of tocilizumab in a patient with pulmonary arterial hypertension associated with Castleman's disease. *Heart Vessels.* 2010 Sep;25(5):444-7.
- [88] Taniguchi K, Shimazaki C, Fujimoto Y, i wsp. Tocilizumab is effective for pulmonary hypertension associated with multicentric Castleman's disease. *Int J Hematol.* 2009 Jul;90(1):99-102.
- [89] Kawabata H, Tomosugi N, Kanda J, i wsp. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease. *Haematologica.* 2007 Jun;92(6):857-8.
- [90] Kanda J, Kawabata H, Yamaji Y, i wsp. Reversible cardiomyopathy associated with Multicentric Castleman disease: successful treatment with tocilizumab, an anti-interleukin 6 receptor antibody. *Int J Hematol.* 2007 Apr;85(3):207-11.
- [91] Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H, i wsp. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. *Intern Med.* 2007;46(11):771-4.
- [92] Nishimoto N, Terao K, Mima T, i wsp. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood.* 2008 Nov 15;112(10):3959-64.
- [93] Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, i wsp. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood.* 2000 Jan 1;95(1):56-61.
- [94] Komaba H, Nakazawa T, Yamaguchi Y, i wsp. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in various renal involvements associated with multicentric Castleman's disease: A report of three cases. *NDT Plus* 2008 1:6 (423-426).
- [95] Amano M, Nishizawa T, Ohba T, i wsp. Tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody for the treatment of multicentric castleman's disease with pulmonary involvement: A case study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015 191 MeetingAbstracts.
- [96] Ramaswami R, Lurain K, Widell A, i wsp. Pilot study of tocilizumab in patients with HIV and symptomatic kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV)-associated multicentric castleman disease. *Blood* 2018 132 Suppl. 1.
- [97] Murakami M, Matsutani T, Aoki C, i wsp. Interleukin-6 blocking therapy by tocilizumab in patients with multicentric

castleman's disease results in a significant decrease in serum levels of IgG4 and IGE. *Annals of the Rheumatic Disease* 2013 71 SUPPL. 3.

- [98] Musters A, Assaf A, Gerlag DM, i wsp. Discovery of innovative therapies for rare immune-mediated inflammatory diseases via off-label prescription of biologics: The case of IL-6 receptor blockade in Castleman's disease. *Frontiers in Immunology* 2015 6:DEC Article Number 62.
- [99] Biltibo E, Lammers PE. A case report of renal failure and severe systemic inflammation caused by HHV-8-negative multicentric castleman disease successfully treated with tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody. *Anticancer Research* 2016 36:12 (6712-6713).
- [100] Gu L, Li T. The efficacy of tocilizumab in a patient with paraneoplastic pemphigus associated with castlemans disease. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2016 19 Supplement 2 (74-).
- [101] Hernandez Tejada F, DePombo A, Quezada G, Rytting M. Neoadjuvant anti-IL-6 siltuximab improves resectability in castleman disease: A case report. *Pediatric Blood and Cancer* 2016; 63 Supplement 3 (S178-S179).
- [102] [No authors listed]. Siltuximab (Sylvant). Castleman's disease: good symptomatic efficacy in some patients. *Prescrire Int.* 2016 Mar;25(169):61-4.
- [103] Vermeulen J, Qi M, Herring JB. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess siltuximab (CNTO 328, an anti-IL-6) in patients with multicentric Castleman's disease. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(15).

F. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [104] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (grudzień 2019).
- [105] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org (czerwiec 2019).
- [106] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [107] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [108] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [109] Analiza Problemu Decyzyjnego dla produktu leczniczego Sylvant® opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. Komandytowa.
- [110] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (lipiec 2019).
- [111] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [112] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku.
- [113] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.
- [114] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [115] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [116] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [117] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [118] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.

- [119] van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, i wsp. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2018 Nov 15;132(20):2115-2124.
- [120] Clinical Study Report CNTO328MCD2001; Addendum to 48-week Clinical Study Report dated 20 June 2013. Follow-up Analyses Until End-of-study. Dokument Wnioskodawcy.
- [121] Clinical Study Report. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of CNTO 328 (Anti IL-6 Monoclonal Antibody) Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care in Subjects With Multicentric Castleman's Disease. Dokument Wnioskodawcy.
- [122] Clinical Study Report. An Open-label Multicenter Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment with Siltuximab in Subjects with Multicentric Castleman's Disease. Dokument Wnioskodawcy.
- [123] EMA. Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials. 13 grudzień 2018
- [124] Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia – RoActemra. <http://urpl.gov.pl/pl/roactemra-tocilizumab-rzadkie-ryzyko-ci%C4%99%C5%BCKiego-uszkodzenia-w%C4%85troby-w-tym-ostra-niewydolno%C5%9B%C4%87-0> (maj 2020)
- [125] Cantarelli L, Ramos S, Gutierrez N, et al. Analysis of the incidence of hepatotoxicity associated with the use of tocilizumab. *EJHP*. 2020; 27(1):A1-A232.

14. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo terapii) dotyczących stosowania siltuksymabu w leczeniu choroby Castlemana.	34
Tabela 2. Punkty końcowe oceniane w badaniu RCT [1]-[13].	38
Tabela 3. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji (n, %); populacja ITT [1].	43
Tabela 4. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji (n, %); analiza wrażliwości [1] Suppl.	43
Tabela 5. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; wystąpienie trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów (%) [1].	44
Tabela 6. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji (mediana; zakres [dni]); populacja ITT [1].	45
Tabela 7. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; odpowiedź na leczenie ze strony guza w ocenie niezależnej komisji (n, %); populacja podlegająca ocenie odpowiedzi na leczenie (ang. <i>response-evaluable population</i>) [1].	46
Tabela 8. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; odpowiedź na leczenie ze strony guza w ocenie badaczy (n, %); populacja podlegająca ocenie odpowiedzi na leczenie (ang. <i>response-evaluable population</i>) [1].	46
Tabela 9. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; wskaźnik trwałej, objawowej odpowiedzi na leczenie (n, %); populacja ITT [1].	47
Tabela 10. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; czas do wystąpienia trwałej objawowej odpowiedzi na leczenie (mediana; zakres [dni]); populacja ITT [1].	47
Tabela 11. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; przerwanie terapii z powodu niepowodzenia leczenia – ang. <i>treatment failure</i> (n, %); populacja ITT [1].	48
Tabela 12. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; wystąpienie niepowodzenia leczenia – ang. <i>treatment failure</i> ; populacja ITT, dane wnioskodawcy [120].	48
Tabela 13. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (mediana; zakres [dni]); populacja ITT [1].	49
Tabela 14. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; czas do rozpoczęcia kolejnej terapii (mediana [dni]); populacja ITT [1].	50
Tabela 15. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l w 13. tygodniu leczenia względem stanu wyjściowego (ang. <i>baseline</i>) (n, %); populacja ITT [1].	50
Tabela 16. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; odsetek pacjentów, u których możliwe było zaprzestanie stosowania kortykosteroidów (n, %); populacja chorych stosujących kortykosteroidy w momencie randomizacji [1].	51
Tabela 17. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; wskaźniki przeżywalności pacjentów (%; 95% CI), dane Wnioskodawcy [120].	52
Tabela 18. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; punktowa ocena jakości 8 aspektów życia pogrupowanych w domeny w ramach kwestionariusza SF-36 w 1. oraz 18. cyklu leczenia; średnia \pm SE [2], [9].	54
Tabela 19. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; odsetek pacjentów, u których nastąpiła ≥ 5 -punktowa poprawa wyniku oceny jakości życia – domena zdrowia fizycznego (PCS) zgodnie z kwestionariuszem SF-36 (n, %); populacja ITT [2].	55
Tabela 20. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; odsetek pacjentów, u których nastąpiła ≥ 5 -punktowa poprawa wyniku oceny jakości życia – domena zdrowia psychicznego (MCS) zgodnie z kwestionariuszem SF-36 (n, %); populacja ITT [2].	55

Tabela 21. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów oceniana przez niezależną komisję w zależności od wcześniejszego leczenia (n, %) [6].	58
Tabela 22. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów oceniana przez badaczy w zależności od wcześniejszego leczenia (n, %) [6].	59
Tabela 23. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; trwała objawowa odpowiedź na leczenie w zależności od wcześniejszego leczenia (n, %) [6].	59
Tabela 24. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l względem stanu wyjściowego (ang. <i>baseline</i>) w zależności od wcześniejszego leczenia (n, %) [6].	60
Tabela 25. Profil bezpieczeństwa siltuksymabu względem placebo; przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych (n, %) [1].	62
Tabela 26. Profil bezpieczeństwa siltuksymabu względem placebo; zdarzenia/ działania niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia (n, %) [1].	62
Tabela 27. Profil bezpieczeństwa siltuksymabu względem placebo; zdarzenia/ działania niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia (n, %) [1].	64
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa siltuksymabu względem placebo; zdarzenia/ działania niepożądane o nasileniu ≥ 4 stopnia (n, %) [1] Suppl.	65
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa siltuksymabu względem placebo; ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia/ działania niepożądane (n, %) [1].	66
Tabela 30. Profil bezpieczeństwa siltuksymabu względem placebo; ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia/ działania niepożądane w zależności od wcześniejszego leczenia (n, %) [6].	67
Tabela 31. Zestawienie najważniejszych wyników z zakresu skuteczności klinicznej siltuksymabu w porównaniu z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana [1]-[13].	69
Tabela 32. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących wpływu leczenia siltuksymabem względem placebo na jakość życia dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana [1]-[13].	70
Tabela 33. Zestawienie najważniejszych wyników z zakresu bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu w porównaniu z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana [1]-[13].	71
Tabela 34. Skuteczność praktyczna siltuksymabu względem tocilizumabu; trwała odpowiedź na leczenie (n, %) [22].	74
Tabela 35. Skuteczność praktyczna siltuksymabu względem tocilizumabu; trwała odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z iMCD potwierdzonym przez panel ekspertów (n, %) [22].	75
Tabela 36. Skuteczność praktyczna siltuksymabu względem tocilizumabu stosowanych w skojarzeniu z kortykosteroidami; trwała odpowiedź na leczenie (n, %) [22].	75
Tabela 37. Skuteczność praktyczna siltuksymabu względem tocilizumabu stosowanych w skojarzeniu z kortykosteroidami; trwała odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z iMCD potwierdzonym przez panel ekspertów (n, %) [22].	75
Tabela 38. Skuteczność praktyczna siltuksymabu względem tocilizumabu; trwała odpowiedź na leczenie utrzymująca się > 1 roku (n, %) [22a].	76
Tabela 39. Skuteczność praktyczna siltuksymabu względem tocilizumabu; trwała odpowiedź na leczenie utrzymująca się > 1 roku wśród pacjentów z iMCD potwierdzonym przez panel ekspertów (n, %) [22a].	76
Tabela 40. Skuteczność kliniczna tocilizumabu; zmiana stężenia parametrów laboratoryjnych/ markerów biochemicznych (średnia \pm SE) [38].	79
Tabela 41. Profil bezpieczeństwa tocilizumabu; działania niepożądane obserwowane u co najmniej 4 pacjentów (n, %) [38].	81
Tabela 42. Zestawienie najważniejszych różnic między badaniami dotyczącymi zastosowania siltuksymabu oraz tocilizumabu.	84
Tabela 43. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.	127
Tabela 44. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową postacią choroby Castlemana (data ostatniego wyszukiwania: 2 czerwca 2020 r.).	128

Tabela 45. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową postacią choroby Castlemana (data ostatniego wyszukiwania: 2 czerwca 2020 roku).....	131
Tabela 46. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....	137
Tabela 47. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania siltuksymabu w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana.	139
Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania RCT [1].	148
Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania van Rhee 2010 [14].....	149
Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Van Rhee 2015 [16].	150
Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Van Rhee 2020 [18].	151
Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Tonialini 2018 [20].	152
Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Yu 2017 [21].....	152
Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Pierson 2019 [22] (abstrakt konferencyjny).	153
Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Min 2020 [23].	153
Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Nishimoto 2005 [38].....	155
Tabela 57. Działania niepożądane raportowane w badaniach klinicznych u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana leczonych siltuksymabem [30].....	157
Tabela 58. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem siltuksymabu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy VigiBase® (stan na marzec 2020 r.) [33].....	161
Tabela 59. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem siltuksymabu zgłoszone do EMA za pośrednictwem bazy EudraVigilance do dnia 14 marca 2020 roku [33].....	162
Tabela 60. Metody przeprowadzenia i wyniki prospektywnych badań non-RCT oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania siltuksymabu w leczeniu choroby Castlemana.	167
Tabela 61. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie siltuksymabu w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana.	185
Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania [1]-[13].....	189
Tabela 63. Ocena jakości badań Van Rhee 2015 [16]-[19], Tonialini 2018 [20] zgodnie z kryteriami NICE [110].	190
Tabela 64. Ocena jakości badań Min 2020 [23] oraz Nishimoto 2005 [38] zgodnie z kryteriami NICE [110].	190
Tabela 65. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą/kohortą kontrolną) [14]-[15], [21], [22].	191
Tabela 66. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.	192
Tabela 67. Charakterystyka skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do niniejszego opracowania.	194
Tabela 68. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	195
Tabela 69. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [106].....	196
Tabela 70. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [110].	196
Tabela 71. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [111].....	197
Tabela 72. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	199

Spis schematów

Schemat 1. Czas przeżycia całkowitego w zależności od cenzorowania pacjentów z grupy placebo.	107
Schemat 2. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) siltuksymabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.	133
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) siltuksymabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.	134

Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) siltuksymabu w porównaniu do tocilizumabu stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.	135
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tocilizumabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.	136

15. ANEKS

15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych wirusem HIV ani wirusem HHV-8.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [104] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań [107]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (██████████) ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – █████). Stopień zgodności między analitykami wynosił 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 06.01.2020 r., 10.02.2020 r. oraz 20.03.2020. Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono 2.06.2020 r. (data ostatniego przeszukania: 02.06.2020 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących siltuksymabu w formie proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (produkt leczniczy Sylvant®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych wirusem HIV ani wirusem HHV-8.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, w ramach której nie zastosowano zawężenia do postaci choroby Castlemana oraz braku zakażenia wirusem HIV czy też HHV-8 – **badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.**

Tabela 43. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Castlemans disease OR Castleman disease OR Castleman's disease OR Castleman tumor OR Castleman tumour OR Castlemans tumor OR Castlemans tumour OR Castleman's tumor OR Castleman lymphoma OR angiofollicular hyperplasia OR angiofollicular hyperplasias OR angiolymphoid hamartoblastoma OR angiolymphoid hamartoma OR angiolymphoid hyperplasia OR angiomatous lymphoid hamartoma OR giant lymph node hyperplasia OR lymph node hyperplasia</i>
AND	
Interwencja wnioskowana – siltuksymab (produkt leczniczy Sylvant®)	<i>siltuximab OR Sylvant OR CLLB8 OR CNTO328 OR CNTO 328 OR CNTO-328</i>
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator) – placebo/BSC	<i>Nie stosowano ograniczeń do rodzaju komparatora – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości</i>
Hipotetyczny komparator - tocilizumab	<i>tocilizumab OR atlizumab OR Actemra OR roactemra OR lusinex OR RHPM-1 OR MSB11456 OR MSB-11456 OR RO-4877533 OR RG-1569 OR R-1569 OR r 1569 OR r1569</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości oraz wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews ("word variations have been searched").</i>

Słowa kluczowe	
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans; Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 44. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wielogniskową postacią choroby Castlemana (data ostatniego wyszukiwania: 2 czerwca 2020 r.).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		Data przeszukania: 20 marca 2020 r.			Aktualizacja przeszukania: 02.06.2020 r.		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)							
#1	<i>Castlemans disease OR Castleman disease OR Castleman's disease^{1,3} (castlemans AND ('disease'/exp OR disease) OR castleman) AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	3 823	4 872	40	3 858	4 926	43
#2	<i>Castleman tumor OR Castleman tumour OR Castlemans tumor OR Castlemans tumour OR Castleman's tumor^{1,3} (((castleman AND tumor OR castleman) AND tumour OR castlemans) AND tumor OR castlemans) AND tumour²</i>	3 317	99	12	3 910	100	12
#3	<i>Castleman lymphoma^{1,3} castleman AND lymphoma²</i>	725	1 482	6	1 217	1 498	6
#4	<i>angiofollicular hyperplasia OR angiofollicular hyperplasias^{1,3} (angiofollicular AND hyperplasia OR angiofollicular) AND hyperplasias²</i>	328	9	31	343	9	32
#5	<i>angiolymploid hamartoblastoma OR angiolymploid hamartoma^{1,3} (angiolymploid AND hamartoblastoma OR angiolymploid) AND hamartoma²</i>	4	4	0	4	4	0
#6	<i>angiolymploid hyperplasia OR angiomatous lymphoid hamartoma^{1,3} (angiolymploid AND hyperplasia OR angiomatous) AND lymphoid AND hamartoma²</i>	4 135	31	1	4 920	32	1
#7	<i>giant lymph node hyperplasia OR lymph node hyperplasia^{1,3} (giant AND lymph AND node AND hyperplasia OR lymph) AND node AND hyperplasia²</i>	27 317	12 651	76	28 200	12 785	78

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		Data przeszukania: 20 marca 2020 r.			Aktualizacja przeszukania: 02.06.2020 r.		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	28 913	13 638	94	29 234	13 785	98
Interwencja wnioskowana							
#9	<i>siltuximab OR Sylvant^{1, 2, 3}</i>	138	701	57	145	724	61
#10	<i>CLLB8 OR CNTO328 OR CNTO 328 OR CNTO-328^{1, 3} (cllb8 OR cnto328 OR cnto) AND 328 OR 'cnto 328'²</i>	150	171	26	157	171	26
#11	#9 OR #10	150	709	67	157	732	71
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – opracowania wtórne							
#12	#8 AND #11	59	193	24	59	195	26
#13	#12*	20	7	0	20	7	0
#14	#13^	17	6	-	17	6	-
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – badania pierwotne							
#15	#8 AND #11	59	193	24	59	195	26
#16	#15**	45	72	24	46	73	26
#17	#16^	42	69	-	43	70	-
Hipotetyczny komparator – tocilizumab							
#18	<i>tocilizumab OR atlizumab^{1, 2, 3}</i>	2 937	11 655	988	3 187	12 141	1 045
#19	<i>Actemra OR roactemra OR lussinex^{1, 2, 3}</i>	2 927	688	120	3 178	697	122
#20	<i>RHPM-1 OR MSB11456 OR MSB-11456 OR RO-4877533^{1, 3} 'rhpm 1' OR msb11456 OR 'msb 11456' OR 'ro 4877533'²</i>	2 923	2	2	3 173	2	2
#21	<i>RG-1569 OR R-1569 OR r 1569 OR r1569^{1, 3} ('rg 1569' OR 'r 1569' OR r) AND 1569 OR r1569²</i>	2 928	4 349	130	3 172	4 580	133
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	2 949	16 006	1 121	3 194	16 723	1 181
Interwencja wnioskowana + hipotetyczny komparator + problem zdrowotny – badania pierwotne							
#23	#8 AND #11 AND #22	12	85	2	12	86	2
#24	#23**	8	30	2	8	30	2
#25	#24^	7	30	-	7	30	-
Hipotetyczny komparator + problem zdrowotny – badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego							

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		Data przeszukania: 20 marca 2020 r.			Aktualizacja przeszukania: 02.06.2020 r.		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#26	#8 AND #22	182	429	7	189	434	7
#27	#26***	2	7	6	2	7	6
#28	#27^	2	6	-	2	6	-
Hipotetyczny komparator + problem zdrowotny – badania potencjalnie przydatne do zestawienia danych							
#29	#8 AND #22	182	429	7	189	434	7
#30	#29**	146	134	6	149	135	6
#31	#30^	118	131	-	120	132	-

*Zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;

**Zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched;

***Zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched;

^Język: English, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano randomizowane (porównanie z placebo) [1]-[13] oraz nierandomizowane badania kliniczne [14]-[15], [16]-[19] dotyczące oceny efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) siltuksymabu (produkt leczniczy Sylvant®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych wirusem HIV ani wirusem HHV-8.

Nie odnaleziono wiarygodnych badań klinicznych porównujących efekty kliniczne stosowania siltuksymabu względem tocilizumabu w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowano natomiast badanie obserwacyjne oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej [22], w ramach którego oceniano skuteczność różnych metod leczenia, w tym terapii siltuksymabem oraz tocilizumabem w kohorcie pacjentów z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana.

W wyniku ponownego przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono również pierwotnych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego z siltuksymabem z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo), niemniej zidentyfikowano badanie non-RCT dotyczące zastosowania tocilizumabu [38], którego wyniki potencjalnie będzie można zestawić z wynikami raportowanymi dla interwencji wnioskowanej.

15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących siltuksymabu (produkt leczniczy Sylvant®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych wirusem HIV ani wirusem HHV-8. Przeszukano także rejestry badań klinicznych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 45. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową postacią choroby Castlemana (data ostatniego wyszukiwania: 2 czerwca 2020 roku).

