



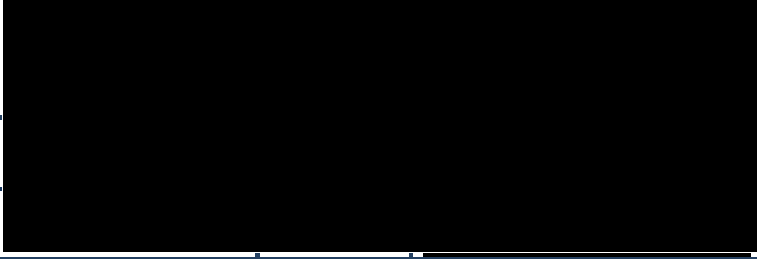
Sylvant[®] (siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8)

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, czerwiec 2020

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego 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 345792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
			
Analiza problemu decyzyjnego 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 PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	13
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA WIELOOGNISKOWEJ CHOROBY CASTLEMANA	15
2.3. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA CHOROBY I ROKOWANIE	16
2.4. ROZPOZNANIE IDIOPATYCZNEJ WIELOOGNISKOWEJ CHOROBY CASTLEMANA I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA CHOROBY	20
2.5. CEL I METODY LECZENIA IDIOPATYCZNEJ WIELOOGNISKOWEJ CHOROBY CASTLEMANA W POLSCE	22
2.6. MONITOROWANIE POSTĘPÓW CHOROBY I LECZENIA.....	27
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)	28
2.8. EPIDEMIOLOGIA IDIOPATYCZNEJ WIELOOGNISKOWEJ CHOROBY CASTLEMANA	35
2.9. IDIOPATYCZNA WIELOOGNISKOWA CHOROBA CASTLEMANA JAKO CHOROBA ULTRARZADKA.....	37
2.10. OBCIĄŻENIE CHOROBA I JAKOŚĆ ŻYCIA.....	39
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	40
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	44
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	44
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	49
6. WYBÓR POPULACJI DOCELOWEJ I LICZEBNOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	51
7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU IDIOPATYCZNEJ WIELOOGNISKOWEJ CHOROBY CASTLEMANA	52
7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYŚCІ PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	52
7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	54
8. BIBLIOGRAFIA	57
9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	63
10. ANEKS	64
10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO SYLVANT®	64
10.2. KWESTIONARIUSZ DLA EKSPERTÓW KLINICZNYCH DOTYCZĄCY LECZENIA DOROSŁYCH PACJENTÓW Z iMCD	70
10.3. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT	74

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AE	ang. <i>Adverse events</i> ; Zdarzenia niepożądane
AIDS	ang. <i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> ; Zespół nabytego niedoboru odporności
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
B2M	ang. β -2-mikroglobulin; β -2-mikroglobulina
bd.	Brak danych
BSC	ang. <i>Best supportive care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
CD	ang. <i>Castleman's disease</i> ; Choroba Castlemana
CDCN	ang. <i>Castleman Disease Collaborative Network</i> ; Globalna organizacja zajmująca się przyspieszeniem badań i leczenia choroby Castlemana
CHOP	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C reactive protein</i> ; Białko ostrej fazy C-reaktywne
CVAD	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, adriamycyna, etopozyd
CVP	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon
CYP450	Cytochrom P450
DEHP	di-{2-etyloheksylo} ftalan
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EBV	Wirus Epsteina-Barr
Skala ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group Scale</i> ; Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eGFR	ang. <i>Estimate glomerular filtration rate</i> ; Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej;
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
ESR	ang. <i>Erythrocyte sedimentation rate</i> ; Szybkość sedymentacji erytrocytów
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale</i> ; Kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-Ba	niem. <i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i> ; Niemiecka agencja oceny technologii medycznych
GFR	ang. <i>Glomerular filtration rate</i> ; Współczynnik filtracji kłębuszkowej
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HHV-8	ang. <i>human herpesvirus 8</i> ; Ludzki herpeswirus-8; wirus opryszczki – 8, herpeswirus związany z mięsakiem Kaposiego
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
IgA	ang. <i>Immunoglobulin A</i> ; Immunoglobuliny klasy A;
IgE	ang. <i>Immunoglobulin E</i> ; Immunoglobuliny klasy E;
IgG	ang. <i>Immunoglobulin G</i> ; Immunoglobuliny klasy G;
IgG1k	ang. <i>Immunoglobulin G1k</i> ; Immunoglobuliny G1k
IgM	ang. <i>Immunoglobulin M</i> ; Immunoglobuliny klasy M;
IL-6	ang. <i>Interleukin 6</i> ; Interleukina 6
iMCD	ang. <i>Idiopathic multicentric Castleman's disease</i> ; Idiopatyczna wielogniskowa choroba Castlemana
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
LANA-1	ang. <i>Latency-associated nuclear antigen</i> ; Antygen jądrowy LANA-1, związany z latencją
LDH	ang. <i>Lactate dehydrogenase</i> ; Dehydrogenaza mleczanowa
MCD	ang. <i>Multicentric Castleman's disease</i> ; Wielogniskowa choroba Castelmiana
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> ; Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut dla Zdrowia i Jakości Klinicznej
PCR	ang. <i>Polymerase chain reaction</i> ; Reakcja łańcuchowej polimerazy
PE	Polietylen
PES	Polietersulfon
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PK	Farmakokinetyka
PO	Poliolefina
PP	Polipropylen
PU	Poliuretan
PVC	Polichlorek winylu
R-CHOP	Schemat chemioterapii: rytuksymab, cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan zarządzania ryzykiem
R-VDT-PACE	Schemat chemioterapii: rytuksymab, bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosamid / etopofosamid / etoposamid / etofosamid / etopofosamid / etoposamid / etofosamid
SAE	ang. <i>Serious adverse events</i> ; Ciężkie zdarzenia niepożądane
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SF-36	ang. <i>Short Form-36</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Kwestionariusz oceny jakości życia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SPD	Suma iloczynów dwóch największych wymiarów
STAT	Rodzina siedmiu białek, które odgrywają kluczową rolę w przekazywaniu sygnałów wewnątrz komórek; kontrolują one główne procesy zachodzące w komórkach, związane z ich różnicowaniem się, proliferacją i śmiercią
TAFRO	ang. <i>Thrombocytopenia-anasarca-fever-renal insufficiency-organomegaly</i> ; Zespół małopłytkowości, uogólnionego obrzęku skóry i tkanki podskórnej, gorączki, niewydolności nerek i organomegalii
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
UCD	ang. <i>Unicentric Castelman's disease</i> ; Zlokalizowana postać choroby Castlemana
VEGF	ang. <i>Vascular endothelial growth factor</i> ; Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
WZWB	Wirusowe zapalenie wątroby typu B
Zespół POEMS	Polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, gammopatia monoklonalna, zmiany skórne.

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŚNIA 2012 ROKU.

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [67]
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

Celem analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do siltuksymabu (produkt leczniczy Sylvant®, 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 (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Sylvant® w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny programu lekowego „Leczenie siltuksymabem idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)” [6].

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8);

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie siltuksymabu w formie proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (produkt leczniczy Sylvant®, 100 mg i 400 mg) zgodnie ze schematem i dawkowaniem zawartym w proponowanym programie lekowym i Charakterystyce Produktu Leczniczego Sylvant®;

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu) stanowi:

- placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą (brak leczenia przyczynowego),
- (hipotetyczny komparator: tocilizumab w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub w formie roztworu do wstrzykiwań);

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej: wskaźnik odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów; wskaźnik odpowiedzi na leczenie ze strony guza w ocenie niezależnej komisji; wskaźnik odpowiedzi na leczenie ze strony guza w ocenie badacza; czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów definiowany jako czas od pierwszego udokumentowania odpowiedzi ze strony guza i objawów (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) do wystąpienia niepowodzenia leczenia; czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza; poprawa w zakresie nasilenia objawów związanych z MCD, względem wartości początkowych; wskaźnik objawowej odpowiedzi na leczenie określany w oparciu o punktację *MCD-related Overall Symptom Score*; czas trwania objawowej odpowiedzi na leczenie; wskaźnik niepowodzenia leczenia; czas do niepowodzenia leczenia; odsetek pacjentów, którzy przzerwali stosowanie kortykosteroidów; przeżycie całkowite; zmiana stężenia hemoglobiny; jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *Health-related Quality of life; HR-QoL*) oceniana za pomocą kwestionariusza *Medical Outcome Study Short Form-36 Health Survey (SF-36)*; wydolność funkcjonalna przewlekłe chorych określana na podstawie oceny nasilenia zmęczenia według kwestionariusza *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)*; nasilenie objawów wieloogniskowej choroby Castlemana oceniane za pomocą numerycznej skali *Multicentric Castleman Disease Symptom Scale (MCD-SS)* [42].

Natomiast poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia w zakresie profilu bezpieczeństwa będą: ryzyko wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych); ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; odsetek pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i u których raportowano występowanie zdarzeń/ działań niepożądanych oraz ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych; ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją; ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działania niepożądanych; nieprawidłowości w badaniach 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 [42].

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Choroba Castlemana (ang. *Castleman's disease*; CD) jest to rzadkie zaburzenie limfoproliferacyjne charakteryzujące się rozrostem węzłów chłonnych [8]. Nadmierna produkcja limfocytów B i komórek plazmatycznych w układzie limfatycznym prowadzi do powiększenia jednego lub więcej węzłów chłonnych [9], [11], [56]. Najczęściej obserwuje się powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia (60–70%), szyi (około 20%), rzadziej przestrzeni zaotrzewnowej (10%) oraz krezki [56].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje chorobę Castlemana pod kodem ICD-10 D47.Z2 [4].

Klinicznie wyróżnia się dwa typy choroby, w zależności od stopnia zajęcia węzłów chłonnych:

- zlokalizowana choroba Castlemana (ang. *Unicentric Castleman's disease*; UCD) – charakteryzuje się wolno rosnącą masą guza w pojedynczym węzle chłonnym,
- wieloogniskowa choroba Castlemana (ang. *Multicentric Castleman's disease*; MCD) – charakteryzuje się uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, guzy zlokalizowane są w wielu węzłach chłonnych jednocześnie, dodatkowo mogą obejmować również inne tkanki lub narządy limfatyczne, takie jak śledziona czy wątroba [8], [13], [14].

Przyczyny wystąpienia iMCD pozostają wciąż nieznanne. **Przypuszcza się, że zwiększona produkcja interleukiny 6 (ang. *Interleukin 6*; IL-6) może być odpowiedzialna za rozwój tej choroby [15]. Na chwilę obecną nie są również znane żadne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia iMCD [18].**

U pacjentów z iMCD obserwuje się występowanie szeregu niepokojących objawów, prowadzących do wyniszczających lokalnych i ogólnoustrojowych dysfunkcji organizmu, które mogą w konsekwencji powodować stany zagrożenia życia [12]. W obrazie klinicznym występuje rozszkana limfadenopatia, ogólnoustrojowy stan zapalny oraz dysfunkcja narządów spowodowana zaburzeniem regulacji cytokin, w tym IL-6 [12], [20], [25]. Typowe objawy iMCD obejmują gorączkę, osłabienie i zmęczenie, nocne poty, anoreksję z towarzyszącą jej utratą masy ciała oraz hepatosplenomegalię (powiększenie śledziony i/lub wątroby) [12], [20], [23], [25].

Rozpoznanie iMCD, ze względu na niespecyficzne objawy i rzadkie występowanie jest trudne i długotrwałe, postawienie prawidłowej diagnozy może potrwać nawet kilka lat [11], [19]. Późne postawienie jednoznacznej diagnozy utrudnia wprowadzenie właściwego leczenia w odpowiednim czasie, co naraża pacjenta na progresję choroby oraz rozwój zagrażających życiu powikłań. Błędnie postawiona diagnoza nie tylko uniemożliwia wdrożenie właściwego leczenia, ale również może zagrażać bezpieczeństwu pacjentów w przypadku wprowadzenia nieodpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Pomimo, że iMCD nie jest chorobą nowotworową, rokowanie w tym podtypie choroby jest złe i porównywalne z rokowaniem w przypadku zmian nowotworowych [25]. Choroba stopniowo osłabia układ odpornościowy, utrudniając walkę z infekcją [9], a także zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań potencjalnie zagrażających życiu [8]. W przeglądzie systematycznym Liu i wsp. 2016 [20] stwierdzono, że u pacjentów z iMCD całkowite przeżycie po 2 latach wynosiło 88% [95%CI: 81; 95%]. W czasie okresu obserwacji, którego mediana wynosiła jedynie 29 miesięcy, aż 22% pacjentów zmarło. W dwóch opisach serii przypadków wskaźniki 2-letniego ogólnego przeżycia były wyższe i wynosiły 92% (n=59) [28] i 100% (n=27) [23]. Natomiast wskaźniki 5-letniego ogólnego przeżycia, raportowane w czterech badaniach u pacjentów z MCD, niezakażonych wirusem HIV (brak informacji o ewentualnym zakażeniu wirusem HHV-8) były już znacznie niższe i wynosiły: 55% (n=21) [30], 77% (n=28) [31], 65% (n=60) [32] oraz 71,4% (n=10) w przypadku pacjentów ≤60 lat, u których nie wystąpiło powiększenie śledziony i 10,8% (n=17) w przypadku pacjentów w wieku >60 lat lub u których obserwowano powiększenie śledziony [34].

Podstawowym celem leczenia MCD jest złagodzenie objawów choroby i zmniejszenie objętości węzłów chłonnych [37]. Ze względu na wieloogniskowy charakter choroby, iMCD wymaga leczenia ogólnoustrojowego [25], [38].

Sylvant® (siltuksymab, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8) – Analiza problemu decyzyjnego



Objawy choroby Castlemana są bardzo uciążliwe dla pacjentów i w znaczący sposób wpływają na normalne funkcjonowanie chorych w życiu codziennym. Pacjenci cierpiący na MCD doświadczają trudności m.in. w funkcjonowaniu poznawczym, emocjonalnym, fizycznym oraz społecznym. Dodatkowo, w toku choroby pacjenci często tracą zdolność do pracy. Chorym towarzyszy również niepokój związany z kosztami leczenia. Terapia choroby Castlemana wiąże się z koniecznością nie tylko kupna odpowiednich leków, ale również wymaga wizyt w często odległych specjalistycznych klinikach, które oferują leczenie tej rzadkiej choroby [40].

Biorąc pod uwagę niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentów z idiopatyczną wieloogniskową chorobą Castlemana oraz uciążliwe objawy choroby, istnieje znacząca potrzeba wprowadzenia i stosowania terapii, która umożliwiłaby prawidłowe funkcjonowanie i dobrą jakość życia pacjentów oraz dawałaby chorym szansę na dłuższe życie.

Choroba Castlemana jest chorobą rzadką, której epidemiologia nie jest dobrze określona [8], [13], [14]. Szacuje się, że cierpi na nią nie więcej niż 200 000 osób w Stanach Zjednoczonych [52], a w Europie chorobą dotkniętych jest mniej niż 2 na każde 2 000 osób [53]. 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: D47.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, populacja pacjentów z chorobą Castlemana może wynosić mniej niż 10 pacjentów w skali roku [56].

Na tej podstawie można zakwalifikować tę jednostkę chorobową do grona chorób ultrarazadkich.

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie siltuksymabu (produkt leczniczy Sylvant®; proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg i 400 mg) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie siltuksymabem idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)” [6]. Główne kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach proponowanego programu lekowego są zgodne z kryteriami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Sylvant® [2]. Biorąc pod uwagę dodatkowe, szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego można stwierdzić, że wnioskowana populacja jest zgodna z populacją wskazaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Sylvant® [2].

Siltuksymab to chimeryczna (ludzko-mysia) immunoglobulina G1κ, 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 IL-6. Siltuksymab zapobiega wiązaniu się ludzkiej IL-6 z zarówno rozpuszczonymi jak i błonowymi receptorami IL-6, co hamuje tworzenie się heksamerycznego kompleksu sygnałowego gp130 na powierzchni komórki. Interleukina-6 jest pleiotropową prozapalną cytokiną produkowaną przez wiele rodzajów komórek w tym komórki T i B, limfocyty, monocyty i fibroblasty oraz komórki nowotworów. IL-6 bierze udział w różnych procesach fizjologicznych takich jak indukcja wydzielania immunoglobulin, inicjowanie syntezy białek ostrej fazy w wątrobie i stymulowanie proliferacji i różnicowania prekursorów komórek hematopoezy [2].

Wykazano, że stosowanie siltuksymabu w połączeniu z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *best supportive care*; BSC) w terapii pacjentów z iMCD wiąże się z uzyskaniem istotnej i trwałej poprawy kontroli objawów choroby w porównaniu do placebo w połączeniu z BSC, a sama terapia jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Dodatkowo, stosowanie siltuksymabu + BSC pozwalało na szybką i trwałą poprawę jakości życia chorych [42]. Dobry profil bezpieczeństwa oraz tolerancja siltuksymabu zostały również potwierdzone w czasie długotrwałej obserwacji w ramach badania przedłużonego (ang. *extension study*). Podczas 6 lat terapii analizowanym lekiem nie odnotowano żadnego zgonu, a kontrolę objawów choroby utrzymano u prawie wszystkich chorych biorących udział w badaniu [44].

Podsumowując, siltuksymab jest przeciwciałem, którego celem jest neutralizacja nadmiaru IL-6. Nadprodukcja IL-6 w przewlekłych chorobach i nowotworach złośliwych wiąże się niedokrwistością i kacheksją i przypuszczalnie odgrywa kluczową rolę w pobudzaniu proliferacji komórek osocza i ujawnianiu się objawów układowych u pacjentów z CD [2]. Obecnie siltuksymab jest jedynym dostępnym lekiem zatwierdzonym do stosowania w analizowanym wskazaniu (pozostałe preparaty wykorzystywane w terapii iMCD są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi) [20], którego skuteczność kliniczna oraz dobry profil bezpieczeństwa zostały potwierdzone w randomizowanym badaniu klinicznym [42]. Należy również zaznaczyć, że stosowanie siltuksymabu w terapii iMCD jest zalecane przez ekspertów z *Castleman Disease Collaborative Network (CDCN)*, a rekomendacja opiera się na dowodach 1 kategorii [38]. W obecnej sytuacji braku finansowania siltuksymabu ze środków publicznych, pacjenci cierpiący na iMCD są pozbawieni opcji leczenia, zatwierdzonej do stosowania w tym rzadkim, ale bardzo uciążliwym schorzeniu, której efektywność jest poparta solidnymi danymi z badań klinicznych.

Oceniany produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab, chimeryczne monoklonalne przeciwciało anti-IL-6) otrzymał w 2007 roku status leku sierociego nadany przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (EU/3/07/508) [65]. W 2006 roku status leku sierociego uzyskał również w Stanach Zjednoczonych [66]. Ze względu na charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych cierpiących na iMCD, produkt leczniczy Sylvant® jest lekiem sierocym mającym szczególne znaczenie dla pacjentów i systemu ochrony zdrowia.

Poza siltuksymabem (produkt leczniczy Sylvant®), żadna inna opcja terapeutyczna nie jest zarejestrowana do stosowania w analizowanym wskazaniu, w związku z tym **w leczeniu wieloogniskowej idiopatycznej choroby Castlemana w Polsce nie jest refundowana żadna opcja terapeutyczna** [5].

Zgodnie z zaleceniami opracowanymi w 2018 roku przez *Castleman Disease Collaborative Network* **w przypadku nieciężkiej postaci iMCD jako pierwsza linia leczenia rekomendowany jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu siltuksymab z lub bez kortykosteroidów (kategoria dowodowa 1)**. Jeśli siltuksymab nie jest dostępny, rekomendowane jest zastosowanie tocilizumabu (poza wskazaniami rejestracyjnymi – ang. *off-label*) z lub bez kortykosteroidów (kategoria dowodowa 2A). Zaleca się, aby pacjenci odpowiadający na leczenie kontynuowali stosowanie siltuksymabu lub tocilizumabu bezterminowo, podczas gdy podawanie kortykosteroidów (jeśli są stosowane) należy jak najszybciej ograniczać, aby zminimalizować działania niepożądane. Jako alternatywę dla siltuksymabu lub tocilizumabu można zastosować od czterech do ośmiu dawek rytuksymabu (z kortykosteroidami lub bez) w pierwszej linii leczenia u pacjentów z łagodną symptomatologią, dla których racjonalne wydaje się zastosowanie ograniczonej czasowo terapii zamiast leczenia na czas nieokreślony (kategoria dowodowa 2B). W przypadku ciężkiej postaci iMCD **CDCN jako leczenie pierwszego rzutu zaleca stosowanie siltuksymabu (kategoria dowodowa 1)** lub tocilizumabu (kategoria dowodowa 2A) i kortykosteroidów w dużych dawkach. Jeśli występuje odpowiedź na leczenie, terapię należy kontynuować bezterminowo [38].

Z kolei wytyczne opracowane przez *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* rekomendują zastosowanie **siltuksymabu** (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem) lub rytuksymabu (poza wskazaniami rejestracyjnymi – ang. *off-label*) z prednizonem lub bez w ramach terapii pierwszego rzutu u pacjentów z iMCD z aktywną chorobą, bez niewydolności narządów. Pacjenci dobrze reagujący na siltuksymab powinni kontynuować leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby [51].

W terapii drugiego i kolejnych rzutów iMCD zalecane są kortykosteroidy, rytuksymab, leki immunomodulujące bądź chemioterapia cytotoksyczna [38], [51].

W przypadku pacjentów cierpiących na iMCD liczba opcji terapeutycznych jest bardzo ograniczona. Poza siltuksymabem, są to leki, które nie zostały zatwierdzone do leczenia w analizowanym wskazaniu i wykorzystywane są w terapii iMCD *off-label*, a ich skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu iMCD poparta jest niewielką ilością danych klinicznych [55]. W związku z powyższym dostęp do technologii medycznej, której efektywność kliniczną w analizowanym wskazaniu potwierdzają wyniki wiarygodnych badań klinicznych oraz, która jest zatwierdzona do stosowania w terapii iMCD i finansowana ze środków publicznych stanowi ogromną, niezaspokojoną potrzebę kliniczną pacjentów cierpiących z powodu tej rzadkiej, wyniszczającej choroby.

Sylvant® (siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu dorosłych pacjentów z wielogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8) – Analiza problemu decyzyjnego



Brak jest polskich wytycznych klinicznych w zakresie leczenia iMCD. W opinii Prezesa Agencji AOTMiT numer 11/2018 (z dnia 28 marca 2018) roku wskazano, że w leczeniu choroby Castlemana najczęściej stosowane są sterydoterapia, chemioterapia lub radioterapia [56]. Należy jednak zaznaczyć, że opinia ta została wydana przed publikacją w 2018 roku konsensusowych wytycznych leczenia opracowanych przez CDCN [38]. Dodatkowo, żadne z opublikowanych wytycznych klinicznych nie wskazują na możliwość zastosowania radioterapii w leczeniu iMCD [38], [51].

