



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

**Wnioski o objęcie refundacją**  
**leków Sylvant (siltuksymab)**  
**we wskazaniu:**

w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.31.2021

Data ukończenia: 05.08.2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (EUSA Pharma (Netherlands) B.V).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem EUSA Pharma (Netherlands) B.V o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** EUSA Pharma (Netherlands) B.V

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BSC</b>	najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	choroba Castlemana (ang. Castleman disease)
<b>CDCN</b>	Castleman Disease Collaborative Network
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>ECOG</b>	Stan sprawności ogólnej chorych według ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HHV-8</b>	ludzki wirus opryszczki typu 8 (ang. human herpesvirus 8)
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human immunodeficiency virus)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>iMCD</b>	idiopatyczna wielośrodkowa choroba Castlemana (ang. idiopathic multicentric Castleman disease)
<b>IQR</b>	rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention to Treat)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MCD</b>	wielogniskowowa choroba Castleman (ang. multicentric Castleman's disease)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NE</b>	niemożliwe do oceny (ang. not evaluable)

<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OR Peto</b>	iloraz szans obliczany metodą Peto (ang. Peto Odds Ratio)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. Relative Benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SF-36</b>	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. short form 36)
<b>SF-6D</b>	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. short form 6D)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TF</b>	niepowodzenie leczenia (ang. treatment failure)
<b>TTF</b>	czas do niepowodzenia leczenia (ang. time to treatment failure)
<b>UCD</b>	zlokalizowana choroba Castlemana (ang. unicentric Castleman disease)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	17
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>18</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	18
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	18
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	19
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	19
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	22
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	23
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	23
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	31
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	31

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	31
4.3.	Komentarz Agencji .....	33
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>34</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	34
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	34
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	34
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	43
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	43
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	44
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	45
5.4.	Komentarz Agencji .....	45
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>46</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	46
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	46
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	46
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	49
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	52
6.4.	Komentarz Agencji .....	52
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>53</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>54</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>55</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>56</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>56</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>60</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>61</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>62</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>64</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

25.05.2021 r.  
PLR.4500.674.2020.25.KKL  
PLR.4500.673.2020.21.KKL

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Sylvant, siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. 8 ml, kod GTIN: 05060146292276
  - Sylvant, siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol. 30 ml, kod GTIN: 05060146292481
- Wnioskowane wskazanie:
  - leczenie 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)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Sylvant, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg –
- Sylvant, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg –

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW Schiphol-Rijk  
Holandia

Wnioskodawca

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.  
Johannes Vermeerplein 11  
1071 DV Amsterdam  
Holandia

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.05.2021 r., znak PLR.4500.674.2020.25.KKL; PLR.4500.673.2020.21.KKL (data wpływu do AOTMiT: 25.05.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523. w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Sylvant (siltuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2<sup>1</sup>)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.06.2021 r., znak OT.4321.31.2021.BT.7. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 25.07.2021 r. (data wpływu do AOTMiT: 26.07.2021 r.).

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8), ██████████, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2020 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8), ██████████, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2020 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8), ██████████, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2020, aktualizacja lipiec 2021 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8), ██████████, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2020, aktualizacja lipiec 2021 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8), ██████████, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2020 r.
- Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań dla leku Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8). Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, lipiec 2021 r.

<sup>1</sup> Komentarz dotyczący kodu ICD-10 został przedstawiony w Rozdziale 3.1.2.3. *Ocena analityków Agencji.*



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Sylvant, siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. 8 ml, kod GTIN: 05060146292276, Sylvant, siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol. 30 ml, kod GTIN: 05060146292481
<b>Kod ATC</b>	Immunosupresanty, inhibitory interleukin/ kod ATC: L04AC11
<b>Substancja czynna</b>	siltuksymab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).
<b>Dawkowanie</b>	Zgodnie z ChPL Sylvant
<b>Droga podania</b>	Wlew dożylny
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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 hematopozy. 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.

Źródło: ChPL Sylvant (ostatnia aktualizacja z dnia 12.05.2021 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sylvant>

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	22.05.2014 r., Europejska Agencja Leków
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt Sylvant jest wskazany w: • Leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).
<b>Status leku sierocego</b>	Tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt leczniczy wydawany na receptę</li> <li>• Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania</li> <li>• Plan zarządzania ryzykiem</li> </ul>

Źródło: ChPL Sylvant (ostatnia aktualizacja z dnia 12.05.2021 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sylvant>

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia Sylvant (siltuksymab), podlegała wcześniej ocenie w Agencji we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Szczegóły stanowiska RP oraz opinii Prezesa Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych z chorobą Castlemana (ICD-10: D47.4) z zastosowaniem siltuksymabu**

Stanowiska Rady Przejrzystości nr 65/2018 z dnia 26 marca 2018 r.	Rekomendacja nr 11/2018 z dnia 2 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Sylvant (siltuksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji à 20 mg/ml, we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4) 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 i leczenia tocilizumabem. 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).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p><i>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek</i></p> <p>Choroba Castlemana jest rzadką chorobą tkanki chłonnej, manifestującą się nadmierną proliferacją limfocytów B i komórek plazmatycznych w węzłach chłonnych. W przypadku postaci ograniczonej leczeniem z wyboru jest chirurgiczne usunięcie guza; rokowanie jest pomyślne. W postaci rozsianej, zwłaszcza w typie plazmatyczno-komórkowym rokowanie jest gorsze; wskaźnik śmiertelności sięga 50%.</p> <p><i>Skuteczność kliniczna i praktyczna</i></p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo siltuksymabu (11 mg/kg co 3 tygodnie) w porównaniu z placebo, w skojarzeniu z najlepszą opieką wspomagającą, oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym II fazy (NCT01024036). Wykazano znamiennej statystycznie różnicę w niezależnie ocenianej trwałej odpowiedzi guza i odsetku odpowiedzi objawowej w grupie siltuksymabu (18 pacjentów) w porównaniu z grupą placebo (0 chorych) (odpowiednio 34% vs 0%; 95% CI dla różnicy w odsetkach: 11,1-54,8; p=0,0012). Tyko jeden pacjent z grupy siltuksymabu uzyskał odpowiedź całkowitą, pozostali (17 osób) odpowiedź częściową. Nie odpowiedział żaden z pacjentów z postacią naczyniowo-szklistą choroby - zdaniem Rady niezasadne jest wydawanie zgód na refundację w tej populacji, w ramach RDTL, dla leku Sylvant. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia w grupie siltuksymabu nie została osiągnięta, w grupie placebo wynosiła 134 dni. U pacjentów leczonych siltuksymabem odnotowano znamiennej i trwałą poprawę jakości życia w porównaniu z placebo.</p> <p><i>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</i></p> <p>Koszt 3 cykli leczenia na jednego pacjenta to około 96 tys. zł brutto. Lek stosowany jest do progresji choroby. Roczny koszt leczenia jednego chorego to około 384 tys. złotych brutto. Wg opinii krajowego eksperta populacja docelowa może wynosić około 10 chorych.</p> <p><i>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</i></p> <p>Alternatywną technologię stanowi (zgodnie z zaleceniami NCCN 2018) tocilizumab, który jest znacząco tańszy niż siltuksymab. Z tego powodu jednym z warunków kwalifikacji do leczenia siltuksymabem powinno być, zdaniem Rady, przebyte nieskuteczne leczenie tocilizumabem. Tocilizumab jest zarejestrowany i finansowany w reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”). Zastosowanie w chorobie Castlemana byłoby użyciem off-label.</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Sylvant (siltuksymab) we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zgodnie z wynikami badania NCT01024036 stosowanie siltuksymab+najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC – ang. best supportive care) w porównaniu z placebo+BSC wiązało się z istotną statystycznie korzystną zmianą w zakresie następujących punktów końcowych: trwałość guza i odpowiedź objawowa, najlepsza odpowiedź guza, czas do niepowodzenia leczenia, zwiększenie stężenia hemoglobiny &gt; 15 g/l (0,9 mmol/l) w tygodniu 13/odpowiedź hemoglobiny; czas trwania guza i odpowiedź objawowa; trwałość pełnej objawowej odpowiedzi; czas trwania trwałej pełnej objawowej odpowiedzi. Dodatkowo wykazano korzystny wpływ na jakość życia pacjentów przyjmujących siltuksymab+BSC w porównaniu z tymi otrzymującymi PLC+BSC.</p> <p>W zakresie odpowiedzi na leczenie tylko jeden pacjent z grupy siltuksymabu uzyskał odpowiedź całkowitą, pozostali (17 osób) odpowiedź częściową. Nie odpowiedział żaden z pacjentów z postacią naczyniowo-szklistą choroby (w badaniu 18 osób z tym podtypem przyjmowało siltuksymab); odpowiedziało 8 na 13 pacjentów z typem plazmatyczno-komórkowym i 10 na 22 z typem mieszanym.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia pacjentów z chorobą Castlemana rekomendują stosowanie siltuksymabu lub tocilizumabu w chorobie opornej lub nawrotowej u pacjentów ze statusem HIV(-) i HHV8(-).</p> <p>Dlatego też mając to na uwadze, jak również wytyczne kliniczne i Opinię Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie siltuksymabu u chorych z wieloogniskową postacią choroby i udokumentowanym brakiem skuteczności innych technologii medycznych wykorzystywanych w tym wskazaniu, w tym zwłaszcza sterydoterapii, chemioterapii, radioterapii. Dodatkowo wykluczeniu z leczenia lekiem Sylvant powinni podlegać chorzy z postacią naczyniowo-szklistą choroby, u których w badaniach nie wykazano korzyści klinicznych ze stosowania leku, oraz chorzy zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8), na co wskazuje Charakterystyka Produktu Leczniczego oraz wytyczne kliniczne.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Sylvant, 100 mg – [redacted] Sylvant, 400 mg – [redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Pacjent musi spełnić wszystkie poniższe kryteria włączenia do programu.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona wieloogniskowa postać choroby Castlemana;</li> <li>2) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>3) ujemne wyniki badań w kierunku zakażenia wirusem HIV oraz HHV-8;</li> <li>4) brak czynnego zakażenia WZW B;</li> <li>5) odpowiednia wydolność szpiku oceniana na podstawie wyników badań laboratoryjnych:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) całkowita liczba neutrofilów <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>,</li> <li>b) liczba płytek <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>,</li> <li>c) hemoglobina <math>&lt; 170 \text{ g/l}</math> (<math>10,6 \text{ mmol/l}</math>);</li> </ol> </li> <li>6) stosowanie skutecznej metody antykoncepcji;</li> <li>7) brak występowania chłoniak w wywiadzie.</li> </ol> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni siltuksymabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem badań klinicznych), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie wystąpienia kryteriów wyłączenia z programu. Leczenie siltuksymabem powinno być wstrzymane, jeśli pacjent ma ciężkie zakażenie lub jakiegokolwiek toksyczne działanie niehematologiczne i może być wznowione w tej samej dawce po wyleczeniu.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na siltuksymab lub którykolwiek ze składników preparatu;</li> <li>2) wystąpienie toksyczności powyżej 3 według WHO;</li> <li>3) utrzymujący się przez <math>\geq 3</math> tygodnie wzrost nasilenia (<math>\geq 2</math>. stopnia) objawów związanych z chorobą;</li> <li>4) pojawienie się nowych objawów związanych z chorobą o nasileniu <math>\geq 3</math>. stopnia</li> <li>5) pogorszenie stanu sprawności ogólnej, tj. utrzymujący się przez <math>\geq 3</math> tygodnie wzrost o <math>&gt; 1</math> punkt w skali ECOG;</li> <li>6) progresja choroby potwierdzona w badaniu tomografii komputerowej węzłów chłonnych na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Lugano;</li> <li>7) ciąża i laktacja.</li> </ol>
<b>Dawkowanie w programie lekowym</b>	Dawkowanie siltuksymabu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualna na dzień objęcia refundacją.
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem, CPR, stężenie albumin;</li> <li>2) profil nerkowy (stężenie kreatyniny, mocznik, potasu, sodu i kwasu moczowego, GFR);</li> <li>3) aktywność AspAT, AlAT, stężenie bilirubiny;</li> <li>4) badania w kierunku zakażenia HIV (test przesiewowy HIV Ag/Ab umożliwiający wykrycie antygenu p24 oraz przeciwciał anti-HIV <math>1/2</math>) oraz HHV-8 (badanie LANA-1 w immunohistochemii lub metoda reakcji łańcuchowej polimerazy PCR);</li> <li>5) badania przesiewowe w kierunku zakażenia HBV (HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA);</li> <li>6) test ciążowy (oznaczenie stężenia gonadotropiny kosmówkowej w moczu lub krwi);</li> </ol>