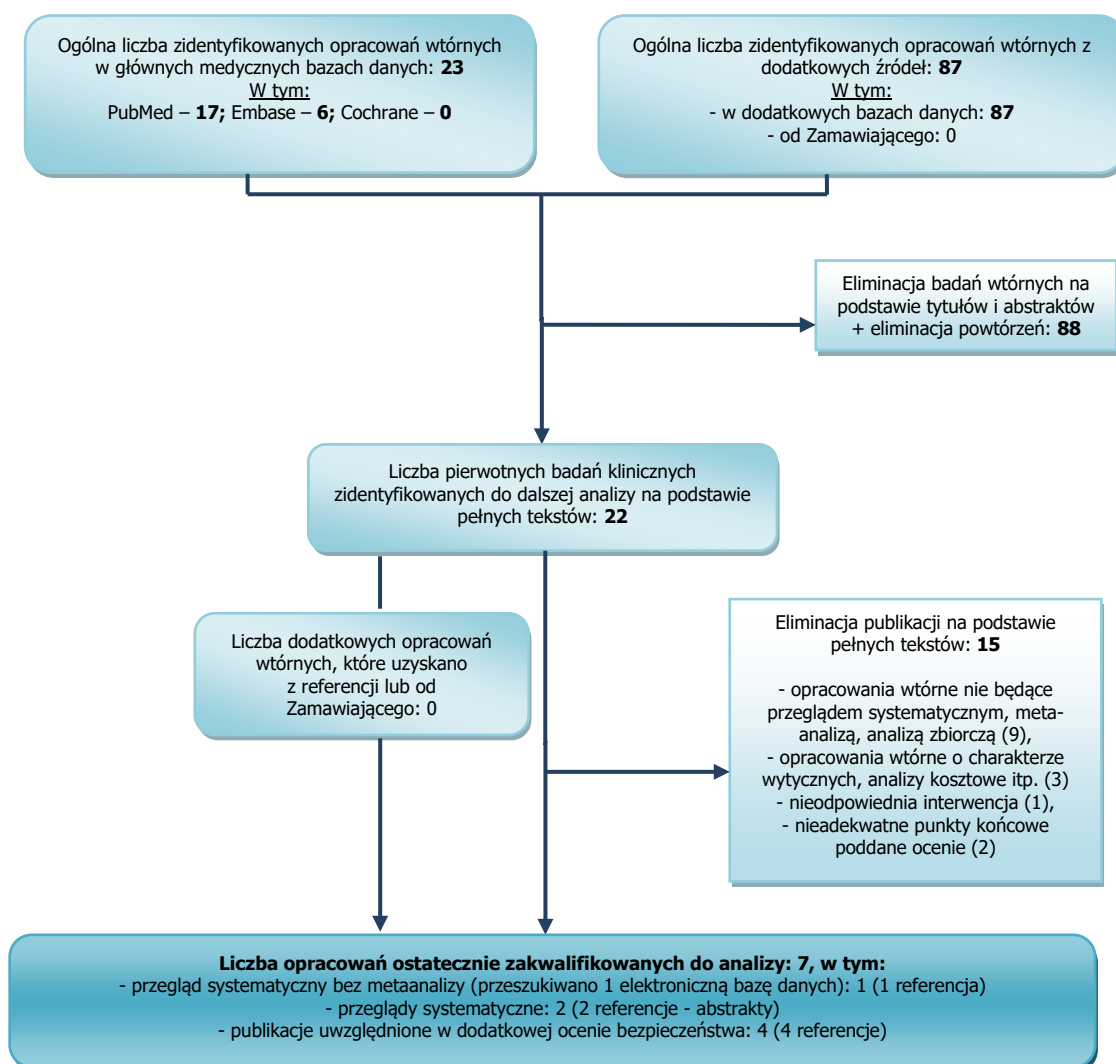
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik	
			20.03. 2020	02.06. 2020
Opracowania (badania) wtórne				
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>siltuximab</i>	15	20
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	#1	<i>siltuximab</i>	0	1
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>siltuximab AND Castleman</i>	35	36
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>siltuximab</i>	24	24
Health Canada (HC)	#1	<i>siltuximab</i>	3	2
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>siltuximab</i>	0	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>siltuximab</i>	2	2
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>siltuximab</i>	1	1
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>siltuximab</i>	0	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>siltuximab</i>	1	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>siltuximab</i>	0	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>siltuximab</i>	0	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)	#1	<i>siltuksymab</i>	0	0
	#2	<i>sylvant</i>	0	0
Badania pierwotne				
Trip Database	#1	<i>siltuximab AND Castleman</i>	31	34
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>siltuximab AND Castleman</i>	1	2
	#2	<i>siltuximab</i>	16	25
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>siltuximab AND Castleman</i>	1	1
	#2	<i>siltuximab</i>	5	7

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej siltuksymabu w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla siltuksymabu

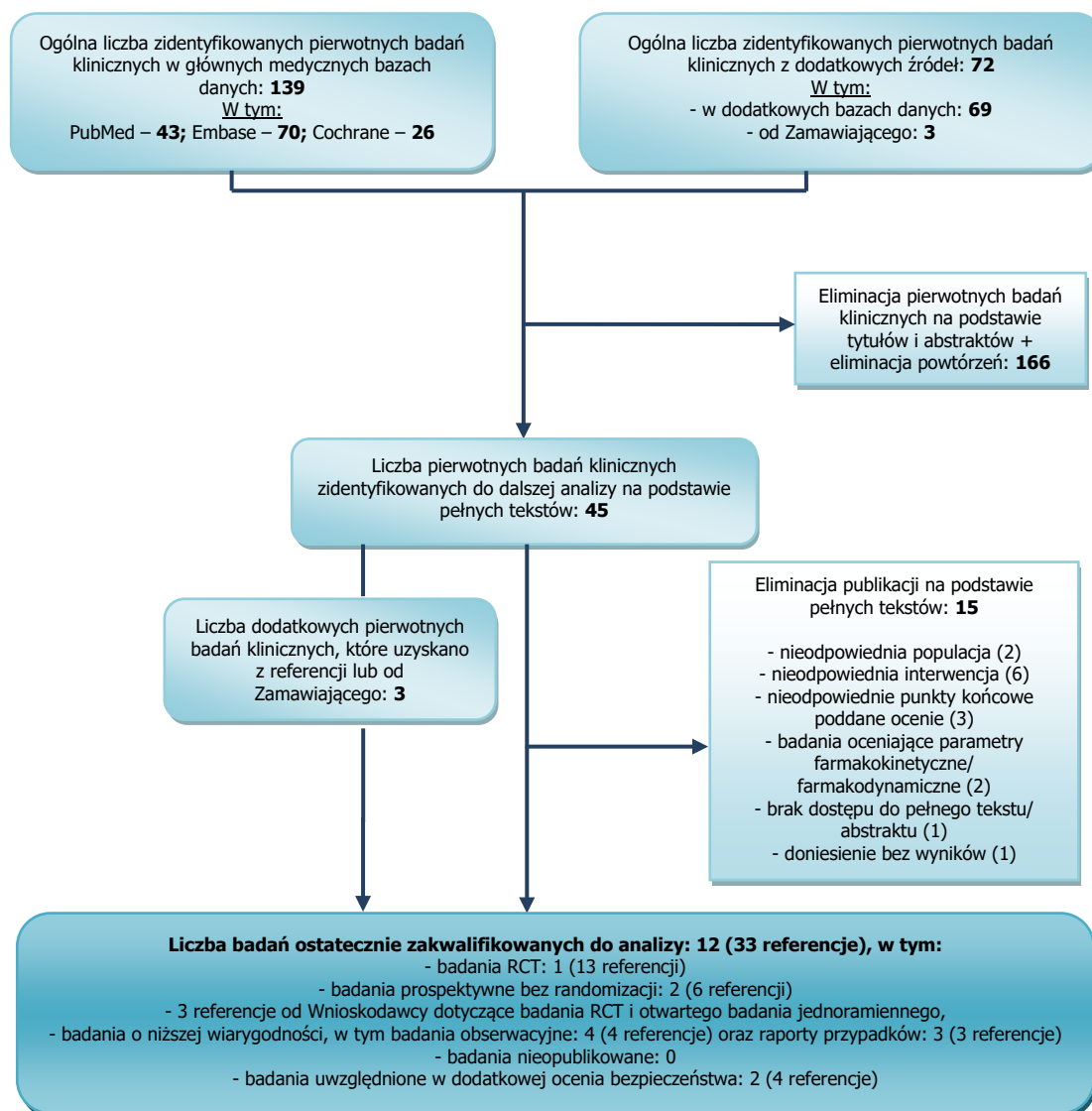


Schemat 2. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) siltuksymabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wielogniskową chorobą Castlemana.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy [27] (publikacja pełnotekstowa),
- 2 przeglądy systematyczne dostępne tylko w postaci abstraktów konferencyjnych [28], [29],
- 4 publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu [30], [31], [32], [33].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – siltuksymab



Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) siltuksymabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.

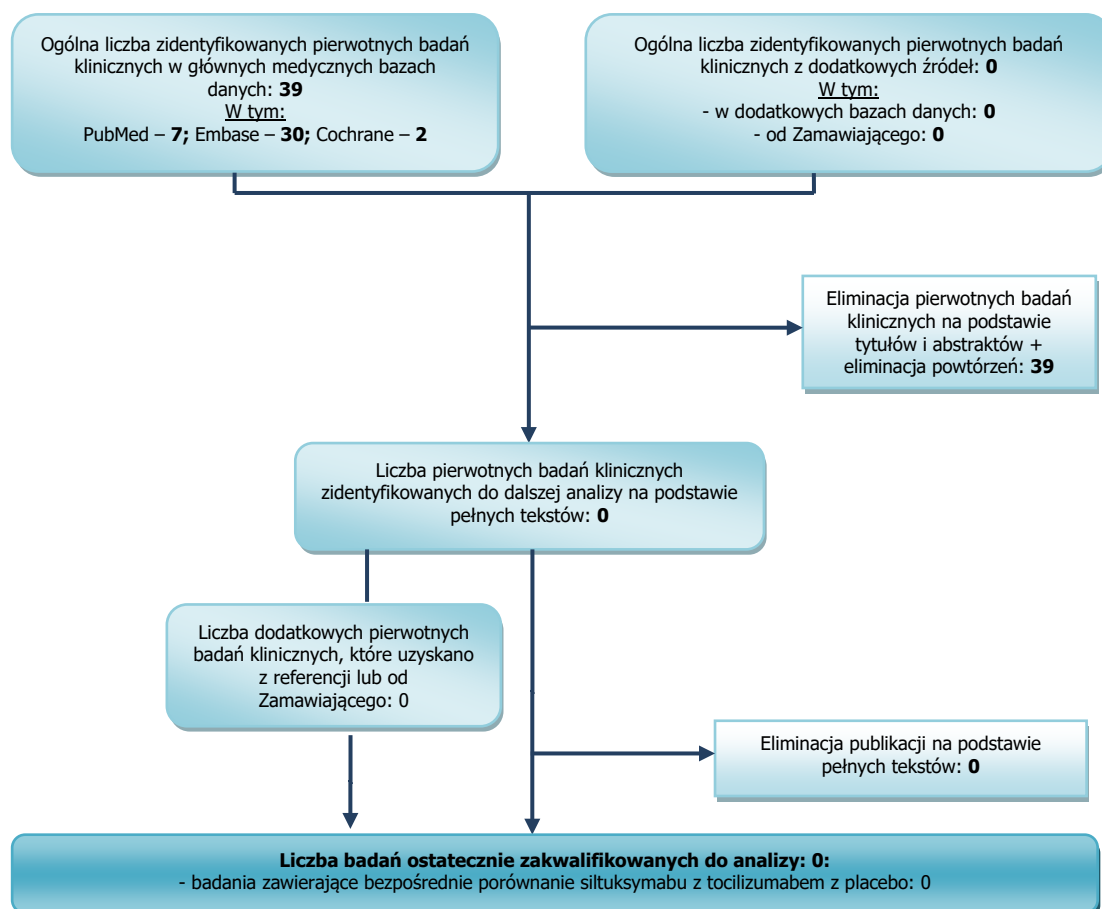
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badania kliniczne zawierające bezpośrednie porównanie siltuksymabu z placebo [1]-[13],
- 2 prospektywne badania kliniczne I/ II fazy bez randomizacji [14]-[15], [16]-[19],
- 4 badania obserwacyjne oparte na wynikach raportowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej [20], [21], [22], [23],

- 3 raporty przypadków [24], [25], [26],
- 2 badania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa [34]-[35], [36]-[37].

Dodatkowo, od Zamawiającego (Wnioskodawcy) uzyskano 3 referencje, z których dane zostały wykorzystane w analizie klinicznej [120], [121], [122].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – siltuksymab vs tocilizumab (hipotetyczny komparator)

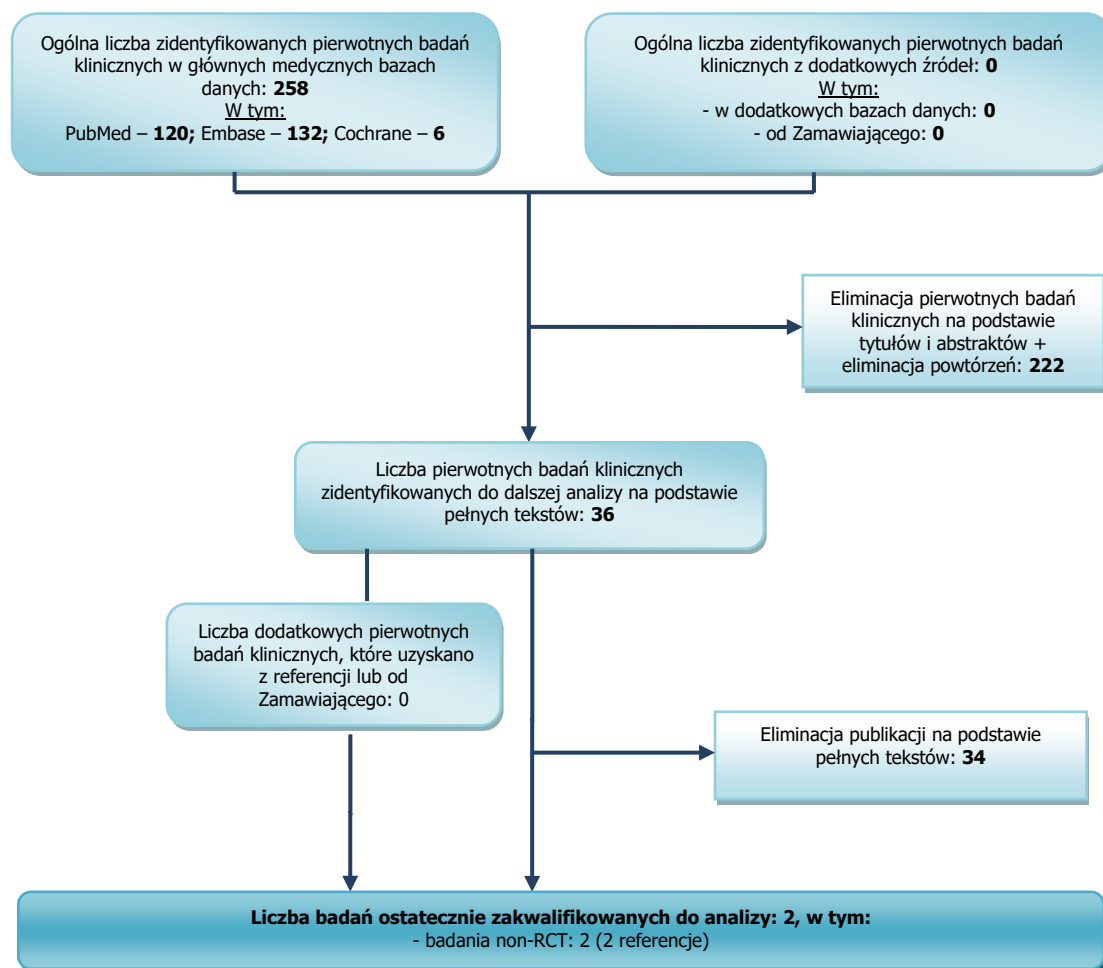


Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) siltuksymabu w porównaniu do tocilizumabu (hipotetyczny komparator) stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania 3 medycznych baz danych nie odnaleziono żadnego badania klinicznego, w którym bezpośrednio porównywano efekty kliniczne stosowania siltuksymabu oraz tocilizumabu w leczeniu pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana.

Niemniej w toku selekcji zidentyfikowanych publikacji wyodrębniono abstrakt [22] dotyczący badania obserwacyjnego, w ramach którego oceniano skuteczność różnych metod leczenia, w tym terapii siltuksymabem oraz tocilizumabem w kohorcie pacjentów z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – tocilizumab (hipotetyczny komparator)



Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tocilizumabu (hipotetyczny komparator) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wielogniskową chorobą Castlemana.

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania 3 medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania klinicznego dotyczącego stosowania tocilizumabu, które byłoby potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego z interwencją wnioskowaną (siltuksymabem) w leczeniu pacjentów z wielogniskową chorobą Castlemana.

W wyniku ponownego wyszukiwania publikacji dotyczących zastosowania tocilizumabu w leczeniu choroby Castlemana zidentyfikowano 2 prospektywne badania przeprowadzone bez grupy kontrolnej oraz randomizacji, których wyniki potencjalnie można byłoby zestawić z danymi raportowanymi w badaniach dla siltuksymabu [38], [39].

15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8.

W tabeli poniżej przedstawiono publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 46. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
P (populacja)	Opracowania wtórne	-
	Badania pierwotne	Koenig 2015 [64], Hernandez Tejada 2016 [101]
I (interwencja)	Opracowania wtórne	Farruggia 2011 [56]
	Badania pierwotne	Stone 2018 [49], Jiang 2018 [54], Chiang 2018 [55], Oksenhendler 2018 [57], Fajgenbaum 2017 [58], Seifert 2014 [59]
C (komparator)	Opracowania wtórne/ badania pierwotne	-
	Badania pierwotne dotyczące tocilizumabu nieprzydatne do porównania pośredniego/ zestawienia danych (głównie raporty przypadków)	Matsunami 2018 [67], Ebisawa 2019 [68], Cai 2019 [69], Yamada 2018 [70], Lu 2018 [71], Abid 2018 [72], Oshima 2017 [73], Fujiwara 2016 [74], Iijima 2015 [75], Jerkeman 2016 [76], Angenendt 2015 [77], Nagai 2014 [78], Nagao 2014 [79], Takeuchi 2013 [80], Turcotte 2014 [81], Man 2013 [82], Múzes 2013 [83], Otani 2012 [84], Yuzuriha 2011 [85], Higuchi 2010 [86], Arita 2010 [87], Taniguchi 2009 [88], Kawabata 2007 [89], Kanda 2007 [90], Matsuyama 2007 [91], Nishimoto 2008 [92], Nishimoto 2000 [93], Komaba 2008 [94], Amano 2015 [95], Ramaswami 2018 [96], Murakami 2013 [97], Musters 2015 [98], Biltibo 2016 [99], Gu 2016 [100]
O (punkty końcowe)	Opracowania wtórne	Fajgenbaum 2014 [40], Vernon 2016 [46]
	Badania oceniające tylko parametry farmakokinetyczne i/lub farmakodynamiczne	Nikanjam 2019 [51], Shilling 2018 [52]
	Badania pierwotne; nieadekwatne punkty końcowe	Pierson 2019 [50], Patel 2017 [61], Mayer 2015 [65]
S (rodzaj badania)	Opracowania wtórne o charakterze opisowym dotyczące oceny efektów klinicznych siltuksymabu niemające formy przeglądu systematycznego, raportu HTA, meta-analizy, analizy zbiorczej	Sarosiek 2016 [41], Liu 2014 [42], Lyseng-Williamson 2015 [43], Davis 2015 [45], Barquero 2015 [47], Koff 2016 [48], Kapriniotis 2018 [53], Fajgenbaum 2016 [62], Chen 2015 [63]
	Opracowania wtórne; wytyczne, raporty agencji dopuszczających leki do obrotu, analizy kosztowe itp.	Deisseroth 2015 [44], van Rhee 2018 [60], Markham 2014 [66]
	Brak dostępu do pełnej treści artykułu/ abstraktu	[brak autorów] 2016 [102]
	Opis metodologii badania RCT dla siltuksymabu, brak wyników	Vermeulen 2010 [103]

Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Sylvant® (siltuksymab 100 mg, proszek do sporządzania płynu do infuzji) oraz charakterystyka hipotetycznego komparatora – tocilizumabu (RoActemra®) zostały szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [109].

15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 47. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania siltuksymabu w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Randomizowane badania kliniczne					
van Rhee i wsp. [1]-[13]	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eksperymentalne II fazy, - wielośrodkowe (38 ośrodków klinicznych w 19 państwach), - randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych (randomizacja centralna, blokowa, komputerowa ze stratyfikacją w odniesieniu do stosowania kortykosteroidów), - podwójnie zamaskowane (zamaskowanie pacjentów, lekarzy i niezależnych badaczy; wyniki badań laboratoryjnych analizowano centralnie), - typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>). <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania - rekrutacja pacjentów: luty 2010 - luty 2012.</p> <p>Sponsor: Janssen Research & Development.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>Pacjenci dorośli z objawową, wieloogniskową chorobą Castlemana, którzy nie byli zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8), N=79.</p> <p><u>Grupa badana:</u> siltuksymab, N= 53. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=26.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> siltuksymab w dawce 11 mg/kg w infuzji dożylniej (grupa badana) lub placebo (skład: sukroza, L-histydyna, polisorbitat 80) w infuzji dożylniej (grupa kontrolna) w cyklu co 3-tygodniowym.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> do wystąpienia niepowodzenia leczenia (ang. <i>treatment failure</i>).</p>	<p>Z 53 chorych w grupie badanej 22 przerwało leczenie (1 - zdarzenia niepożądane, 1 – decyzja lekarza, 4 – wycofanie zgody, 16 – progresja choroby).</p> <p>Z 26 chorych w grupie kontrolnej 20 przerwało leczenie (1 - zdarzenia niepożądane, 1 – zgon, 3 – wycofanie zgody, 13 – progresja choroby), w tym 13 chorych zostało przeniesionych do grupy badanej (ang. <i>cross over</i>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza i objawów; - Czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów; - Wskaźnik odpowiedzi na leczenie ze strony guza; - Czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza; - Wskaźnik objawowej odpowiedzi na leczenie; - Czas trwania objawowej odpowiedzi na leczenie; - Wskaźnik niepowodzenia leczenia; - Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia; - Odsetek pacjentów, którzy przerwali sterydoterapię; - Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii; - Przeżycie całkowite; - Zmiana stężenia hemoglobiny; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - rozpoznanie objawowej, wieloogniskowej choroby Castlemana w oparciu o szczegółowe dane z wywiadu, badanie fizykalne, laboratoryjne, histopatologiczne i obrazowe, za pomocą predefiniowanych kryteriów, udokumentowane badaniem biopsji węzłów chłonnych uzyskanego w wyniku biopsji wycinającej przed włączeniem do badania, - choroba mierzalna, nieograniczona do zmiany skórnej, - nasilenie objawów klinicznych związanych z chorobą ≥ 1 stopnia według klasyfikacji <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, ver. 4.0 (nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, takie jak np. wzrost stężenia białek fazy ostrej tj. białka C-reaktywnego i/lub fibrynogenu oraz wzrost prędkości sedimentacji erytrocytów w sytuacji braku objawów klinicznych nie były klasyfikowane jako objawy związane z chorobą), - stan sprawności ogólnej 0, 1 lub 2 według <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>, - pacjenci nowo zdiagnozowani lub

				<ul style="list-style-type: none"> - Profil bezpieczeństwa; - Zmiana nasilenia zmęczenia; - Zmiana jakości życia zależnej od stanu zdrowia; - Zmiana nasilenia objawów MCD. 	<p>uprzednio leczenia, za wyjątkiem chorych stosujących leki skierowane przeciw interleukinie 6,</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku stosowania kortykosteroidów konieczne było przyjmowanie stałej lub zmniejszającej się dawki – nie więcej niż 1 mg/kg m.c. prednizonu lub jego ekwiwalentu na dobę przez więcej niż 4 tygodnie przed randomizacją, - wartości parametrów laboratoryjnych spełniające poniższe kryteria w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia: bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$, stężenie aminotransferazy alaninowej w zakresie 2,5x górnej granicy normy (ang. <i>upper limit of normal</i>; ULN), stężenie bilirubiny w zakresie 2,5x ULN, stężenie niefrakcjonowanej fosfatazy alkalicznej w zakresie 2,5x ULN, stężenie kreatyniny we krwi $\leq 3,0$ mg/dl, - stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym w czasie trwania badania oraz przez 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki leku, a także negatywny wynik testu ciążowego (oznaczenie stężenia gonadotropiny kosmówkowej w moczu lub krwi) w momencie skryningu do badania, - stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez mężczyzn oraz rezygnacja z dawstwa nasienia przez okres trwania badania oraz przez 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki leku, - rozumienie celu i procedur wykonywanych w trakcie badania, świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu, <p style="text-align: center;"><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci seropozytywni (zakażeni wirusem HIV), - pacjenci zakażeni ludzkim wirusem opryszczki typu 8 (ang. <i>human herpesvirus-8 infection</i>; HHV-8), który oznaczano ilościowo w surowicy krwi za pomocą łańcuchowej
--	--	--	--	---	--