W związku z tym radioterapia nie była rozpatrywana jako ewentualny komparator dla siltuksymabu. że aktualnie w Polsce z powodu braku dostępu do siltuksymabu, w I linii leczenia iMCD stosowane są: chemioterapia (schemat CVP lub R-CVP), rytuksymab, sterydoterapia oraz talidomid (lek immunomodulujący). Należy jednak zaznaczyć, że występowały w zakresie stosowanych schematów terapeutycznych i częstości ich stosowania w Polsce w terapii MCD.

Biorąc pod uwagę brak rejestracji do stosowania w terapii choroby Castlemana w żadnym kraju na świecie: rytuksymabu, leków immunomodulujących, kortykosteroidów oraz chemioterapii cytotoksycznej, jak również niską jakość dowodów na skuteczność kliniczną tych interwencji (dane pochodzą jedynie z opisów przypadków lub serii przypadków) w analizowanym wskazaniu, preparaty te zostały wykluczone z grona komparatorów dla siltuksymabu.

Przy przyjętej strategii analitycznej dla potrzeb przygotowania analiz dla technologii wnioskowanej w danej populacji pacjentów oraz uwzględniając aktualne wytyczne kliniczne, decyzje o dopuszczeniu do obrotu w analizowanym wskazaniu oraz dostępne dane kliniczne za odpowiedni komparator do porównania z siltuksymabem uznano placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą (brak leczenia przyczynowego). Dodatkowo ze względu na zbliżony do siltuksymabu mechanizm działania, rejestrację tocilizumabu do stosowania w analizowanym wskazaniu na terenie Japonii oraz biorąc pod uwagę informacje przedstawione w opinii Prezesa AOTMiT numer 11/2018 (z dnia 28 marca 2018) jako hipotetyczny komparator wybrano tocilizumab. Jednak należy mieć na uwadze, że tocilizumab w krajach Unii Europejskiej oraz w Stanach Zjednoczonych jest stosowany *off-label* w analizowanym wskazaniu, świadczą o braku wykorzystania tego leku w leczeniu MCD w Polsce [109]. Biorąc pod uwagę powyższe aspekty w ramach niniejszej Analizy Problemu Decyzyjnego tocilizumab został tzw. hipotetycznym komparatorem.

Rada Przejrzystości przy AOTMiT oraz Prezes Agencji w marcu 2018 roku wydali **pozytywne opinie w zakresie finansowania ze środków publicznych leku Sylvant® (siltuksymab) we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, pod warunkiem stosowania leku u chorych z wielogniskową postacią choroby i udokumentowanego braku skuteczności innych technologii medycznych wykorzystywanych w tym wskazaniu**, w tym zwłaszcza sterydoterapii, chemioterapii, radioterapii. Wykluczeniu z leczenia lekiem Sylvant® powinni podlegać chorzy z postacią naczyniowo-szklistą choroby oraz chorzy zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8) [56], [69]. Jak podkreślono w opinii Rady Przejrzystości przy AOTMiT, „relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania siltuksymabu została oceniona jako korzystna” [69].

Rekomendacje pozytywne w sprawie siltuksymabu (Sylvant®) w leczeniu dorosłych pacjentów z MCD, niezakażonych wirusem HIV ani HHV-8 do tej pory (czerwiec 2020) wydały agencje CADTH [95], HAS [101]-[102] oraz G-BA [104]. Pozostałe Agencje nie oceniały zasadności finansowania ze środków publicznych analizowanej interwencji. Kanadyjska Agencja CADTH wydała pozytywną opinię biorąc pod uwagę satysfakcjonujący poziom korzyści klinicznej siltuksymabu opierający się na znaczącej poprawie jakości życia chorych oraz ze względu na bardzo ograniczone możliwości leczenia pacjentów z iMCD. Jednak Agencja wymaga od producenta obniżenia ceny siltuksymabu do akceptowalnego poziomu, aby interwencja mogła być opłacalna [95]. Francuska Agencja HAS oceniła rzeczywistą korzyść kliniczną (fr. *Service Médical Rendu*) siltuksymabu jako umiarkowaną, a kliniczną wartość dodaną (fr. *amélioration du service médical rendu*) jako niewielką w analizowanym wskazaniu [101]-[102]. Z kolei niemiecka G-BA określiła dodatkową korzyść ze stosowania siltuksymabu jako niekwantyfikowalną [104].

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do siltuksymabu (produkt leczniczy Sylvant[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; 100mg i 400 mg) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana (ang. *multicentric Castleman's disease*, MCD) niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Sylvant[®] (siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) „Leczenie siltuksymabem wieloogniskowej idiopatycznej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)” [6].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sylvant[®] w dawce 100 mg i 400 mg.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Sylvant[®], siltuksymab, w formie proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) z punktu widzenia farmakologicznego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących siltuksymabu w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, oceniana technologia lekowa (siltuksymab, produkt leczniczy Sylvant®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana (ang. *Multicentric Castleman's Disease*; MCD) niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8) [2].

Wnioskowane wskazanie odpowiada zarejestrowanemu wskazaniu.

Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia w ramach proponowanego programu lekowego zostało przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia z leczenia w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny programu lekowego „Leczenie siltuksymabem idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2) [6]

Program lekowy „Leczenie siltuksymabem idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2) [6]	
Kwalifikacja świadczeniobiorców do terapii	
Kryteria kwalifikacji	1) potwierdzona wieloogniskowa postać choroby Castlemana, 2) wiek powyżej 18 roku życia, 3) ujemne wyniki w kierunku zakażenia wirusem HIV oraz HHV-8, 4) brak aktywnego WZW B, 5) odpowiednia wydolność narządowa oceniana na podstawie wyników badań laboratoryjnych; całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$ oraz liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$, 6) stan sprawności według ECOG 0–2, 7) brak występowania chłoniaka w wywiadzie, 8) stosowanie skutecznej metody antykoncepcji. Pacjent musi spełniać wszystkie powyższe kryteria włączenia do programu.
Określenie czasu leczenia w programie	Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.
Kryteria wykluczenia	1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na siltuksymab lub, którykolwiek ze składników preparatu; 2) toksyczność według WHO powyżej 3, 3) niepowodzenie leczenia definiowane jako utrzymujące się przez co najmniej 3 tygodnie nasilenie o ≥ 2 stopnie objawów związanych z chorobą, wystąpienie nowych objawów związanych z chorobą o nasileniu ≥ 3 , progresja choroby określana w badaniu radiologicznym węzłów chłonnych na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Chesona, 4) ciąża i laktacja.
Schemat podawania leku w programie	
Dawkowanie siltuksymabu prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Choroba Castlemana (ang. *Castleman's disease*; CD) zwana również naczynio-grudkowym lub olbrzymim przerostem węzłów chłonnych, chłoniakiem łagodnym olbrzymim lub hamartomą węzłów chłonnych [7], jest to rzadkie zaburzenie limfoproliferacyjne charakteryzujące się rozrostem węzłów chłonnych [8]. Nadmierna produkcja limfocytów B i komórek plazmatycznych w układzie limfatycznym

prowadzi do powiększenia jednego lub więcej węzłów chłonnych [9], [11], [56]. Najczęściej obserwuje się powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia (60–70%), szyi (około 20%), rzadziej przestrzeni zaotrzewnowej (10%) oraz krezki [56]. Choroba ta po raz pierwszy została opisana w 1954 roku przez doktora Benjamin Castlemana u pacjenta z przerostem pojedynczego węzła chłonnego śródpiersia [8].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje chorobę Castlemana pod kodem ICD-10 D47.Z2 [4].

Pod względem histopatologicznym wyróżnia się następujące postaci choroby Castlemana:

- naczyńiowo-szklista – najczęściej występująca, zwykle ma charakter lokalny, chorzy prezentują raczej niewiele objawów a rokowanie jest dobre, jednak w niektórych przypadkach choroba może mieć charakter wielośrodkowy,
- plazmatyczno-komórkowa – większe prawdopodobieństwo wystąpienia objawów, najczęściej ma charakter wielośrodkowy,
- mieszana – w obrazie histopatologicznym widoczne obszary charakterystyczne zarówno dla postaci naczyńiowo-szklistej jak i plazmatyczno-komórkowej,
- plazmablastyczna – postać niedawno sklasyfikowana, podobnie jak w postaci plazmatyczno-komórkowej, zwykle ma charakter wielośrodkowy, pełnoobjawowy, a rokowanie jest mniej korzystne [9].

Klinicznie wyróżnia się dwa typy choroby, w zależności od stopnia zajęcia węzłów chłonnych:

- zlokalizowana choroba Castlemana (ang. *Unicentric Castleman's disease*; UCD) – charakteryzuje się wolno rosnącą masą guza w pojedynczym węźle chłonnym,
- wielogniskowa choroba Castlemana (ang. *Multicentric Castleman's disease*; MCD) – charakteryzuje się uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, guzy zlokalizowane są w wielu węzłach chłonnych jednocześnie, dodatkowo mogą obejmować również inne tkanki lub narządy limfatyczne, takie jak śledziona czy wątroba [8], [13], [14].

Typ wielogniskowy występuje rzadziej niż postać zlokalizowana, ale jego przebieg jest bardziej agresywny. W przeciwieństwie do zlokalizowanej postaci choroby Castlemana, która często przebiega bezobjawowo, a wyleczenie umożliwia chirurgiczne wycięcie guza, w przypadku postaci wielogniskowej dochodzi do licznych, wyniszczających zaburzeń miejscowych jak i ogólnoustrojowych [8].

Część przypadków wielogniskowej choroby Castlemana jest wywoływana przez ludzki wirus opryszczki-8 (HHV-8; znany również jako herpeswirus związany z mięsakiem Kaposiego), który jest najczęściej diagnozowany u pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*; HIV) lub u pacjentów, którzy z innej przyczyny cierpią na niedobór odporności.

Etiologia pozostałych przypadków MCD pozostaje nieznana i obecnie są one klasyfikowane jako idiopatyczna MCD (iMCD) [12].

Idiopatyczna wielośrodkowa choroba Castlemana (iMCD) może wystąpić w każdym wieku, ale wydaje się, że częściej występuje u dorosłych, a mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 50 lat [12], [14].

U pacjentów z iMCD obserwuje się występowanie szeregu niepokojących objawów, prowadzących do wyniszczających lokalnych i ogólnoustrojowych dysfunkcji organizmu, które mogą w konsekwencji powodować zagrożenie życia [12]. Objawy iMCD są niespecyficzne co utrudnia i opóźnia postawienie prawidłowej diagnozy.

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA WIELOOGNISKOWEJ CHOROBY CASTLEMANA

Etiologia wielośrodkowej choroby Castlemana nie jest w pełni rozpoznana. Ustalono, że zakażenie wirusem HHV-8 stanowi przyczynę podtypu wielośrodkowej choroby Castlemana określanej jako związana z HHV-8, która stanowi około 50% wszystkich przypadków MCD (często występuje u osób równocześnie zakażonych wirusem HIV). Wirus HHV-8 wytwarza własną interleukinę 6 (**ang. Interleukin 6; IL-6**), która pobudza proliferację komórek i w konsekwencji rozwój MCD [15].

Pozostałe 50% przypadków MCD (HHV-8 negatywnych) to idiopatyczna MCD (iMCD), której przyczyna pozostaje wciąż nieznana. Naukowcy rozważają następujące cztery, hipotetyczne przyczyny wystąpienia tego podtypu choroby: infekcja wirusowa, mutacja genetyczna nabyta w ciągu życia, dziedziczna mutacja genetyczna lub autoimmunizacja. **Istnieją również przesłanki wskazujące, że zwiększona produkcja IL-6 (wywołana powyższymi przyczynami) może być odpowiedzialna za rozwój iMCD [15].** IL-6 jest wielofunkcyjną cytokiną, która reguluje odpowiedź immunologiczną, hemopoezę, reakcję ostrej fazy i stan zapalny. Wytwarzana jest przez różne typy komórek (np. komórki T, komórki B, monocyty, fibroblasty, komórki śródbłonna), a poprzez swój unikalny system receptorów oddziałuje na różne komórki i procesy biologiczne [17]. Uwolnienie IL-6 wyzwala kaskadę zdarzeń molekularnych prowadzących ostatecznie do dimeryzacji białek STAT (rodzina 7 białek, które odgrywają kluczową rolę w przekazywaniu sygnałów wewnątrz komórek), które transportowane są do jąder komórkowych, gdzie promują transkrypcję wielu genów kodujących ważne białka regulatorowe [8], [14], [21]. Nadprodukcja IL-6 prowadzi do nadmiernej transkrypcji genów, m.in. genów kodujących białka regulatorowe biorące udział w reakcji ostrej fazy, o których wiadomo, że odgrywają istotną rolę w przebiegu MCD [8], [14], [21]. Nadmiar IL-6 u pacjentów z iMCD skutkuje między innymi wzrostem liczby limfocytów B, zwiększeniem unaczynienia węzłów chłonnych oraz nasileniem odpowiedzi zapalnej [14]. Wykazano, że zahamowanie aktywności IL-6 sprzyja inwolucji węzłów chłonnych [8], [14], [21].

Rozregulowanie sygnalizacji IL-6 przyczynia się do rozwoju wielu chorób zapalnych oraz nowotworowych [16], [17]. Jednak należy zaznaczyć, że nie we wszystkich przypadkach MCD obserwuje się podwyższony poziom IL-6 [15].

Jedynym zidentyfikowanym do tej pory czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby Castlemana jest infekcja wirusem HIV, powodującym zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*; AIDS). Może to wynikać z faktu, że osoby zarażone wirusem HIV mają osłabiony układ odpornościowy, co pozwala na rozwój wirusa HHV-8, który przyczynia się do rozwoju podtypu wieloogniskowej choroby Castlemana związanej z HHV-8. Nie jest jasne, czy osoby z osłabionym układem immunologicznym z innych przyczyn, są również bardziej narażone na wystąpienie tej choroby.

W przypadku idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana na chwilę obecną nie są znane żadne czynniki zwiększające ryzyko jej wystąpienia [18].

2.3. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA CHOROBY I ROKOWANIE

2.3.1. OBRAZ KLINICZNY I PRZEBIEG CHOROBY

U pacjentów z iMCD w obrazie klinicznym występuje rozszkana limfadenopatia, ogólnoustrojowy stan zapalny oraz dysfunkcja narządów spowodowana zaburzeniem wytwarzania cytokin, w tym IL-6. Objawy te są niespecyficzne, co znacznie utrudnia postawienie właściwej diagnozy [12], [20], [25].

Typowe objawy choroby Castlemana to m.in.:

- zaburzenia wątroby – mogą obejmować powiększenie wątroby, niskie stężenie albuminy oraz gromadzenie się płynów,
- objawy grypopodobne – gorączka, nocne poty, zmęczenie, utrata masy ciała,
- anemia – niski poziom czerwonych krwinek lub niskie stężenie hemoglobiny,
- zaburzenia pracy nerek – mogą przyczynić się do obniżenia stężenia albuminy, co przekłada się na podwyższony poziom kreatyniny,
- hipergammaglobulinemia – podwyższone stężenie przeciwciał we krwi,
- akumulacja płynów – niskie stężenie albuminy przyczynia się do powstania obrzęku, wysięku opłucnowego i wodobrzusza,
- podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (ang. *C Reactive Protein*; CRP) – markera stanu zapalnego i aktywności choroby,
- bardzo niski lub bardzo wysoki poziom płytek krwi,
- powiększenie węzłów chłonnych – w kilku miejscach w przypadku MCD lub tylko w jednym regionie w przypadku UCD [10].

Manifestacja objawów choroby jest dość zróżnicowana – u niektórych pacjentów występują jedynie łagodne objawy konstytucyjne, podczas gdy u innych dochodzi do zagrażającej życiu tzw. burzy cytokin

(ang. *cytokine storm*), niewydolności narządów i śmierci. Niektórzy pacjenci doświadczają tzw. zespołu TAFRO (ang. *Thrombocytopenia-anasarca-fever-renal insufficiency-organomegaly*), na który składa się: trombocytopenia, uogólniony obrzęk skóry i tkanki podskórnej, gorączka, niewydolność nerek i organomegalia [12], [25].

W tabeli poniżej przedstawiono objawy występujące w przebiegu iMCD, na podstawie danych zebranych w przeglądzie systematycznym autorstwa Liu i wsp. 2016 [20].

Tabela 2. Objawy występujące u chorych z iMCD, opracowane na podstawie przeglądu systematycznego Liu i wsp. 2016 [20].

Objawy	Częstość występowania (%)
Objawy kliniczne	
Limfadenopatia	100%
Hepatosplenomegalia	78%
Obrzęk, wodobrzusze lub obrzęk skóry i tkanki podskórnej	78%
Wysięk opłucnowy	74%
Utrata masy ciała	72%
Nocne poty	62%
Gorączka	52%
Zaburzenia parametrów laboratoryjnych	
Podwyższony wskaźnik sedimentacji erytrocytów	92%
Podwyższony poziom IL-6	90%
Hipoalbuminemia (<35 g/l)	90%
Anemia (hemoglobina <115 g/l)	87%
Podwyższony poziom CRP	82%
Hipergammaglobulinemia (> 17 000 g/l)	77%
Zaburzenia czynności nerek (kreatynina > 106 μmol/l lub azot mocznikowy we krwi > 7,14 mmol/l)	71%
Trombocytoza (> 500 × 10 ⁹ płytek krwi/l) lub trombocytopenia (<150 × 10 ⁹ płytek krwi/l)	70%

IL-6 – interleukina 6; CRP – białko C-reaktywne.

Idiopatyczna wieloogniskowa choroba Castlemana występuje niezależnie od wieku, lecz wydaje się, że najczęściej dotyka dorosłych [12], [20], których mediana wieku wynosi 50 lat (zakres: 2–80 lat) [20]. Choroba może przebiegać na dwa sposoby, u części pacjentów objawy utrzymują się, a ich nasilenie stopniowo postępuje, u pozostałych chorych występują epizodyczne zaostrzenia iMCD, które mogą być ciężkie, towarzyszyć śpiączce, drgawkom i incydentom naczyniowo-mózgowym [13], [14].

2.3.2. POWIKŁANIA

U chorych z iMCD może wystąpić szereg zagrażających życiu powikłań, takich jak:

- ciężka pancytopenia (niedobór czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi) [8], [26],
- klonalne zaburzenia hematologiczne (np. szpiczak mnogi, amyloidoza) [11], [14],
- zaburzenia autoimmunologiczne i stany zapalne (np. pęcherzyca paranowotworowa, autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej, tętnicze nadciśnienie płucne) [11],

- osłabienie/ upośledzenie funkcji układu odpornościowego i zmniejszona zdolność zwalczania infekcji [8], [9], [26], [27],
- niewydolność wielonarządowa [8], [26],
- nowotwory węzłów chłonnych, w tym chłoniak Hodgkina, chłoniak nieziarniczny i mięsak Kaposiego [8], [11], [14], [26],
- zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, monoklonalna gammopatia i zaburzenia skórne) [8], [14], [26].

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym autorstwa Liu i wsp. 2016 [20] zidentyfikowano 27 przypadków zgonów (mediana czasu obserwacji wynosiła 29 miesięcy), których przyczyną były następujące powikłania iMCD:

- niewydolność narządowa (33%),
- sepsa (22%),
- choroba nowotworowa (15%),
- pęcherzyca paraneoplastyczna (4%).

W 11% przypadków, zgon był spowodowany progresją choroby. Z kolei przyczyna śmierci była nieznana lub niezwiązana z chorobą Castlemana w przypadku odpowiednio 7% i 8% raportowanych zgonów [20], [21].

2.3.3. ROKOWANIE

Pomimo tego, że iMCD nie jest chorobą nowotworową, rokowanie w tym podtypie choroby jest złe i porównywalne z rokowaniem w przypadku zmian nowotworowych [25]. Choroba stopniowo osłabia układ odpornościowy, utrudniając walkę z infekcjami [9], a także zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań potencjalnie zagrażających życiu [8].

W przeglądzie systematycznym Liu i wsp. 2016 [20] stwierdzono, że u pacjentów z iMCD całkowite przeżycie po 2 latach wynosiło 88% [95%CI: 81; 95]. W czasie okresu obserwacji, którego mediana wynosiła jedynie 29 miesięcy, aż 22% pacjentów zmarło. Przyczynami śmierci, określonej jako związana z iMCD, były: niewydolność narządowa, posocznica, nowotwór, progresja choroby oraz pęcherzyca paraneoplastyczna. Czynniki negatywnie wpływające na przeżycie obejmowały: rozpoznanie niezależnej choroby nowotworowej, wiek >37 lat, nadmiar płynu pozanaczyniowego, przewaga komórek plazmatycznych w obrazie histopatologicznym zmian, występowanie objawów zespołu TAFRO, hipergammaglobulinemia, małopłytkowość [20].

Analiza czynników prognostycznych u pacjentów z MCD (ogółem; 17,2% pacjentów zakażonych HHV-8; 26,6% niezakażonych wirusem HHV-8; status nieznany w przypadku pozostałych 56,3% pacjentów) wykazała, że występowanie czynników takich jak: wiek ≥ 40 lat, przewaga komórek plazmatycznych w obrazie histopatologicznym zmian lub podtyp mieszany choroby, występowanie tzw. objawów B

(nieswoiste objawy ogólne jak np. gorączka, poty nocne, utarta masy ciała), powiększenie śledziony, wodobrzusze i/lub wysięk opłucnowy, hipoalbuminemia i hiperglobulinemia wiązało się z uzyskaniem gorszych wskaźników ogólnego przeżycia [29].

W dwóch opisach serii przypadków wskaźniki 2-letniego ogólnego przeżycia były wyższe i wynosiły 92% (n=59) [28] i 100% (n=27) [23]. Natomiast wskaźniki 5-letniego ogólnego przeżycia, raportowane w czterech badaniach uwzględniających pacjentów z MCD, niezakażonych wirusem HIV (brak informacji o ewentualnym zakażeniu wirusem HHV-8) były już znacznie niższe i wynosiły: 55% (n=21) [30], 77% (n=28) [31], 65% (n=60) [32] oraz 71,4% (n=10) w przypadku pacjentów ≤ 60 lat, u których nie obserwowano powiększenia śledziony i 10,8% (n=17) w przypadku pacjentów w wieku >60 lat lub u których raportowano powiększenie śledziony [34].

Z kolei w dwóch przeglądach systematycznych uwzględniających przypadki pacjentów z MCD, niezakażonych wirusem HIV (status zakażenia wirusem HHV-8 był nieznanym) określano wskaźniki przeżycia wolnego od choroby. Wykazano, że bez względu na typ histologiczny choroby, wskaźnik 3-letniego przeżycia wolnego od choroby wynosił 56% (n=72) i obniżył się do 34% po 5 latach [36]. Natomiast wskaźnik 3-letniego przeżycia wolnego od choroby u pacjentów z przewagą komórek plazmatycznych w obrazie histopatologicznym zmian wynosił tylko 46% (n=84) [35].