	7) tomografia komputerowa (TK) obejmująca szyję, klatkę piersiową, jamę brzuszną i miednicę.
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>Monitorowanie skuteczności leczenia powinno się odbywać na podstawie kryteriów odpowiedzi według międzynarodowych zaleceń Zespołu Ekspertów ds. Choroby Castlemana – Castleman Disease Collaborative Network (CDCN).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) monitorowanie objawów choroby Castlemana wg zaleceń CDCN na podstawie CTC;</li> <li>2) monitorowanie bezpieczeństwa leczenia zgodnie z NCI-CTCAE v 4.0;</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem, CRP, stężenie albumin;</li> <li>4) profil nerkowy (stężenie kreatyniny, mocznik, potasu, sodu i kwasu moczowego, GFR);</li> <li>5) aktywność AspAT, AIAT;</li> <li>6) ocena wielkości węzłów chłonnych na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Lugano (tomografia komputerowa).</li> </ol> <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem należy wykonywać przez pierwsze 12 miesięcy przed każdym podaniem leku, a następnie co 2-4 miesiące;</li> <li>2) stężenie CRP przez 6 miesięcy przed każdym podaniem leku, a następnie co 2-4 miesiące;</li> <li>3) profil nerkowy, albumin, aktywność AspAT, AIAT przez 3 miesiące przed każdym podaniem leku, a następnie 2-4 miesiące;</li> <li>4) tomografię komputerową należy wykonywać po 3, 6 i 12 miesiącu terapii, a następnie w razie podejrzenia progresji choroby.</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją siltuksymabu w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wielogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)” u chorych niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz [REDACTED].

#### Komentarz AOTMiT:

Wątpliwość budzi tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wielogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)”, gdzie jednoznacznie wskazany został kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Niemożliwe jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10 D47.Z2, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. Wprowadzenie programu lekowego, który ma być rozliczany w ramach nieistniejącego w Polsce kodu ICD-10 D47.Z2 może się wiązać z trudnościami dla NFZ. W zleceniu MZ dot. RDTL Sylvant w 2018 r.<sup>2</sup> rozpatrywane wskazanie kwalifikowano do kodu D47.4 (osteomyelofibrosis) - takiego kodu brak również w klasyfikacji polskiej. W Polsce chorobę Castlemana można przypisać do kodu: D47.7 tj. Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych – zgodnie z informacjami ze strony orpha.net.

*Źródło: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10; Tom I, II, III; Wydanie 2008, Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia)*

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Choroba Castlemana (ang. Castleman disease, CD) jest rzadkim zaburzeniem układu limfatycznego, w którym komórki w węzłach chłonnych zaczynają rosnać nieprawidłowo, powodując powstawanie łagodnych guzów. Objawy mogą obejmować zmęczenie, pocenie się w nocy, gorączkę, neuropatię obwodową (uczucie klucia i drżenia z powodu uszkodzenia nerwów) oraz obrzęk wątroby i śledziony. Etiopatogeneza choroby jest wciąż niejasna.

<sup>2</sup> Sylvant, siltuksymab, proszek do sporządzania roztworu do infuzji à 20 mg/ml, we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5440-47-2018-zlc>

## Klasyfikacja

Choroba Castlemana klinicznie dzieli się na postać zlokalizowaną (ang. unicentric Castleman disease, UCD) oraz wieloogniskową (ang. multicentric Castleman's disease, MCD). Wieloogniskowość oznacza, że choroba dotyka kilku węzłów chłonnych, a także innych narządów w organizmie. Dodatkowo w chorobie wieloogniskowej można wypróżnić dwa podtypy: HHV-8 pozytywna wieloogniskowa choroba Castlemana i idiopatyczna wieloogniskowa choroba Castlemana. HHV-8 jest powszechnie występującym wirusem, który u przeważającej większości osób nie wywołuje choroby. Niestety, u niewielkiego odsetka zakażonych tym wirusem, szczególnie tych z obniżoną odpornością, może rozwinąć się postać MCD. W przypadku idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ang. idiopathic multicentric Castleman disease, iMCD) nie jest znane jej podłoże. iMCD ma również istotne różnice w objawach, przebiegu i leczeniu w porównaniu z chorobą HHV-8 dodatnią. Do najczęstszych objawów stosunkowo łagodnej postaci iMCD należą: postępujące złe samopoczucie, zmęczenie, nietolerancja wysiłku fizycznego, objawy ogólne (gorączka, nocne poty, utrata masy ciała), zwykle umiarkowane powiększenie węzłów chłonnych (czasami samoistna regresja zmian) oraz hepatosplenomegalia. Około 10-20% pacjentów doświadcza bardziej nasilonych objawów ogólnoustrojowego zapalenia, a oprócz „zespołu zmęczenia” także zespołu przecieku naczyniowego z klinicznie istotnymi objawami obwodowymi. obrzękami obwodowymi, gromadzeniem się płynu w jamach ciała (opłucnej, otrzewnej lub osierdzu) lub objawami niewydolności narządowej (najczęściej nerek i płuc). W rzadkich przypadkach objawy mogą zagrażać życiu. Ponadto, u niektórych pacjentów z iMCD może rozwinąć się specyficzny podtyp zwany TAFRO, charakteryzujący się małopłytkowością, wodobrzuszem, obrzękiem, gorączką lub podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego (marker zapalenia), zwłóknieniem siatkówki (ocenianym w biopsji szpiku kostnego) i organomegalia.

## Epidemiologia

Brak jest danych epidemiologicznych dotyczących polskiej populacji. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych rocznie rozpoznaje się około 4750 nowych przypadków CD, z czego 10-20% przypadków to MCD. W chorobie wieloogniskowej 30-60% przypadków ma charakter idiopatyczny. Idiopatyczna postać MCD najczęściej dotyka mężczyzn w wieku 40-60 lat (mediana 50 lat). Wariant plazmocytowy występuje u 40% chorych, wariant mieszany u 40%, a najrzadziej (<20%) występuje wariant naczyniowo-szklisty, który jest charakterystyczny dla UCD.

## Diagnostyka

W 2017 r. panel ekspertów CDCN opublikował pierwsze ujednolicone kryteria diagnostyczne iMCD. Zgodnie z nimi, dwa główne kryteria muszą być spełnione: typowy obraz HP oraz powiększenie węzłów chłonnych  $\geq 1$  cm w osi krótkiej w co najmniej dwóch lokalizacjach. Tym dwóm głównym kryteriom powinny towarzyszyć co najmniej dwa z 11 kryteriów drugorzędnych (w tym co najmniej jedno kryterium laboratoryjne). Równocześnie konieczne jest wykluczyć wszystkie zespoły i choroby, które pokrywają się z iMCD. Kryteria diagnostyczne ciężkiej postaci obejmują uszkodzenie narządów, najczęściej choroba nerek (eGFR  $< 30$  mL/min, kreatynina  $> 3,0$  mg/dl), niewydolność oddechowa (śródmiąższowe zapalenie lub zwłóknienie płuc), zwiększona retencja płynów (obrzęk, wodobrzusze, wysięk w jamie opłucnej lub osierdzu), ciężka niedokrwistość (hemoglobina  $\leq 3,5$  mg/dl), ciężka niedokrwistość (hemoglobina  $\leq 8$  g/dL) i znaczne pogorszenie stanu sprawności (ECOG)  $\geq 2$ . Rozpoznanie wymaga wystąpienia co najmniej dwóch z tych objawów. Zwykle w tych przypadkach występują istotne nieprawidłowości laboratoryjne, takie jak wysoki poziom CRP ( $\geq 100$  g/dL), hipoalbuminemia ( $\leq 2,0$  g/dL) i małopłytkowość ( $\leq 100$  g/L).

## Rokowanie

Rokowanie w idiopatycznym MCD zależy od nasilenia objawów klinicznych. W serii przypadków z 2012 roku, opublikowanej przed zatwierdzeniem terapii anti-IL-6, 5-letnie przeżycie całkowite iMCD wynosiło 55-77%. Najlepsze rokowanie jest w przypadku jednoogniskowej choroby (UCD). Wprowadzenie terapii anti-IL6/IL-6R znacznie poprawiło jakość życia wielu pacjentów i wydłużyło całkowite przeżycie, zwłaszcza w łagodnej postaci MCD.

Źródła: Ostrowska 2021; <https://cdcn.org/castleman-disease/overview/>

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Opinie ekspertów

Uzyskano dwie opinie od ekspertów dotyczące szacowanej liczebności wnioskowanej populacji. Poniżej przedstawiono dane z opinii.

**Tabela 6. Liczebność wnioskowanej populacji według oszacowań ekspertów**

	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego	Prof. dr hab. med, Tomasz Sacha Konsultant Wojewódzki dla województwa małopolskiego z dziedziny hematologii
Dorośli chorzy z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-B (HHV-B)		
Obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce	prawdopodobnie od 20 do 100	Ok. 40
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	prawdopodobnie 2/106 czyli ok. 50 – 100 przypadków rocznie	Ok. 14
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	10%-30%	Ok. 70%

#### Dane NFZ

Nazwa programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)” jednoznacznie wskazuje kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Niemożliwe jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10 D47.Z2, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce.