					<p>reakcji polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>; PCR) w centralnym laboratorium,</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiany skórne jako jedyne mierzalne objawy choroby Castlemana, - inne, klinicznie istotne schorzenia, w tym zapalenie wątroby typu B lub C, aktywne infekcje ogólnoustrojowe, choroby autoimmunologiczne, źle kontrolowana cukrzyca, naciekowa choroba płuc, które mogłyby wpływać na przeprowadzane procedury oraz wyniki badania <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie chłoniaka, - rozpoznane nowotwory za wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnomórkowego lub raka płaskonabłonkowego skóry, raka <i>in situ</i> szyjki macicy lub raka innego niż chłoniak, w przypadku, którego okres wolny od choroby wynosił ≥ 3 lat, - wcześniejsze stosowanie leków oddziałujących na interleukinę 6 (IL-6) lub receptor dla IL-6, - jednoczesne stosowanie terapii niedozwolonych w czasie badania (np. przeciwciał anty-CD20, leków oddziałujących na IL-6 lub jej receptor, chemioterapii, przeciwciał skierowanych przeciw czynnikowi martwicy nowotworu [anty-TNFα], leków immunosupresyjnych [za wyjątkiem stałych dawek kortykosteroidów] oraz leków stymulujących erytropoezę), - stosowanie badanego leku lub jakiegokolwiek systemowej terapii choroby Castlemana w czasie 4 tygodni (w przypadku rytuksymabu – 8 tygodni) przed planowym rozpoczęciem leczenia w ramach badania, <ul style="list-style-type: none"> - duże zabiegi chirurgiczne w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia, - źle kontrolowane choroby serca w wywiadzie, takie jak niestabilna dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, hemodynamiczna niestabilność lub wyrzutowa frakcja lewokomorowa $< 30\%$ lub istotnie klinicznie
--	--	--	--	--	---

					<p>zaburzenia rytmu serca lub przewodnictwa, - przeszczep allogeniczny w wywiadzie (za wyjątkiem przeszczepu rogówki) - ciężkie, niemożliwe do opanowania reakcje związane z infuzją roztworów zawierających przeciwciała monoklonalne lub mysie, chimeryczne lub ludzkie białka, - ciąża lub opieka nad noworodkiem/ niemowlęciem, - stosowanie szczepionek z żywymi, atenuowanymi szczepami w czasie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, - pęcherzyca paraneoplastyczna lub zarostowe zapalenie pęcherzyków płucnych, - jakiegokolwiek inne schorzenia/ zaburzenia, które w opinii badaczy mogłyby pogarszać samopoczucie chorych, zaburzać przebieg badania lub uniemożliwić chorym planowe wizyty kontrolne, w czasie wcześniejszych 12 miesięcy.</p>
Prospektywne badania kliniczne bez randomizacji					
<p>van Rhee 2010 [14]-[15], [34]-[35]</p>	<p>Badanie: - fazy I, typu <i>dose-finding</i>, - kohortowe (wyodrębniono 7 kohort), - wieloośrodkowe (10 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), - bez zamaskowania (otwarte), - typ IIIB^.</p> <p>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</p> <p>Sponsor: Janssen Research & Development.</p> <p>Czas trwania badania: maj 2005-grudzień 2008 [14]; czerwiec 2005-wrzesień 2009 [34].</p> <p>Ocena w skali NOS: umiarkowanie</p>	<p>Pacjenci z rozpoznaniem nieziarniczego chłoniaka z komórek B (N=17), szpiczaka mnogiego (N=13) lub choroby Castlemana (N=37).</p> <p>W publikacjach [14], [15] przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa siltuksymabu tylko dla populacji pacjentów z chorobą Castlemana, N=23.</p> <p>Wyniki opisane w publikacji [34] (dla wszystkich kohort) uwzględniono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa siltuksymabu.</p> <p><u>Schematy leczenia</u> Kohorta 1–6: pacjenci z chłoniakiem nieziarnicznym B-komórkowym,</p>	<p>Łącznie 8 pacjentów przerwało leczenie, w tym 1 chorych z grupy otrzymującej siltuksymab w dawce 12 mg/kg m.c. (progresja choroby) oraz 1 chory z grupy otrzymującej siltuksymab w dawce 9 mg/kg m.c., u którego rozpoznano także aktywnego chłoniaka Hodgkina [14].</p>	<p>- Korzystna odpowiedź kliniczna (ang. <i>clinical benefit response</i>; CBR); - Radiologiczna odpowiedź na leczenie (ze strony guza); - Zmiany stężenia parametrów laboratoryjnych; - Profil bezpieczeństwa [14]; - Wpływ leczenia na masę mięśniową [15].</p>	<p><u>Kryteria włączenia [14]:</u> - wiek ≥ 18 lat, - histologicznie potwierdzone rozpoznanie objawowej, wieloogniskowej choroby Castlemana lub nieresekcyjnej, zlokalizowanej postaci choroby, - przewidywana długość życia ≥ 4 miesiące, - stan sprawności ogólnej pacjentów w skali Karnofskiego ≥ 60, - co najmniej 4 tygodnie od zakończenia wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych, radioterapii lub zabiegu chirurgicznego, - prawidłowa funkcja szpiku kostnego (hemoglobina $\geq 7,5$ g/dl; całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$, - prawidłowa funkcja wątroby i nerek. Pacjenci stosujący stałe dawki kortykosteroidów w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem terapii siltuksymabem mogli kontynuować leczenie w czasie badania, jeśli</p>

	wysoka.	<p>szpiczakiem mnogim lub CD; Kohorta 7: tylko pacjenci z CD. Kohorta 1 – siltuksymab w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie, podawany w formie 2-godzinnej infuzji; N=1; Kohorta 2 – siltuksymab w dawce 6 mg/kg co 2 tygodnie, podawany w formie 2-godzinnej infuzji; N=2; Kohorta 3 – siltuksymab w dawce 12 mg/kg co 3 tygodnie, podawany w formie 2-godzinnej infuzji; N=6; Kohorta 4 – siltuksymab w dawce 6 mg/kg co tydzień, podawany w formie 2-godzinnej infuzji; N=3; Kohorta 5 – siltuksymab w dawce 12 mg/kg co 2 tygodnie, podawany w formie 2-godzinnej infuzji; N=3; Kohorta 6 – siltuksymab w dawce 12 mg/kg co 3 tygodnie, podawany w formie 1-godzinnej infuzji; N=2; Kohorta 7 – siltuksymab w dawce 9 mg/kg co 3 tygodnie, podawany w formie 2-godzinnej infuzji; N=6.</p> <p><u>Czas leczenia:</u> Kohorta 1-6: 43 dni (jeśli pacjenci wykazywali co najmniej stabilną chorobę po zastosowanej terapii to otrzymywali przedłużone leczenie od 10. tygodnia; Kohorta 7. – do chwili wystąpienia progresji.</p>			<p>dawka kortykosteroidów nie przekraczała dwukrotności dawki początkowej lub nie przekraczała 1 mg/kg prednizonu lub jego ekwiwalentu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia [14]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie innych leków w czasie ostatnich 30 dni lub czasie krótszym niż 5-krotność okresu półtrwania przed rozpoczęciem terapii siltuksymabem, - wcześniejsze stosowanie chimerycznych lub/i humanizowanych rekombinowanych przeciwciał monoklonalnych (za wyjątkiem rytuksymabu), - inne poważne, współistniejące choroby (w tym HIV/AIDS), - przeszczep narządowy lub allogeniczny przeszczep szpiku kostnego/ komórek macierzystych z krwi obwodowej, - choroby nowotworowe w czasie ostatnich 3 lat, - choroby autoimmunologiczne.
van Rhee 2015 [16]-[19]	<p>Badanie; - eksperymentalne, - jednoramienne II fazy (stanowiące przedłużoną fazę otwartego badania I fazy [14] oraz badania randomizowanego II fazy [1]-[13]), - bez zamaskowania (otwarte), - wielośrodkowe (4 ośrodki w Stanach Zjednoczonych [16], [17]; 26 ośrodków w Belgii, Brazylii,</p>	<p>Grupa badana: Pacjenci z wieloogniskową chorobą Castlemana, którzy zakończyli udział w badaniu I fazy [14] (N=19) lub w badaniu RCT [1]-[13] (N=41) z odnotowaną poprawą lub stabilną chorobą. Pacjenci leczeni byli siltuksymabem w dawce 11 mg/kg m.c. co 3 tygodnie (zgodnie z protokołem badania) lub co 6 tygodni według uznania badacza.</p>	<p>Nie utracono żadnego z 60 pacjentów.</p>	<p>- Długoterminowy profil bezpieczeństwa [pierwszorzędowy punkt końcowy]; - Odpowiedź na leczenie; - Kontrola choroby; - Przeżycie całkowite; -Zmiany stężenia parametrów laboratoryjnych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> .</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacjenci z wieloogniskową chorobą Castlemana, -pacjenci, którzy wcześniej brali udział w badaniu I fazy [14] lub w badaniu RCT [1]-[13], - pacjenci, którzy otrzymali ostatnią dawkę leku lub placebo (w ramach badania [14] lub [1]-[13]) najpóźniej 6 tygodni przed pierwszą dawką podawaną w ramach przedłużonego badania (pacjenci, u których

	<p>Kanadzie, Chinach, Egipcie, Francji, Niemczech, Hong Kongu, Nowej Zelandii, Norwegii, Singapurze, Korei Południowej, Hiszpanii, Tajwanie, Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych), - typ IID^.</p> <p>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej – w publikacjach referencyjnych [16], [17] przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej tylko na podstawie danych pochodzących od pacjentów, którzy kontynuowali leczenie po zakończeniu udziału w badaniu otwartym I fazy [14]. Natomiast w publikacji referencyjnej [18] przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej na podstawie danych pochodzących łącznie od pacjentów, którzy kontynuowali leczenie siltuksymabem po zakończeniu udziału w badaniu [14] jaki i w badaniu RCT [1]–[13].</p> <p>Sponsor: Janssen Research & Development.</p> <p>Czas trwania badania: kwiecień 2011 (pacjenci, którzy ukończyli badanie [14]) oraz styczeń 2014 (pacjenci, którzy ukończyli badanie [1]–[13]) – marzec 2017.</p> <p>Ocena w skali NICE: 7 na 8 punktów (wysoka).</p>	<p>Czas trwania leczenia (uwzględniając czas trwania leczenia w ramach badań [14] oraz [1]–[13]): mediana - 5,1 lat (zakres: 3,4-7,2 lat) [16]; 5,5 lat (IQR: 4,26; 7,14) [18].</p> <p>Czas trwania okresu obserwacji: mediana – 6 lat (IQR: 5,11; 7,76).</p>			<p>wystąpiła dłuższa przerwa od ostatniego podania leku/placebo mogli być dopuszczeni do udziału w badaniu po konsultacji z monitorem badań klinicznych),</p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci bez progresji choroby (pacjenci z badania [1]–[13], którzy przeszli z grupy stosującej placebo do grupy siltuksymabu (ang. <i>cross over</i>) i otrzymywali leczenie krócej niż 4 miesiące od krzyżowania, również byli kwalifikowani do udziału w badaniu przedłużonym), -wartości parametrów laboratoryjnych spełniające poniższe kryteria w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia: <ul style="list-style-type: none"> bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (przy przeprowadzeniu lub nie transfuzji płytek krwi, cytokin trombopoetycznych lub obu preparatów), stężenie aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, całkowitej bilirubiny oraz alkalicznej fosfatazy w zakresie 2,5x górnej granicy normy (ang. <i>upper limit of normal; ULN</i>), jeśli stężenie alkalicznej fosfatazy jest wyższe niż dopuszczono, przy najmniej poziom alkalicznej fosfatazy z frakcji wątrobowej powinna być $\leq 2,5x$ górnej granicy normy, -wystąpienie innej znaczącej toksyczności terapii >2 stopnia lub o nasileniu przekraczającym obserwowane przed rozpoczęciem udziału we wcześniejszym badaniu [14] lub [1]–[13]), -stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym w czasie trwania badania oraz przez 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki leku, a także negatywny wynik testu ciążyowego (oznaczenie stężenia gonadotropiny kosmówkowej w moczu lub krwi) w momencie skryningu do badania, - stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez mężczyzn oraz rezygnacja z dawstwa nasienia przez okres
--	---	---	--	--	---

					<p>trwania badania oraz przez 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki leku,</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozumienie celu i procedur wykonywanych w trakcie badania, świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu, <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> -przerwanie leczenia w trakcie wcześniejszych badań z powodu wystąpienia toksyczności terapii (niemożliwej do kontrolowania), zdarzeń niepożądanych, progresji choroby lub wycofanie zgody na udział w badaniu - szczepienie żywymi, atenuowanymi szczepionkami w okresie 4 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki leku w ramach przedłużonej fazy badania, - niemożliwe do kontrolowania reakcje alergiczne, reakcje nadwrażliwości lub nietolerancja przeciwciał monoklonalnych lub mysich, chimerycznych bądź ludzkich białek i ich substancji pomocniczych.
Badania obserwacyjne					
Tonialini 2018 [20]	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - obserwacyjne, retrospektywne, - bez grupy kontrolnej, - wielośrodkowe (5 ośrodków we Włoszech), - typ IVC^. <p>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</p> <p>Sponsor: brak.</p> <p>Czas trwania badania: marzec 2014-maj 2015</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 na 8 punktów (średnia).</p>	<p>Kohorta badana: Pacjenci z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażeni wirusem HIV ani HHV-8, leczeni siltuksymabem w dawce 11 mg/kg co 3 tygodnie w ramach programu lekowego/ rozszerzonego dostępu (ang. <i>Named Patient Program</i>), N=9</p> <p>Czas trwania leczenia: do chwili progresji lub nieakceptowalnej toksyczności terapii. Mediana czasu leczenia siltuksymabem wynosiła 285 dni (zakres: 104–1113 dni).</p>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> - Odpowiedź na leczenie; odpowiedź radiologiczna i korzystna odpowiedź kliniczna (CBR); - Profil bezpieczeństwa i tolerancja leczenia. 	<p>Nie dotyczy.</p> <p>W badaniu uwzględniono wszystkich pacjentów z iMCD we Włoszech zakwalifikowanych do leczenia siltuksymabem w ramach programu.</p>
Yu 2017 [21]	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - obserwacyjne, retrospektywne, - kohortowe 	<p>Kohorta badana 1.: Pacjenci z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana, N=31.</p>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> - M.in. wyniki stosowanego leczenia - skuteczność praktyczna 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie choroby Castlemana na podstawie badań klinicznych, laboratoryjnych

	<p>- jednoośrodkowe (referencyjne centrum medyczne w Stanach Zjednoczonych), - typ IIID[^].</p> <p>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</p> <p>Sponsor: granty naukowe: National Institutes of Health National Cancer Institute, Intramural Research Program of the National Institutes of Health National Cancer Institute, The University of Texas MD Anderson Cancer Center Institutional Research Grant Award i inni.</p> <p>Czas trwania badania: styczeń 1994-grudzień 2014</p> <p>Ocena w skali NOS: umiarkowanie wysoka.</p>	<p>Kohorta badana 2.: Pacjenci ze zlokalizowaną chorobą Castlemana, N=43.</p> <p>Terapie farmakologiczne stosowane u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - siltuksymab 11 mg/kg co 3 tygodnie (zgodnie z protokołem) lub co 6 tygodni (wedle decyzji badacza), - rytuksymab 375 mg/m² co tydzień przez okres 4 tygodni, - chemioterapia (cyklofosfamid, hydroksyl-doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) lub kortykosteroidy; dawka, kolejność i reżim podawanych leków nie były całkowicie jednolite u poszczególnych pacjentów, - wycięcie guza Castlemana. <p>Czas trwania leczenia: nie podano.</p>		<p>(odpowiedź na leczenie); - Czas przeżycia wolny od progresji.</p>	<p>i patofizjologicznych,</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - współistniejące choroby nowotworowe; - zakażenie wirusem HIV, - zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, zmiany pigmentacji skóry), - brak wystarczających/ odpowiednich danych klinicznych.
<p>Pierson 2019 [22]</p>	<p>Badanie: - obserwacyjne, retrospektywne, - kohortowe, - typ[^] - niemożliwy do określenia na podstawie dostępnego abstraktu.</p> <p>Dostępne tylko w postaci abstraktu.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Czas trwania badania: nie podano.</p> <p>Ocena w skali NOS: niemożliwa do oszacowania ze względu na brak danych w referencyjnym abstrakcie.</p>	<p>Kohorta badana z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana, N=56.</p> <p>Pacjenci otrzymali 33 różne leki, w tym terapię przeciwciałami anti-IL-6, kortykosteroidy, chemioterapię, immunosupresanty i inne.</p> <p>W publikacji przedstawiono wyniki leczenia siltuksymabem (N=29), tocilizumabem (N=19) i rytuksymabem (N=39).</p> <p>Czas trwania leczenia: nie podano.</p>	<p>Brak danych w abstrakcie.</p>	<p>- Trwała odpowiedź na leczenie, utrzymująca się ≥1 roku.</p>	<p>Brak dokładnych danych w referencyjnym abstrakcie.</p>

<p>Min 2020 [23]</p>	<p>Badanie: - obserwacyjne, retrospektywne, - bez grupy kontrolnej, - jednoośrodkowe (ośrodek kliniczny w Korei Płd.), - typ IVC^.</p> <p>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</p> <p>Sponsor: grant z Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare, and Family Affairs, Republic of Korea oraz Basic Science Research Program of the National Research Foundation of Korea.</p> <p>Czas trwania badania: grudzień 2010-październik 2018.</p> <p>Ocena w skali NICE: 4 na 8 punktów (średnia).</p>	<p>Kohorta badana z objawową, idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana, N=15.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> siltuksymab w dawce 11 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej co 3 tygodnie w skojarzeniu z najlepszą opieką wspomagającą.</p> <p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia niepowodzenia terapii.</p> <p>Czas trwania leczenia: 9 miesięcy (mediana; zakres: 1-95 miesięcy).</p>	<p>Leczenie siltuksymabem przerwało 2 pacjentów.</p>	<p>- Trwała, objawowa odpowiedź na leczenie oraz radiologiczna poprawa przez co najmniej 3 miesiące; - Profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie idiopatycznej choroby Castlemana w oparciu o szczegółowy wywiad, wyniki szeregu badań laboratoryjnych, badania fizykalne, ocenę radiologiczną oraz patologiczną (biopsja węzłów chłonnych), potwierdzone przez doświadczonego klinicystę.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - zakażenie wirusem HIV, - zakażenie wirusem HHV-8, - objawy istotnych klinicznie infekcji, takich jak np. zapalenie wątroby typu B lub C, - rozpoznanie chłoniaka.</p>
<p>Sun 2017 [36]-[37]</p>	<p>Analiza <i>post-hoc</i> oparta na wynikach 2 badań RCT.</p> <p>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</p> <p>Sponsor: Janssen Research and Development, LLC, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson.</p>	<p>Pacjenci z wieloogniskową chorobą Castlemana (N=65), w tym chorzy z rozpoznaniem nastroju depresyjnego i anhedonii poddani leczeniu siltuksymabem, N=10.</p> <p>Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, opornym na leczenie metotreksatem (N=176), w tym chorzy z rozpoznaniem nastroju depresyjnego i anhedonii poddani leczeniu sirukumabem, N=46.</p> <p>Nasilenie objawów depresyjnych oceniano przed rozpoczęciem badań, a następnie w 15. tygodniu terapii siltuksymabem oraz 12. tygodniu terapii sirukumabem.</p>	<p>Z badania dotyczącego siltuksymabu wykluczono 12 chorych stosujących leki przeciwdepresyjne oraz 2 chorych bez wyjściowej oceny w SF-36.</p> <p>Z badania dotyczącego sirukumabu wycofano 11 chorych stosujących leki przeciwdepresyjne.</p>	<p>- Kliniczna poprawa objawów pierwotnej choroby w wyniku leczenia w zależności od wyjściowych cech klinicznych; - Wpływ terapii anty-IL-6 na nasilenie objawów depresyjnych; - Wpływ terapii anty-IL-6 na nasilenie zmęczenia; - Zależność między stężeniem biomarkerów w surowicy krwi a poprawą nastroju depresyjnego; - Wpływ terapii anty-IL-6 na komponentę zdrowia psychicznego w skali SF-36.</p>	<p>Z analizy wykluczono pacjentów z jakimkolwiek nieodpowiednio kontrolowanym zaburzeniem psychiatrycznym lub emocjonalnym w wywiadzie lub obecnie.</p>

<p>Nishimoto i wsp. 2005 [38]</p>	<p>Badanie: - eksperymentalne, - wieloośrodkowe (13 ośrodków klinicznych w Japonii), - prospektywne, jednoramienne (bez grupy kontrolnej), - bez zamaskowania (otwarte), - typu IID[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania - rekrutacja pacjentów: lipiec 2001 – październik 2001.</p> <p>Sponsor: Chugai Pharmaceutical Co, Ltd, Roche Group.</p> <p>Ocena według NICE: 7 na 8 punktów (wysoka)</p>	<p>Pacjenci dorośli z klinicznie i patologicznie potwierdzoną wieloogniskową chorobą Castlemana o histologii plazmatyczno-komórkowej lub mieszanej, N=28.</p> <p><u>Grupa badana:</u> tocilizumab, N= 28.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> tocilizumab w dawce 8 mg/kg w infuzji dożylną w cyklu co 2-tygodniowym przez 16 tygodni.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> w publikacji [38] przedstawiono wyniki dla pierwszych 60 dni terapii.</p>	<p>Z badania wycofano 1 pacjenta z powodu nasilenia choroby współistniejącej (przewlekła białaczka mielomonocytowa).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Zmniejszenie aktywności choroby określane za pomocą markerów biochemicznych, takich jak: białko CRP, stężenie hemoglobiny oraz albumin w surowicy krwi; - Zmiana nasilenia zmęczenia w skali VAS; - Zmiany rozmiaru powiększonych węzłów chłonnych; - Zmiany liczby czerwonych krwinek; - Zmiany wartości hematokrytu; - Zmiany masy ciała; - Stężenie amyloidu A w surowicy krwi; - Stężenie immunoglobulin typu G, A i M (IgG, IgA, IgM); - Profil bezpieczeństwa; - Wystąpienie reakcji związanych z infuzją dożylną. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 20 lat, - potwierdzona klinicznie i patologicznie wieloośrodkowa choroba Castlemana o typie histologicznym plazmatyczno-komórkowym lub mieszanym, - stężenie białka C-reaktywnego ≥ 20 mg/l oraz liczba leukocytów $\geq 3,5 \times 10^9/l$ w czasie skryningu (tj. 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia), - stosowanie leków przeciwnowotworowych, immunosupresyjnych oraz kortykosteroidów było dozwolone pod warunkiem przyjmowania stałych dawek ww. leków przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania, - brak chorób autoimmunologicznych, takich jak m.in. reumatoidalne zapalenie stawów lub zespół Sjögrena. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - radioterapia lub zabieg chirurgiczny w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, - ciężkie reakcje alergiczne w wywiadzie, - współistniejąca choroba niedokrwienne serca, - ciąża lub okres karmienia piersią.
--	--	--	--	---	--

[^]Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania RCT [1].