W oparciu o dane pacjentów z MCD (większość chorych nie była zakażona wirusem HHV-8), które pozyskano z dwóch ośrodków ze Stanów Zjednoczonych, oszacowano, że wskaźnik 5-letniego przeżycia w przypadku chorych z MCD wynosi 65% [32]. Wskaźnik ten jest porównywalny ze wskaźnikami 5-letnich przeżyć, raportowanych w przypadku raka okrężnicy, raka jamy ustnej i gardła czy raka szyjki macicy (odpowiednio 65%, 65% i 66%) i gorszy niż wskaźniki oszacowane dla większości często występujących w Stanach Zjednoczonych nowotworów – m.in. w przypadku chłoniaków niezarnicznych (71%), nowotworów nerki i miedniczki nerkowej (75%), raka pęcherza (77%), raka macicy (83%), chłoniaka Hodgkina (87%), inwazyjnego raka piersi (90%), czerniaka (92%), raka tarczycy (98%), raka prostaty (100%) [33].

Raportowane w literaturze wskaźniki przeżyć u pacjentów z MCD są bardzo zróżnicowane. Uwzględniając dodatkowo niejednorodną metodologię badań oraz różnice w zastosowanej terapii schorzenia, sformułowanie ogólnych wniosków jest utrudnione.

Biorąc pod uwagę niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentów z idiopatyczną wieloogniskową chorobą Castlemana, istnieje znacząca potrzeba wprowadzenia i stosowania terapii, która umożliwiałaby pacjentom normalne funkcjonowanie i poprawę jakości życia.

2.4. ROZPOZNANIE IDIOPATYCZNEJ WIELOOGNISKOWEJ CHOROBY CASTLEMANA I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA CHOROBY

2.4.1. ROZPOZNANIE CHOROBY

Rozpoznanie iMCD, ze względu na niespecyficzne objawy i rzadkie występowanie jest trudne i długotrwałe, a postawienie prawidłowej diagnozy może potrwać nawet kilka lat [11], [19]. Często zdarza się, że iMCD jest mylona z innymi częściej występującymi w praktyce klinicznej chorobami, które manifestują się podobnymi objawami [11], [14]. Dodatkowo, obraz histopatologiczny zmian nie jest specyficzny dla iMCD tj. można je zaobserwować w różnych zmianach nowotworowych, limfadenopatiach ze zmianami reaktywnymi w przebiegu zakażenia, chorobach autoimmunologicznych, kolagenozach i mieszanej chorobie tkanki łącznej, reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz limfadenopatii związanej z infekcją wirusem HIV lub innej związanej z niedoborem odporności [12].

Oficjalne kryteria diagnostyczne iMCD zostały opublikowane w 2017 roku. Międzynarodowy panel ekspertów powołany przy organizacji *Castleman Disease Collaborative Network* opracował oparte na dowodach, konsensusowe, 3-częściowe kryteria diagnostyczne dla iMCD. Zgodnie z nimi zdiagnozowanie iMCD wymaga wystąpienia u pacjenta obu głównych kryteriów diagnostycznych (obraz histopatologiczny węzłów chłonnych zgodny ze spektrum iMCD oraz powiększone węzły chłonne o co najmniej 1 cm w średnicy krótkiej osi w co najmniej 2 stacjach węzłów chłonnych), co najmniej 2 z 11 mniejszych kryteriów oraz co najmniej 1 nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, jak również wykluczenia chorób zakaźnych, zmian nowotworowych i zaburzeń autoimmunologicznych, które mogą naśladować iMCD [12]. Szczegółowy opis kryteriów diagnostycznych iMCD przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Konsensusowe kryteria diagnostyczne dla iMCD [12].

Główne kryteria (wymagane obydwu)
Obraz histopatologiczny węzłów chłonnych zgodny ze spektrum iMCD. Cechy w obrębie spektrum iMCD obejmują (wymagany 2-3 stopień nasilenia zarówno dla regresywnych ośrodków zarodkowych jak i plazmocytozy): <ul style="list-style-type: none"> - regresywne / zanikowe / artetyczne centra zarodkowe, często z rozszerzonymi strefami płaszczowymi złożonymi z koncentrycznych pierścieni limfocytów o wyglądzie „skórki cebuli”, <ul style="list-style-type: none"> - widoczne pęcherzykowe komórki dendrytyczne, - unaczynienie, często z widocznym śródbłonkiem w przestrzeni międzypęcherzykowej i naczyńmi penetrującymi ośrodki zarodkowe o wyglądzie „lizaka”, <ul style="list-style-type: none"> - plastrowa, wielotypowa plazmocytoza w przestrzeni międzypęcherzykowej, - hiperplastyczne centra zarodkowe.
Powiększone węzły chłonne o co najmniej 1 cm w średnicy krótkiej osi w co najmniej 2 stacjach węzłów chłonnych.
Drobne kryteria (wymagane co najmniej 2 z 11 oraz co najmniej 1 nieprawidłowość wyników badań laboratoryjnych)
Parametry badań laboratoryjnych
<ul style="list-style-type: none"> - podwyższony CRP (> 10 mg / l) lub ESR (> 15 mm / h); - niedokrwistość (hemoglobina <12,5 g / dl u mężczyzn, hemoglobina <11,5 g / dl u kobiet); - trombocytopenia (liczba płytek krwi <150 k / μl) lub trombocytoza (liczba płytek krwi > 400 k / μl); <ul style="list-style-type: none"> - hipoalbuminemia (albumina <3,5 g / dl); - zaburzenia czynności nerek (eGFR <60 ml / min / 1,73 m²) lub białkomocz (całkowite białko 150 mg / 24 h lub 10 mg / 100 ml); - poliklonalna hipergammaglobulinemia (całkowita γ globulina lub immunoglobulina G > 1700 mg / dl).
Parametry kliniczne

<ul style="list-style-type: none"> -objawy konstytucyjne: nocne poty, gorączka (> 38 °C), utrata masy ciała lub zmęczenie (≥ 2 punktów w skali chłoniaka CTCAE dla objawów B); -powiększona śledziona i / lub wątroba; -akumulacja płynów: obrzęk, obrzęk tkanki podskórnej, wodobrzusze lub wysięk opłucnowy; -hemangiomatoza; -limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc.
Kryteria wykluczenia (każda z chorób przypominających iMCD musi zostać wykluczona)
<p style="text-align: center;">Zaburzenia związane z infekcjami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wirusem HHV-8 (zakażenie można udokumentować metodą PCR (ang. <i>polymerase chain reaction</i>) we krwi, rozpoznanie MCD związanego z HHV-8 wymaga dodatniego barwienia LANA-1 metodą immunocytochemiczną, co wyklucza iMCD), - kliniczne zaburzenia limfoproliferacyjne w przebiegu EBV, takie jak mononukleozą zakaźną lub przewlekłą czynne zakażenia EBV (wykrywalne miano wirusa EBV niekoniecznie wykluczające), - zapalenie i adenopatia spowodowane innymi niekontrolowanymi zakażeniami (np. ostrą lub niekontrolowaną cytomegalią, toksoplazmozą, HIV, aktywną gruźlicą).
<p style="text-align: center;">Choroby autoimmunologiczne / auto-zapalne (wymaga sprawdzenia pełnych kryteriów klinicznych, samo wykrycie przeciwciał autoimmunologicznych nie jest wykluczające), takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> -toczeń rumieniowaty układowy, -reumatoidalne zapalenie stawów, -choroba Still'a u dorosłych, -młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, -autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny.
<p style="text-align: center;">Nowotwory / zaburzenia limfoproliferacyjne (zaburzenia te muszą zostać zdiagnozowane wcześniej lub w tym samym czasie, gdy iMCD zostanie wykluczony):</p> <ul style="list-style-type: none"> -chłoniak (Hodgkina i inne niż chłoniak Hodgkina), -szpiczak mnogi, -mięsak pęcherzykowy komórek dendrytycznych, -syndrom POEMS.
Dodatkowe cechy wspierające, ale nie wymagane do postawienia diagnozy
Podwyższony poziom IL-6, sIL-2R, VEGF, IgA, IgE, LDH, and/or B2M
Zwłóknienie retikulinozowe szpiku kostnego (szczególnie u pacjentów z zespołem TAFRO)
Diagnoza zaburzeń związanych z iMCD takich jak: pęcherzyca paranowotworowa, zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc, cytopenia autoimmunologiczna, polineuropatia (bez diagnozy POEMS±), nefropatia kłębuszkowa, zapalny guz miofibroblastyczny.

iMCD – idiopatyczna wielogniskowa choroba Castlemana; ESR – (ang. *erythrocyte sedimentation rate*) szybkość sedymentacji erytrocytów; eGFR – (ang. *estimate glomerular filtration rate*) szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; CTCAE – (ang. *common terminology for adverse events*), skala oceny toksyczności; LANA-1 – (ang. *latency-associated nuclear antigen*), antygen jądrowy związany z latencją; PCR – (ang. *polymerase chain reaction*) reakcja łańcuchowej polimerazy; EBV – wirus Epsteina-Barr; HIV – wirus nabytego niedoboru odporności; POEMS - polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, gammopatia monoklonalna, zmiany skórne; IL-6 – interleukina 6; sIL-2R – (ang. *soluble interleukin 2 receptor*) rozpuszczalny receptor interleukiny 2; VEGF – (ang. *vascular endothelial growth factor*), czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego; IgA – (ang. *immunoglobulin A*), immunoglobuliny klasy A; IgE – (ang. *immunoglobulin E*), immunoglobuliny klasy E; LDH – (ang. *lactate dehydrogenase*), dehydrogenaza mleczanowa; B2M – (ang. *β-2-microglobulin*), β-2-mikroglobulina; TAFRO – (ang. *Thrombocytopenia-anasarca-fever-renal insufficiency-organomegaly*), zespół małopłytkowości, uogólnionego obrzęku skóry i tkanki podskórnej, gorączki, niewydolności nerek i organomegalii.

Późne postawienie jednoznacznej diagnozy utrudnia wprowadzenie właściwego leczenia w odpowiednim czasie, co naraża pacjenta na progresję choroby oraz rozwój zagrażających życiu powikłań. Błędnie postawiona diagnoza nie tylko uniemożliwia wdrożenie właściwego leczenia, ale również może zagrażać bezpieczeństwu pacjentów w przypadku wprowadzenia nieodpowiedniego postępowania terapeutycznego. W leczeniu jednostek chorobowych, które mogą zostać błędnie zdiagnozowane jako iMCD, stosuje się często leki o potencjalnie niekorzystnym profilu bezpieczeństwa.

2.5. CEL I METODY LECZENIA IDIOPATYCZNEJ WIELOOGNISKOWEJ CHOROBY CASTLEMANA W POLSCE

W przebiegu iMCD pacjenci doświadczają szeregu uciążliwych i niepokojących objawów, takich jak: gorączka, zmęczenie, nocne poty, utrata wagi, powiększenie śledziona i/lub wątroby. Dlatego podstawowym celem leczenia MCD jest złagodzenie uciążliwych objawów choroby i zmniejszenie rozrostu węzłów chłonnych [21], [37]. Ze względu na negatywny wpływ objawów choroby na normalne funkcjonowanie pacjentów w życiu codziennym, istotnym celem terapii jest również poprawa jakości życia chorych, jak i uzyskanie szansy na dłuższe życie [21].

Ze względu na wieloogniskowy charakter choroby, iMCD wymaga leczenia ogólnoustrojowego [25], [38]. Do tej pory, w tym rzadkim schorzeniu, stosowano wiele różnych leków, z czego najczęściej wykorzystywano: leki biologiczne, takie jak monoklonalne przeciwciała anty IL-6 (**siltuksymab**, tocilizumab) oraz anty CD20 (rytuksymab), chemioterapię cytotoksyczną, leki immunomodulujące oraz kortykosteroidy [20], [25]. Jednak należy mieć na uwadze, że większość z tych terapii nie jest zatwierdzona do stosowania w analizowanym wskazaniu, a dodatkowo dostępne są jedynie ograniczone dowody potwierdzające ich skuteczność i bezpieczeństwo w terapii iMCD [20]. **Obecnie, siltuksymab jest jedynym lekiem zatwierdzonym w terapii iMCD zarówno w Europie jak i w Stanach Zjednoczonych [20], a dodatkowo jego efektywność kliniczna jest poparta dowodami pochodzącymi z randomizowanego badania klinicznego [42].** Tocilizumab został zarejestrowany w analizowanym wskazaniu jedynie w Japonii, w oparciu o wyniki z badania pilotażowego [46] oraz jednoramiennego badania otwartego fazy II [47], przeprowadzonego na małej grupie pacjentów, leczonych wyłącznie w ośrodkach klinicznych w Japonii. W pozostałych krajach, tocilizumab w terapii iMCD stosowany jest *off-label* (pozarejestracyjne stosowanie leku). Rytuksymab, chemioterapia cytotoksyczna, leki immunomodulujące oraz kortykosteroidy nie są zatwierdzone do stosowania w terapii iMCD w żadnej części świata [20].

CELOWANE TERAPIE BIOLOGICZNE

Celowane terapie biologiczne znajdujące zastosowanie w leczeniu iMCD obejmują przeciwciała monoklonalne anty IL-6: **siltuksymab** (produkt leczniczy Sylvant®), tocilizumab (produkty lecznicze Actemra® i RoActemra®), oraz przeciwciało monoklonalne anty CD20 – rituksymab (produkty lecznicze Rituxan®, MabThera®).

Siltuksymab

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 IL-6. Siltuksymab zapobiega wiązaniu się ludzkiej IL-6 z zarówno rozpuszczonymi jak i błonowymi receptorami IL-6 (IL-6R), co hamuje tworzenie się heksamerycznego kompleksu sygnałowego gp130 na powierzchni komórki. Interleukina-6 jest pleiotropową prozapalną cytokiną produkowaną przez wiele rodzajów komórek w tym komórki T i B, limfocyty, monocyty i fibroblasty oraz komórki nowotworów. IL-6 bierze udział w różnych procesach fizjologicznych takich jak: indukcja wydzielania immunoglobulin, inicjowanie syntezy białek ostrej fazy w wątrobie, stymulowanie proliferacji i różnicowania prekursorów komórek hematopoezy. Nadprodukcja IL-6 w przewlekłych chorobach i nowotworach złośliwych wiąże się niedokrwistością i kacheksją oraz przypuszczalnie odgrywa kluczową rolę w pobudzaniu proliferacji komórek osocza i ujawnianiu się objawów układowych u pacjentów z CD [2].

Spośród możliwych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu MCD, siltuksymab jest jedynym lekiem, którego długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zostało udowodnione w ramach rzetelnego programu badań klinicznych, na który składały się:

- jedno badanie otwarte, fazy I, którego celem było ustalenie dawkowania leku [43],
- jedno międzynarodowe badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, fazy II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo siltuksymabu u pacjentów z iMCD [42],
- jedno międzynarodowe badanie otwarte, oceniające długoterminowy profil bezpieczeństwa siltuksymabu, w którym brali udział pacjenci wcześniej zakwalifikowani do badania I i II fazy [44].

Na podstawie wyników ww. badań klinicznych, siltuksymab uzyskał pozytywną opinię EMA oraz FDA i został zarejestrowany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z iMCD w Europie i Stanach Zjednoczonych.

Wykazano, że stosowanie siltuksymabu w połączeniu z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *best supportive care*; BSC) w terapii pacjentów z iMCD wiąże się z uzyskaniem istotnej i trwałej poprawy kontroli objawów choroby w porównaniu do placebo w połączeniu z BSC, a sama terapia jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Profil bezpieczeństwa siltuksymabu + BSC był porównywalny względem placebo + BSC. Dodatkowo, stosowanie siltuksymabu + BSC pozwalało na szybką i trwałą poprawę jakości życia chorych [42]. Dobry długoterminowy profil bezpieczeństwa siltuksymabu został również potwierdzony w przedłużonym badaniu (ang. *extension study*). Podczas 6 lat terapii analizowanym lekiem, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, a kontrolę objawów choroby utrzymano u prawie wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu [44].

Podsumowując, siltuksymab jest obecnie jedynym dostępnym lekiem zatwierdzonym do stosowania w analizowanym wskazaniu (pozostałe preparaty wykorzystywane w terapii

iMCD są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi) [20], którego skuteczność kliniczna oraz dobry profil bezpieczeństwa zostały potwierdzone w randomizowanym badaniu klinicznym [42].

Szczegółowy opis mechanizmu działania oraz efektywności klinicznej siltuksymabu został przedstawiony w rozdziale 3, dotyczącym interwencji wnioskowanej).

Tocilizumab

Tocilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko receptorowi dla ludzkiej interleukiny-6 (IL-6). Hamuje wiązanie IL-6 do receptorów związanych z błonami komórkowymi, zmniejszając aktywność prozapalną [8], [45]. Wykorzystywany jest przede wszystkim w terapii chorób autoimmunologicznych takich jak np. reumatoidalne zapalenie stawów. Został zatwierdzony do stosowania w leczeniu MCD u pacjentów niezainfekowanych wirusem HIV jedynie w Japonii [45]. Decyzję wydano na podstawie wyników z badania pilotażowego [46] oraz jednoramiennego badania otwartego fazy II, przeprowadzonego wyłącznie wśród Japończyków [47].

W przeprowadzonym badaniu pilotażowym, u wszystkich pacjentów stosujących tocilizumab obserwowano natychmiastowe złagodzenie objawów, poprawę wyników parametrów laboratoryjnych oraz całkowite ustąpienie limfadenopatii [46]. W otwartym badaniu II fazy wykazano, że stosowanie tocilizumabu wiązało się z uzyskaniem poprawy i złagodzenia objawów choroby, normalizacji kluczowych wskaźników ogólnoustrojowego stanu zapalnego oraz zmniejszaniem stopnia limfadenopatii. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi przez pacjentów stosujących tocilizumab było wystąpienie przeziębienia (57,1%) oraz objawów z nim związanych takich jak kaszel, katar czy zapalenie gardła. [47]. W Karcie Ostrzegawczej dla Pacjenta, którą obowiązkowo otrzymują wszyscy pacjenci stosujący tocilizumab (produkt leczniczy RoActemra®) wskazano na możliwość wystąpienia w trakcie terapii tocilizumabem różnego rodzaju zakażeń, ciężkich reakcji alergicznych oraz powikłania zapalenia uchyłków [113]. Dodatkowo w 2019 roku producent tocilizumabu (F. Hoffmann-La Roche) wydał ostrzeżenie o możliwości wystąpienia hepatotoksyczności w trakcie terapii tym lekiem. W wyniku zbiorczej oceny ciężkich uszkodzeń wątroby, w tym niewydolności wątroby, zidentyfikowano osiem przypadków uszkodzenia wątroby wywołanego przez tocilizumab, obejmujących ostrą niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczkę [114]. Przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby podczas terapii tocilizumabem raportowano m.in. w Kanadzie [115].

Rytuksymab

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko CD20, fosfoproteinie prezentowanej na powierzchni dojrzałych limfocytów B (nadprodukcja tych limfocytów występuje w przebiegu iMCD) [8]. Związanie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B, prowadzi

do ich śmierci na drodze cytotoksyczności zależnej od dopełniacza lub cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał [8], [27]. Rytuksymab jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu chorób autoimmunologicznych i nowotworów hematologicznych, w tym chłoniaków (jest to pierwsza terapia biologiczna zatwierdzona jako pojedynczy środek w leczeniu chłoniaka nieziarniczego) [48].

Dane dotyczące skuteczności klinicznej rytuksymabu w terapii iMCD pochodzą jedynie z kilku opisów przypadków lub serii przypadków. W jednym z przeglądów systematycznych zidentyfikowano dane pochodzące od 8 pacjentów z iMCD, którzy otrzymywali rytuksymab w ramach leczenia pierwszego rzutu. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 5/8 pacjentów (63%). Niepowodzenie leczenia raportowano u jednego pacjenta (13%) po 2 miesiącach terapii, a wskaźnik 2-letniego przeżycia wynosił 100% (95%CI: 100; 100) [20]. Z kolei w badaniu retrospektywnym, w którym wzięło udział 25 pacjentów z iMCD leczonych rytuksymabem lub terapią opartą na rytuksymabie, odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wynosił odpowiednio: 20% i 48%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem chemioterapii lub terapii kortykosteroidami [49]. W kolejnym retrospektywnym opisie 27 przypadków chorych z iMCD leczonych rytuksymabem, wskaźniki całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie wynosiły odpowiednio 33,3% i 22,2%, a wskaźnik 5-letniego ogólnego przeżycia oraz wskaźnik 5-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby odpowiednio 81% (95%CI: 64; 98) i 43% (95%CI: 19;66). Należy jednak mieć na uwadze, że w badaniu tym rytuksymab był podawany w skojarzeniu z chemioterapią, co ogranicza interpretację wyników [50].

CHEMIOTERAPIA CYTOTOKSYCZNA

Chemioterapia cytotoksyczna zabija szybko dzielące się komórki w organizmie. Schematy chemioterapii stosowane w iMDC opierają się na cytostatykach stosowanych w przypadku leczenia chłoniaków nieziarnicznych i obejmują między innymi schemat CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) lub CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, adriamycyna, etopozyd) z lub bez rytuksymabu [25]. Skuteczność schematów chemioterapii cytotoksycznej w leczeniu iMDC nie była badana w żadnym wiarygodnym badaniu klinicznym, dostępne dane dotyczące jej efektywności klinicznej pochodzą jedynie z opisów przypadku lub serii przypadków [25]. W systematycznym przeglądzie literatury dotyczącym danych poszczególnych pacjentów wykazano, że 44% pacjentów z iMCD otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną jako terapię pierwszego rzutu uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie. Jednak we wszystkich przypadkach niepowodzenie leczenia zgłoszono po czasie, którego mediana wynosiła 6 miesięcy. W badaniu tym wskaźnik 2-letniego przeżycia wynosił 93% (95%CI: 85; 100) [20]. Z powodu wysokiego wskaźnika niepowodzenia terapii oraz jej toksyczności, wydaje się, że właściwym postępowaniem byłoby stosowanie chemioterapii jedynie w przypadku osób nieodpowiadających na leczenie przy użyciu przeciwciał monoklonalnych lub kortykosteroidów [25].

LEKI IMMUNOMODULUJĄCE

Leki immunomodulujące stosowane w terapii iMCD obejmują anakinrę, bortezomid, talidomid, interferon alfa, kwas całkowicie trans-retinowy, cyklosporynę i syrolimus. Pomimo, że istnieją przesłanki do stosowania tych środków w terapii iMCD, żaden z nich nie został przebadany w ramach wiarygodnych badań klinicznych w analizowanym wskazaniu, a dostępne dowody na ich skuteczność pochodzą jedynie z opisów przypadków [25]. W systematycznym przeglądzie literatury dotyczącym danych poszczególnych pacjentów wykazano, że u żadnego (z 4 przypadków) z pacjentów cierpiących na iMCD, którzy otrzymali lek immunomodulujący (bez chemioterapii cytotoksycznej) jako terapię pierwszego rzutu nie uzyskano pełnej odpowiedzi na leczenie. Niepowodzenie leczenia odnotowano w 75% przypadków, po czasie, którego mediana wynosiła 6 miesięcy. Wskaźnik 2-letniego przeżycia wynosił 67% (95%CI: 30; 100) [20]. Sugeruje się, że ze względu na bardzo ograniczoną liczbę dowodów potwierdzających efektywność kliniczną leków immunomodulujących w analizowanym wskazaniu, ich stosowanie należy zarezerwować dla przypadków iMCD opornych na leczenie i/lub stosować jako leczenie wspomagające [25].