W zleceniu MZ dot. RDTL Sylvant w 2018 r. rozpatrywane wskazanie kwalifikowano do kodu D47.4 (Osteomyelofibrosis) - natomiast takiego kodu również brak w klasyfikacji polskiej.

W Polsce chorobę Castlemana można przypisać do kodu: D47.7 tj. Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych – zgodnie z informacjami ze strony orpha.net.

Źródło: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10; Tom I, II, III; Wydanie 2008, Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia)

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Castleman Disease Collaborative Network (CDCN).

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.06.2021 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2018</b></p>	<p><b>Wytyczne odnoszą się do leczenia pacjentów z idiopatyczną wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8). Siltuksymab oraz rytuksymab zalecane są jako leczenie podstawowe.</b></p> <p><u>Leczenie pacjentów z iMCD HIV-1 (-) i HHV8 (-)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- siltuksymab</li> <li>- rytuksymab + prednizon</li> </ul> <p>W przypadku odpowiedzi na leczenie siltuksymabem kontynuować leczenie do czasu wystąpienia progresji. W przypadku odpowiedzi na leczenie rytuksymabem, należy obserwować pacjenta oraz powtórzyć leczenie w przypadku progresji choroby.</p> <p><i>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej.</i></p>
<p><b>CDCN 2018</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia idiopatycznej, wieloogniskowej choroby Castlemana. Siltuksymab (lub tocilizumab, jeśli siltuksymab nie jest dostępny) z lub bez kortykosteroidami jest preferowaną terapią pierwszego rzutu w przypadku iMCD. W najcięższych przypadkach zaleca się chemioterapię skojarzoną.</b></p> <p><u>Łagodna postać:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Siltuksymab ± steroidy (kategoria 1);</li> <li>- Tocilizumab ± steroidy (kategoria 2A);</li> <li>- Rytuksymab ± steroidy* (kategoria 2B).</li> </ul> <p>W przypadku częściowej lub całkowitej odpowiedzi kontynuować terapię siltuksymabem ± steroidy (kategoria 1) lub tocilizumab ± steroidy (kategoria 2A). W przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi należy zastosować rytuksymab + steroidy ± czynnik immunomodulujący (kategoria 2B).</p> <p><u>Ciężka postać:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Siltuksymab ± duże dawki steroidów (kategoria 1)</li> <li>- Tocilizumab ± duże dawki steroidów (kategoria 2A)</li> </ul> <p>W przypadku częściowej lub całkowitej odpowiedzi kontynuować terapię siltuksymabem ± steroidy (kategoria 1) lub tocilizumab ± steroidy (kategoria 2A). W przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi należy zastosować chemioterapię skojarzoną (kategoria 2B).**</p> <p>Poniżej przedstawiono algorytm leczenia iMCD.</p> <div data-bbox="359 1108 1396 1702"> <p>The flowchart 'Management of iMCD' is structured as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Legend:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Green box: Category 1 Evidence</li> <li>Yellow box: Category 2A Evidence</li> <li>Blue box: Category 2B Evidence</li> </ul> </li> <li><b>Nonsevere Path:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Initial treatment: Siltuximab ± Steroids (Category 1), Tocilizumab ± Steroids (Category 2A), Rituximab ± Steroids* (Category 2B).</li> <li><b>PR/CR:</b> Continued Therapy (Siltuximab ± Steroids, Tocilizumab ± Steroids).</li> <li><b>Inadequate Response:</b> Rituximab + Steroids ± Immunomodulatory Agent. <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PR/CR:</b> Continued Immunomodulatory Agent ± Steroids.</li> <li><b>Inadequate Response:</b> Seek Expert Advice/ Consider Immunomodulatory Agent*.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li><b>Severe Path:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Initial treatment: Siltuximab + HD Steroids (Category 1), Tocilizumab + HD Steroids (Category 2A), (1 week, daily assessment).</li> <li><b>PR/CR:</b> Continued Therapy (Siltuximab ± Steroids, Tocilizumab ± Steroids).</li> <li><b>Inadequate Response:</b> Combination Chemotherapy† x1 cycle. <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Individualized Further Therapy:</b> Refer to Center of Excellence or Consult CD Expert.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </div>
<p><b>Siła zaleceń:</b></p> <p>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna.</p> <p>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna.</p> <p>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna.</p> <p>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</p>	

\*W przypadku pacjentów z łagodnymi objawami, alternatywną opcją jest ograniczony cykl leczenia rytuksymabem. U pacjentów niereagujących na leczenie anti-IL-6 mAb należy rozważyć terapię opartą na rytuksymabie.

\*\*Przykłady chemioterapii obejmują R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), R-VDT-PACE (rytuksymab, bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) lub etopozyd/cyklofosfamid /rytuksymab.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego	Prof. dr hab. med, Tomasz Sacha Konsultant Wojewódzki dla województwa małopolskiego z dziedziny hematologii
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obserwacja</li> <li>• Kortykosteroidy</li> <li>• Rytuksymab</li> <li>• Tocilizumab</li> <li>• Immunoglobulina dożylna</li> <li>• Chemioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obserwacja - 20% (technologia najtańsza)</li> <li>• Tocilizumab (niezarejestrowany w iMCD) - 20% (technologia najskuteczniejsza)</li> <li>• Rytuksymab (niezarejestrowany w iMCD) - 20%</li> </ul>
<b>Problemy ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak refundacji</li> <li>• Ograniczona skuteczność</li> <li>• Toksyczność</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Siltuksymab dostępny tylko w ramach finansowania RDTL</li> <li>• Tocilizumab i Rytuksymab niezarejestrowane w iMCD, stosowane wobec braku możliwości finansowania w ramach programu lekowego Syltuksymab</li> </ul>
<b>Rozwiązania, które mogłyby poprawić sytuację</b>	Udostępnienie siltuksymabu i terapii alternatywnych (tocilizumab, rytuksymab, bortezom b, lenalidomid) poprawiłoby sytuację chorych.	<p>Umożliwienie leczenia pacjentów z iMCD siltuksymabem w ramach Programu Lekowego NFZ.</p> <p>Pomoc w stworzeniu ośrodków referencyjnych dedykowanych tej grupie pacjentów z zespołami wielodyscyplinarnymi lekarzy w celu ułatwienia właściwego rozpoznania i leczenia iMCD.</p> <p>Kampania świadomościowa w grupie lekarzy i pacjentów w celu szybkiego rozpoznawania tej ultra rzadkiej choroby.</p>
<b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	Oporność u części chorych (30%-50%).	<p>Brak doświadczenia ośrodka leczącego z ocenianym lekiem,</p> <p>Uważam, że trzeba umożliwić leczenie z możliwością rozliczenia zastosowanie leku w trybie ambulatoryjnym, bez konieczności hospitalizacji pacjenta .</p>
<b>Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci o ciężkiej postaci choroby (ECOG PS ≥2, obrzęki, niewydolność nerek)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawowa postać iMCD.</li> <li>• Postać iMCD o ciężkim przebiegu, w tym także z zespołem TAFRO.</li> </ul>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.06.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ((Dz. U. z 2021 r. poz. 523), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są (według kodu ICD-10 D47.7 - Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych):

- w ramach katalogu chemioterapii:
  - karboplatyna
  - cisplatyna
  - cyklofosfamid
  - dakarbazyna
  - doksorubicyna
  - etopozyd
  - ifosfamid



- winkrystyna
- winorelbina.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą (ang. best supportive care; BSC)</b>	„Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. 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. 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 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 4.1. Wybór komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) 48 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.(...) 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).”	Wybór zasadny.
<b>Tocilizumab (dodatkowy, hipotetyczny komparator)</b>	„W opinii Prezesa Agencji AOTMiT (numer 11/2018 z dnia 28 marca 2018 roku) jako alternatywną technologię medyczną dla siltuksymabu wskazano tocilizumab, 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. 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). Należy zaznaczyć, że tocilizumab nie jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu ani w Europie ani w Stanach Zjednoczonych.(...) Z kolei tocilizumab wybrano na dodatkowy, hipotetyczny komparator.”	Wybór zasadny.

#### Komentarz Agencji:

Obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna opcja terapeutyczna w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana, a siltuksymab (Sylvant) jest jedynym produktem leczniczym zarejestrowanym do stosowania we wnioskowanym wskazaniu w Unii Europejskiej. W rekomendacjach klinicznych jako opcje terapeutyczne wskazywane są również tocilizumab i rytuksymab, jednak żadna z tych terapii nie jest zarejestrowana do użycia we wnioskowanym wskazaniu w UE, a rekomendację zostały wydane na podstawie dowodów o niższej jakości. Tocilizumab jako technologia o zbliżonym działaniu, został zarejestrowany do stosowania w Japonii, natomiast w pozostałych krajach jest on stosowany off-label.

Rytuksymab może być podawany tylko przez ograniczony okres czasu, natomiast siltuksymab czy tocilizumab należy stosować do czasu wystąpienia progresji.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki typu 8 (HHV-8).	Niezgodna z kryteriami włączenia.	-
Interwencja	Siltuksymabu (produkt leczniczy Sylvant) w postaci infuzji dożylniej.	Niezgodna z kryteriami włączenia.	-
Komparatory	Placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą (ang. best supportive care; BSC), dodatkowo jako hipotetyczny komparator wybrano podawanie tocilizumabu w postaci infuzji dożylniej lub roztworu do wstrzykiwania.	Niezgodne z założonymi.	-
Punkty końcowe	Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa siltuksymabu.	Niezgodne z założonymi.	-
Typ badań	Badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne).	Niezgodna z kryteriami włączenia.	-
	Badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a dla dodatkowej oceny bezpieczeństwa także opisy/serie przypadków).	Niezgodna z kryteriami włączenia.	
	Badania w postaci pełno tekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.	
	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali trzy podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase i The Cochrane Library (CENTRAL). Dodatkowo przeszukano strony internetowe: FDA, EMA, URPL, ADRReports, WHO UMC, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Jako datę wyszukiwania podano 06.01.2020 r., 10.02.2020 r. oraz 20.03.2020 r. Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono 02.06.2020 r. (data ostatniego przeszukania: 02.06.2020 roku).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy dla badań skuteczności klinicznej zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, komparatorów oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. Nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne II fazy MCD2001 (NCT01024036) porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo siltuksymabu z placebo u dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8). Dodatkowo zidentyfikowano prospektywne badania bez randomizacji dla siltuksymabu:

- I fazy, typu dose-finding u dorosłych pacjentów z chorobą Castlemana (NCT00412321);
- jednoramienne, II fazy u dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana (MCD2002 / NCT01400503).