Cecha		Grupa badana siltuksymab, N=53	Grupa kontrolna placebo, N=26
Wiek – mediana (zakres) [lata]		47 (20–74)	48 (27–78)
Płeć męska – n (%)		30 (57%)	22 (85%)
Rasa/pochodzenie etniczne – n (%)	biała	19 (36%)	12 (46%)
	azjatycka	27 (51%)	11 (42%)
	czarna	3 (6%)	0 (0%)
	inna/ nieznana	4 (8%)	3 (12%)
Region pochodzenia – n (%)		10 (19%)	5 (19%)

Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana siltuksymab, N=53	Grupa kontrolna placebo, N=26
	Europa, Środkowy Wschód i Afryka	13 (25%)
	Azja Pacyficzna	26 (49%)
	Ameryka Łacińska	4 (8%)
Stan sprawności według ECOG – n (%)	0	22 (42%)
	1	24 (45%)
	2	7 (13%)
Nasilenie ogólnych objawów związanych z chorobą w skali punktowej – mediana (zakres)		10 (38%)
Typ histologiczny – n (%)	naczyniowo-szklisty	6 (2–31)
	plazmocytowy	18 (34%)
	mieszany	13 (25%)
Wcześniejsze leczenie systemowe – n (%)	13 (25%)	5 (19%)
	Wcześniejsze leczenie, w tym:	13 (42%)
	kortykosteroidy	17 (65%)
	chemioterapia	28 (97%)
	rytuksymab	15 (88%)
	leki immunosupresyjne*	12 (71%)
interferon	3 (18%)	
Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów – n (%)	1 (3%)	1 (6%)
Stężenie hemoglobiny – mediana (zakres) [g/l]	13 (25%)	9 (35%)
Stężenie interleukiny-6 – mediana (zakres) [pg/ml]	118 (65–170)	134 (85–181)
Stężenie białka C-reaktywnego – mediana (zakres) [mg/l]	7,13 (0,38–50,6)	4,94 (1,03–19,8)
Szybkość sedymentacji erytrocytów – mediana (zakres) [mm/godz.]	17,6 (0,10–181,0)	4,2 (0,4–107,0)
Stężenie fibrynogenu – mediana (zakres) [μmol/l]	62,0 (4–120)	23,5 (1–112)
Stężenie albumin – mediana (zakres) [g/l]	15,14 (6,9–29,4)	12,08 (7,3–29,4)
	35 (15-49)	36 (28-46)

* azatiopryna, cyklosporyna, talidomid.

Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania van Rhee 2010 [14].

Cecha	Siltuksymab 6 mg/kg* N=6	Siltuksymab 9 mg/kg* N=6	Siltuksymab 12 mg/kg* N=11	Łącznie N=23
Wiek – mediana (zakres) [lata]	49 (47-57)	46,5 (34-59)	49 (21-76)	49 (21-76)
Płeć męska – n (%)	5 (83%)	2 (33%)	6 (55%)	13 (57%)
Rasa biała – n (%)	5 (83%)	4 (67%)	7 (64%)	16 (70%)
Pacjenci nowo zdiagnozowani – n (%)	1 (17%)	3 (50%)	5 (46%)	9 (39%)
Wieloogniskowa choroba Castlemana – n (%)	6 (100%)	5 (83%)	11 (100%)	22 (96%)
Typ histologiczny – n (%)	naczyniowo- szklisty	4 (67%)	5 (46%)	10 (44%)
	mieszany	1 (17%)	0 (0%)	1 (4%)

Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Siltuksymab 6 mg/kg* N=6	Siltuksymab 9 mg/kg* N=6	Siltuksymab 12 mg/kg* N=11	Łącznie N=23
	plazmatyczny	5 (83%)	2 (33%)	5 (46%)	12 (52%)
Czas trwania choroby (miesiące) – mediana (zakres)		8 (1,4-17,6)	6,4 (0,7-70,5)	5 (1,3-93,2)	5 (0,7-93,2)
Stan sprawności wg skali Karnofsky'ego - mediana (zakres)		85 (80-100)	100 (70-100)	80 (60-100)	80 (60-100)
Nasilenie objawów: osłabienie/ anoreksja/ gorączka/ nocne poty	≤ 1. CTCAE	2 (33%)	3 (50%)	5 (46%)	10 (43%)
	≥ 2. CTCAE	4 (67%)	3 (50%)	6 (55%)	13 (57%)
Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe – n (%)		5 (83%)	3 (50%)	6 (55%)	14 (61%)
Rytuksymab – n (%)		2 (33%)	3 (50%)	5 (46%)	10 (44%)
Kortykosteroidy – n (%)		4 (67%)	2 (33%)	4 (36%)	10 (44%)
Wcześniejsza radioterapia – n (%)		1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
Wcześniejszy przeszczep autologiczny – n (%)		1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
Poziom hemoglobiny – mediana (zakres) [g/dl]		11,1 (7,6-16,3)	12,0 (7,2-14,9)	12,7 (9,3-14,5)	12,2 (7,2-16,3)
Poziom CRP – mediana (zakres) [mg/dl]		2,5 (0,5-26)	3,6 (0,2-12,3)	1,4 (0,1-8)	2,3 (0,1-26)
Wskaźnik sedymentacji erytrocytów – mediana (zakres) [mm/h]		56 (24-147)	54 (8-140)	27 (5-140)	43 (5-147)
Poziom fibrynogenu – mediana (zakres) [mg/dl]		515 (423-607)	508 (284-826)	465 (384-881)	479 (284-881)
Poziom albuminy – mediana (zakres) [g/dl]		3,0 (2,2-4,8)	3,7 (2,2-4,4)	3,8 (2,4-4,4)	3,6 (2,2-4,8)
Poziom immunoglobuliny G – mediana (zakres) [mg/dl]		1 840 (918-3 870)	1 050 (601-1 498)	1 690 (367-5 470)	1 469 (367-5 470)
Zakażenie wirusem HIV lub HHV-8 – n (%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

*Siltuksymab 6 mg/kg obejmował kohorty 1, 2 oraz 4; jedyny pacjent z kohorty 1 po jedenastej dawce siltuksymabu 3 mg/kg co 2 tygodnie, kontynuował przyjmowanie środka badanego w większości w dawce 6 mg/kg co 2 tygodnie, a następnie co tydzień; siltuksymab 9 mg/kg obejmował kohortę 7, siltuksymab 12 mg/kg obejmował kohortę 3, 5 oraz 6; NCI CTCAE – ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events*; Kryteria oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych, wersja 3.0; CRP – białko C-reaktywne; HIV – ludzki wirus nabytego niedoboru odporności; HHV-8 – ludzki wirus opryszczki 8;

Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Van Rhee 2015 [16].

Cecha		Siltuksymab N=19
Wiek – mediana (zakres) [lata]		44 (18-76)
Płeć męska – n (%)		12 (63%)
Rasa – n (%)	kaukaska	16 (84%)
	czarna	1 (5%)
	azjatycka	2 (11%)
Masa ciała (kg) - mediana (zakres)		83,5 (55,4-169,8)
Czas trwania choroby (miesiące)		4,8 (1,3-93,2)

Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Siltuksymab N=19
Pacjenci nowo zdiagnozowani (pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej żadnej terapii systemowej) – n (%)		7 (37%)
Stan sprawności wg skali Karnofsky'ego – mediana (zakres)		80 (60-100)
Typ histologiczny – n (%)	naczyniowo – szklisty	10 (53%)
	plazmatyczny	9 (47%)
Wcześniejsze leczenie – n (%)	operacja związana z nowotworem	4 (21%)
	terapia ogólnoustrojowa	12 (63%)
	rytuksymab	8 (42%)
	kortykosteroidy	6 (32%)
	talidomid	2 (11%)
	cyklofosfamid	1 (5%)

Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Van Rhee 2020 [18].

Cecha		Siltuksymab N=60
Wiek – mediana (IQR) [lata]		45,0 (35,8-56,0)
Wiek – odsetek pacjentów <65 lat – n (%)		55 (92%)
Płeć – n (%)	żeńską	20 (33%)
	męską	40 (67%)
Rasa – n (%)	biała	31 (52%)
	czarna	3 (5%)
	azjatycka	23 (38%)
	inna	3 (5%)
Waga – mediana (IQR) [kg]		68,5 (58,9-90,1)
Pacjenci nowo zdiagnozowani (nie otrzymujący wcześniej żadnej terapii systemowej) – n (%)		22 (37%)
Stan sprawności według ECOG* - n (%)	0	20 (33%)
	1	33 (55%)
	≥2	7 (12%)
Typ histologiczny^ – n (%)	naczyniowo-szklisty	15 (25%)
	plazmatyczny	24 (40%)
	mieszany	21 (35%)
Czas od postawienia diagnozy do pierwszego podania siltuksymabu – średnia (SD) [lata]		2,20 (3,4)
Wcześniejsze leczenie# – n (%)	operacja związana z nowotworem	11 (18%)
	terapia ogólnoustrojowa	38 (63%)
	rytuksymab	12 (20%)

Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Siltuksymab N=60
cyklofosfamid	12 (20%)
kortykosteroidy	6 (10%)
talidomid	3 (5%)
inne	5 (8%)

*w badaniu [14] stan sprawności oceniano wg skali Karnofskiego, uzyskane wyniki przekonwertowano na skalę ECOG przy użyciu szacunkowej metody konwersji; ^ typ histologiczny określany w oparciu o miejscowe badanie patologiczne, #wcześniejsze leczenie odnosi się do terapii odnotowanych w trakcie zarówno fazy I jak i II badań.

Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Tonialini 2018 [20].

Cecha	Siltuksymab N=9	
Wiek – mediana (zakres) [lata]	47 (24-66)	
Płeć męska – n (%)	7 (78%)	
Typ histologiczny – n (%)	naczyniowo-szklisty	2 (22%)
	plazmatyczny	2 (22%)
	mieszany	5 (56%)
Stan sprawności według ECOG – n (%)	0	5 (56%)
	1	2 (22%)
	2	2 (22%)
Liczba wcześniejszych terapii – mediana (zakres)	2 (1-3)	
Wcześniejsze leczenie systemowe – n (%)	kortykosteroidy	3 (33%)
	chemioterapia	1 (11%)
	chemio-immunoterapia	5 (56%)
Poziom hemoglobiny – mediana (zakres) [g/l]	11,7 (8,0-15,5)	
Poziom CRP – mediana (zakres) [mg/l]	15,5 (0,4-98,5)	
Wskaźnik sedymentacji erytrocytów – mediana (zakres) [mm/h]	58 (6-115)	

ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; CRP – białko ostrej fazy.

Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Yu 2017 [21].

Cecha	UCD N=43	iMCD N=31	Wartość p	
Wiek – n (%)	≤40 lat	20 (46,51%)	11 (35,50)	0,406
	>40 lat	23 (53,49%)	20 (64,50%)	-
Płeć – n (%)	męska	19 (44,19%)	11 (35,50)	0,452
	żeńską	24 (55,81%)	20 (64,50%)	-

Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	UCD N=43	iMCD N=31	Wartość p
Typ histologiczny – n (%)	naczyniowo-szklisty	32 (74,42%)	0,176
	plazmatyczny	11 (25,58%)	-
Autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej w wywiadzie – n (%)	4 (9,3%)	12 (38,71%)	0,019
Astma – n (%)	1 (2,33%)	4 (12,90%)	-
Idiopatyczna plamica małopłytkowa – n (%)	1 (2,33%)	1 (3,23%)	-
Reumatoidalne zapalenie stawów – n (%)	0 (0%)	1 (3,23%)	-
Pęcherzyca zwykła – n (%)	1 (2,33%)	0 (0%)	-
Miastenia gravis – n (%)	1 (2,33%)	0 (0%)	-
Toczeń rumieniowaty układowy – n (%)	0 (0%)	1 (3,23%)	-
Zespół antyfosfolipidowy – n (%)	0 (0%)	1 (3,23%)	-
Zakrzepowa plamica małopłytkowa – n (%)	0 (0%)	2 (6,46%)	-
Zaburzenie autoimmunologiczne – n (%)	0 (0%)	2 (6,46%)	-
Objawowe – n (%)	18 (41,86%)	25 (80,65%)	0,007
Gorączka – n (%)	3 (6,98%)	4 (12,90%)	0,357
Wysięk opłucnowy i / lub wodobrzusze – n (%)	0 (0%)	4 (12,90%)	0,049
Hepatomegalia i / lub powiększenie śledziony – n (%)	1 (2,33%)	6 (19,35%)	0,044
Objawy typu B – n (%)	8 (18,60%)	13 (41,93%)	0,048
Niewydolność narządów (wątroba lub nerka) – n (%)	0 (0%)	2 (6,46%)	0,172

UCD – zlokalizowana choroba Castlemana; iMCD – idiopatyczna wieloogniskowa choroba Castlemana.

Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Pierson 2019 [22] (abstrakt konferencyjny).

Cecha	iMCD N=56
Wiek w chwili zdiagnozowania – mediana (zakres) [lata]	33 (1-65)
Płeć żeńska – n* (%)	30 (52,9%)
Rasa biała – n* (%)	35 (63%)

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. iMCD – idiopatyczna wieloogniskowa choroba Castlemana.

Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Min 2020 [23].

Cecha	Siltuksymab N=15
Wiek – mediana (zakres) [lata]	44 (24-76)
Płeć męska – n (%)*	9 (60,0%)
Stan sprawności ogólnej według ECOG – n (%)	2 (13,3%)

Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Siltuksymab N=15
	2	10 (66,7%)
	3	3 (20,0%)
Typ histologiczny – n (%)	naczyniowo-szklisty	1 (6,7%)
	plazmocytowy	14 (93,3%)
Objawy związane z chorobą – n (%)	zmęczenie	10 (66,7%)
	złe samopoczucie	9 (60,0%)
	obwodowa neuropatia czuciowa utrzymująca się gorączka	8 (53,3%)
	utrzymująca się gorączka	7 (46,7%)
	obrzęki obwodowe	5 (33,3%)
	rozszkana limfadenopatia w badaniu palpacyjnym	4 (26,7%)
Wcześniejsze leczenie systemowe – (%)	kortykosterydoterapia z /bez chemioterapii	9 (60,0%)
	brak	6 (40,0%)
Schemat chemioterapii – n (%)	chemioterapia (ogółem)	7 (46,7%)
	R-CHOP (6 cykli)	1 (14,3%)
	CVP (6 cykli)	3 (42,8%)
	CHOP (6 cykli)	2 (28,6%)
	Etopozyd (1 cykl) + CHOP (3 cykle)	1 (14,3%)
Chemioterapia w skojarzeniu z kortykosteroidami – n (%)		3 (20,0%)
Parametry laboratoryjne – mediana (zakres)	hemoglobina [g/dl]	11,0 (6,1–13,3)
	białko C-reaktywne (CRP) [mg/l]	4,91 (0,17–22,99)
	wskaźnik sedymentacji erytrocytów [mm/h]	84 (29 –120)
	kreatynina [mg/dl]	0,89 (0,33–1,66)
	dehydrogenaza mleczanowa [g/dl]	275,5 (166,0–1 290,0)
	białko całkowite w surowicy [g/dl]	8,8 (5,3–11,3)
	albumina [g/dl]	3,4 (2,1–3,9)
	B ₂ -mikroglobulina [µg/ml]	2,857 (1,496–7,130)
	IgG [mg/dl]	3 829 (983– 6 932)
	IgA [mg/dl]	483 (82– 2 295)
	IgM [mg/dl]	160 (91–1 065)
	IgE [mg/dl]	1 256,5 (15,2–>10 000)

R-CHOP: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon. CVP: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon. CHOP: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon.

Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wielogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Nishimoto 2005 [38].

Cecha	Tocilizumab N=28
Wiek – mediana [lata]	38
Płeć żeńska/ męska – n (%)*	11 (39,3%) / 17 (60,7%)
Typ histologiczny; plazmatyczny – n (%)	28 (100%)
Czas trwania choroby – mediana [lata]	4
Stężenie IL-6 w surowicy krwi – średnia (SD) [pg/ml]	34,8 (34,5)
Stężenie rozpuszczalnej formy IL-6 w surowicy krwi – średnia (SD) [pg/ml]	28,5 (11,6)
Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów – n (%)*	15 (53,6%)
Dobowa dawka ekwiwalentu prednizolonu – średnia (SD) [mg/kg]	15,5 (3,5)
Wcześniejsza chemioterapia – n (%)*	4 (14,3%)
Potwierdzone zakażenie HHV-8/ HIV – n (%)*	2 (7,1%) / 0 (0%)

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

15.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA SILTUKSYMABU

15.5.3. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Dodatkową analizę bezpieczeństwa siltuksymabu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Sylvant® [30], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [31], ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Sylvant® zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji *Food and Drug Administration* (FDA) [32], danych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [33], a także badań pierwotnych [34]-[35], [36]-[37], które nie spełniały kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej.

Dodatkowo, na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [30] znajdowało się odniesienie do danych z bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) oraz bazy EudraVigilance nadzorowanej przez *European Medicines Agency* (EMA).

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu przedstawiono w rozdz. 9.1.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Sylvant® [30]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych dotyczących choroby występującymi u > 20% pacjentów otrzymujących siltuksymab były: zakażenia (w tym infekcje górnych dróg oddechowych), świąd, wysypka, ból stawów i biegunka.

Najcięższym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem siltuksymabu była reakcja anafilaktyczna. Dane zebrane od wszystkich pacjentów leczonych siltuksymabem w monoterapii (n=370) tworzą ogólną podstawę oceny bezpieczeństwa.

W poniższej tabeli przedstawiono częstości działań niepożądanych raportowanych u 87 pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana (Badanie 1 [1]-[13], Badanie 2 [14]-[15] i Badanie 3 [16]-[19]) leczonych siltuksymabem w zalecanej dawce 11 mg/kg co 3 tygodnie.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 57. Działania niepożądane raportowane w badaniach klinicznych u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana leczonych siltuksymabem [30].

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie nosa i gardła
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Neutropenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipertrójglicydemia, hiperurykemia
Często	Hipercholesterolemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności, ból brzucha, wymioty, zaparcia, biegunka, refluks żołądkowo-przełykowy, owrzodzenie jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka, świąd, wyprysk
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból stawów, ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Obrzęk zlokalizowany
Badania	
Bardzo często	Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych siltuksymabu reakcja związana z infuzją lub nadwrażliwość występowała u 5,1% (ciężka reakcja u 0,8%) pacjentów leczonych siltuksymabem w monoterapii.

W długoterminowym leczeniu siltuksymabem pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana w zalecanej dawce 11 mg/kg co 3 tygodnie, reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość występowały z częstością 6,3% (1,3% w przypadku ciężkich reakcji).

Przedawkowanie

W trakcie badań klinicznych nie stwierdzono przypadku przedawkowania. W przypadku przedawkowania pacjent powinien być monitorowany pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów

przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

Jednocześnie występujące ciężkie zakażenia

Zakażenia, w tym miejscowe, należy wyleczyć przed zastosowaniem produktu Sylvant®. W trakcie badań klinicznych stwierdzano ciężkie zakażenia, w tym zapalenie płuc i posocznicę. W badaniu klinicznym stwierdzano hipoglobulinemię u 4 do 11,3% pacjentów. U 4 do 11% pacjentów w badaniu MCD (Badanie 1) stwierdzano zmniejszenie poniżej normy stężeń IgG, IgA lub IgM.

Ze wszystkich badań klinicznych produktu Sylvant® wykluczano pacjentów z istotnymi klinicznie zakażeniami, w tym z dodatnim wynikiem testu na antygen powierzchniowy WZW B. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim zgłoszono dwa przypadki reaktywacji WZW B podczas podawania produktu Sylvant® jednocześnie z dużą dawką deksametazonu oraz bortezomibem, melfalanem i prednizonem. Produkt Sylvant® może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrego stanu zapalnego w tym hamowanie gorączki i białek ostrej fazy, takich jak białko C-reaktywne. Dlatego w celu wykrycia ciężkich zakażeń należy dokładnie obserwować pacjentów otrzymujących leczenie.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych, atenuowanych szczepionek jednocześnie lub w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem podawania produktu Sylvant®, gdyż bezpieczeństwo kliniczne nie zostało ustalone.

Parametry lipidowe

U pacjentów leczonych produktem Sylvant® stwierdzano zwiększenie stężeń (parametrów lipidowych) trójglicerydów i cholesterolu.

Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość

Podczas dożylniej infuzji produktu Sylvant®, łagodne i umiarkowane reakcje związane z infuzją można złagodzić zmniejszając szybkość wlewu lub go zatrzymując. Po ustąpieniu reakcji można rozważyć wznowienie infuzji z mniejszą prędkością oraz podawanie leków przeciwhistaminowych, paracetamolu i kortykosteroidów. U pacjentów, którzy nie tolerują infuzji mimo podjętych w/w działań, produkt Sylvant® należy odstawić. Podczas lub po infuzji, leczenie należy zakończyć u pacjentów, którzy mają ciężkie reakcje nadwrażliwości podczas infuzji (np. anafilaksja).

Postępowanie z ciężkimi reakcjami związanymi z infuzją powinno być zależne od objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji. Odpowiedni personel i produkty lecznicze muszą być dostępne w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

Nowotwory złośliwe

Produkty lecznicze wpływające na układ immunologiczny mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Na podstawie ograniczonych doświadczeń z siltuksymabem aktualne dane nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych.

Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych siltuksymabu stwierdzano perforację przewodu pokarmowego, jednak nie w badaniach MCD. Należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ryzykiem perforacji przewodu pokarmowego. Natychmiast badać pacjentów wykazujących objawy, które mogą być związane lub wskazywać na perforację przewodu pokarmowego.

Zaburzenia czynności wątroby

Po leczeniu produktem Sylvant® w badaniach klinicznych zgłaszano przemijające lub okresowe łagodne do umiarkowanego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych lub innych badań czynnościowych wątroby, takich jak stężenia bilirubiny. Należy obserwować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz i stężeniem bilirubiny podczas leczenia produktem Sylvant®.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas i do 3 miesięcy od zakończenia terapii.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania siltuksymabu u kobiet w okresie ciąży. Badania siltuksymabu na zwierzętach nie wykazały działań niepożądanych mających wpływ na ciążę ani na rozwój zarodka i płodu. Nie zaleca się stosowania siltuksymabu w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Siltuksymab można podawać kobiecie w ciąży, tylko jeśli korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem. Jak w przypadku innych przeciwciał należących do immunoglobulin klasy G, siltuksymab przenika przez łożysko, co stwierdzano w badaniach u małp. W związku z tym, niemowlęta matek leczonych siltuksymabem mogą być narażone na większe ryzyko zakażeń i zaleca się ostrożność przy podawaniu żywych szczepionek tym dzieciom.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy siltuksymab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie siltuksymabu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano u pacjentów wpływu siltuksymabu na płodność. Dostępne dane przedkliniczne nie wskazują na wpływ siltuksymabu na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Siltuksymab nie ma lub ma nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn [29].

Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) dla produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) [31]

Na stronach internetowych agencji EMA odnaleziono streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab), zaktualizowane w czerwcu 2018 roku.

W dokumencie podsumowano ryzyko związane ze stosowaniem preparatu Sylvant®; do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku (mogących wystąpić u więcej niż 1 na 5 pacjentów) należą: zakażenia (w tym zakażenia górnych dróg oddechowych - gardła i nosa), świąd, wysypka, ból stawów i biegunka. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest reakcja anafilaktyczna.

Zaznaczono także, że pełny wykaz działań niepożądanych i ograniczeń związanych ze stosowaniem leku Sylvant® znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Ulotka informacyjna dla pacjentów dotycząca produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) agencji Food and Drug Administration (FDA) [32]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Współistniejące, aktywne i ciężkie zakażenia

- Nie należy podawać preparatu Sylvant® u pacjentów z ciężkimi zakażeniami, do czasu wyleczenia infekcji.
- Należy monitorować pacjentów stosujących preparat Sylvant® pod kątem wystąpienia infekcji, a w przypadku rozpoznania należy jak najszybciej wdrożyć leczenie przeciwnieinfekcyjne i przerwać stosowanie preparatu Sylvant® do momentu wyleczenia.