KORTYKOSTEROIDY

Kortykosteroidy mogą przyczynić się do zahamowania hipercytokinemii w przebiegu iMCD oraz zapewnić kontrolę objawów choroby, jednak obserwowane korzyści ich zastosowania są przemijające, a nawrót objawów zazwyczaj następuje po zaprzestaniu terapii [25]. W systematycznym przeglądzie literatury dotyczącym danych poszczególnych pacjentów wykazano, że 27% pacjentów z iMCD otrzymujących kortykosteroidy (monoterapia) jako leczenie pierwszego rzutu uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie. Niepowodzenie terapii raportowano w 47% przypadków po czasie, którego mediana wynosiła 5 miesięcy. Wskaźnik 2-letniego przeżycia wynosił 83% (95%CI: 71; 97) [20]. Należy jednak mieć na uwadze, że długotrwałe stosowanie kortykosteroidów wiąże się z możliwością wystąpienia szeregu zdarzeń/działań niepożądanych takich jak np. zwiększone ryzyko infekcji bakteryjnych oraz posocznicy. Kortykosteroidy mogą być przydatne w osiągnięciu początkowej kontroli objawów iMCD, gdy są stosowane w połączeniu z innymi schematami leczenia wykorzystywanymi w terapii tej choroby [25].

Podsumowując, w przypadku pacjentów cierpiących na iMCD liczba opcji terapeutycznych jest bardzo ograniczona. Z wyjątkiem siltuksymabu, są to leki, które nie zostały zatwierdzone do stosowania w analizowanym wskazaniu i wykorzystywane są w terapii iMCD *off-label*. Dodatkowo ich skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu iMCD poparta jest niewielką ilością danych klinicznych, pochodzących głównie z badań o niskiej jakości metodologicznej (opisy przypadków/ serii przypadków). Szacuje się, że pomimo postępów w leczeniu chorób i istniejących terapii pozarejestacyjnych, jedna trzecia pacjentów umrze w ciągu 10 lat [55].

2.5.1. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII IDIOPATYCZNEJ WIELOGNISKOWEJ CHOROBY CASTLEMANA

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku, obowiązującym od 1 marca 2020 roku [5], w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, **w leczeniu wielogniskowej idiopatycznej choroby Castlemana w Polsce nie jest refundowana żadna opcja terapeutyczna.**

2.6. MONITOROWANIE POSTĘPÓW CHOROBY I LECZENIA

Pacjenci ze zdiagnozowaną iMCD powinni być uważnie monitorowani zarówno w trakcie leczenia jak i po jego zakończeniu. Pacjent powinien być badany pod kątem wystąpienia infekcji, nowotworów złośliwych czy innych powikłań choroby Castlemana [37].

W niedawno opublikowanych wytycznych *The Castleman Disease Collaborative Network* z 2018 roku przedstawiono pierwsze zalecenia dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie u pacjentów z iMCD, które pozwalają określić efekty zastosowanego leczenia. Wytyczne te uwzględniają ocenę wszystkich głównych objawów iMCD takich jak: obecność biochemicznych markerów odpowiedzi zapalnej oraz funkcji narządów (poziom hemoglobiny, CRP, albuminy, współczynnik filtracji kłębuszkowej), wielkość węzłów chłonnych (oceniana na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Cheesona), występowanie objawów klinicznych choroby (zmęczenie, anoreksja, gorączka, zmiana masy ciała) [38]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria oceny odpowiedzi na leczenie opracowane przez *The Castleman Disease Collaborative Network*.

Tabela 4. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie na podstawie van Rhee i wsp. 2018 [38].

Ogólna odpowiedź	Parametry biochemiczne (CRP, hemoglobina, albumina, GFR)	Zmiany węzłów chłonnych	Objawy (zmęczenie, anoreksja, gorączka, zmiana masy ciała)
Odpowiedź całkowita	Normalizacja wszystkich parametrów	Odpowiedź całkowita*	Normalizacja do stanu wyjściowego**
Odpowiedź częściowa	>50% poprawa wszystkich parametrów	Odpowiedź częściowa*	Poprawa w zakresie wszystkich objawów (ale brak powrotu do stanu wyjściowego)**
Stabilna choroba	<50% poprawa lub <25% pogorszenie wszystkich parametrów	Brak odpowiedzi częściowej lub całkowitej*	Poprawa w co najmniej 1 (ale nie we wszystkich) z objawów**
Progresja choroby	≥25% pogorszenie któregośkolwiek parametru	>25% wzrost*	Pogorszenie któregośkolwiek z objawów określona na podstawie ≥2 ocen**

CRP – białko ostrej fazy; GFR – współczynnik filtracji kłębuszkowej; PET – pozytonowa tomografia emisyjna; SPD – suma iloczynów dwóch największych wymiarów; *ocena w oparciu o zmodyfikowane kryteria Chesona, **Poprawa definiowana jako: spadek o ≥ 1 w skali toksyczności *Common Toxicity Criteria* względem stanu wyjściowego w przypadku zmęczenia i anoreksji, spadek o $\geq 1^\circ\text{C}$ względem stanu wyjściowego w przypadku gorączki; wzrost o $\geq 5\%$ względem stanu wyjściowego w przypadku zmiany masy ciała.

Często wykonuje się monitorowanie w okresowych odstępach (2–4 miesięcy) wraz z wywiadem i badaniem fizykalnym oraz pomiarem biomarkerów w surowicy krwi, w tym poziomie IL-6, CRP, immunoglobulin czy oznaczeniem łańcuchów lekkich immunoglobulin w surowicy (ang. *serum free light chain assay*) [39].

Zgodnie z proponowanym Programem Lekowym „Leczenie siltuksymabem idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana ICD-10 D.47.Z2”, monitorowanie leczenia w ramach programu powinno obejmować:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem objawów choroby zgodnie z NCI-CTCAE, v4.0,
- morfologię krwi z rozmazem, stężenie CRP, OB, albuminy,
- profil nerkowy (stężenie kreatyniny, GFR, mocznika, potasu, sodu i kwasu moczowego, GFR),
- aktywność aminotrasferaz wątrobowych, stężenie bilirubiny,
- ocenę wielkości węzłów chłonnych na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Chesona (tomografia komputerowa) [6].

Morfologia krwi z rozmazem, profil nerkowy oraz próby wątrobowe należy wykonywać przed każdym podaniem leku przez pierwsze 12 miesięcy, a następnie co 3 cykle dawkowania. Pozostałe badania laboratoryjne należy powtarzać co 2-4 miesiące. Tomografię komputerową należy wykonywać po 3, 6 i 12 miesiącach terapii, a następnie w razie podejrzenia progresji choroby [6].

2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

2.7.1. MIĘDZYNARODOWE WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Do niedawna, nie istniały żadne oficjalne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia iMCD. W 2018 roku *Castleman Disease Collaborative Network* (CDCN) opublikował po raz pierwszy międzynarodowe, oparte na dowodach zalecenia dotyczące leczenia tej rzadkiej choroby. Zostały one opracowane przez grupę roboczą 42 ekspertów z 10 krajów na podstawie opublikowanej literatury, przeglądu skuteczności leczenia 344 przypadków klinicznych iMCD i opinii ekspertów [38].

W opracowanych wytycznych klinicznych przedstawiono po raz pierwszy formalne kryteria oceny nasilenia iMCD. Zgodnie z tymi kryteriami iMCD może być klasyfikowana jako postać nieciężka lub ciężka, a wybór leczenia jest zależny od postaci iMCD. W przypadku ciężkiej postaci iMCD, u pacjentów występują zaburzenia czynności narządów, takie jak niewydolność nerek, obrzęk tkanki podskórnej, ciężka niedokrwistość i zaburzenia czynności płuc, które prowadzą do znacznego pogorszenia stanu sprawności chorego [38].

Tabela 5. Kryteria oceny nasilenia iMCD na podstawie van Rhee i wsp. 2018 [38].

Stwierdzenie ciężkiej postaci iMCD wymaga spełnienia co najmniej 2 z 5 kryteriów (w pozostałych przypadkach stwierdza się postać nieciężką)
1. Stan sprawności według ECOG ≥ 2
2. Zaburzenia czynności nerek w stadium IV (eGFR < 30 ; kreatynina $> 3,0$)
3. Obrzęk tkanki podskórnej i/lub wodobrzusze i/lub wysięk opłucnowy/osierdziowy (skutki hipercytokinemii / niskiego poziomu albuminy)
4. Stężenie hemoglobiny $\leq 8,0$ g/dl
5. Zaburzenia funkcjonowania płuc/ śródmiąższowe zapalenie płuc z dusznością.

ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; eGFR – ang. *estimated glomerular filtration rate*; szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej.

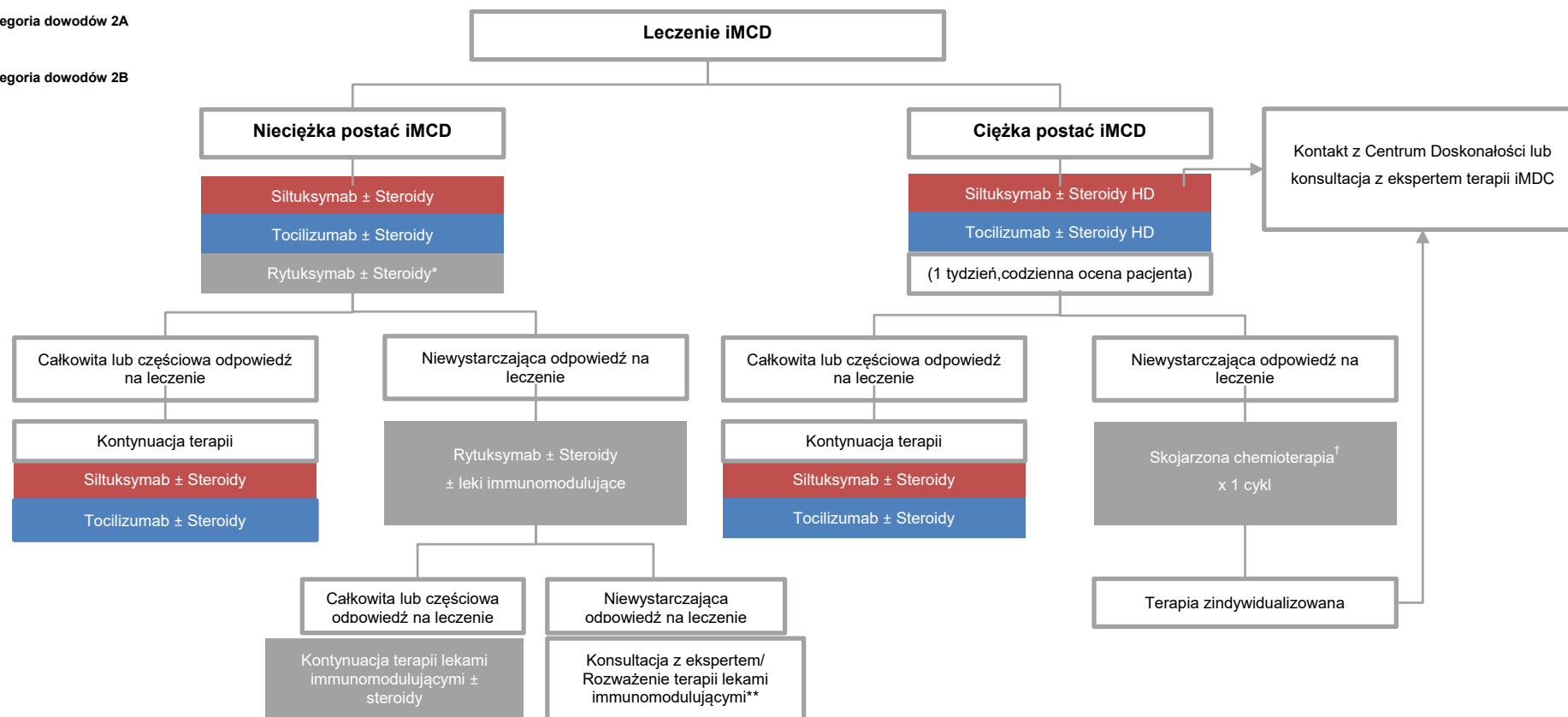
Nieciężka postać iMCD

W pierwszej linii leczenia nieciężkiej postaci iMCD rekomendowany jest siltuksymab (z lub bez kortykosteroidów). Rekomendacja ta jest poparta dowodami o najwyższym poziomie wiarygodności, należącymi do kategorii 1. (żadna inna interwencja nie otrzymała tak wysokiej rekomendacji w analizowanym wskazaniu). Jeśli siltuksymab nie jest dostępny, można zamiast niego zastosować tocilizumab z kortykosteroidami lub bez (kategoria 2A). Ponieważ nawroty choroby występują po zaprzestaniu terapii lekami anty-IL-6, zaleca się, aby pacjenci odpowiadający na leczenie kontynuowali stosowanie siltuksymabu lub tocilizumabu bezterminowo, podczas gdy podawanie kortykosteroidów (jeśli są stosowane) należy jak najszybciej ograniczać, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Stosowanie od czterech do ośmiu dawek rytuksymabu (z kortykosteroidami lub bez), jako alternatywy dla leków anty IL-6, zaleca się w pierwszej linii leczenia u pacjentów z łagodną symptomatologią, dla których racjonalne wydaje się zastosowanie ograniczonej czasowo terapii zamiast leczenia na czas nieokreślony (kategoria 2B). W przypadku niepowodzenia leczenia, terapia drugiego rzutu powinna obejmować rytuksymab + kortykosteroidy z lub bez leków immunomodulujących, takich jak: talidomid, cyklosporyna A, syrolimus, anakinra lub bortezomib (kategoria 2B). Terapia trzeciego rzutu łagodnego iMCD nie jest dobrze zdefiniowana. Na tym etapie zaleca się konsultację z ekspertem z zakresu leczenia iMCD oraz zastosowanie preparatu immunomodulującego. Należy unikać chemioterapii cytotoksycznej, chyba że u pacjenta wystąpi progresja do ciężkiej postaci choroby [38].

Ciężka postać iMCD

Pacjenci z ciężką postacią iMCD są w stanie zagrożenia życia i muszą być ściśle monitorowani. CDCN jako leczenie pierwszego rzutu zaleca stosowanie siltuksymabu (kategoria 1) lub tocilizumabu (kategoria 2A) i kortykosteroidów w dużych dawkach. W przypadku natychmiastowej odpowiedzi leczenie, podawanie leku anty IL-6 należy kontynuować bezterminowo, a dawka kortykosteroidów powinna być powoli zmniejszana. Jeśli jednak nie wystąpi wyraźna odpowiedź na leczenie w ciągu 1 tygodnia (lub jeśli stan pogarsza się w dowolnym momencie), zaleca się agresywną interwencję za pomocą skojarzonej chemioterapii (kategoria 2B). Dalsze postępowanie w przypadku pacjentów niereagujących na leczenie lub z nawrotem objawów nie zostało sprecyzowane. W miarę możliwości powinny zostać przeprowadzone konsultacje z ekspertem klinicznym, a dalsze postępowanie terapeutyczne powinno zostać zindywidualizowane w oparciu o dane z zakresu wcześniejszych odpowiedzi na leczenie, stan kliniczny chorego, występowanie chorób współistniejących oraz profil cytokin [38].



Rysunek 1. Schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu iMCD [38].

HD-wysokie dawki; iMCD-idiopatyczna wieloogniskowa choroba Castlemana; * pacjentów z łagodną symptomatologią alternatywnym rozwiązaniem jest ograniczona czasowo terapia rytuksymabem; ** Środki immunomodulujące w terapii drugiego lub trzeciego rzutu obejmują talidomid, cyklosporynę A, syrolimus, anakinrę lub bortezomib, ale na tym etapie zaleca się konsultację z ekspertem; † Przykłady chemioterapii obejmują R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), R-VDT-PACE (rytuksymab, bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) lub etopozyd/ cyklofosfamid/ rituksymab.

W 2018 roku *the National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) opublikował zaktualizowane wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chłoniaków B-komórkowych, które zawierają rozdział dotyczący terapii iMCD [51].

Eksperci kliniczni z NCCN rekomendują zastosowanie siltuksymabu lub rytuksymabu (z prednizonem lub bez) w ramach terapii pierwszego rzutu u pacjentów z iMCD z aktywną chorobą, bez niewydolności narządów (kryteria dotyczące oceny aktywności choroby przedstawiono w Tabeli 6). Pacjenci dobrze reagujący na siltuksymab powinni kontynuować leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby. Jeśli początkowo podano rytuksymab, należy obserwować pacjentów pod kątem objawów progresji choroby. W przypadku niepowodzenia terapii pierwszego rzutu lub nawrotu choroby, pacjenci powinni być leczeni naprzemiennie siltuksymabem lub rytuksymabem, przed rozpoczęciem terapii zalecanej w przypadku wystąpienia oporności na leczenie. Leczenie rytuksymabem może być powtórzone wielokrotnie, jeśli progresja występuje co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu poprzedniego cyklu tego leku.

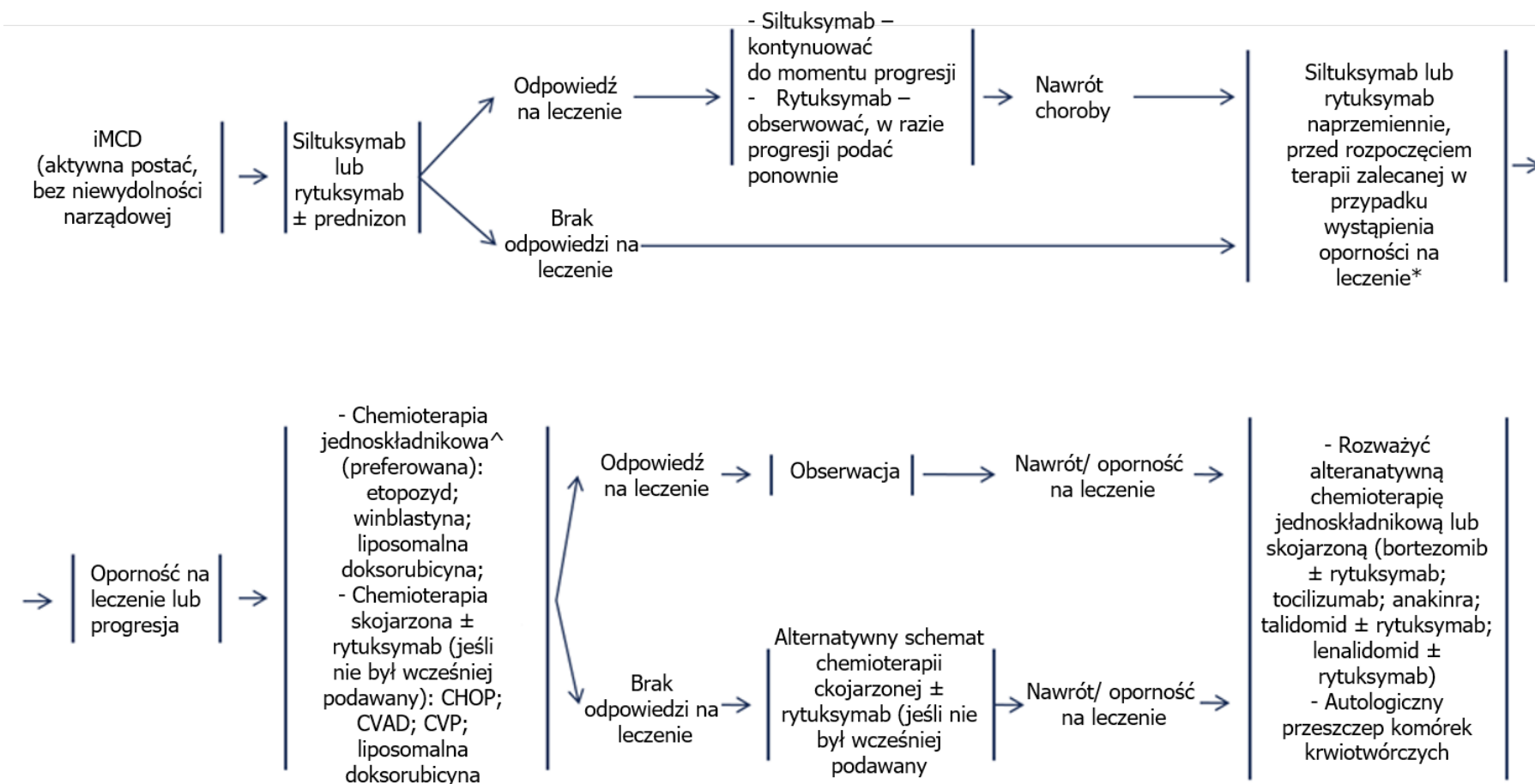
W przypadku iMCD odpornej na leczenie lub progresji choroby należy wdrożyć chemioterapię jednym preparatem u bezobjawowych pacjentów bez niewydolności narządów lub chemioterapię skojarzoną (z rytuksymabem lub bez, jeśli wcześniej nie był podawany), jeśli nastąpiło szybkie zaostrzenie objawów i doszło do niewydolności narządowej. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie zaleca się stosowanie skojarzonej chemioterapii ± rytuksymab. Jeśli po podaniu chemioterapii nie uzyskano odpowiedzi na leczenie lub nastąpił nawrót choroby, należy rozważyć terapię tocilizumabem lub lekiem immunomodulującym (z lub bez rytuksymabu), a także autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych. Wszystkie zalecenia NCCN należą do kategorii dowodów 2A [51].

Tabela 6. Kryteria charakteryzujące aktywną postać iMCD według NCCN [51].

Kryteria aktywnej postaci iMCD
1. Gorączka
2. Podwyższony poziom CRP w surowicy krwi >20 mg/l (przy braku jakiegokolwiek innej możliwej przyczyny wzrostu poziomu CRP)
3. Występowanie co najmniej 3 z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none">• limfadenopatia obwodowa,• powiększona śledziona,• obrzęk,• wysięk opłucnowy,• wodobrzusze,• kaszel,• niedrożność nosa,• kserostomia,• wysypka,• centralne objawy neurologiczne,• żółtaczka,• autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna.

iMCD-idiopatyczna wielogniskowa choroba Castlemana; CRP – białko ostrej fazy; NCCN - *the National Comprehensive Cancer Network*

Poniżej przedstawiono zalecany przez NCCN schemat leczenia iMCD.

**Rysunek 2. Schemat leczenia iMCD zalecany przez NCCN [51].**

*leczenie rytuksymabem może być powtórzone wielokrotnie, jeśli progresja występuje co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu poprzedniego cyklu tego leku; ^ chemioterapia jednoskładnikowa zalecana jest u bezobjawowych pacjentów bez niewydolności narządów; chemioterapia skojarzona, jeśli nastąpiło szybkie zaostrenie objawów i doszło do niewydolności narządowej; iMCD - idiopatyczna wieloogniskowa choroba Castlemana; CHOP – cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon; CVAD - cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; CVP - cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon.

2.7.2. METODY LECZENIA IDIOPATYCZNEJ WIELOGNISKOWEJ CHOROBY CASTLEMANA W POLSCE

Nie zidentyfikowano żadnych polskich wytycznych praktyki klinicznej opisujących schemat postępowania terapeutycznego w przypadku leczenia pacjentów z chorobą Castlemana.