Wnioskodawca przedstawił dodatkowo 4 badania obserwacyjne dotyczące pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana oraz 3 raporty przypadków pacjentów z chorobą Castlemana. Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono także opracowania wtórne: 3 przeglądy systematyczne (1 przegląd systematyczny bez metaanalizy oraz 2 przeglądy systematyczne dostępne tylko w postaci abstraktów konferencyjnych). Wszystkie badania, które zostały w nich przedstawione uwzględniono w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Dla tocilizumabu (hipotetycznego komparatora) wnioskodawca odnalazł 2 badania prospektywne jednoramienne dotyczące dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8). Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną dotyczącą stosowania tocilizumabu w pacjentów z iMCD, w związku z czym brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z siltuksymabem. Opis odnalezionych badań jednoramiennych został przedstawiony w rozdziale 6.2 analizy klinicznej Wnioskodawcy.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótowo charakterystykę głównych badań analizy, na których wnioskodawca oparł założenia analizy ekonomicznej i wpływu na budżet.

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Van Rhee 2014a</b></p> <p><b>MCD2001</b></p> <p><b>NCT01024036</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research &amp; Development.</p>	<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepiene, wielośrodkowe, II fazy.</p> <p><b>Hipoteza:</b> superiority</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> : Mediana czasu trwania zamaskowanej fazy leczenia wynosiła 375 dni (zakres: 1-1031 dni) w grupie badanej oraz 152 dni (zakres: 23-666 dni) w grupie kontrolnej. Mediana okresu obserwacji dla populacji ITT poddanej ocenie w badaniu wynosiła 422 dni (zakres: 55-1051 dni)</p> <p><b>Interwencja badana:</b> siltuksymab w dawce 11 mg/kg w infuzji dożylnie co 3 tygodnie z najlepszym leczeniem wspomagającym</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> placebo z najlepszym leczeniem wspomagającym</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> najlepsza opieka wspomagająca, która obejmowała leczenie wysięków, stosowanie leków przeciwgorączkowych, przeciwwiślawowych, przeciwhistaminowych i przeciwbólowych, leczenie zakażeń, transfuzje oraz standardowe postępowanie w przypadku reakcji związanych z infuzją, zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi.</p>	<p><b>Kryteria włączenia (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>- rozpoznanie objawowej, wieloogniskowej choroby Castlemana;</li> <li>- choroba mierzalna, nieograniczona do zmiany skórnej;</li> <li>- nasilenie objawów klinicznych związanych z chorobą <math>\geq 1</math> stopnia według klasyfikacji National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events;</li> <li>- stan sprawności ogólnej 0-2 według ECOG;</li> <li>- stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym w czasie trwania badania oraz przez 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki leku, a także negatywny wynik testu ciążyowego.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci zakażeni wirusem HIV;</li> <li>- pacjenci zakażeni ludzkim wirusem opryszczki typu 8;</li> <li>- inne, klinicznie istotne schorzenia, w tym zapalenie wątroby typu B lub C, aktywne infekcje ogólnoustrojowe, choroby autoimmunologiczne, źle kontrolowana cukrzyca, naciekowa choroba płuc, które mogłyby wpływać na przeprowadzane procedury oraz wyniki badania;</li> <li>- zmiany skórne jako jedyne mierzalne objawy choroby Castlemana;</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza i objawów.</li> </ul> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów;</li> <li>- wskaźnik odpowiedzi na leczenie ze strony guza;</li> <li>- czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza;</li> <li>- wskaźnik objawowej odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- czas trwania objawowej odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- wskaźnik niepowodzenia leczenia;</li> <li>- czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia;</li> <li>- czas do rozpoczęcia kolejnej terapii;</li> <li>- przeżycie całkowite;</li> <li>- jakość życia zależna od stanu zdrowia.</li> </ul>

	<p>Stosowanie leków stymulujących erytropoetynę, przeciwnowotworowych i biologicznych, a także zwiększenie dawki kortykosteroidów stosowanych w momencie randomizacji lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia kortykosteroidami było niedozwolone.</p> <p><b>Cross-over:</b> Przy pierwszym niepowodzeniu leczenia, pacjenci, którym podawano placebo, mogli przejść na leczenie otwarte siltuksymabem z BSC do czasu drugiego niepowodzenia leczenia.</p>	<p>- ciąża lub opieka nad noworodkiem/ niemowlęciem.</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <p>- grupa badana: siltuksymab, N=53; - grupa kontrolna: placebo, N=26.</p>	
<p><b>Van Rhee 2020</b> <b>MCD2002</b> <b>NCT01400503</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen R&amp;D and EUSA Pharma</p>	<p>Wstępnie określona rozszerzona analiza badania I fazy (NCT00412321) oraz badania II fazy (NCT01024036 / MCD2001), przeprowadzona w 26 ośrodkach na całym świecie.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> : Pacjenci byli włączani do badania od kwietnia 2011 do stycznia 2014 oraz byli obserwowani do marca 2017</p> <p><b>Mediana obserwacji</b> : 6 lat (IQR 5,11-7,76)</p> <p><b>Interwencja badana:</b> siltuksymab w dawce 11 mg/kg w infuzji dożylnie co 3 tygodnie.</p>	<p><b>Kryteria włączenia (wybrane):</b></p> <p>- rozpoznanie wieloogniskowej choroby Castlemana; - pacjenci włączeni wcześniej do badania I fazy (NCT00412321) lub II fazy (NCT01024036 / MCD2001); - u pacjentów nie mogła wystąpić progresja choroby podczas otrzymywania siltuksymabu. Pacjenci pierwotnie przypisanych do grupy placebo w badaniu II fazy, którzy następnie otrzymywali siltuksymab przez mniej niż 4 miesiąc również byli włączani do badania.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia (wybrane):</b></p> <p>- niepoddająca się leczeniu toksyczność, zdarzenia niepożądane lub wycofanie zgody jako powód przerwania leczenia w poprzednim badaniu zainicjowanym przez sponsora z użyciem siltuksymabu</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> N=60</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <p>- długoterminowe bezpieczeństwo stosowania siltuksymabu, definiowane jako liczba uczestników ze zdarzeniami niepożądanymi, maksymalnie do 6 lat leczenia.</p> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <p>- Odsetek pacjentów, którzy wcześniej uzyskali odpowiedź na leczenie i utrzymali kontrolę choroby.</p>

W tabeli poniżej przedstawiono dane demograficzne populacji pacjentów włączonych do głównych badań analizy (na wynikach których wnioskodawca oparł założenia analizy ekonomicznej).

Tabela 12. Dane demograficzne pacjentów włączonych do badań

Parametr	MCD2001		MCD2002	
	siltuksymab	placebo	siltuksymab	
<b>Liczba chorych</b>	53	26	60	
<b>Wiek, mediana (kwartyle) [lata]</b>	47 (20 - 74)	48 (27 - 78)	45 (IQR 35,8 – 56,0)	
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Biała</b>	19 (36)	12 (46)	31 (52)
	<b>Azjatycka</b>	27 (51)	11 (42)	23 (38)
	<b>Czarna</b>	3 (6)	0 (0)	3 (5)
	<b>Inna</b>	4 (8)	3 (12)	3 (5)
<b>Stan sprawności wg ECOG, n (%)</b>	<b>0</b>	22 (42)	10 (38)	20 (33)
	<b>1</b>	24 (45)	16 (62)	33 (55)
	<b>2</b>	7 (13)	0 (0)	7 (12)
<b>Nasilenie ogólnych objawów związanych z chorobą w skali punktowej – mediana (zakres)</b>	6 (2–31)	10 (1–30)	-	
<b>Typ histologiczny - n (%)</b>	<b>naczyniowo-szklisty</b>	18 (34)	8 (31)	15 (25)
	<b>plazmocytowy</b>	13 (25)	5 (19)	24 (40)
	<b>mieszany</b>	22 (42)	13 (50)	21 (35)
<b>Wcześniejsze leczenie systemowe – n (%)</b>	<b>kortykosteroidy</b>	28 (97)	15 (88)	6 (10)
	<b>chemioterapia</b>	17 (59)	12 (71)	-
	<b>rytuksymab</b>	5 (17)	3 (18)	12 (20)

	<b>leki immunosupresyjne*</b>	1 (3)	3 (18)	3 (5)**
	<b>interferon</b>	1 (3)	1 (6)	-

\*azatiopryna, cyklosporyna, talidomid

\*\*tylko talidomid

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 15.4 analizy klinicznej wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 15.4 analizy klinicznej wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę ryzyka błędu systematycznego dla randomizowanego badania MCD2001. Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu na niskie w 5 kategoriach oraz w 2 kategoriach na niejasne ryzyko. Ocena została przedstawiona w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook dla badania MCD2001**

Kategoria	Decyzja	Komentarz wnioskodawcy
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby).	Niskie ryzyko	Randomizacja blokowa, wygenerowana komputerowo, ze stratyfikacją (stosowania kortykosteroidów).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby).	Niskie/ niejasne ryzyko	Randomizacja centralna, opracowana przed rozpoczęciem badania pod nadzorem sponsora badania.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów).	Niskie ryzyko	Podwójne zamaskowanie w odniesieniu do pacjentów, lekarzy (badaczy) i niezależnych ekspertów z centralnej komisji.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów).	Niskie ryzyko	Wyniki badań laboratoryjnych analizowano centralnie. Ocena parametrów klinicznych dokonywana przez niezależną komisję oraz badaczy.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania).	Niskie ryzyko	Przedstawiono liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup, jak i podano powody utraty/wykluczenia z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem).	Niejasne ryzyko	Brak danych
Inne źródła błędu systematycznego.	Niejasne ryzyko	-

Dodatkowo wnioskodawca ocenił jakość badania MCD2002 zgodnie z kryteriami NICE na 7/8. Punkt odjęto ze względu na brak wyraźnego zdefiniowania czy pacjenci byli kolejno włączani do badania.

Ocena pozostałych włączonych badań została przedstawiona w rozdziale 15.9 analizy klinicznej Wnioskodawcy.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Wnioskowanie o skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwie stosowania siltuksymabu w leczeniu pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana opiera się głównie na wynikach 1 badania RCT fazy II, w ramach którego efekty kliniczne wnioskowanej interwencji porównywano względem placebo, a w obu grupach stosowano jednocześnie tzw. najlepszą opiekę wspomagającą (BSC).”
- „Aktualnie brak jest badań III fazy oceniających efekty kliniczne stosowania siltuksymabu w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana.”
- „Porównywane grupy pacjentów w randomizowanym badaniu MCD 2001 były dobrze zbilansowane w wyniku randomizacji za wyjątkiem rozkładu płci (odsetek mężczyzn: 57% vs 85%, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej).”
- „Mimo, że badanie MCD 2001 stanowi największą jak do tej pory próbę kliniczną, w ramach której analizowano efekty leczenia idiopatycznej, wieloogniskowej choroby Castlemana, liczba uwzględnionych pacjentów rekrutowanych w 19 państwach, była relatywnie mała (N=79).”