Szczepienia

- Nie należy podawać żywych szczepionek ze względu na potencjalne zaburzenie prawidłowej

odpowiedzi immunologicznej na nowe antygeny z powodu zahamowania aktywności IL-6.

Reakcje związane z infuzją

- Preparat Sylvant® należy podawać w warunkach zapewniających sprzęt i leki do resuscytacji oraz wykwalifikowany personel.

Perforacja w obrębie przewodu pokarmowego

- Preparat Sylvant® należy stosować ostrożnie u pacjentów z podwyższonym ryzykiem perforacji przewodu pokarmowego.

Zdarzenia/ działania niepożądane

W czasie stosowania preparatu Sylvant® przez pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana najczęściej obserwowanymi zdarzeniami /działaniami niepożądanymi (>10% względem placebo) były: świąd, wzrost masy ciała, wysypka, hiperurykemia oraz infekcje górnych dróg oddechowych.

Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [33]

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 17 marca 2020 roku nie zgłoszono żadnego raportu o działaniach/ zdarzeniach niepożądanych (niezależnie od nasilenia) w czasie stosowania siltuksymabu.

Z kolei, do bazy *VigiBase®* prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) zgłoszono 101 raportów o zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania siltuksymabu, w tym 16% wszystkich raportów pochodziło z Europy, 67% z Ameryki Płd. i Płn., a 17% z Azji.

Tabela 58. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem siltuksymabu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy *VigiBase®* (stan na marzec 2020 r.) [33].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Krwi i układu limfatycznego	11
Kardiologiczne	3
Wady wrodzone i zaburzenia genetyczne	1
Układu endokrynnego	1
Okulistyczne	4
Żołądkowo-jelitowe	15
Stany ogólne i reakcje w miejscu podania	34
Wątroby i dróg żółciowych	1
Układu immunologicznego	10
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	12
Zranienia i zatrucia	37
Związane z przeprowadzeniem badań u pacjenta	15
Metabolizmu i odżywiania	9
Mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	8
Nowotwory	3

Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Układu nerwowego	11
Związane z produktem	1
Psychiatryczne	6
Nerek i dróg moczowych	4
Układu oddechowego i klatki piersiowej	9
Skóry i tkanki podskórnej	10
Związane z procedurami chirurgicznymi i medycznymi	2
Naczyniowe	7

W tabeli poniżej przedstawiono dane raportowane do bazy *EudraVigilance* monitorowanej przez *European Medicines Agency* (EMA).

Tabela 59. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem siltuksymabu zgłoszone do EMA za pośrednictwem bazy *EudraVigilance* do dnia 14 marca 2020 roku [33].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Krwi i układu limfatycznego	4
Kardiologiczne	2
Wady wrodzone i zaburzenia genetyczne	1
Ucha i błędnika	-
Układu endokrynnego	1
Okulistyczne	1
Żołądkowo-jelitowe	4
Stany ogólne i reakcje w miejscu podania	12
Wątroby i dróg żółciowych	-
Układu immunologicznego	2
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	5
Zranienia i zatrucia	9
Związane z przeprowadzeniem badań u pacjenta	7
Metabolizmu i odżywiania	5
Mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	3
Nowotwory (złośliwe, łagodne, w tym cysty i polipy)	1
Układu nerwowego	4
Związane z produktem	-
Psychiatryczne	3
Nerek i dróg moczowych	3
Układu rozrodczego i piersi	-
Układu oddechowego i klatki piersiowej	2
Skóry i tkanki podskórnej	3
Związane z procedurami chirurgicznymi i medycznymi	1
Naczyniowe	4

15.5.4.DANE Z BADAŃ NIESPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO GŁÓWNEJ ANALIZY

Kurzrock i wsp., 2013 [34]-[35]

Celem niniejszego otwartego badania I fazy typu *dose-finding* była ocena właściwości farmakokinetycznych siltuksymabu oraz oszacowanie bezpieczeństwa terapii. Badanie obejmowało 7 kohort, do których włączono 67 pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem z komórek B (N=17; 25%), szpiczakiem mnogim (N=13; 19%) oraz chorobą Castlemana (N=37; 55%) poddanych leczeniu siltuksymabem w dawce 3, 6, 9 lub 12 mg/kg m.c. co 1, 2 lub 3 tygodnie, przy czym kohorta 7. obejmowała tylko pacjentów z chorobą Castlemana.

W kohortach od 1 do 5 analizowano wzrastające dawki siltuksymabu podawane w czasie 2-godzinnej infuzji (3 mg/ kg co 2 tygodnie, 6 mg/kg co 2 tygodnie, 12 mg/kg co 3 tygodnie, 6 mg/kg co tydzień oraz 12 mg/kg co 2 tygodnie). W kohorcie 6 oceniano działanie siltuksymabu podawanego w infuzji 1-godzinnej w dawce 12 mg/kg m.c. co 3 tygodnie. W dodatkowej kohorcie 7 oceniano efekty siltuksymabu podawanego w dawce 9 mg/kg m.c. co 3 tygodnie (7a) lub dawce 12 mg/kg m.c. co 3 tygodnie (7b) w 1-godzinnej infuzji u pacjentów z chorobą Castlemana.

Okres leczenia wynosił 43 dni dla kohort 1-6, a chorzy otrzymali odpowiednio 3, 4, lub 7 dawek siltuksymabu w schemacie co 3-tygodniowym, 2-tygodniowym lub tygodniowym.

Zdarzenia/ działania niepożądane raportowane były zgodnie z terminologią i klasyfikacją *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0*. Toksyczność ograniczająca dawkowanie (ang. *dose-limiting toxicity*; DLT) definiowana była jako jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane związane z leczeniem o charakterze niehematologicznym i nasileniu ≥ 3 stopnia lub jakakolwiek reakcja alergiczna/ reakcja nadwrażliwości o nasileniu ≥ 2 stopnia obserwowana przed drugą infuzją leku.

Mediana okresu leczenia wynosiła 8,5 miesiąca (maksymalnie – 60,5 miesięcy), a chorzy otrzymali 16 dawek siltuksymabu (mediana; maksymalnie – 110 dawek). W grupie 67 pacjentów zrekrutowanych w 9 ośrodkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych, łącznie 47 (70%) chorych przerwało leczenie, w tym 13 (19%) pacjentów z powodu progresji choroby, a 7 (10%) z powodu zdarzeń niepożądanych.

W kohortach od 1 do 6 nie raportowano żadnego przypadku toksyczności ograniczającej dawkowanie; nie wykazano także różnic w profilu bezpieczeństwa siltuksymabu podawanego w infuzji 1-godzinnej, a infuzji 2-godzinnej.

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, niezależnie od ich związku z zastosowanym leczeniem obserwowano u co najmniej 15% pacjentów. Większość zdarzeń niepożądanych cechowała się niskim

stopniem nasilenia, z wyjątkiem neutropenii, która u 21% chorych osiągnęła 3-4 stopień nasilenia, oraz nadciśnienia o nasileniu 3. stopnia u 9% chorych. Nadciśnienie było skutecznie kontrolowane za pomocą leków hipotensyjnych i nie stanowiło przyczyny przerwania leczenia u żadnego z pacjentów.

łącznie u 44 (66%) pacjentów raportowano wystąpienie infekcji; wskaźnik częstości infekcji na pacjento-rok wyniósł 5,2; 1,8 oraz 1,9, odpowiednio wśród chorych z chłoniakiem nieziarniczym, szpiczakiem mnogim i chorobą Castlemana, a dla całej populacji poddanej leczeniu wyniósł 2,1.

Większość infekcji cechowała się łagodnym nasileniem, a do najczęściej występujących, niezależnie od ich związku z terapią siltuksymabem należały: infekcje górnych dróg oddechowych (39%), infekcje układu moczowego (16%), zapalenie zatok (12%), zapalenie tkanki łącznej (9%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (7%) oraz infekcje ucha (6%). Spośród ww. zdarzeń, jedynie 1 przypadek zapalenia górnych dróg oddechowych oraz 4 przypadki zapalenia tkanki łącznej cechowały się nasileniem ≥ 3 . stopnia.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami/ działaniami niepożądanymi, niezależnie od nasilenia i określonymi jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem, były: trombocytopenia (25%), neutropenia (19%), hipertriglicerydemia (19%), leukopenia (18%), hipercholesterolemia (15%) oraz anemia (10%). Z wyjątkiem neutropenii (n=1) oraz trombocytopenii (n=1), żadne z ww. działań nie spowodowało opóźnienia w podaniu dawki leku ani przerwania leczenia.

Działania niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia prawdopodobnie związane z terapią siltuksymabem raportowano częściej w subpopulacji chorych z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego (69%) niż u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (35%) lub chorobą Castlemana (11%). Spośród ww. działań, tylko neutropenia (n=11) oraz trombocytopenia (n=3) występowały u więcej niż 1 pacjenta, natomiast u pojedynczych chorych wystąpiły zdarzenia o nasileniu 4. Stopnia, takie jak: neutropenia, trombocytopenia, sepsa oraz hiperlipidemia.

łącznie 8 (12%) pacjentów (w tym 2 z chłoniakiem nieziarniczym, 3 – szpiczakiem mnogim oraz 3 z chorobą Castlemana) trwale przerwało terapię siltuksymabem z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym u 4 chorych zdarzenia te były najprawdopodobniej związane z progresją choroby i obejmowały: niewydolność nerek, nawrót rozlanego chłoniaka z dużych komórek B i ból brzucha, a u 4 kolejnych pacjentów – ze stosowaniem siltuksymabu (neutropenia u 1 chorego z chłoniakiem nieziarniczym, trombocytopenia i obwodowa neuropatia czuciowa u odpowiednio 2 chorych ze szpiczakiem mnogim oraz wysypka rumieniowata u 1 pacjenta z chorobą Castlemana).

Czterech pacjentów doświadczyło odwracalnych reakcji związanych z infuzją leku, takich jak: nadciśnienie o nasileniu 3. stopnia, wysypka o nasileniu 2. stopnia, świąd o nasileniu 1. stopnia, zawroty głowy i uderzenia gorąca o nasileniu 1. stopnia, które nie nawracały ani nie spowodowały przerwania terapii.

W czasie 90 dni od podania ostatniej dawki siltuksymabu, raportowano wystąpienie 3 zgonów, w tym 1 przypadek wynikał z progresji choroby u pacjenta z chłoniakiem nieziarniczym (brak związku z terapią siltuksymabem), a drugi związany był z niewydolnością nerek u pacjenta z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego (prawdopodobnie niezwiązany z terapią siltuksymabem). Trzeci przypadek zgonu dotyczył pacjenta z chorobą Castlemana i był wynikiem sepsy po otrzymaniu późniejszej chemioterapii (brak związku z terapią siltuksymabem).

W czasie przedłużonej ekspozycji na siltuksymab nie wykazano żadnych oznak kumulacji toksyczności. Łącznie 29 pacjentów otrzymywało leczenie siltuksymabem przez 12 miesięcy lub dłużej; żaden z nich nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W miarę trwania leczenia częstość zdarzeń/działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia ani ciężkich działań niepożądanych nie ulegała zwiększeniu. Niezależnie od związku ze stosowaniem siltuksymabu, zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia obserwowano częściej w pierwszym (52%) i drugim (41%) roku leczenia niż w roku trzecim (21%) oraz w okresie leczenia dłuższym niż 3 lata (33%). Z kolei, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (niezależnie od związku z podawaniem siltuksymabu) nie zmieniała się wraz czasem trwania leczenia.

U żadnego z 31 chorych z co najmniej 1 próbką pobraną po przyjęciu dawki siltuksymabu, nie wykazano przeciwciał skierowanych przeciw siltuksymabowi.

Sun i wsp., 2019 [36]-[37]

W ramach niniejszej analizy oszacowano wpływ stosowania przeciwciał monoklonalnych neutralizujących aktywność interleukiny-6 na objawy depresyjne występujące u pacjentów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów lub wielogniskowej choroby Castlemana.

Analizę *post-hoc* oparto na danych z 2 randomizowanych badań klinicznych tj. badania van Rhee i wsp., 2014 [1]-[13] oceniającego efekty kliniczne siltuksymabu u chorych z MCD oraz badania Smolen i wsp., 2014 dotyczącego stosowania sirukumabu u 187 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, opornym na leczenie metotreksatem.

Objawy depresyjne oceniano przed rozpoczęciem badań i leczenia anty-IL-6, a następnie w 12. tygodniu terapii sirukumabem w grupie 176 pacjentów oraz w 15. tygodniu stosowania siltuksymabu w grupie 65 chorych.

Pacjenci pogrupowani zostali w zależności od obecności/ braku dominującego nastroju depresyjnego/ anhedonii (ang. *prevalent depressed mood and anhedonia*; PDMA). Odsetek pacjentów z PDMA wśród 65 chorych poddanych terapii siltuksymabem wynosił 15,4%, natomiast w populacji 176 pacjentów otrzymujących sirukumab – 26,1%

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazały na istotną zależność między nastrojem depresyjnym i anhedonią, a nasileniem objawów choroby, zmęczeniem, ograniczonym funkcjonowaniem fizycznym oraz bólem, a jednocześnie w wyniku zastosowanego leczenia raportowano znamienne poprawę

w zakresie ww. objawów typowo występujących w przebiegu wieloogniskowej choroby Castlemana, jak i reumatoidalnego zapalenia stawów.

W subpopulacji pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana wykazano, że terapia siltuksymabem w istotny statystycznie sposób zmniejszyła nasilenie objawów depresyjnych/ anhedonii, także w przypadku pacjentów, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie (*non-responders*) w pierwotnym badaniu klinicznym.

Podsumowując, u pacjentów wykazujących nastrój depresyjny/ anhedonię w przebiegu wieloogniskowej choroby Castlemana lub reumatoidalnego zapalenia stawów, zahamowanie obwodowej aktywności interleukiny-6 dzięki zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych, m.in. siltuksymabu, wiązało się z istotną poprawą objawów depresyjnych w porównaniu do stosowania placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą. Korzystny efekt preparatów anty-IL-6 odnośnie zaburzeń nastroju u pacjentów potwierdzono niezależnie od równoczesnej redukcji nasilenia objawów choroby pierwotnej i związanej z leczeniem poprawy funkcjonowania fizycznego oraz zmniejszenia dolegliwości bólowych [36]-[37].

Autorzy badania wskazali jednocześnie na obserwowany w 2 otwartych badaniach klinicznych brak istotnego wpływu tocilizumabu na zmniejszenie objawów depresyjnych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Różnice te mogą wynikać z oddziaływania tocilizumabu na receptory dla interleukiny-6, w przeciwieństwie do bezpośredniego oddziaływania siltuksymabu na IL-6 w surowicy krwi i jej inaktywację, ale także z odmiennej metodologii ww. badań.

15.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono i włączono do niniejszej analizy:

- 2 prospektywne badania bez randomizacji [14]-[15] (badanie I fazy, typu *dose-finding*), [16]-[19] (badanie II fazy),
- 4 badania obserwacyjne oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej [20], [21], [22], [23],
- 3 raporty/ opisy przypadków [24], [25], [26].

Tabela 60. Metody przeprowadzenia i wyniki prospektywnych badań non-RCT oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania siltuksymabu w leczeniu choroby Castlemana.

Wyniki i wnioski				
Prospektywne badania non-RCT				
van Rhee 2010 [14]				
<p>W publikacji [14] przedstawiono wstępne wyniki wielośrodkowego badania I fazy (opisanego w referencji [34]) w subpopulacji 23 pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana. Żaden z pacjentów nie był zakażony wirusem HIV ani HHV-8, niemniej u 1 chorego rozpoznano jednocześnie chłoniaka Hodgkina, a inny pacjent miał niezziarniczego chłoniaka z rozlanych komórek B wykazującego całkowitą odpowiedź na leczenie od 3 lat. U wszystkich pacjentów choroba była pełnoobjawowa i przebiegała z limfadenopatią, poza jednym chorym, u którego jedynym objawem były mnogie zmiany skórne.</p>				
SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA				
<p>W czasie leczenia siltuksymabem łącznie u 18 z 23 (78%) pacjentów z wielośrodkową chorobą Castlemana odnotowano wystąpienie korzystnej odpowiedzi klinicznej (<i>ang. clinical benefit response</i>; CBR). Wszyscy pacjenci stosujący siltuksymab w dawce 12 mg/kg masy ciała (11/11) osiągnęli CBR, podczas gdy taką odpowiedź uzyskało jedynie 58% (7/12) pacjentów otrzymujących lek w dawce 6 lub 9 mg/kg m.c.</p>				
Tabela. Korzystna odpowiedź na leczenie podczas terapii siltuksymabem.				
Punkt końcowy	Siltuksymab			
	6 mg/kg N=6*; n (%)	9 mg/kg N=6; n (%)	12 mg/kg N=11; n (%)	Łącznie N=23; n (%)
Korzystna odpowiedź kliniczna (CBR) – poprawa ≥ 1 i brak pogorszenia pozostałych parametrów	4 (67%)	3 (50%)	11 (100%)	18 (78%)

Wyniki i wnioski

Ogólna poprawa ≥ 2 i brak pogorszenia pozostałych parametrów	3 (50%)	3 (50%)	11 (100%)	17 (74%)
Ogólna poprawa ≥ 3 i brak pogorszenia pozostałych parametrów	3 (50%)	2 (33%)	7 (64%)	12 (52%)
Ogólna poprawa ≥ 4 i brak pogorszenia pozostałych parametrów	3 (50%)	2 (33%)	6 (55%)	11 (48%)

* uwzględniając jedynego pacjenta z kohorty 1, który po jedenastej dawce siltuksymabu 3 mg/kg co 2 tygodnie, kontynuował przyjmowanie środka badanego w większości w dawce 6 mg/kg co 2 tygodnie, a następnie co tydzień. Liczba pacjentów reprezentuje całkowitą liczbę leczonych każdą dawką siltuksymabu, którzy podlegali ocenie pod kątem korzystnej odpowiedzi klinicznej definiowanej jako poprawa względem wartości wyjściowych w co najmniej jednym z następujących parametrów: zwiększenie stężenia hemoglobiny o 2 g /dl bez konieczności transfuzji; 1-stopniowa redukcja zmęczenia według NCI CTCAE; spadek stopnia anoreksji o 1 stopień według NCI CTCAE; zmniejszenie gorączki o 2°C lub powrót do 37°C lub poprawa w zakresie nasilenia nocnych potów; zwiększenie masy ciała o 5%; zmniejszenie o 25% wymiaru największej wielkości największego węzła chłonного.

Większość pacjentów stosujących podtrzymującą terapię kortykosteroidami, mogła przerwać ich przyjmowanie w trakcie leczenia siltuksymabem.

Na podstawie badania radiologicznego obiektywną odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) obserwowano u 12 pacjentów, przy czym 8 z nich otrzymywało siltuksymab w dawce 12 mg/kg. Wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (73%) obserwowano w grupie pacjentów przyjmujących lek w dawce 12 mg/kg niż łącznie w grupach stosujących niższe dawki siltuksymabu (33%). Ogółem 11 pacjentów wykazywało częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną na podstawie badania radiologicznego), która utrzymywała się od 44 do ≥ 889 dni. U jednego pacjenta odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, której czas trwania wynosił ≥ 318 dni. Mediana czasu do wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie w badaniu radiologicznym wynosiła 185 dni (zakres: 57-954 dni).

U 19 pacjentów, którzy byli poddani transfuzji krwi ani nie otrzymywali czynników stymulujących erytropoezę, mediana maksymalnego wzrostu poziomu hemoglobiny wynosiła 2,1 mg/dl (zakres: 0,2-4,7 mg/dl). Zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego, wskaźnika sedymentacji erytrocytów, poziomu fibrynogenu oraz immunoglobulin G obserwowano najwcześniej w 3. tygodniu terapii.

Całkowita supresja CRP utrzymywała się przez cały okres stosowania siltuksymabu.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Ośmiu pacjentów przerwało leczenie siltuksymabem, z czego tylko 1 otrzymywał siltuksymabu w dawce 12 mg/kg. Mediana czasu ekspozycji na siltuksymab wynosiła 47 tygodni (maksymalnie 164 tygodnie). U większości pacjentów (87%) nie odnotowano toksyczności o nasileniu powyżej 2. stopnia. Zdarzeniami niepożądanymi o nasileniu co najmniej 3. stopnia, które wystąpiły w trakcie leczenia były: nudności, infekcje górnego układu oddechowego, wymioty, hipertriglicerydemia, nadciśnienie. Łagodne reakcje związane z infuzją leku wystąpiły u 3 pacjentów, a żadna z nich nie skutkowałą przerwaniem terapii. W czasie trwania badania nie odnotowano żadnego przypadku zgonu związanego z zastosowanym leczeniem.

Tabela. Profil bezpieczeństwa siltuksymabu oraz czas ekspozycji na lek.

Punkt końcowy	Siltuksymab			
	6 mg/kg N=6*; n (%)	9 mg/kg N=6; n (%)	12 mg/kg N=11; n (%)	łącznie N=23; n (%)

Wyniki i wnioski

Czas trwania terapii siltuksymabem (tygodnie) – mediana (zakres)	42,2 (6,1-164)	25,4 (0,1-42,9)	82,1 (8,1-123,6)	47,3 (0,1-164)
Liczba podań siltuksymabu – mediana (zakres)	26,5 (7-107)	9,5 (1-15)	36 (4-42)	17 (1-107)
Całkowita dawka siltuksymabu (mg) – mediana (zakres)	20 232 (3 220-51 075)	6 797 (759–22 921)	25 640 (3 936-59 768)	17 877 (759-59,768)
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane - n (%)	6 (100%)	6 (100%)	11 (100%)	23 (100%)
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 - n (%)	5 (83%)	2 (33%)	4 (36%)	11 (48%)
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 działanie niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3, określone jako związane z zastosowanym leczeniem - n (%)	2 (33%)	0 (0%)	1 (9%)	3 (13%)
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane[^] - n (%)	2 (33%)	2 (33%)	2 (18%)	6 (26%)
Pacjenci, którzy trwale przerwali stosowanie siltuksymabu ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych - n (%)	0 (0%)	2 (33%)#	0 (0%)	2 (9%)

* uwzględniając jednego pacjenta z kohorty 1, który po jedenastej dawce siltuksymabu 3 mg/kg co 2 tygodnie, kontynuował przyjmowanie środka badanego w większości w dawce 6 mg/kg co 2 tygodnie, a następnie co tydzień. [^] żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem. #u jednego pacjenta występował nawracający chłoniak niezziarniczny, a u drugiego ból brzucha stopnia 4. - oba te zdarzenia nie były związane z zastosowanym leczeniem.

W abstrakcie [15] oceniano wpływ leczenia siltuksymabem na masę mięśniową na podstawie analizy zdjęć tomograficznych wykonywanych pacjentom w czasie trwania badania I fazy.

W analizie uwzględniono 37 pacjentów stosujących siltuksymab w dawce od 2,8 do 11 mg/kg m.c., co 1-, 2- lub 3 tygodnie, z których 34 chorych posiadało odpowiedni skan wykonany za pomocą tomografii komputerowej. Mediana wieku wynosiła 49 lat (zakres: 18-76), a 11 chorych nie otrzymywało wcześniej żadnego leczenia, podczas gdy u pozostałych 23 pacjentów mediana wcześniejszych terapii wynosiła 2. Średnia masa ciała pacjentów wynosiła 87 (mediana: 78 kg; zakres 40-170), a mediana czasu leczenia siltuksymabem – 703 dni (zakres: 21-1843).