█ wskazują, że aktualnie w Polsce z powodu braku dostępu do siltuksymabu, w I linii leczenia iMCD stosowane są: chemioterapia (schemat CVP lub R-CVP), rytuksymab, sterydoterapia oraz talidomid (szczegóły ankiety przedstawiono w Aneksie rozdz. 10.2).

Odnaleziono natomiast badanie retrospektywne, w którym m.in. opisano stosowane opcje terapeutyczne w grupie 24 pacjentów z Polski, cierpiących na CD. Chorzy zostali zdiagnozowani w latach 2002–2018 w dwóch polskich ośrodkach uniwersyteckich (Uniwersytet Medyczny w Gdańsku oraz Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie). Wśród tej grupy chorych, 10 osób cierpiało na MCD, z czego u jednego pacjenta stwierdzono infekcję HHV-8).

Czterech pacjentów z uogólnioną limfadenopatią poddano zabiegowi wycięcia węzłów chłonnych w znieczuleniu miejscowym (3 osoby) lub laparotomii wraz z wycięciem węzłów chłonnych (jedna osoba). U jednego pacjenta osiągnięto regresję choroby po zastosowaniu dodatkowej terapii talidomidem w skojarzeniu z cyklofosfamidem i prednizonem.

Talidomid podawano jednemu pacjentowi jako terapię pierwszego rzutu. Pacjent uzyskał dobrą odpowiedź na leczenie. Jednak wystąpił nawrót choroby manifestujący się ciężkimi objawami hipercytokinemii, a następnie limfohistiocytozą hemofagocytarną. Z powodu braku dostępu do przeciwciał anti-IL6, wdrożono chemioterapię sekwencyjną: kladrybina, etopozyd, cyklosporyna, deksametazon. Jednak leczenie to nie przyniosło pozytywnych efektów.

U jednego pacjenta po zabiegu laparotomii prowadzono skuteczne leczenie prednizonem. U kolejnego chorego, po kilku zabiegach wycięcia węzłów chłonnych pachowych i pachwinowych, zastosowano rytuksymab i chemioterapię.

Zmiany w obrębie płuc raportowano u 3 chorych. U dwóch wykonano torakotomię eksploracyjną, a u jednego chorego przeprowadzono toraktomię z lobektomią górną, limfadenektomią śródpiersia i wycięciem guza zlokalizowanego w prawym dolnym płacie płuc. Pacjenci ci pozostawali w stabilnym stanie klinicznym bez żadnej dodatkowej terapii.

Spośród dwóch pacjentów, u których wystąpiła wielogniskowa limfadenopatia śródpiersia, u jednego wykonano wideomediastinoskopię i wdrożono leczenie talidomidem uzyskując regresję zmian chorobowych. W drugim przypadku konieczna była torakotomia z powodu krwawienia śródoperacyjnego w czasie wideomediastinoskopi. Pacjent ten odmówił dalszego leczenia.

U jednego pacjenta z limfadenopatią w obszarze śródpiersia oraz wielogniskowymi naciekami w obrębie płuc, wideomediastinoskopia została poprzedzona terapią talidomidem, a pacjent wykazał dobrą

odpowieź na zastosowane leczenie. Jednak po odstawieniu talidomidu, wyniki kontrolnej tomografii komputerowej wykazały cechy progresji choroby i lek ponownie został wdrożony.

Spośród opisanych 10 pacjentów z MCD, 4 chorych zmarło. Przyczyną dwóch zgonów była niewydolność wielonarządowa związana z przebiegiem choroby Castlemana oraz powikłania po zastosowanej terapii przeciwko CD. Pozostałe dwa przypadki śmierci spowodowane były chorobami serca.

Autorzy badania potwierdzają, że w przypadku terapii MCD, efekty dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych są niesatysfakcjonujące, a rokowanie pozostaje niekorzystne [108].

2.8. EPIDEMIOLOGIA IDIOPATYCZNEJ WIELOGNISKOWEJ CHOROBY CASTLEMANA

Choroba Castlemana jest chorobą rzadką, której epidemiologia nie jest dobrze określona [8], [13], [14]. Szacuje się, że cierpi na nią nie więcej niż 200 000 osób w Stanach Zjednoczonych [52], a w Europie chorobą dotkniętych jest mniej niż 2 na każde 2 000 osób [53]. Co roku w Stanach Zjednoczonych diagnozuje się około 1 650 nowych przypadków MCD [12], z czego 33-58% stanowi postać idiopatyczna choroby [12], [20]. W związku z tym szacuje się, że każdego roku w Stanach Zjednoczonych diagnozowanych jest od około 544 do 957 nowych przypadków iMCD [12], [20]. Trudności w prawidłowym zdiagnozowaniu choroby Castlemana dodatkowo zaburzają dokładność szacunków w zakresie częstości występowania i rozpowszechnienia wielośrodkowej postaci choroby na większości obszarów geograficznych [8], [13], [19]. Dane dotyczące iMCD są jeszcze bardziej ograniczone [20].

Częstość występowania choroby Castlemana w 6 krajach Europy przedstawiono w 2019 roku na podstawie danych z rejestru ACCELERATE (zrzeszającego zarówno pacjentów z chorobą Castlemana jak i lekarzy zajmujących się tym schorzeniem). Łącznie zidentyfikowano 37 pacjentów z iMCD, w wieku pomiędzy 20-70 lat. Liczba pacjentów cierpiących na iMCD w poszczególnych krajach Europy wynosiła:

- 11 (30%) osób w Niemczech,
- 2 (5%) osoby w Wielkiej Brytanii,
- 4 (11%) osoby we Włoszech,
- 8 (22%) osób we Francji,
- 5 (14%) osób w Norwegii,
- 7 (19%) osób w Hiszpani [22].

W jednym z badań określono epidemiologię MCD w Stanach Zjednoczonych wykorzystując informacje z dwóch dużych baz danych roszczeń ubezpieczeniowych - *IMS LifeLink™* i *Truven Health Analytics MarketScan®* [54]. Pacjenci cierpiący na MCD zostali zidentyfikowani jako ci, u których zdiagnozowano limfadenopatię, przeprowadzono biopsję węzłów chłonnych w ciągu 2 lat od diagnozy, nie stwierdzono występowania chorób współistniejących, które mogłyby naśladować MCD i którym podano co najmniej 1 lek zwykle stosowany w tym stanie klinicznym. Analizowana grupa pacjentów, składała się z osób

zdiagnozowanych w latach 2001–2009. Częstość występowania MCD oszacowano na 5,1 (IMS LifeLink™) i 5,7 (MarketScan®) na milion osobolat. Uwzględniając liczebności populacji USA w 2010 roku określono, że odpowiada to 1569 (IMS LifeLink™) i 1756 (MarketScan®) nowym przypadkom MCD rocznie. Zakładając, że średni czas trwania choroby to 2 do 4 lat, częstość występowania MCD obliczono jako 10-20 (IMS LifeLink™) i 11-23 (MarketScan®) przypadków na milion osobolat. Dane te pozwoliły oszacować chorobowość (ang. *prevalence*) MCD w USA w 2010 roku na poziomie 3139-6278 (IMS LifeLink™) i 3513-7026 (MarketScan®) przypadków [54].

W innym badaniu, epidemiologię MCD oszacowano na podstawie oceny danych pacjentów pochodzących z dwóch ośrodków referencyjnych, leczących pacjentów z MCD w Stanach Zjednoczonych. Analizą objęto dorosłych pacjentów z potwierdzoną (klinicznie i histopatologicznie) MCD w latach 2000–2009. W oparciu o dane 14 pacjentów, wskaźnik 10-letniej chorobowości MCD w Stanach Zjednoczonych oszacowano na 2,4 na milion dorosłych osób. Całkowita roczna liczba przypadków MCD wahała się od 2 w 2001 roku do 8 przypadków w 2004 roku. Uwzględniając dane ze spisu powszechnego z 2007 roku, oszacowano, że liczba przypadków MCD w Stanach Zjednoczonych może przekroczyć 537. Rozpatrując datę postawienia diagnozy przez lekarza jako nowy przypadek zachorowania, zapadalność oszacowano na co najmniej 0,15 przypadków na milion osobolat, z co najmniej 45 nowymi przypadkami w USA rocznie [28].

Częstość występowania iMCD wśród pacjentów z MCD oszacowano w przeglądzie systematycznym na podstawie danych z badań opublikowanych w latach 1995–2013. Zidentyfikowano 1923 przypadki MCD, z których:

- 626 (33%) było HHV-8-pozytywnych,
- 489 (25%) było nosicielami wirusa HIV, ale miało nieznaną status zakażenia HHV-8,
- 808 (42%) było HHV-8-pozytywnych i/lub HIV-pozytywnych [20].

W związku z powyższym, iMCD stanowiło przynajmniej 33% i maksymalnie 58% wszystkich opublikowanych przypadków MCD [20].

Podsumowując, pomimo różnic w końcowych oszacowaniach, dostępne badania wskazują, że MCD jest bardzo rzadką chorobą. Wszystkie przedstawione szacunki z zakresu chorobowości znajdują się znacznie poniżej progów wymaganych do sklasyfikowania jednostki chorobowej jako choroby rzadkiej (tj. <2000 osób w USA i <2/2000 osób w Europie) [20].

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: D47.4), w ramach ratunkowego dostępu do wnioskowanej technologii lekowej, populacja pacjentów z chorobą Castlemana może wynosić mniej niż 10 pacjentów w skali roku [56].

Zidentyfikowano natomiast badanie retrospektywne, w którym omówiono objawy choroby oraz kryteria diagnostyczne i stosowane opcje terapeutyczne w grupie 24 pacjentów z CD, którzy zostali zdiagnozowani w latach 2002–2018 w dwóch polskich ośrodkach uniwersyteckich (Uniwersytet Medyczny w Gdańsku oraz Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie). Wśród tej grupy chorych, 10 osób cierpiało na MCD (u jednego pacjenta stwierdzono infekcję HHV-8) [108].

[REDACTED]

[REDACTED] Według danych Głównego Urzędu Statystycznego populacja Polski liczy 38 386 000 osób (stan na czerwiec 2019) [107]. [REDACTED]

[REDACTED]

2.9. IDIOPATYCZNA WIELOGNISKOWA CHOROBA CASTLEMANA JAKO CHOROBA ULTRARZADKA

Zgodnie z regulacją nr 141/2000 przyjętą przez Parlament Europejski w dniu 16 grudnia 1999 roku choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5 na 10 tys. osób [57], [58], nie ma natomiast powszechnie przyjętej międzynarodowej czy unijnej definicji choroby ultraradkiej [57].

W zarządzeniu Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: programy zdrowotne (lekowe), choroba rzadka jest definiowana jako występująca z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 tys. osób, a ultraradka jako występująca z częstością nie większą niż 1 przypadek na 50 tys. osób [59].

W Polsce podstawowym dokumentem odnoszącym się do definicji chorób rzadkich oraz ultraradkich jest Zarządzenie nr 17/2007 Prezesa NFZ, dotyczące zasad tworzenia programów terapeutycznych, w którym określono, że kryterium uznania **za chorobę ultraradką jest choroba występująca u nie więcej niż 750 pacjentów w polskiej populacji** [60].

Brak jest danych dotyczących liczby chorych na iMCD w Polsce. 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: D47.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, populacja pacjentów z chorobą Castlemana może wynosić mniej niż 10 pacjentów w skali roku [56]. [REDACTED]

Na tej podstawie można zakwalifikować tę jednostkę chorobową do grona chorób ultrazadkich.

W sprawozdaniu przedstawionym przez Wiceministra Zdrowia w 2016 roku, w Polsce refundowane były leki na następujące ultrazadkie schorzenia: chorobę Gaucher'a, chorobę Pompego, mukopolisacharydozę I, II, III, hiperhomocysteinemię, stany nadmiaru żelaza w organizmie, niskorosłość dzieci z ciężkim pierwotnym niedoborem IGF1 (insulinopodobnego czynnika wzrostu), wrodzone zespoły autozapalne, idiopatyczne włóknienie płuc [61].

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około kilku tysięcy chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30–40 mln (6–8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [57], [63]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 2,3–3 mln pacjentów [62]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15. roku życia [64].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [57].

Przyznanie statusu leku sierociego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) opiera się na następujących kryteriach:

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,
- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- choroba rzadko występuje, zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców lub gdy przychody ze sprzedaży nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [58].

Oceniany produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab, chimeryczne monoklonalne przeciwciało anti-IL-6) otrzymał w 2007 roku status leku sierociego nadany przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (EU/3/07/508) [65]. W 2006 roku status leku sierociego uzyskał również w Stanach Zjednoczonych [66]. Ze względu na charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych cierpiących na iMCD,

produkt leczniczy Sylvant® jest lekiem sierocym mającym szczególne znaczenie dla pacjentów i systemu ochrony zdrowia.

2.10. OBCIĄŻENIE CHOROBA I JAKOŚĆ ŻYCIA

Objawy choroby Castlemana są bardzo uciążliwe dla pacjentów i w znaczący sposób ograniczają prawidłowe funkcjonowanie chorych w życiu codziennym. Pacjenci cierpiący na MCD doświadczają m.in. trudności w funkcjonowaniu poznawczym, emocjonalnym, fizycznym, oraz społecznym. Często, w toku choroby pacjenci tracą zdolność do pracy. Chorym towarzyszy również niepokój związany z wysokimi kosztami leczenia. Terapia choroby Castlemana wiąże się z koniecznością nie tylko kupna odpowiednich leków, ale również wymaga wizyt w często odległych specjalistycznych klinikach, które oferują leczenie tej rzadkiej choroby [40].

W jednym z badań obserwacyjnych przeanalizowano dane z dwóch ośrodków leczenia w Stanach Zjednoczonych (lata: 2000 – 2009, n=59), z czego większość przypadków (62,5%) stanowili pacjenci z iMCD, niezarażeni wirusem HHV-8. W pierwszym roku badania, jeden pacjent odbywa średnio 5 hospitalizacji (n=34) i 6 wizyt lekarskich (n=42). W przypadku pacjentów niezakażonych wirusem HIV, średnie łączne opłaty za opiekę zdrowotną w pierwszym roku indeksowym badania wyniosły 21 279 USD na pacjenta. Natomiast średnie opłaty za leczenie, oraz za leki i zmniejszanie toksyczności terapii wyniosły odpowiednio 5643 USD, 14 733 USD i 913 USD [28]. Zakłada się, że wykorzystanie środków finansowych na leczenie MCD w Wielkiej Brytanii jest porównywalne jak w Stanach Zjednoczonych. Największe koszty generują stosowane procedury medyczne oraz hospitalizacje pacjentów. W ciągu roku około 1 na 4 pacjentów z MCD jest hospitalizowany, a 1 na 5 pacjentów przechodzi zabieg medyczny. Całkowity koszt leczenia MCD w ciągu roku w Wielkiej Brytanii oszacowano na 1 537 £.

Objawy występujące w przebiegu iMCD znacząco wpływają na codzienne życie pacjentów. Na podstawie przeprowadzonych wywiadów z chorymi na MCD stwierdzono, że rodzaj doświadczanych objawów różni się w zależności od pacjenta, a występujące objawy mają różne nasilenie. Wszyscy ankietowani pacjenci zgodnie stwierdzili, że MCD negatywnie wpływa na różne aspekty ich życia, w tym:

- zmiany w wyglądzie fizycznym,
- zmniejszone funkcjonowanie poznawcze (w tym pamięć),
- upośledzone funkcjonowanie emocjonalne (w tym cierpienie, smutek),
- ograniczenia funkcjonowania fizycznego (w tym chodzenia),
- ograniczona niezależność i zdolność do wykonywania normalnych codziennych czynności (np. mycie naczyń, prowadzenie samochodu),
- zaburzenia snu,
- ograniczenia w funkcjonowaniu społecznym,
- ograniczenia funkcjonalne w pracy lub szkole,

- niepokój związany z wysokimi kosztami leczenia [40].

Raportowane przez pacjentów objawy choroby były również analizowane przez panel 7 ekspertów, którzy potwierdzili wskazania pacjentów, że wpływ odczuwanych objawów MCD na funkcjonowanie chorych oraz jakość życia związaną ze zdrowiem jest znaczący [40].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo, zostało przeprowadzone porównanie wpływu iMCD na jakość życia względem innych jednostek chorobowych za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia związanej ze zdrowiem - *Medical Outcome Study Short Form-36 Health Survey*. Wykazano porównywalny negatywny wpływ iMCD w odniesieniu do:

- chorób płuc w zakresie dwóch domen kwestionariusza SF-36 - ogólne poczucie zdrowia i funkcjonowanie fizyczne,
- depresji w zakresie dwóch domen kwestionariusza SF-36 – funkcjonowanie społeczne i poczucie zdrowia psychicznego [21], [55].

Aż 83% pacjentów z MCD doświadczyło niepokoju wynikającego z ograniczeń funkcjonalnych w pracy lub szkole, ograniczeń w funkcjonowaniu fizycznym oraz ograniczonej niezależności i zdolności do wykonywania codziennych czynności, co negatywnie wpływa na zdolność chorych do normalnego życia [21], [40].

Wykazano również, że w porównaniu do ogólnej populacji pacjentów ze Stanów Zjednoczonych, pacjenci cierpiący na iMCD wykazują gorszą wydolność funkcjonalną przewlekle chorych ocenianą jako zwiększenie nasilenia zmęczenia według kwestionariusza *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) [21], [55].

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie siltuksymabu (produkt leczniczy Sylvant®) w formie roztworu do infuzji przygotowywanego z proszku (100 mg lub 400 mg) do sporządzania koncentratu do infuzji (po odtworzeniu roztwór zawiera 20 mg siltuksymabu w 1 ml).

Siltuksymab został dopuszczony do obrotu (Sylvant 100 mg - EU/1/14/928/001 oraz Sylvant 400 mg - EU/1/14/928/002) na terenie Unii Europejskiej dnia 22 maja 2014 roku [2], [63], a 2 kwietnia 2019 roku pozwolenie zostało przedłużone [2]. Natomiast 23 kwietnia 2014 roku siltuksymab został dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych [63].

Zalecana dawka leku wynosi 11 mg/kg masy ciała, podawana we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę co 3 tygodnie aż do wystąpienia niepowodzenia leczenia. Ten produkt leczniczy powinien być podawany przez fachowy personel medyczny w warunkach odpowiedniego nadzoru medycznego [2].

Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Sylvant® w tym dawkowania i sposobu podania, znajdują się w Aneksie (rozd. 10.1) do niniejszej Analizy Problemu Decyzyjnego.

Siltuksymab to chimeryczna (ludzko-mysia) immunoglobulina G1 κ , 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 IL-6. Siltuksymab zapobiega wiązaniu się ludzkiej IL-6 z zarówno rozpuszczonymi jak i błonowymi receptorami IL-6, co hamuje tworzenie się heksamerycznego kompleksu sygnałowego gp130 na powierzchni komórki. Interleukina-6 jest pleiotropową prozapalną cytokiną produkowaną przez wiele rodzajów komórek w tym komórki T i B, limfocyty, monocyty i fibroblasty oraz komórki nowotworów. IL-6 bierze udział w różnych procesach fizjologicznych takich jak indukcja wydzielania immunoglobulin, inicjowanie syntezy białek ostrej fazy w wątrobie i stymulowanie proliferacji i różnicowania prekursorów komórek hematopoezy. Nadprodukcja IL-6 w chorobach przewlekłych i nowotworach złośliwych wiąże się niedokrwistością i kacheksją i przypuszczalnie odgrywa kluczową rolę w pobudzaniu proliferacji komórek osocza i ujawnianiu się objawów układowych u pacjentów z CD [2].

W warunkach *in vitro*, siltuksymab hamował zależnie od dawki, wzrost zależnej od IL-6 mysiej plazmocytovej linii komórkowej w odpowiedzi na ludzką IL-6. W kulturach komórek ludzkiego nowotworu wątrobowokomórkowego, stymulowanie przez IL-6 wytwarzania surowiczego amyloidu A, białka ostrej fazy było hamowane przez siltuksymab zależnie od dawki. Podobnie, w kulturach komórek ludzkiego chłoniaka B Burkitt'a, wytwarzanie immunoglobuliny M w odpowiedzi na IL-6 było hamowane przez siltuksymab zależnie od dawki [2].

Zostało udowodnione, że IL-6 stymuluje ekspresję białka ostrej fazy C-reaktywnego (CRP). Mechanizm działania siltuksymabu polega na neutralizacji biologicznej aktywności IL-6, co można mierzyć pośrednio za pomocą supresji CRP. Leczenie siltuksymabem pacjentów z MCD skutkuje szybkim i trwałym zmniejszeniem stężeń CRP w surowicy. Nie należy wykorzystywać pomiarów stężeń IL-6 w surowicy lub osoczu podczas leczenia, jako markera farmakodynamicznego, gdyż kompleksy siltuksymab-zneutralizowane przeciwciało-IL-6 zakłócają aktualne immunologiczne metody oceny ilościowej IL-6 [2].

W wieloośrodkowym, randomizowanym (2:1), podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo siltuksymabu (11 mg/kg co 3 tygodnie) w porównaniu z placebo w skojarzeniu z najlepszą opieką wspomagającą u pacjentów z MCD (badanie

CNTO328MCD2001 [42]). Leczenie kontynuowano aż do osiągnięcia niepowodzenia terapii (definiowanego jako progresja choroby oceniana na podstawie nasilenia się objawów, radiologicznej progresji lub pogorszenia się wydolności narządowej) lub nieakceptowalnych zdarzeń/działań niepożądanych. W sumie do badania włączono i zrandomizowano 79 pacjentów z objawowym MCD. Mediana wieku wyniosła 47 lat (zakres 20–74) w grupie siltuksymabu i 48 lat (zakres 27–78) w grupie placebo. Porównywane grupy były dobrze zbilansowane pod względem demograficznym i klinicznym za wyjątkiem rozkładu płci (więcej mężczyzn włączono do grupy placebo; 85% grupa placebo vs. 56% grupa siltuksymabu). Punktacja wydolności ECOG (0/1/2) w punkcie wyjścia wyniosła odpowiednio 42%/45%/13% w grupie siltuksymabu i 39%/62%/0% w grupie placebo. Wyjściowo 55% pacjentów w grupie siltuksymabu i 65% pacjentów w grupie placebo otrzymywało wcześniejsze ogólnoustrojowe leczenie MCD, a 30% pacjentów w grupie siltuksymabu i 31% w grupie placebo stosowało kortykosteroidy. Podtypy histologiczne były podobne w obu grupach: 33% podtyp naczyniowo-szklisty, 23% podtyp plazmatyczno-komórkowy i 44% podtyp mieszany. Pierwszorzędownym punktem końcowym była trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza i objawów w ocenie niezależnej komisji ekspertów. W badaniu wykazano, że stosowanie siltuksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z uzyskaniem istotnie statystycznie większego odsetka trwałych odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów (odpowiednio 34% vs. 0%; 95% CI: 11,1; 54,8; $p = 0,0012$). [2].

Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z MCD zbierano prospektywnie. Wyliczono całkowitą liczbę punktów dla wszystkich objawów (określaną jako *MCD-related Overall Symptom Score*), która stanowi sumę stopni ich nasilenia ocenianych według *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events* [ogólne objawy związane z MCD (zmęczenie, złe samopoczucie, nadmierne pocenie się, nocne poty, gorączka, utrata masy ciała, jadłowstręt, ból w obrębie powiększonych węzłów chłonnych, duszność i świąd), zaburzenia autoimmunologiczne, zatrzymanie płynów, neuropatia i zaburzenia skórne]. W każdym cyklu oszacowano procentową zmianę nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych względem wartości początkowych jak i całkowitą procentową zmianę nasilenia objawów związanych z MCD względem wartości początkowych. Trwałą, objawową i całkowitą odpowiedź na leczenie definiowano jako 100% redukcję wyjściowego nasilenia objawów związanych z MCD, utrzymującą się przez co najmniej 18 tygodni przed wystąpieniem niepowodzenia leczenia. Stwierdzono, że u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów stosujących siltuksymab obserwowano wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) w 13. tygodniu względem wartości początkowych, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (odpowiednio 61,3% vs. 0%; $p = 0,0002$) [2].

Analizy zarówno pierwszorzędownych i drugorzędowych punktów końcowych w różnych podgrupach włączając wiek (< 65 lat i ≥ 65 lat); rasę (biała i niebiała); region (Północna Ameryka, Europa, Bliski wschód i Afryka i Azja z Pacyfikiem); wyjściowe zastosowanie kortykosteroidów (tak lub nie); wcześniejsza terapia (tak lub nie); i histologia MCD (plazmatyczna i mieszana) spójnie wykazały korzyści

z leczenia siltuksymabem z wyjątkiem podgrupy z podtypem szklisto-naczyniowym, w której żaden pacjent nie osiągnął zdefiniowanego punktu końcowego. Niemniej, w podgrupie chorych z podtypem szklisto-naczyniowym spójnie wykazano korzyść z terapii siltuksymabem na podstawie wyników wszystkich ocenianych drugorzędowych punktów końcowych [2].

Dostępne są również dane od pacjentów z CD z jednoramiennego badania fazy 1 (badanie C0328T03). W tym badaniu 37 pacjentów z CD (35 pacjentów z MCD) leczono siltuksymabem. U 16 pacjentów z MCD leczonych dawką 11 mg/kg co 3 tygodnie, całkowity odsetek odpowiedzi guza w niezależnym przeglądzie wyniósł 43,8% a pełna odpowiedź 6,3%. Wszystkie odpowiedzi guza trwały > 18 tygodni. W tym badaniu, 16 z 35 pacjentów z MCD miało podtyp szklisto-naczyniowy; 31% pacjentów miało odpowiedź radiologiczną na podstawie niezależnego przeglądu a 88% wykazało korzystną odpowiedź kliniczną zdefiniowaną w protokole [2].

Długoterminową efektywność kliniczną siltuksymabu analizowano w otwartym wieloośrodkowym nierandomizowanym badaniu fazy 2 [44], do którego włączono 60 pacjentów z MCD, wcześniej biorących udział w dwóch powyżej omówionych badaniach (badanie CNT0328MCD2001 - 41 pacjentów; badanie C0328T03 - 19 pacjentów). Mediana czasu leczenia siltuksymabem wyniosła 5,5 lat (IQR: 4,26; 7,14); 62% pacjentów otrzymywało terapię siltuksymabem przez ≥ 5 lat. W okresie 6 lat (mediana) obserwacji, żaden z 60 pacjentów nie zmarł, natomiast trwałą kontrolę choroby odnotowano u 70% (42/60) pacjentów, przy czym podczas ostatniej wizyty kontrolnej w ramach przedłużonej fazy badania trwała kontrolę choroby stwierdzono aż u 97% (58/60) pacjentów [44].

Siltuksymab jest przeciwciałem, którego celem jest neutralizacja nadmiaru IL-6. Nadprodukcja IL-6 w chorobach przewlekłych i nowotworach złośliwych wiąże się niedokrwistością i kacheksją i przypuszczalnie odgrywa kluczową rolę w pobudzaniu proliferacji komórek osocza i ujawnianiu się objawów układowych u pacjentów z CD [2]. Dodatkowo jest on wytwarzany w hodowli komórek ssaków (jajnika chomika chińskiego - CHO). Komórki jajnika chomika chińskiego są wolne od wirusów i uważane są za aktualny standard do produkcji rekombinowanych białek do badań klinicznych. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, siltuksymab stanowi przełomowy produkt w leczeniu iMCD, który odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów w zakresie uzyskania lepszej jakości życia oraz zwiększenia szansy na dłuższe życie.

Aktualnie siltuksymab (produkt leczniczy Sylvant®) jest jedynym lekiem zatwierdzonym w terapii iMCD zarówno w Europie jak i w Stanach Zjednoczonych (pozostałe preparaty wykorzystywane w terapii iMCD są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi) [20], a jego skuteczność kliniczna oraz dobry profil bezpieczeństwa zostały potwierdzone w

randomizowanym badaniu klinicznym [42]. Należy również zaznaczyć, że stosowanie siltuksymabu w terapii iMCD jest zalecane przez ekspertów CDCN, a rekomendacja opiera się na dowodach 1. kategorii tj. o najwyższym poziomie wiarygodności [38]. W obecnej sytuacji braku finansowania siltuksymabu ze środków publicznych, pacjenci cierpiący na iMCD są pozbawieni opcji leczenia zatwierdzonej do stosowania w tym rzadkim, ale bardzo uciążliwym schorzeniu, której efektywność jest poparta wiarygodnymi danymi klinicznymi.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – siltuksymab w leczeniu dorosłych z iMCD, niezakażonych wirusem HIV ani HHV-8, brano pod uwagę: zalecenia światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych) oraz opinie ekspertów klinicznych. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [68] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [67] odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 r.[68], w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi lub rejestry.

Siltuksymab (z lub bez kortykosteroidów) jest rekomendowany przez ekspertów CDCN w pierwszej linii leczenia nieciężkiej postaci iMCD (kategoria dowodowa 1). W przypadku braku dostępu do siltuksymabu rekomendowane jest zastosowanie tocilizumabu z kortykosteroidami lub bez (kategoria dowodowa 2A) – należy jednak zaznaczyć, że w krajach Unii Europejskiej tocilizumab w leczeniu MCD jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (ang. *off-label*). U pacjentów odpowiadających na leczenie siltuksymabem lub tocilizumabem należy kontynuować terapię tak długo jak występuje odpowiedź na leczenie, natomiast podawanie kortykosteroidów (jeśli są stosowane) należy jak najszybciej ograniczać, aby zmniejszać ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych. Ostatecznie, alternatywną opcją leczenia chorych z łagodnie nasilonymi objawami może być

krótkotrwała terapia rytuksymabem (od czterech do ośmiu dawek rytuksymabu z kortykosteroidami lub bez), niemniej rekomendacja ta jest oparta na dowodach o niższej jakości. Jednocześnie, w takim przypadku tj. u chorych z łagodnym przebiegiem iMCD, należy pamiętać o niekorzystnym stosunku korzyści klinicznej do ryzyka toksyczności zastosowanego leczenia. Eksperti CDCN, również w ciężkiej postaci iMCD, rekomendują w pierwszej linii leczenia zastosowanie siltuksymabu (kategoria dowodowa 1) lub tocilizumabu (kategoria dowodowa 2A) i kortykosteroidów w dużych dawkach. Terapię należy kontynuować do czasu wystąpienia niepowodzenia leczenia [38]. Według wytycznych NCCN u pacjentów z aktywną iMCD, u których nie wystąpiła niewydolność narządowa zaleca się stosowanie siltuksymabu lub rytuksymabu (z prednizonem lub bez) w ramach terapii pierwszego rzutu. Leczenie siltuksymabem należy kontynuować do chwili wystąpienia progresji choroby. W przypadku terapii rytuksymabem, pacjentów po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie należy monitorować, a w razie wystąpienia progresji choroby terapia powinna być wznowiona [51].

W terapii drugiego rzutu iMCD zalecane są kortykosteroidy, rytuksymab, leki immunomodulujące bądź chemioterapia cytotoksyczna [38], [51].

W przypadku pacjentów cierpiących na iMCD liczba opcji terapeutycznych jest bardzo ograniczona. Poza siltuksymabem, są to leki, które nie zostały zatwierdzone do leczenia w analizowanym wskazaniu i stosowane są *off-label*, a ich skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w terapii iMCD poparta jest niewielką ilością danych klinicznych, cechujących się ponadto niską jakością i wiarygodnością [55]. W związku z powyższym dostęp do technologii medycznej, której efektywność kliniczną w analizowanym wskazaniu potwierdzają wyniki wiarygodnego badania klinicznego oraz, która jest zatwierdzona do stosowania w terapii iMCD i finansowana ze środków publicznych stanowi ogromną, niezaspokojoną potrzebę kliniczną pacjentów cierpiących z powodu tej rzadkiej, wyniszczającej choroby.

Brak jest polskich wytycznych klinicznych w zakresie leczenia iMCD. W opinii Prezesa Agencji AOTMiT numer 11/2018 (z dnia 28 marca 2018) roku wskazano, że w leczeniu choroby Castlemana najczęściej stosowane są sterydoterapia, chemioterapia lub radioterapia [56]. Należy jednak zaznaczyć, że opinia ta została wydana przed publikacją konsensusowych wytycznych leczenia opracowanych przez CDCN. Dodatkowo, żadne z opublikowanych wytycznych klinicznych nie wskazują na możliwość zastosowania radioterapii w leczeniu iMCD [38], [51]. Również, żaden z [REDACTED] nie wskazał na stosowanie radioterapii jako opcji leczenia iMCD w Polsce. W związku z tym radioterapia nie była rozpatrywana jako ewentualny komparator dla siltuksymabu.

[REDACTED] aktualnie w Polsce z powodu braku dostępu do siltuksymabu, w I linii leczenia iMCD stosowane są: chemioterapia (schemat CVP lub R-CVP), rytuksymab, sterydoterapia oraz talidomid (lek immunomodulujący) [REDACTED]

W kontekście wyboru komparatorów należy mieć na uwadze, że:

- dane dotyczące skuteczności klinicznej rytuksymabu w terapii iMCD pochodzą głównie z kilku opisów przypadków lub serii przypadków [19, 45, 46], [redacted]
[redacted]
[redacted] W związku z istotną różnicą w zakresie czasu trwania terapii przeprowadzenie wiarygodnego porównania względem długotrwałej terapii siltuksymabem jest niemożliwe [109]. Należy również zaznaczyć, że rytuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 i dane dotyczące jego efektywności pochodzą przede wszystkim z badań o niskiej wiarygodności, które obejmowały pacjentów z MCD zakażonych wirusem HIV i/lub HHV-8. Ze względu na inny mechanizm działania, siltuksymab nie jest skuteczny w tej subpopulacji pacjentów, ponieważ nie jest zdolny do wiązania IL-6 pochodzenia wirusowego, której podwyższony poziom jest obserwowany u pacjentów z chorobą Castlemana zakażonych HIV/HHV-8. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, w leczeniu iMCD rytuksymab powinien być stosowany głównie w przypadku wystąpienia niepowodzenia I linii leczenia opartej na siltuksymabie lub tocilizumabie lub w przypadku pacjentów z oligosymptomatyczną postacią choroby i niskim stężeniem IL-6 (w takiej sytuacji leczenie oparte na przeciwciałach anti-IL6 może być mniej skuteczne) [25], [38]. Według dr J.S. Abramsona, rytuksymab nie powinien stanowić pierwszej opcji leczenia pacjentów z iMCD, ponieważ dostępne dane dotyczące skuteczności klinicznej rytuksymabu są w dużej mierze ekstrapolacją wyników uzyskanych podczas leczenia pacjentów z iMCD zainfekowanych wirusem HIV lub HHV-8, w związku z czym dostępne dane z zakresu jego efektywności klinicznej w analizowanej populacji pacjentów są niewystarczające [3].
- skuteczność schematów chemioterapii cytotoksycznej w leczeniu iMDC nie była badana w żadnym wiarygodnym badaniu klinicznym, a dostępne dane dotyczące jej efektywności klinicznej pochodzą jedynie z opisów przypadku lub serii przypadków, dodatkowo z powodu wysokiego wskaźnika niepowodzenia terapii oraz jej toksyczności, sugeruje się stosowanie chemioterapii jedynie w przypadku osób nieodpowiadających na leczenie przy użyciu przeciwciał monoklonalnych lub kortykosteroidów [25],
- dane dotyczące skuteczności klinicznej leków immunomodulujących (anakinra, bortezomid, talidomid, interferon alfa, kwas całkowicie trans-retinowy, cyklosporyna i syrolimus) pochodzą jedynie z opisów przypadków, z tego względu zaleca się, aby ich stosowanie zarezerwować dla przypadków iMCD opornych na leczenie i/lub stosować jako leczenie wspomagające [25]; dodatkowo zgodnie z danymi z badania klinicznego, [redacted]
[redacted]
[redacted] [112], [109]. W związku z tym, że czas

trwania terapii talidomidem jest znacząco krótszy względem długoterminowej terapii siltuksymabem (do momentu progresji choroby), wiarygodne porównanie tych dwóch opcji terapeutycznych jest niemożliwe [109]. Dodatkowo wskazano, że zastosowanie monoterapii talidomidem u pacjentów z MCD pozwala na uzyskanie jedynie niewielkiej aktywności leku, przez co konieczne jest zastosowanie możliwie długiego leczenia, które obciążone jest znacznym ryzykiem toksyczności np. nagłego wystąpienia neuropatii [111];

- korzyści ze stosowania kortykosteroidów w terapii MCD są doraźne, a nawrót objawów zazwyczaj następuje po zaprzestaniu terapii [25]; kortykosteroidy mogą być przydatne w osiągnięciu początkowej kontroli objawów iMCD, gdy są stosowane w połączeniu z innymi schematami leczenia wykorzystywanymi w terapii iMCD [25].

Siltuksymab jest jedynym lekiem, który w Europie i Stanach Zjednoczonych jest zatwierdzony do stosowania w terapii iMCD. Ponieważ nie ma innych zarejestrowanych opcji leczenia do zastosowania w MCD, nie ma złotego standardu leczenia MCD, a zatem nie istnieją żadne inne opcje leczenia o udowodnionej skuteczności klinicznej w terapii pacjentów z analizowanej populacji. Tocilizumab jest dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu jedynie w Japonii, a poza Japonią jest stosowany w leczeniu choroby Castlemana poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*). Rytuksymab, chemioterapia cytotoksyczna, leki immunomodulujące i kortykosteroidy nie są zatwierdzone do stosowania w iMCD w żadnym państwie [20].

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [67]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [67]. Obecnie na rynku leków refundowanych w Polsce we wskazaniu obejmującym pacjentów z iMCD niezakażonych wirusem HIV ani HHV, zgodnie z obwieszczeniem 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 [5] **nie znajdują się żadne preparaty zatwierdzone do stosowania w leczeniu iMCD.**

Biorąc pod uwagę brak rejestracji do stosowania w terapii choroby Castlemana: rytuksymabu, leków immunomodulujących (w tym talidomidu), kortykosteroidów oraz chemioterapii cytotoksycznej, limitowany czas trwania ww. terapii, jak również znikomą jakość dowodową skuteczności klinicznej tych interwencji (dane pochodzą głównie z

opisów przypadków lub serii przypadków) w analizowanym wskazaniu, co uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnego porównania ich efektywności klinicznej względem analizowanej interwencji, technologie te zostały wykluczone z grona potencjalnych komparatorów dla siltuksymabu.

W opinii Prezesa Agencji AOTMiT (numer 11/2018 z dnia 28 marca 2018 roku) jako alternatywną technologię medyczną dla siltuksymabu wskazano tocilizumab [56], co pozostaje zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej. Tocilizumab podobnie jak siltuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym anty IL-6, w związku z czym charakteryzuje się zbliżonym mechanizmem działania co analizowana interwencja. Dodatkowo zarówno siltuksymab jak i tocilizumab w terapii pacjentów z MCD są zalecane do długotrwałego leczenia – terapia powinna być kontynuowana do chwili wystąpienia progresji choroby [109]. W Polsce tocilizumab jest aktualnie zarejestrowany i finansowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym) [56]. Należy zaznaczyć, że tocilizumab nie jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu ani w Europie ani w Stanach Zjednoczonych [20]. Co więcej tocilizumab nie posiada wiarygodnych dowodów potwierdzających jego skuteczności w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji. Badanie o najwyższym poziomie wiarygodności dotyczące tocilizumabu w MCD to wieloośrodkowe, otwarte badanie prospektywne przeprowadzone na grupie 28 pacjentów [47]. W związku z tym nie ma możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego siltuksymabu względem tocilizumabu, a porównanie efektywności klinicznej tych interwencji można przeprowadzić jedynie w oparciu o proste zestawienie danych. [REDACTED]

[REDACTED] [109]

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania i argumenty, za odpowiedni komparator do porównania z siltuksymabem w analizowanym wskazaniu (leczenie dorosłych pacjentów z iMCD, niezainfekowanych wirusem HIV ani HHV-8) uznano placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą (brak leczenia przyczynowego). Z kolei tocilizumab wybrano na dodatkowy, hipotetyczny komparator.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z września 2016 [68], komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być istniejąca praktyka kliniczna, a tym samym wskazana technologia alternatywna powinna być zgodna we wszystkich częściach analizy. **Przy przyjętej strategii analitycznej dla potrzeb przygotowania analiz dla technologii wnioskowanej w danej populacji pacjentów oraz uwzględniając aktualne wytyczne kliniczne, decyzje o dopuszczeniu do obrotu w analizowanym wskazaniu oraz dostępne dane kliniczne za najbardziej odpowiedni komparator do porównania z siltuksymabem uznano placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą (brak leczenia przyczynowego). Dodatkowo, biorąc pod uwagę mechanizm działania, rejestrację**

tocilizumabu do stosowania w analizowanym wskazaniu na terenie Japonii (w Europie i Stanach Zjednoczonych jest stosowany *off-label* w analizowanym wskazaniu) oraz informacje przedstawione w opinii Prezesa AOTMiT numer 11/2018 (z dnia 28 marca 2018) jako hipotetyczny komparator wybrano tocilizumab. Należy zaznaczyć, że tocilizumab jest w Polsce refundowany wyłącznie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego, idiopatycznego zapalenia stawów o agresywnym przebiegu [5], brak jest wiarygodnych dowodów potwierdzających jego skuteczność w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji, [REDACTED] [109].

Zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej – takie same, wskazane powyżej komparatory zostaną uwzględnione w obu analizach.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Celem leczenia iMCD jest złagodzenie objawów, maksymalne wydłużenie życia pacjenta oraz poprawa jego jakości życia, w związku z tym za główny punkt końcowy (istotny z klinicznego punktu widzenia) w zakresie skuteczności klinicznej należy uznać trwałą odpowiedź na leczenie ze strony guza i objawów (całkowita lub częściowa) w ocenie niezależnej komisji, definiowaną jako całkowity zanik lub stabilizacja wszystkich ocenianych zmian chorobowych oraz objawów związanych z MCD, utrzymująca się przez co najmniej 18 tygodni [REDACTED] [42].

Dodatkowymi poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia w zakresie skuteczności klinicznej będą:

- wskaźnik odpowiedzi na leczenie ze strony guza w ocenie niezależnej komisji,
- wskaźnik odpowiedzi na leczenie ze strony guza w ocenie badacza,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów definiowany jako czas od pierwszego udokumentowania odpowiedzi ze strony guza i objawów (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) do wystąpienia niepowodzenia leczenia,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza, definiowany jako czas od pierwszego udokumentowania odpowiedzi ze strony guza (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) do wystąpienia progresji guza,
- poprawa w zakresie nasilenia objawów związanych z MCD, względem wartości początkowych
- wskaźnik objawowej odpowiedzi na leczenie, określany w oparciu o punktację *MCD-related Overall Symptom Score*;

- czas trwania objawowej odpowiedzi na leczenie, definiowany jako czas od wystąpienia pierwszej trwałej, objawowej odpowiedzi na leczenie do pierwszego udokumentowanego objawu progresji choroby przed wystąpieniem niepowodzenia leczenia,
- wskaźnik niepowodzenia leczenia,
- czas do niepowodzenia leczenia,
- odsetek pacjentów, którzy przegrali stosowanie kortykosteroidów,
- przeżycie całkowite, definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn,
- zmiana stężenia hemoglobiny,
- jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *Health-related Quality of life*; HR-QoL) oceniana za pomocą kwestionariusza *Medical Outcome Study Short Form-36 Health Survey* (SF-36),
- wydolność funkcjonalna przewlekle chorych określana na podstawie oceny nasilenia zmęczenia według kwestionariusza *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F),
- nasilenie objawów wielogniskowej choroby Castlemana oceniane za pomocą pomocą numerycznej skali *Multicentric Castleman Disease Symptom Scale* (MCD-SS) [42].

Natomiast poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia w zakresie profilu bezpieczeństwa będą:

- ryzyko wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
- ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- odsetek pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i u których raportowano zdarzenia/ działania niepożądane oraz ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane,
- ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją,
- ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych,
- nieprawidłowości w rutynowych badaniach 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 [42].

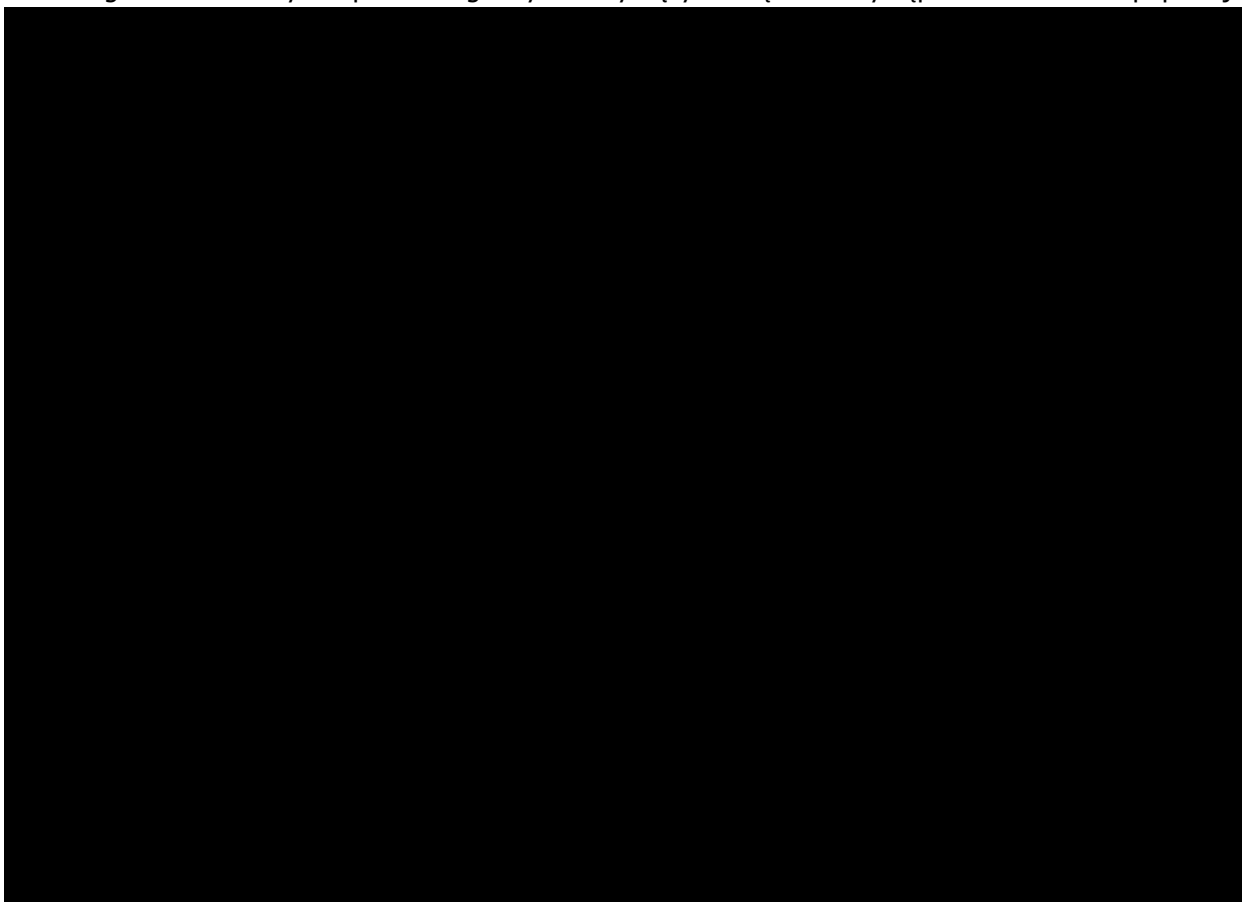
Skuteczność zastosowanej terapii w przypadku choroby Castlemana określa się na podstawie odpowiedzi na zastosowane leczenie. W 2018 roku *The Castleman Disease Collaborative Network* opracowało i opublikowało szczegółowe kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w przypadku choroby Castlemana, ich szczegółowy opis przedstawiono w rozdz. 2.6 (Tabela 4).