- „Przejsie pacjentów z grupy kontrolnej do grupy badanej (ang. cross-over) po niepowodzeniu leczenia moglo ograniczacz wnioskowanie autorów badania w zakresie przeżywalności chorych.”
- „Brak wiarygodnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio efekty kliniczne stosowania siltuksymabu względem hipotetycznego komparatora (tocilizumabu) we wnioskowanym wskazaniu; brak badań z grupą kontrolną, w których oceniano efekty kliniczne tocilizumabu w analizowanym wskazaniu i które umożliwiałyby przeprowadzenie porównania pośredniego tocilizumabu z siltuksymabem z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo wraz z BSC) jak również brak możliwości wiarygodnego zestawienia wyników badań oceniających efekty kliniczne siltuksymabu oraz tocilizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana (m.in. ze względu na brak wspólnych punktów końcowych) – brak wystarczających dowodów klinicznych umożliwiających wiarygodne porównanie siltuksymabu względem tocilizumabu potwierdza wniosek o braku możliwości porównania efektywności klinicznej obu leków w ramach analizowanego wskazania.”
- „Ze względu na rygorystyczne kryteria włączenia do badania MCD 2001, może ono nie być w pełni reprezentatywne dla wszystkich chorych na idiopatyczną MCD (kryterium włączenia był stan sprawności ogólnej według ECOG określony na 0, 1 lub 2 stopnie, stąd też pacjenci hospitalizowani i z większym stopniem ciężkości choroby nie kwalifikowali się do udziału w badaniu i leczenia siltuksymabem. Również chorzy z podtypem iMCD charakteryzującym się trombocytopenią, obrzękiem tkanki podskórnej, włóknieniem szpiku kostnego, dysfunkcją nerek oraz organomegalią (zespół TAFRO) nie kwalifikowaliby się do udziału w ww. badaniu klinicznym ze względu na kryterium dotyczące liczby płytek krwi i nasilenia choroby).”
- „Liczebność populacji włączonej do subanalizy opisanej w publikacji Morra 2019 dotyczącej badania RCT była dodatkowo ograniczona poprzez wykluczenie pacjentów, którzy nie spełniali jednoznacznie kryteriów odpowiedzi na leczenie lub niepowodzenia leczenia.”
- „Badanie opisane w publikacjach van Rhee 2010 i Kirk 2013 oraz Kurzrock 2013 oraz Kurzrock 2011 było otwartym (bez zamaskowania) badaniem I fazy typu dose-finding, w którym w jednej z 7 kohort uwzględniono pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, jak i nieresekcyjną, zlokalizowaną postacią choroby poddanych leczeniu siltuksymabem w dawce 9 mg lub 12 mg/kg m.c. co 3 tygodnie (analizowaną populację stanowią chorzy z wieloogniskową chorobą Castlemana, a zalecana dawka siltuksymabu, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, wynosi 11 mg/kg m.c.). Ponadto, w kohortach 1-6 uwzględniono chorych z chłoniakiem nieziarniczym z komórek B, szpiczakiem mnogim lub chorobą Castlemana, którzy otrzymywali siltuksymab w różnych dawkach i schematach, przy czym sposób dawkowania najbardziej zbliżony do zaleconego w ChPL obejmował dawkę 12 mg/kg m.c. w 1-godzinnym wlewie co 3 tygodnie. W publikacji Kurzrock 2013 przedstawiono efekty stosowania siltuksymabu w zależności od rodzaju choroby (wyniki ww. badania uwzględniono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa siltuksymabu), natomiast w publikacji van Rhee 2010 opisano szczegółowo wyniki raportowane wyłącznie u pacjentów z chorobą Castlemana.”
- „Badanie MCD 2002 było przeprowadzone bez grupy kontrolnej (jednoramienne) i bez zamaskowania i obejmowało pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, którzy stosowali siltuksymab w ramach badań I i II fazy i w czasie kontynuacji leczenia uzyskali co najmniej stabilizację choroby. Dodatkowo wstępna analiza przedstawiona w publikacjach referencyjnych van Rhee 2015b, van Rhee 2013 została przeprowadzona na stosunkowo małej grupie pacjentów (N-19).”

Pozostałe ograniczenia dotyczące badań niższej jakości zostały przedstawione w rozdziale 11 analizy klinicznej Wnioskodawcy.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W badaniu MCD2001 w grupie badanej tylko 36% pacjentów stanowiły osoby rasy białej.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

Wnioskodawca nie przeprowadził syntezy wyników.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W analizie klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki dotyczące skuteczności z badania MCD2001 porównujące siltuksymab z placebo. Dane odnośnie przeżycia całkowitego zostały pozyskane z dokumentów od Wnioskodawcy. Dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące kontroli choroby z badania MCD2002.

#### Wyniki z badania MCD2001

Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów (ang. Tumor and Symptomatic Response)

Trwałą odpowiedź ze strony guza i objawów w ocenie niezależnej komisji zanotowano u 18 (34%) chorych, w tym 1 pacjent uzyskał odpowiedź całkowitą. Natomiast w grupie kontrolnej nie zaobserwowano żadnego przypadku odpowiedzi na leczenie. Stosowanie siltuksymabu istotnie statystycznie zwiększało szansę osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji MD = 34,0% (95% CI: 11,1 - 54,8; p=0,0012). Oszacowany przez wnioskodawcę NNT wyniósł 3 (95% CI: 3 - 6).

**Tabela 14. Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza i objawów w ocenie niezależnej komisji; populacja ITT**

Punkt końcowy	N=79		MD [95% CI]* OR Peto [95% CI]^	Wartość p*	NNT [95% CI]^
	Siltuksymab n=53	Placebo n=26			
Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza oraz objawów – n (%)	18 (34%)	0 (0%)	MD = 34,0% [11,1 - 54,8]* OR Peto = 6,73 [2,21 - 20,44]^	0,0012	3 [3 - 6]
Całkowita – n (%)	1 (2%)	0 (0%)	-		
Częściowa – n (%)	17 (32%)	0 (0%)	-	-	-

MD - różnica średnich (ang. mean difference); OR Peto - iloraz szans obliczany metodą Peto (ang. Peto Odds Ratio)

\*dane przedstawione w publikacji van Rhee 2014a.

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych

Analiza skuteczności w wyodrębnionych subpopulacjach w zakresie wystąpienia trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść siltuksymabu u pacjentów: w wieku <65 lat, w grupie etnicznej innej niż biała, w subpopulacji mężczyzn, u chorych pochodzących z krajów Azji Pacyficznej, u chorych, którzy nie stosowali kortykosteroidów w momencie rozpoczęcia badania, z plazmocytowym, jak i mieszanym typem histologicznym MCD oraz u chorych poddanych wcześniejszemu leczeniu. Żaden z pacjentów z typem histologicznym naczyniowo-szklistym choroby nie osiągnął trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów w ocenie niezależnej komisji.

**Tabela 15. Analiza skuteczności w subpopulacjach - wystąpienie trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów**

Subpopulacje pacjentów		Siltuksymab n=53	Placebo n=26	%MD [95% CI]*
Wiek	<65 lat	17/51	0/24	33,3 [8,8; 55,3]
	≥65 lat	1/2	0/2	50,0 [-61,2; 98,7]
Rasa	biała	3/19	0/12	15,8 [-20,7; 49,3]
	inna	15/34	0/14	44,1 [13,6; 71,1]
Płeć	męska	10/30	0/22	33,3 [5,8; 57,2]
	żeńską	8/23	0/4	34,8 [-20,5; 80,6]
Region zamieszkania	Ameryka Północna	4/10	0/5	40,0 [-18,6; 85,3]

	<b>Europa, Środkowy Wschód i Afryka</b>	3/13	0/8	23,1 [-21,5; 61,7]
	<b>Azja pacyficzna</b>	10/26	0/11	<b>38,5 [3,9; 69,2]</b>
	<b>Ameryka Łacińska</b>	1/4	0/2	25,0 [-64,2; 89,0]
<b>Stosowanie kortykosteroidów w momencie randomizacji</b>	<b>tak</b>	4/16	0/8	25,0 [-20,4; 65,1]
	<b>nie</b>	14/37	0/18	<b>37,8 [10,6; 61,9]</b>
<b>Typ histologiczny choroby</b>	<b>naczyniowo-szklisty</b>	0/18	0/8	-
	<b>plazmocytowy</b>	8/13	0/5	<b>61,5 [9,0; 94,7]</b>
	<b>mieszany</b>	10/22	0/13	<b>45,5 [12,1; 72,3]</b>
<b>Wcześniejsze leczenie</b>	<b>tak</b>	10/29	0/17	<b>34,5 [4,6; 60,1]</b>
	<b>nie</b>	8/24	0/9	33,3 [-5,9 70,1]

\* dane przedstawione w publikacji van Rhee 2014a

#### Czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji wynosiła 383 dni (232 - 676) w grupie pacjentów stosujących siltuksymab. Żaden z pacjentów z grupy placebo nie uzyskał trwałej odpowiedzi ze strony guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji.

**Tabela 16. Analiza skuteczności - czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji; populacja ITT**

Punkt końcowy	N=79		HR [95% CI]*	Wartość p*
	Siltuksymab n=53	Placebo n=26		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów - dni (zakres)	383 (232 - 676)	-	-	-

\*dane przedstawione w publikacji van Rhee 2014a

#### Wskaźniki odpowiedzi w badaniu

Odpowiedź na leczenie ze strony guza w ocenie w ocenie niezależnej komisji zaobserwowano u 20 (38%) pacjentów z grupy badanej, w tym 2 pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą. W grupie kontrolnej tylko 1 (4%) chory uzyskał odpowiedź na leczenie ze strony guza. Stosowanie siltuksymabu w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie ze strony guza według niezależnej komisji MD = 33,9% (95% CI: 11,1 - 54,8; p=0,0022). Oszacowany przez wnioskodawcę NNT wyniósł 3 (95% CI: 3 - 7).

Odpowiedź na leczenie ze strony guza w ocenie badaczy z ośrodków klinicznych zaobserwowano u 27 (51%), w tym 3 pacjentów całkowitą odpowiedź. Natomiast w grupie kontrolnej nie zaobserwowano żadnego przypadku odpowiedzi na leczenie ze strony guza. Stosowanie siltuksymabu w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie ze strony guza według badaczy MD = 50,9% (95% CI: 29,2 - 70,1; p<0,0001). Oszacowany przez wnioskodawcę NNT wyniósł 2 (95% CI: 2 - 3).

Trwałą objawową odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 30 (57%) pacjentów w grupie badanej, w tym 13 (25%) osób uzyskało całkowitą objawową odpowiedź na leczenie. W grupie kontrolnej trwałą objawową odpowiedź na leczenie uzyskało 5 (19%) osób. Stosowanie siltuksymabu w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą osiągnięcia trwałej objawowej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do placebo MD = 37,4% (95% CI: 14,9 - 58,2; p=0,0018).