W czasie terapii siltuksymabem obserwowano, że 38% chorych uzyskało przyrost masy mięśniowej >1 kg (średni przyrost – 2,3 kg \pm 1,1), 47% pacjentów osiągnęło stabilizację masy mięśniowej, jej przyrost lub utratę o <1 kg, a 15% chorych utraciło więcej niż 1 kg masy mięśniowej (średnia utrata – 3,1 kg \pm 1,7). Uwzględniając całą badaną subpopulację pacjentów (n=34), średni przyrost masy mięśniowej wyniósł 0,5 kg (mediana: 0,6 kg; zakres: -5,5-4,4), a średni przyrost tkanki tłuszczowej wyniósł 3,1 kg (mediana: 3,05 kg; zakres: -13,8-35,8). Zmiana masy mięśniowej wynosiła 0,9 kg u chorych, którzy osiągnęli częściową odpowiedź na leczenie (n=11), 0,5 kg u pacjentów ze stabilną chorobą (n=22) oraz -3,7 kg u jednego pacjenta z progresją. Analogiczne zmiany masy tkanki tłuszczowej wynosiły odpowiednio: 8,5 kg, 2,85 kg oraz -0,6 kg. W przypadku stosowania siltuksymabu w rekomendowanej dawce 11 mg/kg m.c., co 3 tygodnie (n=17), średni przyrost masy mięśniowej wynosił 0,6 mg (mediana: 0,9 kg; zakres: -5,5-4,4). U chorych odpowiadających na leczenie siltuksymabem raportowano także dalszy przyrost masy mięśniowej aż do czasu przerwania obserwacji.

Wyniki i wnioski

Van Rhee 2015/ 2020 [16]-[19]

Wyniki wstępnej analizy opisane na podstawie danych z publikacji referencyjnych [16] i [17], dotyczące jedynie pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu [14] i zostali włączeni do fazy przedłużonej badania.

W chwili rozpoczęcia niniejszej, przedłużonej fazy badania non-RCT, mediana zastosowanych dawek siltuksymabu u 19 uczestników badania (spośród 37 chorych stosujących wcześniej siltuksymab w ramach badania [14]-[15]) wynosiła 58 (zakres: 29-97) w okresie 3,3 lat (mediana; zakres: 1,6-5,0). Od chwili rozpoczęcia badania I fazy [14] do dnia odcięcia danych (styczeń 2013), mediana zastosowanych dawek siltuksymabu w ramach przedłużonej fazy badania wynosiła 81 (zakres: 49-129) w okresie 5,1 lat (mediana; zakres: 3,4-7,2). Aż 74% pacjentów otrzymywało siltuksymab dłużej niż 4 lata. W chwili przeprowadzenia analizy, 11 pacjentów otrzymywało siltuksymab co 3 tygodnie, a 8 pacjentów co 6 tygodni. Dla tych 8 pacjentów, mediana czasu leczenia (przy 6 tygodniowych odstępach pomiędzy infuzjami siltuksymabu) wynosiła 11 miesięcy (zakres: 5,8 miesięcy – 3,8 lat). Jeden pacjent po 4 cyklach siltuksymabu podawanego co 6 tygodni, przeszedł na schemat leczenia z 3 tygodniowymi odstępami między kolejnymi infuzjami leku. W chwili odcięcia danych na potrzeby analizy, wszyscy pacjenci żyli i kontynuowali terapię siltuksymabem.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Nie analizowano. Celem badania była ocena bezpieczeństwa długoterminowego stosowania siltuksymabu.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Tabela. Najczęściej raportowane^ zdarzenia niepożądane z podziałem na klasy układów i narządów oraz liczba lat leczenia [16].

Punkt końcowy	Lata leczenia siltuksymabem		
	<0 ≤2 N=19; n (%)	<2 ≤4 N=19; n (%)	>4 N=14; n (%)
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane	19 (100%)	19 (100%)	13 (93%)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	16 (84%)	18 (95%)	11 (79%)
Infekcje górnych dróg oddechowych	10 (53%)	10 (53%)	8 (57%)
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	2 (11%)	3 (16%)	4 (29%)
Zakażenie dróg moczowych	5 (26%)	2 (11%)	1 (7%)
Zapalenie zatok	5 (26%)	5 (26%)	0 (0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	14 (74%)	13 (68%)	7 (50%)
Biegunka	8 (42%)	5 (26%)	5 (36%)
Nudności	10 (53%)	5 (26%)	1 (7%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	14 (74%)	7 (37%)	7 (50%)
Ból pleców	3 (16%)	1 (5%)	4 (29%)

Wyniki i wnioski

Ból kończyn	7 (37%)	1 (5%)	4 (29%)
Ból stawów	6 (32%)	4 (21%)	2 (14%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	9 (47%)	7 (39%)	5 (36%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	14 (74%)	8 (42%)	5 (36%)
Hipertriglicydemia	7 (37%)	4 (21%)	1 (7%)
Hiperurykemia	4 (21%)	5 (26%)	1 (7%)
Hipercholesterolemia	9 (47%)	2 (11%)	0 (0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	9 (47%)	6 (32%)	5 (36%)
Wysypka	5 (26%)	5 (26%)	1 (7%)
Zaburzenia w obrębie oka	2 (11%)	3 (16%)	4 (29%)
Zaburzenia układu nerwowego	11 (58%)	7 (37%)	4 (29%)
Ból głowy	6 (32%)	4 (21%)	2 (14%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	10 (53%)	7 (37%)	4 (29%)
Zaburzenia naczyniowe	8 (42%)	3 (16%)	4 (29%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	8 (42%)	6 (32%)	3 (21%)
Nieprawidłowe działanie wątroby	8 (42%)	3 (16%)	0 (0%)
Zaburzenia układów krwionośnego i chłonnego	8 (42%)	6 (32%)	2 (14%)
Trombocytopenia	5 (26%)	1 (5%)	0 (0%)
Zaburzenia w obrębie ucha i błędnika	5 (26%)	1 (5%)	2 (14%)
Nieprawidłowe wyniki badań*	7 (37%)	6 (32%)	2 (14%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	7 (37%)	5 (26%)	1 (7%)
Zaburzenia psychiczne	5 (26%)	2 (11%)	1 (7%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	5 (26%)	3 (16%)	1 (7%)

^zgłaszane przez $\geq 25\%$ pacjentów w analizowanych okresach czasu. *termin ze słownika medycznego (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities system-organ class category for the names and qualitative results of investigations*) obejmujący koncepcje klinicznych badań laboratoryjnych (np. biopsje), koncepcje testów radiologicznych, parametry badań fizycznych i koncepcje testów fizjologicznych (np. test funkcji płuc).

Tabela. Najczęściej raportowane^ zdarzenia niepożądane z podziałem na klasy układów i narządów oraz etap badania [16].

Punkt końcowy	Etap badania#					
	Faza I N=19; n (%)		Faza przedłużona N=19; n (%)		Łącznie N=19; n (%)	
	AE Ogółem	AE ≥ 3 stopnia	AE Ogółem	AE ≥ 3 stopnia	AE Ogółem	AE ≥ 3 stopnia
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane	19 (100)	10 (53)	19 (100)	8 (42)	19 (100)	12 (63)
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	17 (90)	5 (26)	17 (90)	0 (0)	19 (100)	5 (26)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	11 (58)	0 (0)	12 (63)	0 (0)	17 (90)	0 (0)
Zapalenie zatok	7 (37)	0 (0)	2 (11)	0 (0)	7 (37)	0 (0)

Wyniki i wnioski

Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	4 (21)	0 (0)	2 (11)	0 (0)	6 (32)	0 (0)
Zakażenie dróg moczowych	5 (26)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	5 (26)	0 (0)
Zakażenie ucha	3 (16)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	4 (21)	0 (0)
Zaburzenia żołądka i jelit	16 (84)	6 (32)	12 (63)	0 (0)	17 (90)	6 (32)
Nudności	12 (63)	2 (11)	3 (16)	0 (0)	12 (63)	2 (11)
Wymioty	11 (58)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	11 (58)	1 (5)
Biegunka	9 (47)	1 (5)	6 (32)	0 (0)	10 (53)	1 (5)
Zaparcia	5 (26)	0 (0)	2 (11)	0 (0)	6 (32)	0 (0)
Ból brzucha	3 (16)	1 (5)	2 (11)	0 (0)	5 (26)	1 (5)
Niestrawność	3 (16)	0 (0)	2 (11)	0 (0)	4 (21)	0 (0)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	17 (90)	0 (0)	4 (21)	0 (0)	17 (90)	0 (0)
Hipercholesterolemia	9 (47)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (47)	0 (0)
Hipertriglicydemia	8 (42)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	8 (42)	0 (0)
Hiperurykemia	7 (37)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (37)	0 (0)
Hipokaliemia	4 (21)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	5 (26)	0 (0)
Hipomagnezemia	4 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (21)	0 (0)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	15 (79)	1 (5)	9 (47)	0 (0)	16 (84)	1 (5)
Ból kończyn	7 (37)	0 (0)	4 (21)	0 (0)	8 (42)	0 (0)
Ból stawów	6 (32)	0 (0)	4 (21)	0 (0)	7 (37)	0 (0)
Ból pleców	5 (26)	0 (0)	3 (16)	0 (0)	7 (37)	0 (0)
Skurcze mięśni	4 (21)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	5 (26)	0 (0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	9 (47)	3 (16)	8 (42)	1 (5)	13 (68)	4 (21)
Zmęczenie	2 (11)	1 (5)	4 (21)	1 (5)	5 (26)	2 (11)
Obrzęk obwodowy	4 (21)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	5 (26)	0 (0)
Zaburzenia układu nerwowego	11 (58)	2 (11)	7 (37)	1 (5)	12 (63)	3 (16)
Ból głowy	6 (32)	1 (5)	3 (16)	0 (0)	8 (42)	1 (5)
Zawroty głowy	5 (26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (26)	0 (0)
Niedoczulica	4 (21)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	4 (21)	1 (5)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	12 (63)	2 (11)	6 (32)	1 (5)	12 (63)	3 (16)
Kaszel	5 (26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (26)	0 (0)
Ból jamy ustnej i gardła	5 (26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (26)	0 (0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	9 (47)	1 (5)	7 (37)	0 (0)	12 (63)	1 (5)
Wysypka	6 (32)	1 (5)	3 (16)	0 (0)	8 (42)	1 (5)
Zaburzenia naczyniowe	10 (53)	3 (16)	3 (16)	0 (0)	12 (63)	3 (16)
Nadciśnienie	4 (21)	3 (16)	1 (5)	0 (0)	5 (26)	3 (16)
Uderzenia gorąca	2 (11)	0 (0)	2 (11)	0 (0)	4 (21)	0 (0)

Wyniki i wnioski

Badania diagnostyczne*	9 (47)	1 (5)	5 (26)	1 (5)	11 (58)	1 (5)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	9 (47)	1 (5)	4 (21)	3 (16)	10 (53)	4 (21)
Trombocytopenia	5 (26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (26)	0 (0)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	8 (42)	1 (5)	3 (16)	0 (0)	9 (47)	1 (5)
Nieprawidłowa czynność wątroby	8 (42)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	8 (42)	1 (5)
Hiperbilirubinemia	3 (16)	0 (0)	3 (16)	0 (0)	5 (26)	0 (0)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	8 (42)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	9 (47)	1 (5)
Zaburzenia czynności nerek	4 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (21)	0 (0)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	7 (37)	1 (5)	4 (21)	0 (0)	8 (42)	1 (5)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5 (26)	0 (0)	3 (16)	0 (0)	8 (42)	0 (0)
Zaburzenia psychiczne	6 (32)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	7 (37)	1 (5)
Niepokój	5 (26)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (26)	1 (5)
Depresja	4 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (21)	0 (0)
Zaburzenia w obrębie ucha i błędnika	5 (26)	2 (11)	2 (11)	0 (0)	6 (32)	2 (11)
Zaburzenia w obrębie oka	3 (16)	0 (0)	5 (26)	1 (5)	6 (32)	1 (5)

AE – zdarzenia niepożądane. ^zgłaszane przez $\geq 20\%$ pacjentów w fazie I, badaniu przedłużającym lub połączonych badaniach fazy I i przedłużeniu; #odnosi się do okresu badania fazy I vs. okresu fazy przedłużonej, w czasie których wystąpiły AE. *termin ze słownika medycznego (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities system-organ class category for the names and qualitative results of investigations*) obejmujący koncepcje klinicznych badań laboratoryjnych (np. biopsje), koncepcje testów radiologicznych, parametry badań fizycznych i koncepcje testów fizjologicznych (np. test funkcji płuc).

Wyniki pełnej analizy opisane na podstawie danych z publikacji referencyjnej [18] uwzględniającej pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu [14] lub w badaniu [1]–[13] i zostali włączeni do fazy przedłużonej badania.

Dodatkowo, przedstawiono wyniki dotyczące ogólnego przeżycia w trakcie przedłużonej fazy badania uzyskano z dokumentu *Clinical Study Report* udostępnionego przez Wnioskodawcę [122].

Łącznie do przedłużonej fazy badania włączono 60 pacjentów (19 włączono po zakończeniu udziału w badaniu [14], a 41 po zakończeniu udziału w badaniu [1]–[13]). Pacjenci otrzymywali siltuksymab przez czas, którego mediana wynosiła 5,5 lat (IQR: 4,26; 7,14). Aż 62% pacjentów (37/60 pacjentów) przyjmowało siltuksymab przez co najmniej 5 lat. Mediana okresu obserwacji wynosiła 6 lat (IQR: 5,11; 7,76). Mediana liczby podań siltuksymabu wynosiła 86 (IQR: 61; 112). Odstępstwa od protokołu podczas badania odnotowano u 28% pacjentów. Udział w badaniu przerwało 18 pacjentów, z czego 8 kontynuowało przyjmowanie siltuksymabu w jednostkach lokalnych. Pozostałych 10 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu: wycofania zgody (n=4), progresji choroby (n=2), wystąpienia zdarzeń niepożądanych (n=2), na podstawie decyzji badacza (n=1), ciąży (n=1).

W trakcie trwania badania 124 dawek siltuksymabu zostało podanych z opóźnieniem u 37 pacjentów. Siltuksymab w dawce 11 mg/kg podawanej co 3 tygodnie przyjmowało 58% (35/60) pacjentów, podczas gdy 42% (25/60) pacjentów stosowało siltuksymab (11 mg/kg) w odstępach 6 tygodniowych.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Wyniki i wnioski

Spośród 60 pacjentów włączonych do przedłużonej fazy badania, progresja choroby wystąpiła u 2 pacjentów (3%) (w dniach 196 i 577). Wszyscy pacjenci (n=3), którzy rozpoczęli stosowanie siltuksymabu dopiero w ramach przedłużonej fazy badania ukończyli badanie z kontrolą choroby. Mediana czasu trwania kontroli choroby nie została osiągnięta w trakcie badania. Trwała kontrola choroby wystąpiła u 70% (42/60) pacjentów w okresie czasu do 6 lat.

Tabela. Skuteczność kliniczna siltuksymabu w zakresie długoterminowej kontroli choroby (przez okres do 6 lat) na podstawie oceny badacza [18].

Punkt końcowy		Siltuksymab N=60; n (%)
Pacjenci z kontrolą choroby ocenioną podczas ostatniej wizyty w ramach badania*		58 (97%)
Pacjenci z kontrolą choroby po 6 latach^		42 (70%)
Pacjenci którzy przerwali leczenie w ramach badania przed upływem 6 lat obserwacji		18 (30%)
Przyczyny przerwania leczenia w ramach badania przed upływem 6 lat obserwacji	rozpoczęcie terapii w jednostce lokalnej	8 (13%)
	wycofanie zgody na udział w badaniu	4 (7%)
	wystąpienie zdarzeń niepożądanych	2 (3%)
	progresja choroby	2 (3%)
	cięża	1 (2%)
decyzja badacza*		1 (2%)

Kontrolę choroby definiowano jako uzyskanie co najmniej stabilnej odpowiedzi na leczenie oraz brak pogorszenia żadnego z 6 parametrów klinicznych (spadek stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych o ≥ 2 g/dL, przy braku transfuzji; wzrost nasilenia zmęczenia o ≥ 1 punkt w skali CTC względem wartości wyjściowych; wzrost nasilenia jądłowstrętu o ≥ 1 punkt w skali CTC względem wartości wyjściowych; wzrost temperatury ciała o $\geq 2^{\circ}\text{C}$ względem wartości wyjściowych; spadek o $\geq 5\%$ masy ciała względem wartości wyjściowych; wzrost o $\geq 25\%$ rozmiaru największej zmiany w obrębie węzłów chłonnych względem wartości wyjściowych oceniona w badaniu tomografii komputerowej lub w badaniu fizykalnym). * 58 (97%) z 60 zgłoszonych pacjentów uzyskało kontrolę choroby podczas ostatniej wizyty, jednak niektórzy z tych pacjentów przerwali leczenie przed upływem 6 lat obserwacji, kiedy przeprowadzono odcięcie danych; ^wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie (odcięcie danych po 6 latach) wykazywali kontrolę choroby, pacjenci którzy wcześniej przerwali leczenie byli rozpatrywani jako osoby z niepowodzeniem leczenia; #decyzja wydana w oparciu o wymogów dotyczących zastosowania czynników wzrostu w celu przezwyciężenia neutropenii o trwałym charakterze.

Wzrost stężenia triglicerydów (o niskim stopniu nasilenia) występował powszechnie wśród uczestników badania [u 35% (21/60) i 10% (6/60) pacjentów o nasileniu odpowiednio 1 stopnia i 2 stopnia], jednak był on możliwy od opanowania za pomocą leków modyfikujących stężenie lipidów. Maksymalny odnotowany średni wzrost poziomu hemoglobiny względem wartości początkowych (ang. *baseline*) wyniósł 6,7 g/L i wystąpił w 28. cyklu leczenia. Maksymalny średni spadek stężenia neutrofilii i płytek krwi wyniósł odpowiednio: $-0,6 \times 10^9$ komórek/L (SD=1,7) w cyklu 55 i $-38,5 \times 10^9$ komórek/L (SD=61,1) w cyklu 40 terapii. Maksymalny średni spadek: wskaźnika sedymentacji erytrocytów, stężenia białka C-reaktywnego i fibrynogeny wyniósł odpowiednio $-25,7$ mm/h (SD=39,5), $-26,9$ mg/L (SD=31,3), $-2,77$ $\mu\text{mol/L}$ (SD=3,2) [18].

Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w trakcie okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6 lat. Łącznie 25 pacjentów przeżyło ≥ 6 lat, w tym 5 osób żyło ponad 10 lat. Wskaźnik 6-letniego przeżycia w badaniu wyniósł 100% (95%CI: 100; 100) [119].

Wyniki i wnioski

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

U pacjentów leczonych siltuksymabem wskaźnik występowania poważnych infekcji skorygowany o ekspozycję na siltuksymab wynosił 20 na 1000 pacjento-lat [18]. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz najczęściej raportowanych poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych została przedstawiona w tabelach poniżej.

Tabela. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, najczęściej raportowanych poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych, nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych oraz przeciwciał anti-siltuksymab [18].

Punkt końcowy		Siltuksymab N=60; n(%)
Pacjenci, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane		60 (100%)
Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (występujące u \geq 20 pacjentów)	infekcje górnych dróg oddechowych	40 (67%)
	zmęczenie	31 (52%)
	biegunka	23 (38%)
	nudności	22 (37%)
	wysypka	21 (35%)
	ból stawów	20 (33%)
Zdarzenia niepożądane \geq3 stopnia		36 (60%)
Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane \geq3 stopnia (występujące u \geq 2 pacjentów)	nadciśnienie	8 (13%)
	zmęczenie	5 (8%)
	nudności	4 (7%)
	neutropenia	4 (7%)
	wymioty	3 (5%)
Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>; TEAE) określone jako co najmniej prawdopodobnie związane z zastosowaniem siltuksymabu		53 (88%)
Pacjenci, u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>, SAE)		25 (42%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z infekcją		8 (13%) [^]
Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem		2 (3%) ^{^^}
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych		2 (3%)*
TEAEs związane z infuzją		2 (3%)**
Zgon		0 (0%)
Nieprawidłowości parametrów hematologicznych stopnia 3.	limfocytopenia	5 (8%)
	anemia	3 (5%)
	neutropenia	3 (5%)
	leukopenia	2 (3%)
Neutropenia o nasileniu 4. stopnia		1 (2%)

Wyniki i wnioski

Trombocytopenia o nasileniu 2. stopnia^{&}	2 (3%)
Podwyższone stężenie transaminazy asparaginianowej o nasileniu 3. stopnia	2 (3%)
Podwyższone stężenie transaminazy alaninowej o nasileniu 3. stopnia	1 (2%)
Podwyższone stężenie kreatyniny o nasileniu ≥ 3 stopnia	1 (2%)
Hipertriglicydemia o nasileniu 1-2. stopnia	27 (45%)
Hipertriglicydemia o nasileniu 3. stopnia	1 (2%)
Obecność przeciwciał anti-siltuksymab	3 (5%)

[^]w tym zapalenie płuc u 2 (3%) pacjentów; ^{^^}jeden przypadek (2%) policitemii, który ustąpił po 5 dniach nawadniania i jeden przypadek (2%) zatrzymania moczu; * u jednego pacjenta odnotowano zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej na początku badania, po czym raportowano wzrost aktywności transaminazy asparaginianowej oraz transferazy γ -glutamylowej, zdarzenia te uznano za związane z zastosowanym leczeniem, drugi pacjent doznał urazu klatki piersiowej, odmy opłucnowej i złamania żebra z powodu wypadku, który uznany za niezwiązany z leczeniem siltuksymabem; **wysypka grudkowa, uderzenia gorąca, o nasileniu ≤ 3 stopnia, żadne z tych zdarzeń nie spowodowało przerwania leczenia; [&] nie odnotowano żadnego przypadku trombocytopenii o nasileniu ≥ 3 stopnia.

Tabela. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*; TEAE) określonych jako co najmniej prawdopodobnie związane z zastosowaniem siltuksymabu [18].

Działanie niepożądane	Siltuksymab N=60; n (%)		
	Stopnia 1–2 (u $\geq 10\%$ pacjentów)	Stopnia 3 (u wszystkich pacjentów)	Stopnia 4 (u wszystkich pacjentów)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	19 (32%)	5 (8%)	0 (0%)
Hipertriglicydemia	11 (18%)	2 (3%)	0 (0%)
Hipercholesterolemia	9 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
Hiponatremia	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
Hipofosfatemia	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
Hipokalcemia	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
Infekcje i zakażenia	20 (33%)	3* (5%)	0 (0%)
Infekcje górnego układu oddechowego	9 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
Półpasiec	3 (5%)	1 (2%)	0 (0%)
Grypa	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
Ropień odbytnicy	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
Zapalenie tchawicy i oskrzeli	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	20 (33%)	1 (2%)	0 (0%)
Biegunka	6 (10%)	1 (2%)	0 (0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	19 (32%)	0 (0%)	0 (0%)
Wysypka plamisto-grudkowa	9 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
Świąd	8 (13%)	0 (0%)	0 (0%)

Wyniki i wnioski

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	13 (22%)	5 (8%)	1 (2%)
Neutropenia	5 (8%)	3 (5%)	1 (2%)
Limfopenia	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)
Niedokrwistość	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	9 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
Zmęczenie	(12%)	0 (0%)	0 (0%)

*grypa oraz zapalenie tchawicy i oskrzeli 3 stopnia wystąpiły u tego samego pacjenta.