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. WYBÓR POPULACJI DOCELOWEJ I LICZEBNOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Zgodnie z proponowanym przez Podmiot Odpowiedzialny programem lekowym „Leczenie siltuksymabem idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana ICD-10 C47.Z2” populację wnioskowaną stanowią dorośli pacjenci z potwierdzoną diagnozą wieloogniskowej idiopatycznej choroby Castlemana, niezakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki 8 (HHV-8).

Z uwagi na brak danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania iMCD w populacji



Podsumowując, liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia siltuksymabem w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny programu lekowego wynosi maksymalnie 20-25 osób.

7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU IDIOPATYCZNEJ WIELOOGNISKOWEJ CHOROBY CASTLEMANA

7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej w leczeniu dorosłych z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażony wirusem HIV ani HHV-8.

Tabela 7. Oceniana interwencja wnioskowana oraz hipotetyczny aktywny komparator w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (czerwiec 2020).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Siltuksymab (produkt leczniczy Sylvant®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [70]	Pozytywna opinia [69]	Pozytywna opinia [56]
Tocilizumab (produkt leczniczy RoActemra®) [Komparator]	Brak opinii [70]	Brak opinii [70]	Brak opinii [70]

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Rada Przejrzystości przy AOTMiT oraz Prezes Agencji w marcu 2018 roku wydali **pozytywne opinie w zakresie finansowania ze środków publicznych leku Sylvant® (siltuksymab) we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, pod warunkiem stosowania leku u chorych z wieloogniskową postacią choroby i udokumentowanego braku skuteczności innych technologii medycznych wykorzystywanych w tym wskazaniu**, w tym zwłaszcza sterydoterapii, chemioterapii, radioterapii. Wykluczeniu z leczenia lekiem Sylvant® powinni podlegać chorzy z postacią naczyniowo-szklistą choroby oraz chorzy zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8) [56], [69]. Jak podkreślono w opinii Rady Przejrzystości przy AOTMiT, „relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania siltuksymabu została oceniona jako korzystna [69].

AOTMiT nie rozpatrywała zasadności finansowania dodatkowego, hipotetycznego komparatora (tocilizumab) w analizowanym wskazaniu [70].

Natomiast zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTMiT rekomendują objęcie refundacją produktu leczniczego:

- RoActemra® (tocilizumab; roztwór do wstrzykiwań; 162 mg/0,9 ml; 4 amp.-strz.) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, we wskazaniu: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6), pod warunkiem braku skuteczności metoreksatu lub przeciwwskazań do jego zastosowania [110],
- RoActemra® (tocilizumab; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, fiol. 10 ml oraz fiol. 20 ml oraz RoActemra® (tocilizumab) roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki 0,9 ml) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” pod warunkiem wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, np. w formie rocznego pułapu maksymalnych wydatków płatnika publicznego, odpowiadającego kosztowi terapii populacji ograniczonej do pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, (październik 2019) [71], [72];
- RoActemra® (tocilizumab; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 20 mg/ml) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, we wskazaniu: twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34), (maj 2019) [73], [74];
- RoActemra® (tocilizumab; roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki 0,9 ml) w ramach programu lekowego: „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICD-10 M31.5, M31.6), (październik 2018) [75], [76];
- RoActemra® (tocilizumab; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 20 mg/ml) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, we wskazaniu: choroba Takayasu (ICD-10: M31.4), (maj 2018) [77], [78],
- RoActemra® (tocilizumab; roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, (czerwiec 2017) [79], [80],
- -RoActemra® (tocilizumab; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, fiol. 10 ml oraz fiol. 20 ml) w ramach programu lekowego: „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10 M08), (lipiec 2014) [82]-[85].

Tocilizumab negatywną rekomendację AOTMiT uzyskał w zakresie:

- objęcia refundacją leków zawierających tocilizumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i

młodzięczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) we wnioskowanym kształcie, (lipiec 2015) [81];

- objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab; roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki) w ramach programu lekowego: „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, (listopad 2014) [86], [87],
- objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab; 20 mg/ml, 1 fiolka 4 ml) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06) tocilizumabem”, (październik 2012), jednak jednocześnie Rada pozytywnie zaopiniowała finansowanie produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w ramach rozszerzenia finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzięczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08)”, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego [88]-[93].

7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) oraz hipotetycznego, aktywnego komparatora (tocilizumab) stosowanych w leczeniu dorosłych z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych wirusem HIV oraz HHV-8. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Ocena interwencji wnioskowanej oraz dodatkowej, hipotetycznej, aktywnej komparatora w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (ostatnie przeszukanie czerwiec 2020 roku) w analizowanym wskazaniu.

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Siltuksymab [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [94]	-
	Tocilizumab [Hipotetyczny komparator]	Brak opinii [94]	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Siltuksymab [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna opinia (warunkowa) [95] Agencja rekomenduje finansowanie siltuksymabu ze środków publicznych pod warunkiem poprawy przez producenta jego opłacalności do akceptowalnego poziomu. Siltuksymab powinien być finansowany dla pacjentów uprzednio leczonych lub nie, cierpiących na iMCD, niezakażonych	Czerwiec 2015

Sylvant® (siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8) – Analiza problemu decyzyjnego



Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
		wirusem HIV oraz HHV-8, z poziomem sprawności ≤ 2 według skali ECOG. Terapia powinna być kontynuowana aż do niepowodzenia leczenia.	
	Tocilizumab [Hipotetyczny Komparator]	Brak opinii [96]	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Siltuksymab [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [97]	-
	Tocilizumab [Hipotetyczny komparator]	Brak opinii [97]	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Siltuksymab [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [98]	-
	Tocilizumab [Hipotetyczny komparator]	Brak opinii [98]	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Siltuksymab [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [99] Ze względu na brak zgłoszenia przez podmiot odpowiedzialny, nie rozważano zasadności finansowania siltuksymabu w analizowanym wskazaniu.	Wrzesień 2014
	Tocilizumab [Hipotetyczny komparator]	Brak opinii [100]	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Siltuksymab [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna opinia [101]-[102] Agencja rekomenduje finansowanie siltuksymabu ze środków publicznych w terapii dorosłych pacjentów z MCD, niezakażonych wirusem HIV ani HHV-8 w ramach leczenia szpitalnego (stopa zwrotu 30%).	Kwiecień 2015
	Tocilizumab [Hipotetyczny komparator]	Brak opinii [103]	-
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-Ba)	Siltuksymab [Interwencja wnioskowana]	Rekomendacja pozytywna [104] Agencja rekomenduje uzupełnienie listy leków refundowanych o siltuksymab stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z MCD, niezakażonych wirusem HIV ani HHV-8.	Grudzień 2014
	Tocilizumab [Hipotetyczny komparator]	Brak opinii [105]	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Siltuksymab [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [106]	-
	Tocilizumab [omparator]	Brak opinii [106]	-

iMCD – idiopatyczna wieloogniskowa choroba Castlemana; MCD – wieloogniskowa choroba Castlemana; HHV-8 – wirus opryszczki -8; HIV – wirus nabytego niedoboru odporności, ECOG – skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Rekomendacje pozytywne w sprawie siltuksymabu (Sylvant®) w leczeniu dorosłych pacjentów z MCD, niezakażonych wirusem HIV ani HHV-8 wydały do tej pory (czerwiec 2020) agencje CADTH [95], HAS [101]-[102] oraz G-BA [104]. Kanadyjska Agencja CADTH wydała pozytywną opinię biorąc pod uwagę satysfakcjonujący poziom korzyści klinicznej siltuksymabu opierający się na znaczącej poprawie jakości życia chorych oraz ze względu na bardzo ograniczone możliwości leczenia w przypadku pacjentów z iMCD. Jednak Agencja wymaga od producenta obniżenia ceny siltuksymabu do akceptowalnego poziomu, aby interwencja mogła być opłacalna [95]. Francuska Agencja HAS oceniła rzeczywistą korzyść kliniczną (fr. *Service Médical Rendu*) siltuksymabu jako umiarkowaną, a kliniczną wartość dodaną (fr. *amélioration du service médical rendu*) jako niewielką w analizowanym wskazaniu [101]-[102]. Z kolei niemiecka G-BA określiła dodatkową korzyść ze stosowania siltuksymabu jako niekwantyfikowalną [104].

Pozostałe Agencje nie oceniały zasadności finansowania ze środków publicznych analizowanej interwencji.

Żadna z ww. Agencji nie wydała opinii w zakresie finansowania dodatkowego, hipotetycznego komparatora (tocilizumab) w leczeniu pacjentów z iMCD niezakażonych wirusem HIV ani HHV-8. Tocilizumab jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z chorobą Castlemana jedynie w Japonii [56].

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> (czerwiec 2020).
- [2] Charakterystyka Produktu Leczniczego Sylvant®.
- [3] Abramson JS. Diagnosis and Management of Castleman Disease. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(11.5):1417–1419.
- [4] JustCoding Guide to the 2017 IND-10-CM Updates. HCPro 2016.
- [5] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> (czerwiec 2020).
- [6] Opis proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z idiopatyczną wielogniskową chorobą Castlemana niezakażonych wirusem HIV ani HHV-8 (ICD-10 C47.Z2)”. [dane nieopublikowane].
- [7] Grzela M, Windorbska W, Ziółkowska A, i wsp. Choroba Castlemana – opis przypadku. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2003; 8(2): S313.
- [8] El-Osta HE, Kurzrock R. Castleman's Disease: From Basic Mechanisms to Molecular Therapeutics. *Oncologist*. 2011; 16(4): 497–511.
- [9] American Cancer Society. About Castleman Disease. Revised 2018 [dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/castleman-disease/about.html> (czerwiec 2020)].
- [10] Castleman Disease Collaborative Network. 2019-2020 Community update.
- [11] Muskardin TW, Peterson BA, Molitor JA. Castleman disease and associated autoimmune disease. *Current opinion in rheumatology*. 2012;24(1):76-83.
- [12] Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, i wsp. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1646-57.
- [13] Roca B. Castleman's Disease. A Review. *AIDS reviews*. 2009;11(1):3-7.
- [14] van Rhee F, Stone K, Szmania S, Barlogie B, Singh Z. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*. 2010;8(7):486-98.
- [15] National Organisation for Rare Disorders. <https://rarediseases.org/rare-diseases/castlemans-disease/> (czerwiec 2020).
- [16] Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Seminars in cancer biology*. 2012;22(1):33-40.
- [17] Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, i wsp. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2012;122(4):143-59.
- [18] American Cancer Society. Causes, Risk Factors, and Prevention of Castleman Disease. [Cancer.org | 1.800.227.2345](https://www.cancer.org/1.800.227.2345).
- [19] Ye B, Gao SG, Li W, i wsp. A retrospective study of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 52 patients. *Medical oncology*. 2010;27(4):1171-8.
- [20] Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, i wsp. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *The Lancet Haematology*. 2016;3(4):e163-e75.
- [21] Sylvant® (siltuximab) US Value Proposition. November 2019. EUSA Pharma.
- [22] Hoffmann C, Terriou L, Zinzani PL, i wsp. Idiopathic Multicentric Castleman Disease (IMCD) in Europe: A heterogeneous Disease Treated with a Variety of Agents. Poster presentation during EHA24, 15 czerwca 2019. PS1403. <https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/267020/louis.terriou.idiopathic.multicentric.castleman.disease.28imcd29.in.euro.pe.a.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2> (czerwiec 2020)
- [23] 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(2):206-216.

- [25] van Rhee F, Greenway A, Stone K. Treatment of idiopathic Castleman disease. *Hematology/Oncology Clinics*. 2018;32(1):89-106.
- [26] Waterston A, Bower M. Fifty years of multicentric Castleman's disease. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2004;43(8):698-704.
- [27] Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *British journal of haematology*. 2005;129(1):3-17.
- [28] Robinson D, Jr., Reynolds M, Casper C, i wsp. Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres. *British journal of haematology*. 2014;165(1):39-48.
- [29] Zhang X, Rao H, Xu X, i wsp. Clinical characteristic and outcomes of Castleman disease: a multicenter study of 185 chinese patients. *Cancer Sci*. 2018; 109(1): 199-206.
- [30] Melikyan A, Egorova E, Kovrigina A, i wsp. Clinical and morphological features of different types of Castleman's disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(7):64-71.
- [31] Seo S, Yoo C, Yoon DH, i wsp. Clinical features and outcomes in patients with human immunodeficiency virus-negative, multicentric Castleman's disease: a single medical center experience. *Blood research*. 2014;49(4):253-8.
- [32] Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, i wsp. The clinical spectrum of Castleman's disease. *American journal of hematology*. 2012;87(11):997-1002.
- [33] American Cancer Society (2019). <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html> (czerwiec 2020)
- [34] Shin D-y, Jeon YK, Hong Y-s, i wsp. Clinical dissection of multicentric Castleman disease. *Leukemia & lymphoma*. 2011;52(8):1517-22.
- [35] Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *The oncologist*. 2011;16(9):1316-24.
- [36] Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Annals of surgery*. 2012;255(4):677-84.
- [37] Cancer Therapy Advisor. <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/hematology/castlemans-disease-2/> (czerwiec 2020).
- [38] van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, Fossa A, Srkalovic G, Ide M, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2018;132(20):2115-24.
- [39] Castleman Disease Treatment & Management. <https://emedicine.medscape.com/article/2219018-treatment#d11> (czerwiec 2020).
- [40] Vernon M, Teschendorf B, van Rhee F, i wsp. Qualitative Research in Castleman's Disease: Exploring Patients' Perspectives of Symptoms Through Qualitative Interviews. Poster presented at the 16th annual conference of the International Society for Quality of Life Research (ISOQOL); 2009 October 28-31, 2009; New Orleans, USA.
- [42] van Rhee F, Wong RS, Munshi N, i wsp. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(9):966-74.
- [43] van Rhee F, Fayad L, Voorhees P, i wsp. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(23):3701-8.
- [44] vanRhee F, Casper C, Voorhees PM, i wsp. Lon-term safety of siltuximab in patients with idiopathic multicentric Castleman disease: a prespecified, open-label, extension analysis of two trials. *Lencet Haematologu*. 2020; 7(3): 209–217.
- [45] Venkiteshwaran A. Tocilizumab. *mAbs*. 2009;1(5):432-8.
- [46] Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, i wsp. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood*. 2000;95(1):56-61.

- [47] Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, i wsp. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood*. 2005;106(8):2627-32. <https://ashpublications.org/blood/article-lookup/doi/10.1182/blood-2004-12-4602> (czerwiec 2020).
- [48] Reid E, Nooka A, Blackmon J, i wsp. Clinical use of rituximab in patients with HIV related lymphoma and Multicentric Castleman's disease. *Current drug delivery*. 2012;9(1):41-51.
- [49] 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.
- [50] Dong Y, Zhang L, Nong L, i wsp. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric Castleman disease. *Annals of hematology*. 2018;97(9):1641-7.
- [51] NCCN. Guideline with NCCN Evidence Blocks™ - B-Cell Lymphomas Version 1.2019. 2018 30/11/2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (czerwiec 2020)
- [52] NIH. FAQs About Rare Diseases. Updated 30/11/2017 <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/pages/31/faqs-about-rare-diseases>. (czerwiec 2020).
- [53] ORPHANET. About Rare Diseases. Updated 25/10/2012 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN. (czerwiec 2020).
- [54] Munshi N, Mehra M, van de Velde H, i wsp. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. *Leukemia & lymphoma*. 2015;56(5):1252-60.
- [55] Sylvant (siltuximab) for multicentric Castleman's disease. EUSA Pharma. Global Value Dossier.
- [56] AOTMiT. Opinia nr 11/2018 z dnia 28 marca 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Sylvant (siltuksymab) we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
- [57] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusiewicz W. i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce* 2012; 03: 26–33.
- [58] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_pl.pdf (czerwiec 2020).
- [59] Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-152014dgl,6066.html> (czerwiec 2020).
- [60] Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 17.2007 <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-172007,2526.html> (czerwiec 2020).
- [61] Sprawozdanie Wiceministra Zdrowia Marka Tombarkiewicza za 2016 rok zawierające wydatki poniesione na refundację leków na choroby ultra rzadkie. Maj 2017. <http://orka2.sejm.gov.pl/INT8.nsf/klucz/658C47EF/%24FILE/i11580-o1.pdf> (czerwiec 2020).
- [62] Narodowy plan dla chorób rzadkich –mapa drogowa. Ministerstwo Zdrowia, Zespół ds. Chorób Rzadkich 2012.
- [63] ORPHA, www.orpha.net (czerwiec 2020).
- [64] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010 [prezentacja] <https://docplayer.pl/23818705-Choroby-ultra-rzadkie-warszawa-12-marca-instytut-pomnik-centrum-zdrowia-dziecka.html>.
- [65] Orphan designation – Europe. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_Search.php?lng=EN&data_id=57920&search=Drugs_Search_Simple&data_type=Status&Typ=Sub (czerwiec 2020).
- [66] FDA. Orphan drug designations and approvals. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=200605> (czerwiec 2020).
- [67] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego

- przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (czerwiec 2020).
- [68] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2016 roku. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (czerwiec 2020).
- [69] AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 65/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Sylvant (siltuksymab) we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4).
- [70] AOTMiT. <http://www.aotm.gov.pl/www/> (czerwiec 2020).
- [71] AOTMiT. Rekomendacja nr 85/2019 z dnia 14 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol 4ml; RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol 10ml, RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol 20 ml, RoActemra (tocilizumab) roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki 0,9 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.
- [72] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2019 a dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.
- [73] AOTMiT. Opinia nr 43/2019 z dnia 30 maja 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
- [74] AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 142/2019 z dnia 27 maja 2019 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34).
- [75] AOTMiT. Rekomendacja nr 91/2018 z dnia 3 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki 0,9 ml, w ramach programu lekowego: „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICD-10: M31.5, M31.6)”.
- [76] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2018 z dnia 1 października 2018 roku w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego: „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICD-10: M31.5, M31.6)”.
- [77] AOTMiT. Opinia nr 19/2018 z dnia 25 maja 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 20 mg/ml, we wskazaniu: Choroba Takayasu (ICD-10: M31.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
- [78] AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 109/2018 z dnia 21 maja 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: Choroba Takayasu (ICD-10: M31.4).
- [79] AOTMiT. Rekomendacja nr 35/2017 z dnia 12 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (M 05, M 06), w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.
- [80] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2017 z dnia 12 czerwca 2017 r. w sprawie oceny leku : RoActemra (tocilizumab), we wskazaniu: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (M 05, M 06), w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

- [81] AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 142/2015 z dnia 13 lipca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne adalimumab, infliksymab, golimumab, certozlizmab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
- [82] AOTMiT. Rekomendacja nr 168/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08).
- [83] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 205/2014; z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08).
- [84] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 206/2014; z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08).
- [85] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 207/2014; z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08).
- [86] AOTMiT. Rekomendacja nr 236/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułkostrzykawki w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)“.
- [87] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 316/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)“.
- [88] AOTMiT. Rekomendacja nr 99/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: RoActemra (tocilizumab), 20 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, w ramach programu lekowego: „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06) tocilizumabem“.
- [89] AOTMiT. Rekomendacja nr 100/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: RoActemra (tocilizumab), 20 mg/ml, 1 fiolka 20 ml, w ramach programu lekowego: „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06) tocilizumabem“.
- [90] AOTMiT. Rekomendacja nr 101/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: RoActemra (tocilizumab), 20 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, w ramach programu lekowego: „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06) tocilizumabem“.
- [91] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego: RoActemra (tocilizumab), we wskazaniu: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06).
- [92] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego: RoActemra (tocilizumab), we wskazaniu: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06).
- [93] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego: RoActemra (tocilizumab), we wskazaniu: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06).
- [94] PBAC <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=Siltuximab+> (czerwiec 2020).
- [95] CADTH. pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation. Siltuximab. Sylvant. 22 czerwiec 2018.
- [96] CADTH. <https://www.cadth.ca/> (czerwiec 2020).