Tabela 17. Analiza skuteczności – wskaźniki odpowiedzi w badaniu MCD2001

Punkt końcowy	N=79		MD [95% CI]* OR Peto [95% CI]^ RB [95% CI]^	Wartość p*	NNT [95% CI]^
	Siltuksymab n=53	Placebo n=26			
Odpowiedź na leczenie ze strony guza w ocenie niezależnej komisji; populacja podlegająca ocenie (ang. response-evaluable population)					
Odpowiedź na leczenie ze strony guza – n (%)	20 (38%)	1 (4%)	MD = 33,9% [11,1; 54,8] RB = 9,81 [1,91; 56,51]	<b>0,0022</b>	<b>3 [3; 7]</b>
Całkowita odpowiedź na leczenie – n (%)	2 (4%)	0 (0%)	-	-	-
Częściowa odpowiedź na leczenie – n (%)	18 (34%)	1 (4%)	-	-	-
Odpowiedź na leczenie ze strony guza w ocenie badaczy; populacja podlegająca ocenie (ang. response-evaluable population)					
Odpowiedź na leczenie ze strony guza – n (%)	27 (51%)	0 (0%)	MD = 50,9% [29,2; 70,1] OR Peto = 9,35 [3,50; 25,00]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>2 [2; 3]</b>
Całkowita odpowiedź na leczenie – n (%)	3 (6%)	0 (0%)	-	-	-
Częściowa odpowiedź na leczenie – n (%)	24 (45%)	0 (0%)	-	-	-
Wskaźnik trwałej, objawowej odpowiedzi na leczenie, populacja ITT					
Trwała objawowa odpowiedź na leczenie – n (%)	30 (57%)	5 (19%)	MD = 37,4% [14,9; 58,2] RB = 2,94 [1,42; 6,84]	<b>0,0018</b>	<b>3 [2; 7]</b>
Całkowita objawowa odpowiedź na leczenie – n (%)	13 (25%)	0 (0%)	MD = 24,5% [1,4; 46,2] OR Peto = 5,82 [1,66; 20,48]	<b>0,0037</b>	<b>5 [3; 10]</b>

MD - różnica średnich (ang. mean difference); OR Peto - iloraz szans obliczony metodą Peto (ang. Peto Odds Ratio); RB - korzyść względna (ang. Relative Benefit)

\*dane przedstawione w publikacji van Rhee 2014a.

^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych

#### Czas do wystąpienia zdarzenia

Mediana czasu do wystąpienia trwałej objawowej odpowiedzi na leczenie wyniosła 170 dni (67 - 274) w grupie badanej, natomiast w grupie kontrolnej mediana nie została osiągnięta NE (227 – NE) (HR=2,774; 95% CI: 1,068 - 7,206; p=0,0288).

Mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia nie została osiągnięta w grupie badanej NE (378 – NE), natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 134 (85 – NE) (HR=0,418; 95% CI: 0,214; 0,815; p=0,0084).

Mediana czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii nie została osiągnięta w grupie badanej otrzymującej siltuksymab (nie oszacowano 95% CI). Z kolei w grupie kontrolnej mediana czasu do konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii wyniosła 280 dni (95% CI: 161 - NE).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – czas do wystąpienia zdarzenia w badaniu MCD2001; populacja ITT

Punkt końcowy	N=79		HR [95% CI]*	Wartość p*
	Siltuksymab n=53	Placebo n=26		
Czas do wystąpienia trwałej objawowej odpowiedzi na leczenie – mediana dni (zakres)	170 (67 - 274)	NE (227 – NE)	2,774 [1,068; 7,206]	<b>0,0288</b>
Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia – mediana dni (zakres)	NE (378 – NE)	134 (85 – NE)	0,418 [0,214; 0,815]	<b>0,0084</b>
Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii	NE (NE - NE)	280 (161 – NE)	0,298 [0,137; 0,652]	<b>0,0013</b>

NE – niemożliwe do oceny (ang. not evaluable)

\*dane przedstawione w publikacji van Rhee 2014a

\*\*w ocenie niezależnej komisji

Niepowodzenie leczenia

Niepowodzenie leczenia wystąpiło u 20 (37,7%) osób stosujących siltuksymab oraz u 16 (61,5%) pacjentów otrzymujących placebo. Stosowanie siltuksymabu wiązało się z istotnie statystycznie redukcją ryzyka niepowodzenia leczenia o 39% w porównaniu do stosowania placebo (RR=0,61; 95% CI: 0,39; 0,99; p<0,05). 13 (50%) pacjentów z grupy kontrolnej rozpoczęło stosowanie siltuksymabu w sposób niezamaskowany po wystąpieniu niepowodzenia leczenia. Mediana okresu obserwacji tych pacjentów wyniosła 295 dni (zakres: 128 - 852).

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności - wystąpienie niepowodzenia leczenia (ang. treatment failure); populacja ITT**

Punkt końcowy	N=79		RR [95% CI]	Wartość p <sup>^</sup>	NNT [95% CI] <sup>^</sup>
	Siltuksymab n=53	Placebo n=26			
Wystąpienie niepowodzenia leczenia – n (%)	20 (37,7)	16 (61,5)	0,61 [0,39; 0,99] <sup>^</sup>	<0,05	4 [2; 360]

RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

<sup>^</sup>obliczone przez Wnioskodawcę

Przeżycie całkowite (OS<sup>3</sup>)

Analiza przeżycia całkowitego na podstawie danych wnioskodawcy wskazuje na wyższe wskaźniki przeżywalności w grupie pacjentów stosujących siltuksymab w porównaniu do pacjentów stosujących placebo. Wyniki nie zostały adjustowane względem chorych, którzy przeszli z grupy kontrolnej do grupy badanej i otrzymywali siltuksymab (13 z 26 pacjentów z grupy kontrolnej otrzymało siltuksymab).

**Tabela 20. Analiza skuteczności - wskaźniki przeżywalności pacjentów na podstawie danych Wnioskodawcy**

Punkt końcowy - % [95% CI]	N=79	
	Siltuksymab n=53	Placebo n=26
<b>Pierwotna analiza (populacja ITT)</b>		
<b>Przeżycie 1-roczone</b>	100,0 [100,0; 100,0]	92,0 [71,5; 97,9]
<b>Analiza uzupełniająca (całkowita populacja bezpieczeństwa)</b>		
<b>Przeżycie 3-letnie</b>	91,2 [78,2; 96,6]	79,5 [57,5; 91,0]
<b>Przeżycie 4-letnie</b>	88,7 [74,9; 95,2]	79,5 [57,5; 91,0]
<b>Przeżycie 5-letnie</b>	86,3 [71,9; 93,6]	79,5 [57,5; 91,0]
<b>Przeżycie 6-letnie</b>	86,3 [71,9; 93,6]	79,5 [57,5; 91,0]

Jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36

Kwestionariusz SF-36 jest narzędziem ogólnym do pomiaru zależnej od stanu zdrowia jakości życia. Jest on pochodną. Kwestionariusz SF-36 może być stosowany u osób powyżej 18 roku życia, zdrowych oraz z różnymi schorzeniami. Obecnie używany kwestionariusz jest drugą wersją (v.2), utworzoną w 1998 roku na podstawie SF-36 v1. Składa się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne (ang. physical functioning, PF) – zawiera 10 pozycji, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (ang. role physical, RP) – 4 pozycje, dolegliwości bólowe (ang. bodily pain, BP) – 2 pozycje, ogólne poczucie zdrowia (ang. general health, GH) – 5 pozycji, witalność (ang. Vitality, VT) – 4 pozycje, funkcjonowanie społeczne (ang. social functioning, SF) – 2 pozycje, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (ang. role emotional, RE) – 3 pozycje, poczucie zdrowia psychicznego (ang. mental health, MH) – 5 pozycji. Dodatkowo oceniany jest stan zdrowia w porównaniu ze stanem sprzed roku. Kategorie połączone są w dwie zbiorcze domeny: zdrowia fizycznego PHS (ang. Physical Health Summary) liczone, jako średnia PF, RP, BP i GH oraz zdrowia psychicznego MHS (ang. Mental Health Summary) – średnia z skal VT, SF, RE i MH. Sposób odpowiedzi na poszczególne grupy pytań jest zróżnicowany, od dychotomicznego (tak/nie), po 3-, 5- i 6-stopniową skalę Likerta. Po przeliczeniu, według określonych zasad, punktów ze wszystkich 8 kategorii uzyskuje się wynik w postaci 100-punktowej skali od 0 do 100, gdzie wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia. Standardowa forma SF-36 bada jakość życia na podstawie 4 ostatnich tygodni. Kwestionariusz ten posiada polską wersję językową udostępnianą przez Medical Outcomes Trust and Quality Matric Incorporated

<sup>3</sup> Czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival; OS) definiowano jako czas od podania pierwszej dawki leku w ramach badania RCT do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

oraz normy dla populacji osób zdrowych i z określonymi schorzeniami przewlekłymi (tzw. algorytm NBS, ang. Norm-based scoring, na podstawie norm z 1998 roku dla populacji amerykańskiej); między innymi z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

Short Form 6D (SF-6D) jest modyfikacją kwestionariusza SF-36. Zawiera 11 pozycji, ujętych w kwestionariuszu SF-36, które pozwalają ocenić 6 wymiarów jakości życia: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia pełnionych ról, funkcjonowanie społeczne, ból, zdrowia psychicznego i witalność. Każdy z tych 6 wymiarów ma od 4 do 6 możliwych poziomów jakości życia. Każdy poziom jest oceniany w skali 0–1. Poziom 1, w każdym wymiarze, reprezentuje brak utraty zdrowia lub pełne funkcjonowanie w tym wymiarze; w ten sposób, stan „111111” oznacza doskonale zdrowie. W przeciwieństwie, do „000000”, co oznacza najgorszą z możliwych jakości życia.

Źródło: <https://paperity.org/p/210525180/przeгляд-wybranych-kwestionariuszy-oceny-jakosci-zycia>

Stosowanie siltuksymabu w porównaniu do placebo wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów w kontekście ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego ( $p=0,005$ ), dolegliwości bólowych ( $p=0,016$ ), witalności ( $p=0,003$ ), ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych ( $p<0,001$ ), poczucia zdrowia psychicznego ( $p=0,010$ ).

Zanotowano również poprawę funkcjonowania zdrowia psychicznego o co najmniej 5 punktów w kwestionariuszu SF-36 raportowano u 34 (68%) pacjentów z grupy badanej oraz 9 (35%) chorych z grupy kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (RB=1,85; 95% CI: 1,12; 3,40;  $p=0,0074$ )

**Tabela 21. Skuteczność kliniczna siltuksymabu względem placebo; punktowa ocena jakości 8 aspektów życia pogrupowanych w domeny w ramach kwestionariusza SF-36 w 1. oraz 18. cyklu leczenia; średnia  $\pm$  SE**

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

\*dane przedstawione w publikacji van Rhee 2015, van Rhee 2014b

# adjustowane względem cyklu 1

## Wyniki z badania MCD2002

Spośród 60 pacjentów włączonych do badania MCD2002, 2 pacjentów miało progresję choroby podczas badania (w dniach 196 i 577). Wszyscy trzej pacjenci, którzy byli oporni na leczenie siltuksymabem, ukończyli badanie z kontrolą choroby<sup>4</sup>. Mediana czasu trwania kontroli choroby nie została osiągnięta w trakcie badania. Trwałą kontrolę choroby odnotowano u 42 (70%) z 60 pacjentów przez okres do 6 lat, z czego 58 (97%) pacjentów miało kontrolę choroby podczas ostatniej oceny w trakcie badania.