Wyniki i wnioski

Badania obserwacyjne

Tonialini 2018 [20]

Mediana czasu od zdiagnozowania MCD wynosiła 2,1 lat (zakres: 1–7,7 lat). U 2 pacjentów (22,2%) choroba była oporna na pierwszą linię leczenia, a u 4 pacjentów (44,4%) na ostatnią terapię zastosowaną przed wdrożeniem siltuksymabu. Mediana czasu leczenia siltuksymabem wynosiła 285 dni (zakres: 104–1113 dni).

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 3 (33,3%) pacjentów, równocześnie objawy choroby zanikły. U 44,5% pacjentów choroba pozostała stabilna, natomiast u 22,2% pacjentów nastąpiła progresja choroby (obserwowano pogorszenie obrazu radiologicznego oraz nasilenie gorączki). Zarówno wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie jak i globalny całkowity odsetek odpowiedzi wynosiły po 33,3%. W chwili prezentacji wyników, u żadnego z 3 pacjentów, którzy wykazali całkowitą odpowiedź na leczenie, nie nastąpił nawrót choroby, a czas odpowiedzi na leczenie wynosił odpowiednio 20, 23 i 37 miesięcy.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Z 3 pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, 1 chory przerwał stosowanie siltuksymabu po 8 infuzjach (rezygnacja z terapii), a jego decyzja nie była związana z toksycznością terapii. Pozostałych dwóch pacjentów wciąż jest leczonych (w chwili przeprowadzania analizy).

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania siltuksymabu były: zmęczenie, świąd, wysypka, zwiększenie masy ciała, infekcje górnych dróg oddechowych, obrzęki. Zmęczenie i świąd o nasileniu od 1. do 2. stopnia raportowano u 2 pacjentów (22,2%), a zwiększenie wagi u 1 pacjenta. Miejscowy obrzęk obserwowano u 2 pacjentów. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym były infekcje górnych dróg oddechowych (33,3% pacjentów). U żadnego z pacjentów nie wystąpiły reakcje związane z infuzją, jak i zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 . stopnia.

Yu 2017 [21]

W grupie 31 analizowanych pacjentów z rozpoznaniem idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana i poddanych leczeniu w referencyjnym ośrodku klinicznym w USA nie stwierdzono zakażenia wirusem HIV. U chorych z iMCD stosowano różne opcje terapeutyczne. U ośmiu pacjentów, u których nie stwierdzono systemowych objawów zapalnych lub innych dolegliwości zgłaszanych w chwili rozpoznania, wykonano biopsję i tylko obserwowano. U wszystkich tych pacjentów wystąpiła progresja choroby. Czterdziestu trzech pacjentów otrzymywało terapię przeciwciałem monoklonalnym i/lub chemioterapię, a ponad 50% badanych otrzymywało co najmniej dwie terapie.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

W populacji pacjentów z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana stosowanie siltuksymabu wiązało się z uzyskaniem znacznie wyższego wskaźnika całkowitej odpowiedzi na leczenie niż w przypadku monoterapii rytuksymabem bądź terapii opartej na rytuksymabie ($p=0,034$). Spośród pacjentów stosujących siltuksymab, 60% pacjentów stosowało go jako drugą linię leczenia.

Wyniki i wnioski

Leczenie rytuksymabem (w monoterapii lub w postaci schematu leczenia opartego na rytuksymabie) wiązało się z uzyskaniem znacznie niższego wskaźnika przeżycia wolnego od progresji choroby niż w przypadku siltuksymabu.

Tabela. Skuteczność analizowanych terapii stosowanych u pacjentów z iMCD.

	Siltuksymab; n (%)					Rytuksymab lub terapia oparta na rytuksymabie; n (%)					Chemioterapia lub sterydoterapia; n (%)				
	n	1 linia	CR	PR	NR	n	1 linia	CR	PR	NR	n	1 linia	CR	PR	NR
Wszyscy pacjenci N=43	21	10 (47,62)	9 (42,86)	7 (33,33)	5 (23,81)	25	16 (64,0)	5 (20,0)	12 (48,0)	8 (32,0)	19	13 (68,42)	2 (15,79)	10 (52,63)	7 (36,84)
Pacjenci bez zespołu TAFRO N=34	14	5 (35,71)	5 (35,71)	5 (35,71)	4 (28,57)	21	15 (71,43)	3 (14,28)	10 (47,62)	8 (38,10)	14	8 (57,14)	2 (14,29)	7 (50,0)	5 (35,71)
Pacjenci z zespołem TAFRO N=9	7	4 (57,14)	4 (57,14)	2 (28,57)	1 (14,29)	4	1 (25,0)	2 (50,0)	2 (50)	0 (0)	5	4 (80,0)	0 (0)	3 (60,0)	2 (40,0)

TAFRO - zespół małopłytkowości, uogólnionego obrzęku skóry i tkanki podskórnej, gorączki, niewydolności nerek i organomegalii. n - liczba przypadków. Metoda oceny odpowiedzi na leczenie w przypadku braku odpowiedzi (NR) oznaczała, że <50% objawów i nieprawidłowości laboratoryjnych charakterystycznych dla choroby Castlemana powróciło do normy lub uległa pogorszeniu; PR – częściowa remisja oznaczała, że 55%-99% objawów i nieprawidłowości laboratoryjnych charakterystycznych dla choroby Castlemana powróciła do normy; CR – całkowita odpowiedź definiowana jako 100% poprawa w zakresie objawów choroby Castlemana i parametrów laboratoryjnych. Chemioterapia obejmowała cyklofosamid, hydroksyldokсорubicynę, chlorowodorek winkrystyny i prednizon.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Nie analizowano.

Pierson 2019 [22] (abstrakt konferencyjny)

Wyniki i wnioski

W kohorcie 56 pacjentów z idiopatyczną, wieloogniskową chorobą Castlemana poddanych leczeniu w rzeczywistej praktyce klinicznej, najczęściej stosowanym lekiem był rytuksymab, podawany u 39 (70%) pacjentów. Kolejne dwie najczęściej stosowane terapie obejmowały stosowanie siltuksymabu (29 pacjentów, 52%) i tocilizumabu (19 pacjentów, 34%).

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Odsetki odpowiedzi na leczenie wynosiły: 52% (15/29) w przypadku stosowania siltuksymabu w monoterapii, 50% (9/18) w wyniku terapii tocilizumabem i 25% (9/26) w przypadku leczenia rytuksymabem. Odpowiedź na leczenie uzyskało 63% (15/24) pacjentów leczonych siltuksymabem w połączeniu z kortykosteroidami, 57% (4/7) pacjentów leczonych tocilizumabem w połączeniu z kortykosteroidami, a także 15% (2/13) pacjentów leczonych rytuksymabem w połączeniu z kortykosteroidami. Wśród 37 pacjentów z potwierdzoną przez ekspertów iMCD, odpowiedź na terapię siltuksymabem raportowano u 58% (11/19) chorych, a także u 47% (8/17) chorych poddanych terapii tocilizumabem oraz u 27% (7/26) pacjentów leczonych rytuksymabem. Z kolei, stosowanie siltuksymabu z kortykosteroidami indukowało odpowiedź na leczenie u 69% (11/16) badanych, stosowanie tocilizumabu z kortykosteroidami indukowało odpowiedź na leczenie u 50% (3/6) badanych, a odpowiedź na leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z kortykosteroidami raportowano u 17% (1/6) pacjentów.

Z analizowanej kohorty pacjentów 4 osoby (7%) zmarły. Należy podkreślić, że 3 z 4 zmarłych pacjentów otrzymało zarówno terapię anty-IL-6, jak i rytuksymab, a wszyscy czterej otrzymywali chemioterapię i leki immunosupresyjne, ale nie zareagowali na żaden lek.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Brak danych.

Min 2020 [23]

Spośród 15 pacjentów z rozpoznaniem idiopatycznej, wieloogniskowej choroby Castlemana i leczonych siltuksymabem w koreańskim ośrodku klinicznym w okresie od grudnia 2010 roku do października 2018 roku, 9 (60,0%) chorych otrzymywało wcześniej pulsacyjną terapię kortykosteroidami lub chemioterapię w skojarzeniu z kortykosteroidami. We wszystkich przypadkach diagnoza iMCD była potwierdzona przez lekarza diagnostę posiadającego ponad 10-letnie doświadczenie. U wszystkich pacjentów występowała limfadenopatia.

Mediana czasu leczenia siltuksymabem wynosiła 9 miesięcy (zakres: 1-95 miesięcy).

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była trwała, objawowa odpowiedź na leczenie oraz radiologiczna poprawa trwająca przez co najmniej 3 miesiące. Wystąpienie istotnej objawowo odpowiedzi na leczenie wykazano u 11 (64,7%) pacjentów. Mediana czasu od rozpoczęcia terapii siltuksymabem do wystąpienia długotrwałej, objawowej odpowiedzi na leczenie wynosiła 22 dni (zakres: 17-56 dni).

Wyniki i wnioski

W czasie badania tomograficznego u jednego pacjenta obserwowano olbrzymią regresję wieloogniskowej limfadenopatii po pierwszej infuzji siltuksymabu. Szczegółowa analiza skanów szyi, klatki piersiowej i tułowia przez radiologów wskazała na całkowitą remisję limfadenopatii u 3 (20,0%) pacjentów oraz częściową remisję limfadenopatii u 7 (46,7%) chorych. W przypadku 3 (20,0%) pacjentów wykazano stabilną chorobę z ustąpieniem większości objawów; kontynuowali oni leczenie siltuksymabem.

Dwóch pacjentów przyjmowało siltuksymab długotrwałe; lek podawano przez odpowiednio 95 oraz 90 miesięcy. U obu chorych obserwowano podobną, trwałą objawową odpowiedź na leczenie, która utrzymywała się przez ponad 7 lat bez nawrotu choroby. Pacjenci ci wykazywali również utrzymującą się redukcję liczby objawów związanych z iMCD, redukcję stężenia markerów stanu zapalnego, jak i normalizację stężenia hemoglobiny. U jednego z pacjentów wszystkie parametry laboratoryjne, za wyjątkiem białka C-reaktywnego, wróciły do normy w czasie 3.-15. cyklu podawania siltuksymabu. Normalizacja stężenia białka C-reaktywnego nastąpiła później ze względu na nawrotowe infekcje występujące w czasie 27.-33. cyklu leczenia i wymagające długotrwałej, doustnej antybiotykoterapii.

Tabela. Kliniczna odpowiedź na leczenie siltuksymabem.

Parametr	Siltuksymab N=15	
Objawowa odpowiedź na leczenie; n (%)	11 (64,7%)	
Czas do wystąpienia objawowej odpowiedzi na leczenie; mediana (zakres) [miesiące]	22 (17–56)	
Radiologiczna odpowiedź na leczenie*; n (%)	całkowita remisja	3 (20,0%)
	częściowa remisja	7 (46,7%)
	stabilna choroba	3 (20,0%)
	przerwanie terapii siltuksymabem [^]	1 (6,7%)
	utrata z okresu obserwacji przed wykazaniem radiologicznej odpowiedzi [®]	1 (6,7%)
Kliniczna charakterystyka w 3. miesiącu od rozpoczęcia leczenia; mediana (zakres)	Stężenie hemoglobiny [g/dl]	13,8 (10,1– 5,4)
	Stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl]	0,99 (0,01–21,0)
	Wskaźnik sedymentacji erytrocytów [mm/godz.]	18 (2–61)
	Stężenie kreatyniny [mg/dl]	0,89 (0,43–1,62)
	Stężenie dehydrogenazy mleczanowej [g/dl]	391,0 (236,0–751,0)
	Stężenie białka całkowitego [g/dl]	7,5 (5,2–9,4)
	Stężenie albumin [g/dl]	4,1 (3,0–5,0)

* wykazana w oparciu o kryteria Chesona na podstawie wyników badania szyi, tułowia i klatki piersiowej za pomocą tomografii komputerowej wykonywanej w odstępach czasu co 6-miesiące.

[^]pacjent z uropatią/ niedrożnością dróg moczowych z powodu rozrostu limfoproliferacyjnego powodującego ucisk na prawy moczowód. Po 4 cyklach leczenia siltuksymabem, badanie tomograficzne wykazało stabilizację choroby bez regresji zmiany rozrostowej.

[®]pacjent wykazujący poprawę objawów po pierwszej infuzji siltuksymabu. Ze względu na starszy wiek, obniżony stan sprawności ogólnej oraz złą kondycję ogólną, pacjent dobrowolnie zrezygnował z terapii siltuksymabem po otrzymaniu drugiej infuzji leku i został przeniesiony do innego szpitala, gdzie miał otrzymywać tylko najlepszą opiekę wspomagającą.

W przypadku badań laboratoryjnych po upływie pierwszych 3 miesięcy leczenia siltuksymabem, istotne statystycznie zmiany względem wartości wyjściowych obserwowano w zakresie stężenia

Wyniki i wnioski

hemoglobiny (z 10,6 do 13,1 g/dl; $p < 0,01$), szybkości sedimentacji erytrocytów (z 74,1 do 21,4 mm/godzinę; $p < 0,01$), stężenia białka całkowitego w surowicy (z 8,5 do 7,4 g/dl; $p = 0,013$) oraz stężenia albumin w surowicy (z 3,2 do 4,0 g/dl; $p < 0,01$).

Tabela. Zmiany parametrów laboratoryjnych w czasie 3 pierwszych miesięcy leczenia siltuksymabem (średnia \pm SD).

Parametr	Przed leczeniem	Po leczeniu	Wartość p
Stężenie hemoglobiny [g/dl]	10,6 \pm 2,3	13,1 \pm 1,9	<0,01
Stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl]	6,49 \pm 1,17	3,49 \pm 0,98	0,219
Wskaźnik sedimentacji erytrocytów [mm/godz.]	74,1 \pm 30,0	21,4 \pm 17,9	<0,01
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	0,93 \pm 0,37	1,01 \pm 0,36	0,226
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej [IU/l]	383 \pm 284	408 \pm 140	0,740
Stężenie białka całkowitego [g/dl]	8,5 \pm 2,1	7,4 \pm 1,0	0,013
Stężenie albumin [g/dl]	3,2 \pm 0,56	4,0 \pm 0,59	<0,01

IU- jednostki międzynarodowe.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Dwóch (13,3%) pacjentów przerwało terapię siltuksymabem. Jedna pacjentka pomimo poprawy objawów choroby po podaniu pierwszej infuzji siltuksymabu, dobrowolnie przerwała leczenie po otrzymaniu drugiej infuzji leku ze względu na podeszły wiek, obniżony stan sprawności ogólnej oraz złą kondycję ogólną i przeniesiona została do innego szpitala, gdzie otrzymywała tylko najlepszą opiekę wspomagającą. Co istotne, u pacjentki tej diagnozowano naczyniowo-szklisty podtyp histologiczny iMCD (potwierdzone w wyniku biopsji węzła chłonnego). Ze względu na występowanie u tej chorej mnogiej limfadenopatii, nawracającej gorączki, utraty wagi, wzrostu CRP, hipoalbuminemii oraz głębokiej leukocytozy bez oznak ogólnoustrojowej infekcji, badacze rozpoznali ten przypadek jako rzadką wieloogniskową manifestację naczyniowo-szklistego typu choroby Castlemana.

U drugiego chorego występowała uropatia z niedrożnością dróg moczowych w wyniku uciskania zmiany limfoproliferacyjnej na prawy moczowód. Pacjent ten osiągnął stabilną chorobę po 4 cyklach leczenia siltuksymabem. Mimo wystąpienia istotnej poprawy ze strony objawów iMCD oraz utrzymania funkcji nerek, zmiana limfoproliferacyjna nie uległa regresji, a leczenie siltuksymabem zmieniono ostatecznie na chemioterapię (schemat CHOP).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia siltuksymabem należały infekcje (26,7%), najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilone infekcje górnych dróg oddechowych o etiologii wirusowej. Do pozostałych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowanych w analizowanej kohorcie należała wysypka grudkowo-plamiasta (20,0%) oraz neuropatia i hepatopatia o nasileniu ≥ 2 . stopnia według NCI-CTCAE. Co istotne, siltuksymab był dobrze tolerowany w czasie długotrwałej ekspozycji u 2 pacjentów przyjmujących lek przez odpowiednio 95 oraz 90 miesięcy. Tylko w jednym przypadku infekcji górnych dróg oddechowych konieczne była zastosowanie doustnej antybiotykoterapii. W trakcie terapii siltuksymabem nie raportowano żadnych ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych.

Wyniki i wnioski

Tabela. Zdarzenia niepożądane; n (%).

Parametr	Siltuksymab N=15
Infekcje górnych dróg oddechowych	4 (26,7%)
Wysypka grudkowo-plamista	3 (20,0%)
Nefropatia	2 (13,4%)
Hepatopatia	2 (13,4%)

NCI-CTCAE; *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.*

Raporty przypadków

Ahmed 2007 [24]

Opis przypadku 42-letniej Azjatki, u której od ponad 7 lat występowały zmiany na twarzy i klatce piersiowej w postaci licznych płytek i guzków. Pacjentka nie miała innych dolegliwości ani powiązanych objawów ogólnoustrojowych. W szczególności nie występowała gorączka, złe samopoczucie czy utrata wagi. Nie stwierdzono również limfadenopatii ani organomegalii. W oparciu o wyniki wykonanej biopsji zmian skórnych, zdiagnozowana została skórna choroba Castlemana (typ wieloogniskowy, wariant plazmatyczno-komórkowy) przebiegająca bez żadnych objawów ogólnoustrojowych.

Początkowo chora leczona była rytuksymabem, walacyklowirem i azatiopryną, lecz nie obserwowano znaczącej poprawy klinicznej. Następnie wystąpił postępujący powolny wzrost guzów na skórze. Wdrożono leczenie hydroksychlorochiną (2 miesiące), minocykliną (dwa kursy po 2 miesiące każdy), doksycykliną (dwa kursy po 2 miesiące), prednizonem (dwa kursy zwięzające się po 1 miesiącu każdy) i i triamcynolonem podawanym do dwóch zmian, leczenie to również nie przyniosło korzyści. Pacjentka rozpoczęła stosowanie siltuksymabu w dawce 12 mg/kg co 3 tygodnie (w ramach badania klinicznego fazy I).

Już po 24 godzinach obserwowano poprawę wyglądu zmian skórnych, która postępowała z każdą kolejną dawką leku. Po 6 dawkach siltuksymabu zmiany skórne prawie całkowicie ustąpiły. Po zastosowaniu siltuksymabu u pacjentki nie raportowano żadnych znaczących zdarzeń niepożądanych.

Bocchio 2015 [25] (abstrakt konferencyjny)

Opis przypadku 65-letniego mężczyzny o wadze 107 kg, u którego zdiagnozowano MCD. Pacjent otrzymywał siltuksymab w dawce 11 mg/kg co 3 tygodnie przez 10 cykli, co wiązało się z uzyskaniem dobrej odpowiedzi na leczenie. W czasie zastosowanego leczenia odnotowano dobrą odpowiedź na leczenie siltuksymabem. Badanie metodą tomografii komputerowej wykazało zmniejszenie powiększonych węzłów śródpiersia przy równoczesnym braku występowania nowych zmian. Siltuksymab był dobrze tolerowany przez pacjenta. Uzyskane wyniki zdecydowanie sugerują, że siltuksymab jest skuteczny i bezpieczny w terapii MCD, jednak konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia uzyskanych wyników.

Wyniki i wnioski

Teipel 2015 [26]

Opis przypadku 25-letniego mężczyzny z MCD opornym na steroidy, z ciężkimi paraneoplastycznymi zmianami pęcherzowymi na skórze, wykazującymi niezwykle odpowiedź na siltuksymab. U pacjenta w 2011 roku zdiagnozowano iMCD. Leczony był kilkakrotnie steroidami i rytuksymabem, z każdym kolejnym razem uzyskiwana odpowiedź na leczenie trwała krócej. W 2014 roku nastąpiło nasilenie zaburzeń układu limfatycznego, z objawami takimi jak: gorączka, limfadenopatia i zmęczenie wraz z równoczesnym pojawieniem się nowych zmian polimorficznych na skórze. Badania wykazały poważne zmiany pęcherzy na skórze przedramion, nadgarstków i kostek, wraz z wieloma ropnymi grudkami rozsianymi po całym tułowi. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały nadmierną odpowiedź zapalną (CRP - 225 mg/L; IL6 - 309 pg/ml). Badania serologiczne oraz wymazy ze zmian skórnych nie wykazały infekcji wirusowych lub bakteryjnych. W związku z powyższymi objawami lekarze podejrzewali u pacjenta ciężką paraneoplastyczną chorobę skóry w przebiegu aktywnej postaci MCD. Ze względu na brak odpowiedzi na steroidy, u pacjenta rozpoczęto terapię siltuksymabem w dawce 11 mg/kg masy ciała. Po wdrożeniu leczenia nastąpiła natychmiastowa poprawa zarówno w obrębie zmian skórnych jak i ogólnego stanu pacjenta. Podawanie siltuksymabu kontynuowano co 3 tygodnie. Poziom CRP i IL6 uległy normalizacji już w ciągu 4 dni leczenia. W chwili publikacji opisu pacjent nadal pozostawał w stanie remisji choroby.

^~ ^ Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996; MCD – wieloogniskowa choroba Castlemana. iMCD – idiopatyczna wieloogniskowa choroba Castlemana. CD – choroba Castlemana. UCD – zlokalizowana choroba Castlemana. CRP – białko ostrej fazy. IL6- interleukina 6. CBR – ang. *clinical benefit response*; korzystna odpowiedź kliniczna.

15.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia oraz wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych: [27], [28], [29].

Tabela 61. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie siltuksymabu w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana.