- [97] NICE. <https://www.nice.org.uk/> (czerwiec 2020).
- [98] SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=siltuximab> (czerwiec 2020).
- [99] AWMSG. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1329> (czerwiec 2020).
- [100] AWMSG. <http://www.awmsg.org> (czerwiec 2020).
- [101] HAS. Brief summary of the Transparency Committee Opinion. Sylvant. April 2015.
- [102] HAS. Commission de la Transparence. Avis. 15 avril 2015. Sylvant.
- [103] HAS. <https://www.has-sante.fr/> (czerwiec 2020).
- [104] G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Siltuximab.
- [105] G-BA. <https://www.g-ba.de/> (czerwiec 2020).
- [106] SBU <https://www.sbu.se> (czerwiec 2020).
- [107] Główny Urząd Statystyczny. <https://stat.gov.pl/podstawowe-dane/> (czerwiec 2020)
- [108] Wojtyś M, Piekarska A, Kunc M, i wsp. Clinicopathological comparison and therapeutic approach to Castleman disease – a case-based review. *J Thorac Dis.* 2019; 11(11): 4859–4874.
- [109] Advisory board minutes. 12 luty 2020. Warszawa.
- [110] Opinia Rady Przejrzystości nr 45/2020 z dnia 2 marca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6)
- [111] Starkey CR, Joste NE, Lee FC. Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide. *American Journal of Hematology.* 2006; 81, 303–304.
- [112] Zhang L, Zhao A, Duan M, i wsp. Phase 2 study using oral thalidomide-cyclophosphamide-prednisone for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood.* 2019; 133(16):1720–1728.
- [113] Karta Ostrzegawcza dla Pacjenta; tocilizumab (RoActemra). https://www.dlalekarzy.roche.pl/content/dam/hcp-portals/poland/documents/materia%C5%82y-edukacyjne/roactemra/14-03-2019/RMP24.1_RoA_ME_CARD_v3.0_2019_March_final.pdf (maj 2020)
- [114] 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)
- [115] <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69991a-eng.php> (maj 2020)

9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia z leczenia w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny programu lekowego „Leczenie siltuksymabem idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2) [6]	13
Tabela 2. Objawy występujące u chorych z iMCD, opracowane na podstawie przeglądu systematycznego Liu i wsp. 2016 [20].	17
Tabela 3. Konsensusowe kryteria diagnostyczne dla iMCD [12].	20
Tabela 4. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie na podstawie van Rhee i wsp. 2018 [38].	27
Tabela 5. Kryteria oceny nasilenia iMCD na podstawie van Rhee i wsp. 2018 [38].	29
Tabela 6. Kryteria charakteryzujące aktywną postać iMCD według NCCN [51].	32
Tabela 7. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (czerwiec 2020).	52
Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (ostatnie przeszukanie czerwiec 2020 roku) w analizowanym wskazaniu.	54
Tabela 9. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Sylvant® (siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [2].	64
Tabela 10. Kryteria terapii.	65
Tabela 11. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych u pacjentów z MCD leczonych siltuksymabem^.....	67

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu iMCD [38].	31
Rysunek 2. Schemat leczenia iMCD zalecany przez NCCN [51].	33

10. ANEKS

10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO SYLVANT®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Sylvant®.

Tabela 9. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Sylvant® (siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [2].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	Siltuksymab (produkt leczniczy Sylvant®)
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Immunosupresanty, inhibitory interleukin/ kod ATC: L04AC11.
Mechanizm działania	<p>Siltuksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, które tworzy stabilne kompleksy z wysokim powinowactwem do rozpuszczalnej biologicznie czynnej formy ludzkiej IL-6. Siltuksymab zapobiega wiązaniu się ludzkiej IL-6 z zarówno rozpuszczonymi jak i błonowymi receptorami IL-6 (IL-6R), co hamuje tworzenie się heksamerycznego kompleksu sygnałowego gp130 na powierzchni komórki. Interleukina-6 jest pleiotropową prozapalną cytokiną produkowaną przez wiele rodzajów komórek w tym komórki T i B, limfocyty, monocyty i fibroblasty oraz komórki nowotworów. IL-6 bierze udział w różnych procesach fizjologicznych takich jak indukcja wydzielania immunoglobulin, inicjowanie syntezy białek ostrej fazy w wątrobie i stymulowanie proliferacji i różnicowania prekursorów komórek hematopoety. Nadprodukcja IL-6 w przewlekłych chorobach i nowotworach złośliwych wiąże się niedokrwistością i kacheksją i przypuszczalnie odgrywa kluczową rolę w pobudzaniu proliferacji komórek osocza i ujawnianiu się objawów układowych u pacjentów z CD.</p> <p style="text-align: center;"><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>W warunkach <i>in vitro</i>, siltuksymab hamował zależnie od dawki wzrost zależnej od IL-6 mysiej plazmocytovej linii komórkowej w odpowiedzi na ludzką IL-6. W kulturach komórek ludzkiego nowotworu wątrobowokomórkowego, stymulowanie przez IL-6 wytwarzania surowiczego amyloidu A, białka ostrej fazy było hamowane przez siltuksymab zależnie od dawki. Podobnie, w kulturach komórek ludzkiego chłoniaka B Burkitt'a, wytwarzanie immunoglobuliny M w odpowiedzi na IL-6 było hamowane przez siltuksymab zależnie od dawki.</p> <p style="text-align: center;"><u>Biomarkery</u></p> <p>Zostało udowodnione, że IL-6 stymuluje ekspresję białka ostrej fazy C-reaktywnego (CRP). Mechanizm działania siltuksymabu polega na neutralizacji biologicznej aktywności IL-6, co można mierzyć pośrednio za pomocą supresji CRP. Leczenie siltuksymabem pacjentów z MCD skutkuje szybkim i trwałym zmniejszeniem stężeń CRP w surowicy. Nie należy wykorzystywać pomiarów stężeń IL-6 w surowicy lub osoczu podczas leczenia, jako markera farmakodynamicznego, gdyż kompleksy siltuksymab-zneutralizowane przeciwciała-IL-6 zakłócają aktualne immunologiczne metody oceny ilościowej IL-6.</p>
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania płynu do infuzji. Produkt jest liofilizowanym białym proszkiem.
Wskazania do stosowania	Produkt SYLVANT jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wielogniskową chorobą Castleman'a (ang. multicentric Castleman's disease, MCD) niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).
Dawkowanie	<p>Ten produkt leczniczy powinien być podawany przez wykwalifikowanych pracowników ochrony zdrowia w warunkach odpowiedniego nadzoru medycznego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka wynosi 11 mg/kg siltuksymabu podawana we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę co 3 tygodnie aż do niepowodzenia leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Kryteria leczenia</u></p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana												
	Siltuksymab (produkt leczniczy Sylvant®)												
	<p>Należy wykonywać badania hematologiczne przed podaniem każdej dawki produktu SYLVANT przez pierwsze 12 miesięcy a następnie co trzeci cykl. Przed podaniem infuzji, należy rozważyć opóźnienie dawki, jeśli nie są spełnione kryteria wymienione w Tabeli 1. Nie zaleca się zmniejszania dawki.</p> <p>Tabela 10. Kryteria terapii.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr laboratoryjny</th> <th>Wymagania przed pierwszym podaniem produktu SYLVANT</th> <th>Kryteria wznowienia leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Całkowita liczba neutrofilów</td> <td>$\geq 1,0 \times 10^9 /l$</td> <td>$\geq 1,0 \times 10^9 /l$</td> </tr> <tr> <td>Liczba płytek</td> <td>$\geq 75 \times 10^9 /l$</td> <td>$\geq 50 \times 10^9 /l$</td> </tr> <tr> <td>Hemoglobinaa < 170 g/l (10,6 mmol/l) < 170 g/l (10,6 mmol/l)^</td> <td>< 170 g/l (10,6 mmol/l)</td> <td>< 170 g/l (10,6 mmol/l)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^ Produkt Sylvant może zwiększać stężenie hemoglobiny u pacjentów z MCD</p> <p>Leczenie produktem SYLVANT powinno być wstrzymane, jeśli pacjent ma ciężkie zakażenie lub jakiegokolwiek toksyczne działanie nie hematologiczne i może być wznowione w tej samej dawce po wyleczeniu. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja związana z infuzją, anafilaksja, ciężka reakcja alergiczna lub zespół uwalniania cytokin związany z infuzją, należy przerwać dalsze podawanie produktu SYLVANT. Należy rozważyć odstawienie produktu, jeśli wystąpi opóźnienie większe niż 2 dawki z powodu działań toksycznych związanych z leczeniem w ciągu pierwszych 48 tygodni.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Nie stwierdzono w badaniach klinicznych większych różnic w farmakokinetyce (PK) lub w profilu bezpieczeństwa. Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby</u> Nie przeprowadzono oficjalnych badań oceniających farmakokinetykę siltuksymabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności siltuksymabu u dzieci w wieku do 17 lat. Brak dostępnych danych.</p>	Parametr laboratoryjny	Wymagania przed pierwszym podaniem produktu SYLVANT	Kryteria wznowienia leczenia	Całkowita liczba neutrofilów	$\geq 1,0 \times 10^9 /l$	$\geq 1,0 \times 10^9 /l$	Liczba płytek	$\geq 75 \times 10^9 /l$	$\geq 50 \times 10^9 /l$	Hemoglobinaa < 170 g/l (10,6 mmol/l) < 170 g/l (10,6 mmol/l)^	< 170 g/l (10,6 mmol/l)	< 170 g/l (10,6 mmol/l)
Parametr laboratoryjny	Wymagania przed pierwszym podaniem produktu SYLVANT	Kryteria wznowienia leczenia											
Całkowita liczba neutrofilów	$\geq 1,0 \times 10^9 /l$	$\geq 1,0 \times 10^9 /l$											
Liczba płytek	$\geq 75 \times 10^9 /l$	$\geq 50 \times 10^9 /l$											
Hemoglobinaa < 170 g/l (10,6 mmol/l) < 170 g/l (10,6 mmol/l)^	< 170 g/l (10,6 mmol/l)	< 170 g/l (10,6 mmol/l)											
Sposób podawania	Siltuksymab musi być podawany we wlewie dożylnym.												
Przeciwwskazania	Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.												
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Identyfikowalność</u> W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu leczniczego.</p> <p><u>Jednocześnie występujące ciężkie zakażenia</u> Zakażenia, w tym miejscowe, należy wyleczyć przed zastosowaniem produktu SYLVANT. W trakcie badań klinicznych stwierdzano ciężkie zakażenia, w tym zapalenie płuc i posocznicy. 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.</p> <p>Z 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.</p> <p>Produkt SYLVANT może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrego stanu zapalnego w tym hamowanie gorączki i białek ostrej fazy, takich jak białko C-reaktywne</p>												

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Siltuksymab (produkt leczniczy Sylvant®)
	<p>(CRP). Dlatego w celu wykrycia ciężkich zakażeń należy dokładnie obserwować pacjentów otrzymujących leczenie.</p> <p><u>Szczepienia</u></p> <p>Nie należy podawać żywych, atenuowanych szczepionek jednocześnie lub w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem podawania produktu SYLVANT, gdyż bezpieczeństwo kliniczne nie zostało ustalone.</p> <p><u>Parametry lipidowe</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem SYLVANT stwierdzano zwiększenie stężeń (parametrów lipidowych) trójglicerydów i cholesterolu. Z pacjentami należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość</u></p> <p>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.</p> <p><u>Nowotwory złośliwe</u></p> <p>Produkty lecznicze wpływające na układ immunologiczny mogą zwiększać ryzyko nowotworów złośliwych. Na podstawie ograniczonych doświadczeń z siltuksymabem aktualne dane nie wskazują na zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych.</p> <p><u>Perforacja przewodu pokarmowego</u></p> <p>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.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Brak przekonujących danych o możliwym związku terapii produktem SYLVANT a częstością zdarzeń niepożądanych (adverse events - AE) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (serious adverse events - SAE). Jednakże nie można wykluczyć, że u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby mogą wystąpić bardziej nasilone AE i SAE w porównaniu z całą populacją. Należy obserwować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz i stężeniem bilirubiny podczas leczenia produktem SYLVANT.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W badaniach przedklinicznych interleukina-6 (IL-6) zmniejszała aktywność cytochromu P450 (CYP450). Wiązanie biologicznie czynnej IL-6 przez siltuksymab może skutkować zwiększeniem metabolizmu substratów CYP450, ponieważ aktywność enzymu CYP450 ulega normalizacji. Dlatego podawanie siltuksymabu z substratami CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym może zmieniać działanie terapeutyczne i toksyczne tych produktów leczniczych z powodu ingerencji w szlaki metaboliczne w CYP450. Po rozpoczęciu lub zakończeniu stosowania siltuksymabu u pacjentów stosujących jednocześnie leki będące substratami CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, zalecana jest obserwacja działania (np. warfaryny) lub badanie stężenia produktu leczniczego (np. cyklosporyny lub teofiliny). Dawkę jednocześnie stosowanego leku należy w razie potrzeby dostosować. Wpływ siltuksymabu na aktywność CYP450 może się utrzymywać przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Należy również zachować ostrożność, gdy siltuksymab jest podawany jednocześnie z produktami leczniczymi będącymi substratami CYP3A4, wtedy kiedy zmniejszenie skuteczności jest niepożądane (np. doustne środki antykoncepcyjne).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji w tej populacji.</p>
<p>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p>	<p><u>Ciąża</u></p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana										
	Siltuksymab (produkt leczniczy Sylvant®)										
	<p>Brak danych dotyczących stosowania siltuksymabu u kobiet w 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 immunoglobulin 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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Kobiety w wieku rozrodczym</u></p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas i do 3 miesięcy od zakończenia terapii.</p> <p style="text-align: center;"><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie badano 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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Płodność</u></p> <p>Nie badano u pacjentów wpływu siltuksymabu na płodność. Dostępne dane przedkliniczne nie wskazują na wpływ siltuksymabu na płodność.</p>										
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	Siltuksymab nie ma lub ma nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.										
Działania niepożądane	<p style="text-align: center;"><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ADRs) w badaniach klinicznych dotyczących choroby Castlemana'a (CD) występującymi u > 20% pacjentów otrzymujących siltuksymab były: zakażenia (w tym infekcje górnych dróg oddechowych), świąd i wysypka plamisto-grudkowa. Najcięższym ADR związanym ze stosowaniem siltuksymabu była reakcja anafilaktyczna.</p> <p>Dane zebrane od wszystkich pacjentów leczonych siltuksymabem w monoterapii (n = 365) tworzą ogólną podstawę oceny bezpieczeństwa. Tabela pokazuje częstości stwierdzonych ADR u 82 pacjentów z MCD (Badanie 1 i Badanie 2) leczonych zalecaną dawką 11 mg/kg co 3 tygodnie.</p> <p>W Badaniu 1, randomizowanym, badaniu fazy 2 z kontrolą placebo 53 pacjentów z MCD zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej siltuksymab w zalecanej dawce 11 mg/kg co 3 tygodnie a 26 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo. Z 26 pacjentów otrzymujących placebo, 13 pacjentów zostało następnie przydzielonych do otrzymywania siltuksymabu.</p> <p>W Badaniu 2, badaniu fazy 1, 16 z 37 pacjentów z CD leczono siltuksymabem w zalecanej dawce 11 mg/kg co 3 tygodnie</p> <p>W Tabeli wymieniono działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z MCD 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 $< 1/10$). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.</p> <p>Tabela 11. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych u pacjentów z MCD leczonych siltuksymabem[^].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów i narządów Częstość</th> <th>Działanie niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Bardzo często</td> <td>Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Zaburzenia krwi i układu chłonnego</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">bardzo często</td> <td>Neutropenia, trombocytopenia</td> </tr> </tbody> </table>	Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła	Zaburzenia krwi i układu chłonnego		bardzo często	Neutropenia, trombocytopenia
Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane										
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła										
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
bardzo często	Neutropenia, trombocytopenia										

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana	
	Siltuksymab (produkt leczniczy Sylvant®)	
	Zaburzenia układu immunologicznego	
	często	Reakcja anafilaktyczna
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
	bardzo często	Hipertrójglicerydemia
	Zaburzenia naczyniowe	
	bardzo często	Nadciśnienie
	Zaburzenia żołądka i jelit	
	bardzo często	Ból brzucha
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
	bardzo często	Osutka, Wysypka plamisto-grudkowa, świąd
	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
<p>^ Wszyscy pacjenci z CD leczeni siltuksymabem w zalecanej dawce 11 mg/kg co 3 tygodnie [w tym przestawieni pacjenci (N = 82)].</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość</u></p> <p>W badaniach klinicznych siltuksymabu występowała reakcja związana z infuzją lub nadwrażliwość u 4,8% (ciężka reakcja u 0,8%) pacjentów leczonych siltuksymabem w monoterapii.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.</p>		
Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania	<p><u>Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Stosowanie techniki aseptycznej, - Wyliczyć dawkę, niezbędną całkowitą objętość odtworzonego roztworu produktu SYLVANT oraz potrzebną liczbę fiolek. Do przygotowania roztworu zaleca się stosowanie igły 21-G, 1½ calowej (38 mm). Worek infuzyjny (250 ml) musi zawierać glukozę 5% i musi być wykonany z polichlorku winylu (PVC), lub poliolefiny (PO), lub polipropylenu (PP), lub polietylenu (PE). Opcjonalnie można użyć butelki z PE. -Pozostawić fiolkę do uzyskania temperatury pokojowej (15°C do 25°C) przez około 30 minut. Produkt SYLVANT powinien mieć temperaturę pokojową w trakcie przygotowywania. Zawartość każdej fiołki 100 ml do jednorazowego użytku powinna być rozpuszczona w 5,2 ml wody do wstrzykiwań by uzyskać roztwór o stężeniu 20 mg/ml. Zawartość każdej fiołki 400 ml do jednorazowego użytku powinna być rozpuszczona w 20 ml wody do wstrzykiwań by uzyskać roztwór o stężeniu 20 mg/ml. -Delikatnie zamieszać (NIE WSTRZĄSAĆ ANI NIE MIESZAĆ ZBYT INTENSYWNIE) zawartość fiołek by ułatwić rozpuszczenie się proszku. Nie usuwać zawartości zanim cały proszek nie zostanie całkowicie rozpuszczony. Proszek powinien rozpuścić się w ciągu mniej niż 60 minut. Sprawdzić fiołki pod kątem obecności cząstek i przebarwień przed przygotowaniem dawki. Nie stosować jeśli stwierdzi się widoczne zmętnienie, obce cząstki i (lub) przebarwienie roztworu. -Rozcieńczyć całą objętość fiołki w 250 ml jałowego roztworu 5% glukozy, usuwając wcześniej z jałowego roztworu 5% glukozy ilość równą objętości fiołki. Tak przygotowany roztwór umieścić w worku do infuzji. Delikatnie wymieszać. -Tak przygotowany roztwór nie powinien być przechowywany dłużej niż 2 godziny przed umieszczeniem w worku infuzyjnym. Infuzja powinna się zakończyć w ciągu 6 godzin od umieszczenia przygotowanego roztworu w worku infuzyjnym. Podać roztwór w czasie dłuższym niż 1 godzina używając zestawu powlekanego PVC, lub poliuretanem (PU) lub PE, zawierającego 0,2-mikronowy filtr z polieterosulfonu (PES). Produkt SYLVANT nie zawiera 	

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	Siltuksymab (produkt leczniczy Sylvant®)
	<p>konserwantów, więc nie należy przechowywać żadnych niewykorzystanych ilości roztworu w celu ponownego użycia.</p> <p>-Nie przeprowadzono żadnych badań zgodności fizyczno-biochemicznej by ocenić jednoczesne podawanie produktu SYLVANT z innymi produktami leczniczymi. Nie dokonywać infuzji produktu SYLVANT jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przez ten sam port żylny.</p> <p>-Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>EUSA Pharma (Netherlands) B.V. Johannes Vermeerplein 11 1071 DV Amsterdam Holandia</p>
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<p>SYLVANT 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: EU/1/14/928/001</p> <p>SYLVANT 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: EU/1/14/928/002</p>
Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maj 2014 Data przedłużenia pozwolenia: 2 kwietnia 2019
Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu	<p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>
Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p><u>Plan zarządzania ryzykiem</u> (ang. Risk Management Plan, RMP)</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> - na żądanie Europejskiej Agencji Leków; - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
Zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu	<p>Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Należy stworzyć rejestr pacjentów z chorobą Castleman'a, będących kandydatami do leczenia produktem Sylvant lub aktualnie otrzymujących Sylvant. Rejestr należy prowadzić dla 100 pacjentów lub przez 5 lat, w zależności co nastąpi wcześniej. MAH będzie dostarczał tabelaryczne dane do CHMP co 12 miesięcy zgodnie z terminami okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) włączając tylko dane kandydatów do leczenia siltuksymabem (protokół: 31.12.2014; pierwsza tabelaryczna aktualizacja: 30.11.2015 - zgodnie ze spodziewanym terminem PSUR)

10.2. KWESTIONARIUSZ DLA EKSPERTÓW KLINICZNYCH DOTYCZĄCY LECZENIA DOROSŁYCH PACJENTÓW Z iMCD

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	<p>[REDACTED]</p>																																				
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>																																		
	<p>[REDACTED]</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="828 651 1137 703">[REDACTED]</th> <th data-bbox="1137 651 1449 703">[REDACTED]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="828 703 1137 836">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1137 703 1449 836">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="828 836 1137 916">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1137 836 1449 916">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="828 916 1137 995">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1137 916 1449 995">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="828 995 1137 1075">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1137 995 1449 1075">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="828 1075 1137 1155">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1137 1075 1449 1155">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="828 1155 1137 1235">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1137 1155 1449 1235">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="828 1235 1137 1315">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1137 1235 1449 1315">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="828 1315 1137 1366">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1137 1315 1449 1366">[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1449 651 1758 703">[REDACTED]</th> <th data-bbox="1758 651 2063 703">[REDACTED]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1449 703 1758 804">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1758 703 2063 804">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1449 804 1758 904">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1758 804 2063 904">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1449 904 1758 1005">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1758 904 2063 1005">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1449 1005 1758 1106">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1758 1005 2063 1106">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1449 1106 1758 1206">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1758 1106 2063 1206">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1449 1206 1758 1307">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1758 1206 2063 1307">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1449 1307 1758 1366">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1758 1307 2063 1366">[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				
[REDACTED]	[REDACTED]																																				

		<table border="1"> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]													
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																								
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																								
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																								
[REDACTED]	[REDACTED]																										
	<table border="1"> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<table border="1"> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<table border="1"> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
	[REDACTED]	<table border="1"> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<table border="1"> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										
[REDACTED]	[REDACTED]																										

10.3. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMiT

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Sylvant® (siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8). Analiza Problemu Decyzyjnego
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	26.03.2020

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na 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, str. 13
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 1, str. 13
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 14-40
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1., str. 15-16
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2., str. 14-22
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2., str. 16-17.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2., str. 16-17.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4., str. 20-22.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4., str. 20-22.

<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4., str. 20-22.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4., str. 20-22.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.1., str. 16-17.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.1., str. 16-17.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.1., str. 16-17.i rozdz. 2.3.3., str. 18-19.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.10., str. 39-40.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.6., str. 27-28.
<i>Czy z rozdziału 2.3. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3, str. 17-20
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.8, str. 35-37
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.8, str. 35-37
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Brak wiarygodnych danych dla populacji polskiej
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.10., str. 39-40.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7, str. 29-35, rozdz. 2.5., str. 22-27.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Brak polskich wytycznych klinicznych
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7, str. 29-35
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	W analizowanym wskazaniu w Polsce nie są refundowane żadne opcje terapeutyczne
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 14-15.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 14-15.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 14-15.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 14-15.

<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 50-51
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 40-44, rozdz. 10.1. str. 63-69
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 40-44, rozdz. 10.1. str. 63-69
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 10.1. str. 63-69
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 10.1. str. 63-69
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 10.1. str. 63-69
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 40-44
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 40-44, rozdz. 10.1. str. 63-69
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 10.1. str. 63-69
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 40-44,
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 4.1., str. 44-49
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 40-44.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 40-44.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 7, str. 51-55
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.1, str. 44-49
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.1, str. 44-49
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 4.1, str. 44-49
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.1, str. 44-49
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejstry? 	Tak, rozdz. 4.1, str. 44-49

<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.1, str. 44-49
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.1, str. 44-49
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 49-50
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 49-50
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 49-50
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 49-50
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 49-50
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 49-50