<sup>4</sup> Kontrola choroby została zdefiniowana jako stabilność lub poprawa i brak pogorszenia w zakresie hemoglobiny, zmęczenia, anoreksji, gorączki, wagi i wie kości największego węzła chłonnego.

**Tabela 22. Pacjenci z długotrwałą kontrolą choroby przez okres do 6 lat na podstawie na podstawie oceny prowadzącego badanie**

		Siltuksymab (N=60)
Pacjenci z kontrolą choroby podczas ostatniej przy ostatniej ocenie w trakcie badania*		58 (97%)
Pacjenci z kontrolą choroby po 6 latach**		42 (70%)
Pacjenci, którzy przegrali leczenie przed upływem 6 lat	Stosowano miejscowo siltuksymab	8 (13%)
	Wycofanie zgody	4 (7%)
	Zdarzenia niepożądane	2 (3%)
	Choroba progresywna	2 (3%)
	Ciąża	1 (2%)
	Decyzja lekarza***	1 (2%)

\*58 (97%) z 60 pacjentów zgłosiło kontrolę choroby podczas ostatniej oceny; jednak niektórzy z tych pacjentów przegrali leczenie przed 6-letnim punktem odcięcia danych.

\*\* Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie do 6-letniego okresu odcięcia danych, mieli kontrolę choroby; pacjenci, którzy przegrali leczenie przed tym okresem, zostali uznani za niepowodzenie leczenia.

\*\*\* Na podstawie zapotrzebowania na czynniki wzrostu w celu przeciwdziałania uporczywej neutropenii.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu w porównaniu do placebo z badania MCD2001 (van Rhee 2014a) oraz wyniki z długoletniego okresu obserwacji z badania MCD2002 (van Rhee 2020).

##### MCD2001 (van Rhee 2014a)

W badaniu MCD2001 12 (23%) pacjentów stosujących siltuksymab oraz 10 (38%) pacjentów z grupy kontrolnej przegralo leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Różnica pomiędzy grupami była nie była istotna statystycznie.

Co najmniej 1 zdarzenie nieporządne o jakimkolwiek stopniu nasilenia wystąpiło u 100% pacjentów w grupie siltuksymabu oraz u 96% pacjentów z grupy placebo. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (>25%) o jakimkolwiek stopniu w grupie badanej zaliczono świąd (42%), infekcje górnych dróg oddechowych (36%), zmęczenie (34%), wysypkę plamisto-grudkową (34%), obrzęki obwodowe (32%), złe samopoczucie (28%).

Do zdarzeń niepożądanych, które znacznie częściej raportowano w grupie badanej niż w kontrolnej (>10 punktów procentowych) należały: świąd (42% vs. 12%), plamisto-grudkowa wysypka (34% vs. 12%), wzrost masy ciała (21% vs. 0%), infekcje górnych dróg oddechowych (36% vs. 15%) oraz obrzęk miejscowy (21% vs. 4%).

Porównanie bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu względem placebo wykazało istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia świądu, wysypki plamisto-grudkowej oraz wzrostu masy ciała o jakimkolwiek stopniu nasilenia.

**Tabela 23. Zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia – n (%)**

Zdarzenie niepożądane	Siltuksymab n=53	Placebo n=26	RR/ OR <sub>Peto</sub> [95% CI]^	RD [95% CI]^	Wartość p^
Świąd	22 (42%)	3 (12%)	3,60 [1,34; 10,77]	-0,30 [-0,46; -0,09]	<0,05
Infekcje górnych dróg oddechowych	19 (36%)	4 (15%)	2,33 [0,97; 6,16]	-0,20 [-0,38; 0,01]	>0,05
Zmęczenie	18 (34%)	10 (38%)	0,88 [0,49; 1,67]	0,04 [-0,17; 0,27]	>0,05
Wysypka plamisto-grudkowa	18 (34%)	3 (12%)	2,94 [1,07; 8,93]	-0,22 [-0,39; -0,02]	<0,05
Obrzęki obwodowe	17 (32%)	6 (23%)	1,39 [0,66; 3,16]	-0,09 [-0,28; 0,13]	>0,05

<b>Złe samopoczucie</b>	15 (28%)	5 (19%)	1,47 [0,6; 3,63]	-0,09 [-0,27; 0,125]	>0,05
<b>Duszność</b>	13 (25%)	9 (35%)	0,71 [0,36; 1,46]	0,10 [-0,10; 0,32]	>0,05
<b>Obwodowa neuropatia czuciowa</b>	13 (25%)	5 (19%)	1,27 [0,54; 3,20]	-0,05 [-0,23; 0,16]	>0,05
<b>Biegunka</b>	12 (23%)	5 (19%)	1,18 [0,49; 2,99]	-0,03 [-0,22; 0,18]	>0,05
<b>Obrzęk miejscowy</b>	11 (21%)	1 (4%)	5,40 [1,00; 31,94]	-0,17 [-0,31; 0,0006]	>0,05
<b>Wzrost masy ciała</b>	11 (21%)	0 (0%)	5,53 [1,44; 21,26]	-0,21 [-0,33; -0,07]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Nadmierne pocenie się</b>	10 (19%)	4 (15%)	1,23 [0,46; 3,49]	-0,03 [-0,20; 0,17]	>0,05
<b>Zmniejszenie apetytu</b>	9 (17%)	4 (15%)	1,10 [0,40; 3,19]	-0,02 [-0,17; 0,185]	>0,05
<b>Nocne pocenie się</b>	9 (17%)	3 (12%)	1,47 [0,48; 4,80]	-0,05 [-0,20; 0,14]	>0,05
<b>Kaszel</b>	8 (15%)	6 (23%)	0,65 [0,26; 1,67]	0,08 [-0,09; 0,29]	>0,05
<b>Ból brzucha</b>	8 (15%)	1 (4%)	3,92 [0,71; 23,75]	-0,11 [-0,24; 0,05]	>0,05
<b>Trombocytopenia</b>	8 (15%)	1 (4%)	3,92 [0,71 - 23,75]	-0,11 [-0,24; 0,05]	>0,05
<b>Zapalenie nosogardła</b>	8 (15%)	1 (4%)	3,92 [0,71; 23,75]	-0,11 [-0,24; 0,05]	>0,05
<b>Hiperurykemia</b>	7 (13%)	0 (0%)	5,03 [0,97; 25,94]	-0,13 [-0,25; 0,004]	>0,05
<b>Neutropenia</b>	7 (13%)	2 (8%)	1,72 [0,45; 7,04]	-0,05 [-0,19; 0,12]	>0,05
<b>Nudności</b>	5 (9%)	5 (19%)	0,49 [0,16; 1,48]	0,10 [-0,05; 0,30]	>0,05
<b>Anemia</b>	5 (9%)	4 (15%)	0,61 [0,19; 1,995]	0,06 [-0,08; 0,25]	>0,05
<b>Utrata masy ciała</b>	4 (8%)	4 (15%)	0,49 [0,14; 1,69]	0,08 [-0,06; 0,27]	>0,05
<b>Ból w obrębie guza</b>	4 (8%)	4 (15%)	0,49 [0,14; 1,69]	0,08 [-0,06; 0,27]	>0,05
<b>Nadciśnienie</b>	4 (8%)	1 (4%)	1,96 [0,32; 12,83]	-0,04 [-0,15; 0,12]	>0,05
<b>Hiperkaliemia</b>	2 (4%)	0 (0%)	4,53 [0,23; 88,10]	-0,04 [-0,13; 0,09]	>0,05

RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

^obliczone przez autorów analizy wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

Zaobserwowano co najmniej 1 zdarzenie nieporządne o  $\geq 3$  stopniu nasileniu u 47% pacjentów w grupie siltuksymabu oraz u 54% pacjentów z grupy placebo. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (>5%) o  $\geq 3$  stopniu nasileniu w grupie badanej zaliczono zmęczenie (9%) oraz nocne pocenie (8%).

Porównanie bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu względem placebo wykazało brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.

W trakcie badania dwóch pacjentów z grupy badanej zmarło z powodu wystąpienia progresji choroby. W grupie kontrolnej spośród chorych, którzy nie zostali przeniesieni do grupy badanej zmarło 4 (15%) pacjentów, w tym 3 z powodu progresji choroby oraz 1 z powodu zapalenia płuc i oskrzeli oraz zastoinowej niewydolność serca. Nie odnotowano śmierci związanej z leczeniem.

**Tabela 24. Zdarzenia niepożądane o  $\geq 3$  stopniu nasilenia – n (%)**

Zdarzenie niepożądane	Siltuksymab n=53	Placebo n=26	RR/ OR <sub>Peto</sub> [95% CI]^	RD [95% CI]^	Wartość p^
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>	0 (0%)	1 (4%)	0,05 [0,001; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,19]	>0,05
<b>Zmęczenie</b>	5 (9%)	1 (4%)	2,45 [0,41; 15,56]	-0,06 [-0,17; 0,10]	>0,05

<b>Obrzęki obwodowe</b>	1 (2%)	0 (0%)	4,44 [0,07; 287,63]	-0,02 [-0,10; 0,11]	>0,05
<b>Duszność</b>	1 (2%)	1 (4%)	0,49 [0,05; 4,62]	0,02 [-0,07; 0,17]	>0,05
<b>Obwodowa neuropatia czuciowa</b>	0 (0%)	1 (4%)	0,05 [0,001; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,19]	>0,05
<b>Biegunka</b>	0 (0%)	1 (4%)	0,05 [0,001; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,19]	>0,05
<b>Obrzęk miejscowy</b>	2 (4%)	0 (0%)	4,53 [0,23; 88,10]	-0,04 [-0,13; 0,09]	>0,05
<b>Wzrost masy ciała</b>	2 (4%)	0 (0%)	4,53 [0,23; 88,10]	-0,04 [-0,13; 0,09]	>0,05
<b>Nadmierne pocenie się</b>	2 (4%)	0 (0%)	4,53 [0,23; 88,10]	-0,04 [-0,13; 0,09]	>0,05
<b>Zmniejszenie apetytu</b>	1 (2%)	0 (0%)	4,44 [0,07; 287,63]	-0,02 [-0,10; 0,11]	>0,05
<b>Nocne pocenie się</b>	4 (8%)	1 (4%)	1,96 [0,32; 12,82]	-0,04 [-0,15; 0,12]	>0,05
<b>Ból brzucha</b>	0 (0%)	1 (4%)	0,05 [0,001; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,19]	>0,05
<b>Trombocytopenia</b>	2 (4%)	1 (4%)	0,98 [0,13; 7,36]	0,001 [-0,10; 0,16]	>0,05
<b>Hiperurykemia</b>	2 (4%)	0 (0%)	4,53 [0,23; 88,10]	-0,04 [-0,13; 0,09]	>0,05
<b>Neutropenia</b>	2 (4%)	1 (4%)	0,98 [0,13; 7,36]	0,001 [-0,10; 0,16]	>0,05
<b>Nudności</b>	1 (2%)	0 (0%)	4,44 [0,07; 287,63]	-0,02 [-0,10; 0,11]	>0,05
<b>Anemia</b>	1 (2%)	3 (12%)	0,16 [0,02; 1,10]	0,10 [-0,01; 0,27]	>0,05
<b>Nadciśnienie</b>	2 (4%)	0 (0%)	4,53 [0,23; 88,10]	-0,04 [-0,13; 0,09]	>0,05
<b>Hiperkaliemia</b>	2 (4%)	0 (0%)	4,53 [0,23; 88,10]	-0,04 [-0,13; 0,09]	>0,05

<sup>^</sup>obliczone przez autorów analizy wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

#### MCD2002 (van Rhee 2020)

W publikacji van Rhee 2020 przedstawiono wyniki z badania MCD2002 dotyczące bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu z 6 letniego okresu obserwacji (IQR: 5,11 - 7,76). Do badania włączonych zostało 60 pacjentów.