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Sitenga 2018 [27]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Kompleksowa analiza dostępnych danych literaturowych i ocena wpływu siltuksymabu na przeżycie pacjentów z MCD.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> dorośli pacjenci z MCD leczeni głównie siltuksymabem</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>The National Library of Medicine's PubMed</i> – w okresie do maja 2017 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> -publikacja (lub jej tłumaczenie) w języku angielskim, -publikacje przedstawiające jedynie oryginalne przypadki chorych lub wyniki badań klinicznych, -publikacje dotyczące leczenia pacjentów z MCD, głównie przy użyciu siltuksymabu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano (publikacje nie spełniające kryteriów włączenia były wykluczane)</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> siltuksymab</p>	<p>Do przeglądu włączono 7 badań – 5 badań klinicznych i 2 opisy przypadków. Średnia wieku pacjentów (pacjentów, którzy kwalifikowali się do włączenia do przeglądu) wynosiła 56,8 lat (zakres: 18-78 lat), z czego 58% byli to mężczyźni, 42% kobiety. Łącznie ze wszystkich uwzględnionych publikacji analizie poddano 171 pacjentów z MCD. Pacjenci uzyskiwali odpowiednie leczenie po średnio 4,8 miesiącach od wystąpienia objawów choroby (zakres: 1,3-93,2 miesiące). Wszyscy pacjenci włączeni do przeglądu byli leczeni siltuksymabem (zwykle po niepowodzeniu konwencjonalnych opcji terapeutycznych), a średni czas trwania leczenia wynosił 5,1 lat.</p> <p>Łącznie, u 27 pacjentów odnotowano niepowodzenie wcześniejszej terapii, w tym: rytuksymabu (N = 19), ogólnoustrojowych kortykosteroidów (N=16), chirurgicznego wycięcia zmian (N=4), talidomidu (N=2), cyklofosfamidu (N=1), radioterapii (N=1) i autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (N=1). Stosowanie dodatkowych leków w połączeniu z siltuksymabem odnotowano w niewielkiej ilości przypadków. Na przykład terapię kortykosteroidami podano w przypadku jednego pacjenta ze współistniejącą sarkoidozą, ponieważ sam siltuksymab nie był skuteczny w kontrolowaniu objawów.</p> <p>W okresie obserwacji wynoszącym 39 miesięcy (zakres 10,5-64,7 miesięcy) zgłoszono tylko 2 zgony na 55 przypadków chorych.</p> <p>Ogólnie, efekty leczenia siltuksymabem były lepsze niż wyniki zaobserwowane we wcześniejszych badaniach prowadzonych z wykorzystaniem konwencjonalnych schematów terapii. Łącznie 47 pacjentów, stosujących siltuksymab, uzyskało całkowitą remisję i / lub trwałą kontrolę objawów choroby, podczas gdy u 7 pacjentów wystąpiła częściowa remisja iMCD. Tylko u pięciu pacjentów nie</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>odnotowano remisji iMCD, ale mimo to zgłaszali oni poprawę zarówno w zakresie nasilenia objawów jak i jakości życia. U jednego z pacjentów całkowicie ustąpiły zaburzenia w obrębie płuc i śródpiersia, a pacjent kontynuował leczenie siltuksymabem przez 3,5 roku, czemu nie towarzyszyły żadne poważne zdarzenia/działania niepożądane.</p> <p>W większości przypadków (N=139) pacjenci otrzymywali siltuksymab w dawce 11 mg/kg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. W badaniu klinicznym autorstwa van Rhee i wsp. 2010 badano różne schematy dawkowania siltuksymabu. Badanie to wykazało, że podawanie siltuksymabu w dawce 11 mg/kg co 3 tygodnie u pacjentów z iMCD z podwyższonym wyjściowym stężeniem CRP (wynoszącym średnio 17,6 mg/l) pozwalało na szybkie zmniejszenie stężenia CRP do średniego poziomu 1,04 mg/L w 8. dniu 1 cyklu leczenia, a efekt ten utrzymywał się przez cały okres terapii. Ostatecznie jednomyślnie stwierdzono, że najskuteczniejszą dawką siltuksymabu przy równoczesnym najmniejszym ryzyku występowania zdarzeń/działań niepożądanych jest dawka wynosząca 11-12 mg/kg siltuksymabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie.</p> <p>Podsumowując, wyniki analizowanych badań klinicznych wykazały, że siltuksymab jest niezwykle skuteczny w łagodzeniu objawów chorobowych (zmęczenie, ból i limfadenopatia) jednocześnie pozwala osiągnąć pacjentom remisję choroby. Należy również zaznaczyć, że podczas gdy tradycyjne metody leczenia MCD pozwalały na uzyskanie 5-letniego wskaźnika przeżycia na poziomie 55% -77%, to podczas terapii siltuksymabem 5-letni wskaźnik przeżycia wynosił prawie 96,4% (zgłoszono tylko 2 zgony w grupie 55 pacjentów).</p>
<p>Smela-Lipińska 2019 [28]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: niemożliwe do oszacowania</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Identyfikacja i ocena stopnia obciążenia chorobą dorosłych pacjentów z MCD, niezakażonych wirusem HIV ani HHV-8.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>Medline</i> oraz <i>Embase</i> – okres objęty przeszukaniem: od 2008 roku do grudnia 2018 roku; wyszukiwanie nie było ograniczone pod względem języka publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> nie</p>	<p>W wyniku przeglądu zidentyfikowano pięć badań (cztery przeprowadzone były na tej samej grupie pacjentów) dotyczących leczenia siltuksymabem chorych na MCD. Ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzono za pomocą numerycznej skali <i>Multicentric Castleman Disease Symptom Scale</i> (MCD-SS), (n=4), skali SF-36 (n=3) i kwestionariusza <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> (FACIT-F) (n=2).</p> <p>Nasilenie objawów raportowane według skali MCD-SS po terapii siltuksymabem określone było jako</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> dorośli pacjenci z MCD, niezakażeni wirusem HIV ani HHV-8.</p>	<p>sprecyzowano (badanie opublikowane w postaci abstraktu)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie sprecyzowano (badanie opublikowane w postaci abstraktu)</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> siltuksymab</p>	<p>bardzo łagodne i łagodne, z czego najczęściej zgłaszanymi objawami były: duszność (40%), brak energii (33%), uczucie osłabienia (33%), zmęczenie (32%) i dolegliwości bólowe (32%). Ocena poziomu zmęczenia według kwestionariusza FACIT wykazała, że wyjściowo >50% pacjentów wskazywało na wyższy poziom zmęczenia niż obserwowane w populacji referencyjnej. W badaniu porównawczym wykazano, że zarówno pacjenci leczeni siltuksymabem jak i stosujący placebo uzyskali wyjściowo zbliżone wyniki punktowe kwestionariusza FACIT (32,4 vs 31). Natomiast pacjenci po zastosowaniu terapii siltuksymabem uzyskiwali znacznie wyższe wyniki w skali FACIT niż pacjenci stosujący placebo podczas okresu obserwacji (38,6 vs 26,9). Pacjenci stosujący siltuksymab, w porównaniu do chorych przyjmujących placebo, częściej wskazywali na porównywalną lub nawet lepszą jakość życia ocenianą według kwestionariusza SF-36 niż populacja referencyjna.</p> <p>Podsumowując, terapia siltuksymabem wiązała się z lepszą oceną poziomu zmęczenia i objawów depresyjnych przez pacjentów w porównaniu do wyników raportowanych przez chorych otrzymujących placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą.</p>
<p>Smela-Lipińska 2019 [29]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: niemożliwe do oszacowania</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Identyfikacja klinicznego obciążenia chorobą u pacjentów z MCD, którzy nie są zakażeni wirusem HIV ani HHV-8.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> dorośli pacjenci z MCD, niezakażeni wirusem HIV ani HHV-8.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>Medline, Embase i Cochrane library</i> – przeszukanie w grudniu 2018 roku. Badania włączano bez względu na język publikacji i czas publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> nie sprecyzowano (badanie opublikowane w postaci abstraktu)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie sprecyzowano (badanie opublikowane w postaci abstraktu)</p>	<p>Do przeglądu włączono 3 badania kliniczne.</p> <p>Terapia siltuksymabem pozwala na uzyskanie całkowitego przeżycia wynoszącego od 100% (w roku pierwszym) do 86-100% (w roku szóstym). Wskaźnik całkowitej odpowiedzi guza wynosił 4-6%, natomiast wskaźnik całkowitej odpowiedzi ze strony objawów wynosił 25%. U żadnego z pacjentów stosujących placebo nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie. Częściową, trwałą odpowiedź na leczenie ze strony guza i objawów odnotowano u 34% pacjentów leczonych siltuksymabem i u żadnego pacjenta przyjmującego placebo. Z kolei częściowa odpowiedź na leczenie ze strony guza wystąpiła u 34-48% pacjentów leczonych siltuksymabem i 0-4% pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów wynosiła 155 dni w przypadku terapii siltuksymabem i 65 dni w przypadku grupy placebo. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych odnotowano u 38% pacjentów z grupy placebo i u 0-33% pacjentów leczonych siltuksymabem. W trzech włączonych do przeglądu badaniach, wskaźnik ogólnego przeżycia wynosił 75-100% u pacjentów leczonych tocilizumabem. Wśród pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie postacią iMCD, 33,3% pacjentów leczonych siltuksymabem uzyskało</p>

Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<u>Oceniane interwencje:</u> siltuksymab	całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 25% pacjentów stosujących tocilizumab raportowano całkowite ustąpienie objawów choroby.

MCD – ang. *Multicentric Castleman Disease*; wieloogniskowa choroba Castlemana; MCD-SS – ang. *Multicentric Castleman Disease Symptom Scale*; skala oceny nasilenia objawów choroby; SF-36 – skala oceny jakości życia; FACIT-F – ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*; kwestionariusz oceny nasilenia zmęczenia.

15.8. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania [1]-[13].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Randomizacja blokowa, wygenerowana komputerowo, ze stratyfikacją (stosowania kortykosteroidów)
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko	Randomizacja centralna, opracowana przed rozpoczęciem badania pod nadzorem sponsora badania
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko	Podwójne zamaskowanie w odniesieniu do pacjentów, lekarzy (badaczy) i niezależnych ekspertów z centralnej komisji
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko	Wyniki badań laboratoryjnych analizowano centralnie. Ocena parametrów klinicznych dokonywana przez niezależną komisję oraz badaczy
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Przedstawiono liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup, jak i podano powody utraty/wykluczenia z badania
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko	Brak danych
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko	-

15.9. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE

Tabela 63. Ocena jakości badań Van Rhee 2015 [16]-[19], Tonialini 2018 [20] zgodnie z kryteriami NICE [110].

Oceniane kryterium	Van Rhee 2015 [16]-[19]	Tonialini 2018 [20]
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)*	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	7 punktów	5 punktów

*ze względu na czas trwania leczenia.

Tabela 64. Ocena jakości badań Min 2020 [23] oraz Nishimoto 2005 [38] zgodnie z kryteriami NICE [110].

Oceniane kryterium	Min 2020 [23]	Nishimoto 2005 [38]
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)*
Ocena maksymalna	4 punkty	7 punktów

* zmiany stanu odżywienia u części chorych z niedowagą.

Ze względu na brak pełnotekstowej publikacji dla jednoramiennego badania opisanego w abstrakcie [39] ocena jego wiarygodności nie jest możliwa.

15.10. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 65. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą/kohortą kontrolną) [14]-[15], [21], [22].

Pytanie		van Rhee 2010 [14]	Yu 2017 [21]	Pierson 2019 [22]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji			
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji			
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarzy, zdrowi ochotnicy itp.	* (pacjenci z CD)	* (pacjenci z iMCD)	* (pacjenci z iMCD)
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej			
		Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*		*
		Wybrana z odmiennej populacji		* (pacjenci z UCD)	
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej			
		Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej			
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup			
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Raportowanie przez samego chorego			
		Tak	*	*	
Porównywalność	Nie			Brak danych	
	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na___(podać najbardziej istotny czynnik):	Zastosowaną dawkę leku	podtyp choroby Castlemana	Zastosowane leczenie
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki			
		Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny			
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego			
		Brak opisu			
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Tak	*	*	Brak danych
		Nie			
		Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	*	
Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”					
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80% oraz brak charakterystyki osób utraconych					
Brak informacji				* (brak danych)	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

15.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 66. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Sitenga 2018 [27]	Smela-Lipińska 2019 [28]	Smela-Lipińska 2019 [29]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	NIE	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników?	Dla badań RCT: TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Sitenga 2018 [27]	Smela-Lipińska 2019 [28]	Smela-Lipińska 2019 [29]
[Kluczowa domena]	NIE Nie przeprowadzono meta-analzy			
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analzy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	NIE	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

15.12. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 67. Charakterystyka skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza													
<p>Skala sprawności ogólnej według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</p>	<p>Skala ECOG zwana też skalą Zubroda służy do oceny ogólnej sprawności pacjenta. Używana jest przede wszystkim w onkologii, ale ma też zastosowanie w geriatric, psychiatrii i w ocenie chorujących na choroby przewlekłe.</p> <p><u>Stopień sprawności:</u> 0 - prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń; 1 - obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy; 2 - zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia; 3 - ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia; 4 - konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby; 5 – zgon.</p> <p>[https://www.mp.pl/interna/table/016_8031]</p>													
<p>Objawy choroby Castlemana według National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), v4.0</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="442 920 927 987">Rodzaj objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby Castlemana</th> <th data-bbox="927 920 1396 987">Zdarzenia niepożądane według NCI-CTCAE, v4.0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="442 987 927 1245"> <p>Ogólne objawy związane z chorobą Castlemana</p> </td> <td data-bbox="927 987 1396 1245"> <ol style="list-style-type: none"> 1. zmęczenie 2. męczliwość/złe samopoczucie 3. nadmierne pocenie się 4. poty nocne 5. gorączka 6. utrata masy ciała 7. jadłowstręt 8. ból w obrębie guza 9. duszność 10. świąd </td> </tr> <tr> <td data-bbox="442 1245 927 1296"> <p>Zjawiska autoimmunologiczne</p> </td> <td data-bbox="927 1245 1396 1296"> <ol style="list-style-type: none"> 11. zaburzenia autoimmunologiczne 12. zaburzenia układu odpornościowego </td> </tr> <tr> <td data-bbox="442 1296 927 1610"> <p>Retencja płynów</p> </td> <td data-bbox="927 1296 1396 1610"> <ol style="list-style-type: none"> 13. uogólniony obrzęk 14. obrzęk twarzy 15. obrzęk kończyn 16. obrzęk tułowia 17. obrzęk genitalny 18. obrzęk umiejscowiony 19. obrzęk szyi 20. obrzęk okolicy oczu 21. zespół przesiąkania włóściczek 22. wodobrzusze 23. wysięk opłucnowy 24. wysięk osierdziowy </td> </tr> <tr> <td data-bbox="442 1610 927 1686"> <p>Neuropatia</p> </td> <td data-bbox="927 1610 1396 1686"> <ol style="list-style-type: none"> 25. obwodowa neuropatia motoryczna 26. obwodowa neuropatia czuciowa 27. inne zaburzenia układu nerwowego </td> </tr> <tr> <td data-bbox="442 1686 927 1868"> <p>Zaburzenia skórne</p> </td> <td data-bbox="927 1686 1396 1868"> <ol style="list-style-type: none"> 28. wysypka trądzikopodobna 29. wysypka grudkowo-plamista 30. wysypka grudkowo-krostkowa 31. plamica 32. hiperpigmentacja skóry 33. stwardnienie skóry 34. inne zaburzenia skóry </td> </tr> </tbody> </table> <p>[[1] suppl.]</p>		Rodzaj objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby Castlemana	Zdarzenia niepożądane według NCI-CTCAE, v4.0	<p>Ogólne objawy związane z chorobą Castlemana</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. zmęczenie 2. męczliwość/złe samopoczucie 3. nadmierne pocenie się 4. poty nocne 5. gorączka 6. utrata masy ciała 7. jadłowstręt 8. ból w obrębie guza 9. duszność 10. świąd 	<p>Zjawiska autoimmunologiczne</p>	<ol style="list-style-type: none"> 11. zaburzenia autoimmunologiczne 12. zaburzenia układu odpornościowego 	<p>Retencja płynów</p>	<ol style="list-style-type: none"> 13. uogólniony obrzęk 14. obrzęk twarzy 15. obrzęk kończyn 16. obrzęk tułowia 17. obrzęk genitalny 18. obrzęk umiejscowiony 19. obrzęk szyi 20. obrzęk okolicy oczu 21. zespół przesiąkania włóściczek 22. wodobrzusze 23. wysięk opłucnowy 24. wysięk osierdziowy 	<p>Neuropatia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 25. obwodowa neuropatia motoryczna 26. obwodowa neuropatia czuciowa 27. inne zaburzenia układu nerwowego 	<p>Zaburzenia skórne</p>	<ol style="list-style-type: none"> 28. wysypka trądzikopodobna 29. wysypka grudkowo-plamista 30. wysypka grudkowo-krostkowa 31. plamica 32. hiperpigmentacja skóry 33. stwardnienie skóry 34. inne zaburzenia skóry
Rodzaj objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby Castlemana	Zdarzenia niepożądane według NCI-CTCAE, v4.0													
<p>Ogólne objawy związane z chorobą Castlemana</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. zmęczenie 2. męczliwość/złe samopoczucie 3. nadmierne pocenie się 4. poty nocne 5. gorączka 6. utrata masy ciała 7. jadłowstręt 8. ból w obrębie guza 9. duszność 10. świąd 													
<p>Zjawiska autoimmunologiczne</p>	<ol style="list-style-type: none"> 11. zaburzenia autoimmunologiczne 12. zaburzenia układu odpornościowego 													
<p>Retencja płynów</p>	<ol style="list-style-type: none"> 13. uogólniony obrzęk 14. obrzęk twarzy 15. obrzęk kończyn 16. obrzęk tułowia 17. obrzęk genitalny 18. obrzęk umiejscowiony 19. obrzęk szyi 20. obrzęk okolicy oczu 21. zespół przesiąkania włóściczek 22. wodobrzusze 23. wysięk opłucnowy 24. wysięk osierdziowy 													
<p>Neuropatia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 25. obwodowa neuropatia motoryczna 26. obwodowa neuropatia czuciowa 27. inne zaburzenia układu nerwowego 													
<p>Zaburzenia skórne</p>	<ol style="list-style-type: none"> 28. wysypka trądzikopodobna 29. wysypka grudkowo-plamista 30. wysypka grudkowo-krostkowa 31. plamica 32. hiperpigmentacja skóry 33. stwardnienie skóry 34. inne zaburzenia skóry 													
<p>Skala Multicentric Castleman Disease Symptom Scale (MCD-SS)</p>	<p>Numeryczna skala <i>Multicentric Castleman Disease Symptom Scale</i> (MCD-SS) służy do oceny nasilenia objawów wieloogniskowej choroby Castlemana. Opracowana została na potrzeby badania klinicznego [1] i opiera się na określeniu obecności/ braku objawów (domeny: zmęczenie – 4 pozycje; wysypka/ świąd – 2 pozycje; pocenie się – 2 pozycje; inne – kaszel; duszność; gorączka; utrata apetytu; drętwienie/ mrowienie; ból; powiększenie węzłów</p>													

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/kwestionariusza
	chlónnych; obrzęki) oraz ich nasilenia (1 – bardzo łagodne, 5 – bardzo ciężkie). Im wyższa punktacja tym większe nasilenie objawów MCD.
Skala <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)</i>	Kwestionariusz <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)</i> służy do oceny sprawności funkcjonalnej osób przewlekle chorych i zvalidowany została w odniesieniu do pacjentów onkologicznych oraz dla populacji ogólnej. Subskala dla określenia zmęczenia (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FACIT-F</i>) składa się z 13 pytań ocenianych na 5-stopniowej skali typu Likerta (0 – wcale, 5 – bardzo). Całkowita punktacja zawiera się w zakresie od 0 do 52, a im wyższa liczba punktów tym większe nasilenie zmęczenia i większy wpływ zmęczenia na codzienną aktywność chorego. Średnia punktacja w skali FACIT-F dla populacji ogólnej w Stanach Zjednoczonych wynosi 43,6. [publikacja [1] oraz Kulik A. Pomiar zmęczenia – przegląd narzędzi. Polskie Forum Psychologiczne 2013; 18(4): 419-440].
Kwestionariusz <i>Medical Outcome Study Short Form-36 Health Survey (SF-36)</i>	Kwestionariusz <i>Medical Outcome Study Short Form-36 Health Survey (SF-36)</i> służy do oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia (ang. <i>Health-related Quality of life, HR-QoL</i>). Składa się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne (ang. <i>physical functioning, PF</i>) – zawiera 10 pozycji, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (ang. <i>role physical, RP</i>) – 4 pozycje, dolegliwości bólowe (ang. <i>bodily pain, BP</i>) – 2 pozycje, ogólne poczucie zdrowia (ang. <i>general health, GH</i>) – 5 pozycji, witalność (ang. <i>Vitality, VT</i>) – 4 pozycje, funkcjonowanie społeczne (ang. <i>social functioning, SF</i>) – 2 pozycje, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (ang. <i>role emotional, RE</i>) – 3 pozycje poczucie zdrowia psychicznego (ang. <i>mental health, MH</i>) – 5 pozycji. Kategorie połączone są w dwie zbiorcze domeny: zdrowia fizycznego - PCS (ang. <i>Physical Component Summary</i>) oraz zdrowia psychicznego - MCS (ang. <i>Mental Component Summary</i>). Po przeliczeniu, według określonych zasad, punktów ze wszystkich 8 kategorii uzyskuje się wynik w postaci 100-punktowej skali od 0 do 100, gdzie wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia. [Cieślak B. Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. <i>Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna</i> 2015; 21 (2)]

15.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 68. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i>).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i>).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

*Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 69. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [106].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 70. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [110].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 71. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [111].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka. 	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrakowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków. 	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych 	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT: Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</p> <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</p> <p>Dla badań nie-RCT: Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</p> <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</p>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p>TAK, jeśli: - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p> <p>Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p>Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p>Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<p>Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<p>Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 72. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.		
Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS.		
Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

15.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza problemu decyzyjnego
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDACTED]
Tytuł Analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 26.03.2020 <u>Analiza kliniczna:</u> 18.03.2020

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Prezentowanie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
<p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna) /analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p>	<p>Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: 20.03.2020).</p> <p>Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 02.06.2020).</p>
<p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.</p>
<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.7 oraz w rozdz. 4.</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 15.1.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 15.1 • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 15.1 • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 15.1.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4, rozdz. 8., rozdz. 15.7. oraz <u>Dyskusja – rozdz. 10</u></p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 4, rozdz. 10 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2, • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 10 (Dyskusja).
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 6; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 4 (uzasadnienie wyboru komparatora).</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2; rozdz. 15.1.3 oraz rozdz. 15.4</p>
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 15.1</p>
<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 15.1 oraz 15.2</p>

<i>doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</i>	
<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5, 6; rozdz. 15.4, • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5, 6; rozdz. 15.4, • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5, 6; rozdz. 15.4, • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5, 6; rozdz. 15.4, • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5, 6; rozdz. 15.4., • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5, 6; rozdz. 15.4, • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5, 6; rozdz. 15.4, • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 15.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5 oraz rozdz. 6.</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 9.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Porównanie z placebo podawanego wraz z najlepszą opieką wspomagającą</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13.</p>

15.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności ani ludzkim wirusem opryszczki-8. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	18.03.2020

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 15.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 15.1 i 15.2.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 15.1.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazy MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 15.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 15.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 15.1.
<ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, 	

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 15.1.1 i rozdz. 15.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania. 	Tak, rozdz. 15.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6, rozdz. 5, 6 i rozdz. 7.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 15.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 15.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 15.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 15.1 (rozdz. 15.1.3).
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 15.12; rozdz. 15.13.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane</i>	Tak, rozdz. 15.8.

<i>Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 15.10
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 15.9
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15.11 (AMSTAR 2)
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 8 i rozdz. 15.7
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 i rozdz. 7
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 15.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 15.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 15.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5, 6
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 10 (dyskusja), rozdz. 15.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 15.13 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 15.6
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5, 6.2, 15.6
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5, 6.2, 15.6
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5, 6.2, 15.6
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, 6.2, 15.6
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak

<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 oraz Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5, 6, 15.6
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Brak możliwości porównania pośredniego
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy – j.w.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Rozdz. 6.1.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • meta-analizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network meta-analysis), • metaregresję. 	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić:</i> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Próba zestawienia badań bez dostosowania
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Nie dotyczy
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5.2, 5.3, 6.2, 9
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5.2., 5.3, 6.2, rozdz. 9

<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, 5.2, 6.2, rozdz. 9
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9, 15.5
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Tak, rozdz. 9, 15.5
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 9, 15.5
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Ocena bezpieczeństwa jest rozszerzona na pacjentów z innymi chorobami niż MCD
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5, 6.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Rozdz. 6.2
<i>Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 oraz rozdz. 7
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5.3, 6.2
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdział 5
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10, 11.

2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak ale w rozdz. 5.1
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Wyniki badań eksperymentalnych zostały uzupełnione wynikami obserwacji z praktyki klinicznej
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 12.