Wszyscy pacjenci zgłosili przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane w trakcie badania. Najczęściej raportowane zdarzenia ( $\geq 20$  pacjentów) to: zakażenie dróg oddechowych u 40 (67%), zmęczenie u 30 (53%), biegunka u 23 (38%), nudności u 22 (37%), oraz wysypka u 21 (35%). Zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia zaraportowano u 36 (60%) pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi co najmniej 3 stopnia ( $\geq 2$  pacjentów) były nadciśnienie tętnicze u 8 (13%), nudności u 4 (7%), neutropenia u 4 (7%) oraz wymioty u 3 (5%) pacjentów. 25 (42%) pacjentów zgłosiło co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane. Poważne zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami odnotowano u 8 (13%) pacjentów, w tym zapalenie płuc u 2 (3%) pacjentów.

U 53 (88%) pacjentów zgłoszono również zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse events), które uznano za prawdopodobnie związane z siltuksymabem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami 1 lub 2 stopnia były: hipertriglicydemia (18%), hipercholesterolemia (15%), infekcje górnych dróg oddechowych (15%), wysypka plamisto-grudkowa (15%), świąd (15%), zmęczenie (12%) oraz biegunka (10%). Dwa poważne zdarzenia niepożądane były związane z leczeniem (jeden przypadek policytemii, który ustąpił po 5 dniach nawadniania, i jeden dotyczący zatrzymania moczu).

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa spełniających kryteria włączenia.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Sylvant:**

##### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych dotyczących choroby Castleman'a (CD) występującymi u > 20% pacjentów otrzymujących siltuksymab były: zakażenia (w tym infekcje górnych dróg oddechowych), świąd, wysypka, ból stawów i biegunka.

Najcięższym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem siltuksymabu była reakcja anafilaktyczna.

Poniżej 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  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 25. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych u pacjentów z MCD leczonych siltuksymabem**

Klasyfikacja układów i narządów	
Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie nosa i gardła
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Neutropenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipertrójglicydemia, hiperurykemia
Często	Hipercholesterolemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności, ból brzucha, wymioty, zaparcia, biegunka, refluks żołądkowo-przelykowy, owrzodzenie jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka, świąd, wyprysk
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból stawów, ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	

Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Obrzęk zlokalizowany
Badania	
Bardzo często	Zwiększenie masy ciała

<sup>a</sup> Wszyscy pacjenci z CD leczeni siltuksymabem w zalecanej dawce 11 mg/kg co 3 tygodnie [w tym przestawieni pacjenci (N = 87)]

#### *Przedawkowanie*

W trakcie badań klinicznych nie stwierdzono przypadku przedawkowania. W przypadku przedawkowania pacjent powinien być monitorowany pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe

#### *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*

##### Jednocześnie występujące ciężkie zakażenia

Zakażenia, w tym miejscowe, należy wyleczyć przed zastosowaniem produktu Sylvant. W trakcie badań klinicznych stwierdzano ciężkie zakażenia, w tym zapalenie płuc i posocznicy. W badaniu klinicznym stwierdzano hipoglobulinemię u 4 do 11,3% pacjentów. U 4 do 11% pacjentów w badaniu MCD (badanie MCD 2001) stwierdzano zmniejszenie poniżej normy stężeń IgG, IgA lub IgM. Ze wszystkich badań klinicznych produktu Sylvant wykluczano pacjentów z istotnymi klinicznie zakażeniami, w tym z dodatnim wynikiem testu na antygen powierzchniowy WZW B. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim zgłoszono dwa przypadki reaktywacji WZW B podczas podawania produktu Sylvant jednocześnie z dużą dawką deksametazonu oraz bortezomibem, melfalanem i prednizonem. Produkt Sylvant może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrego stanu zapalnego w tym hamowanie gorączki i białek ostrej fazy, takich jak białko C-reaktywne (CRP). Dlatego w celu wykrycia ciężkich zakażeń należy dokładnie obserwować pacjentów otrzymujących leczenie.

##### Szczepienia

Nie należy podawać żywych, atenuowanych szczepionek jednocześnie lub w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem podawania produktu Sylvant, gdyż bezpieczeństwo kliniczne nie zostało ustalone.

##### Parametry lipidowe

U pacjentów leczonych produktem Sylvant stwierdzano zwiększenie stężeń (parametrów lipidowych) trójglicerydów i cholesterolu. Z pacjentami należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.

##### Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość

Podczas dożylniej infuzji produktu Sylvant, łagodne i umiarkowane reakcje związane z infuzją można złagodzić zmniejszając szybkość wlewu lub go zatrzymując. Po ustąpieniu reakcji można rozważyć wznowienie infuzji z mniejszą prędkością oraz podawanie leków przeciwhistaminowych, paracetamolu i kortykosteroidów. U pacjentów, którzy nie tolerują infuzji mimo podjętych w/w działań, produkt Sylvant należy odstawić. Podczas lub po infuzji, leczenie należy zakończyć u pacjentów, którzy mają ciężkie reakcje nadwrażliwości podczas infuzji (np. anafilaksja). Postępowanie z ciężkimi reakcjami związanymi z infuzją powinno być zależne od objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji. Odpowiedni personel i produkty lecznicze muszą być dostępne w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

##### Nowotwory złośliwe

Produkty lecznicze wpływające na układ immunologiczny mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Na podstawie ograniczonych doświadczeń z siltuksymabem aktualne dane nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych.

##### Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych siltuksymabu stwierdzano perforację przewodu pokarmowego, jednak nie w badaniach MCD. Należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ryzykiem perforacji przewodu pokarmowego. Natychmiast badać pacjentów wykazujących objawy, które mogą być związane lub wskazywać na perforację przewodu pokarmowego.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Po leczeniu produktem Sylvant w badaniach klinicznych zgłaszano przemijające lub okresowe łagodne do umiarkowanego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych lub innych badań czynnościowych



wątroby, takich jak stężenia bilirubiny. Należy obserwować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz i stężeniem bilirubiny podczas leczenia produktem Sylvant.

### **Komunikaty bezpieczeństwa**

#### **URPL**

Na stronie URPL nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Sylvant.

#### **EMA**

Na stronie EMA zidentyfikowano Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) dla produktu Sylvant (siltuksymab) (ostatnia aktualizacja 13.07.2018 r.).

W dokumencie wskazane są najczęściej występujące działania niepożądane (mogących wystąpić u więcej niż 1 na 5 pacjentów): zakażenia (w tym zakażenia górnych dróg oddechowych - gardła i nosa), świąd, wysypka, ból stawów i biegunka. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest reakcja anafilaktyczna.

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sylvant> (data dostępu 22.07.2021 r.)

#### **FDA**

Na stronie FDA odnaleziono ulotkę (05.2018 r.) dotyczącą produktu leczniczego Sylvant (siltuksymab), w której zaznaczono że najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>10% w porównaniu z placebo) podczas leczenia produktem Sylvant w badaniu klinicznym MCD były: świąd, zwiększenie masy ciała, wysypka, hiperurykemia i zakażenie górnych dróg oddechowych. Dodatkowo zaznaczono, że należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z współistniejącym ciężkim zakażeniem. Nie należy podawać Sylvantu pacjentom z ciężkim zakażeniem do czasu jego ustąpienia. Należy także dokładnie monitorować pacjentów otrzymujących Sylvant pod kątem zakażenia oraz rozpocząć natychmiastowe leczenie przeciwzakaźne w przypadku jego wystąpienia, jednocześnie zaprzestając terapię Sylvantem do czasu ustąpienia zakażenia. Nie należy podawać żywych szczepionek, ponieważ zahamowanie IL-6 może zaburzyć prawidłową odpowiedź immunologiczną na nowe antygeny. Z powodu możliwości wystąpienia reakcji związanych z infuzją produkt należy podawać w warunkach, które zapewniają sprzęt do resuscytacji, leki oraz personel przeszkolony w zakresie resuscytacji. Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy mogą być narażeni na zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego. Należy niezwłocznie ocenić pacjentów z objawami, które mogą być związane z perforacją przewodu pokarmowego lub sugerować jej wystąpienie.

Źródło: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125496s013lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125496s013lbl.pdf) (data dostępu 22.07.2021 r.)

## **4.3. Komentarz Agencji**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

Do analizy włączono 1 badanie randomizowane (podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, II fazy) MCD2001 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo siltuksymabu z BSC w porównaniu do placebo z BSC. Mediana okresu obserwacji dla populacji ITT poddanej ocenie w badaniu wynosiła 422 dni. Dodatkowo przedstawiono wyniki z jednoramiennego badania MCD2002 dotyczące długookresowego bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu.

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono także opracowania wtórne: 3 przeglądy systematyczne (1 przegląd systematyczny bez metaanalizy oraz 2 przeglądy systematyczne dostępne tylko w postaci abstraktów konferencyjnych). Wszystkie badania, które zostały w nich przedstawione uwzględniono w analizie klinicznej Wnioskodawcy. Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest relatywnie mała liczba pacjentów biorących udział w głównym badaniu MCD2001 oraz fakt, że pacjenci z grupy kontrolnej mieli możliwość przejścia do grupy badanej po niepowodzeniu leczenia co może ograniczać wnioskowanie w zakresie przeżywalności chorych.

Wnioskodawca wskazał tocilizumab jako hipotetyczny komparator. Nie odnaleziono jednak badań z grupą kontrolną dotyczącą stosowania tocilizumabu u pacjentów z iMCD, w związku z czym niemożliwe było przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z siltuksymabem.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce leku Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatyczną wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis).

##### Porównywane interwencje

Porównany siltuksymab stosowany wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) ze stosowaniem samego najlepszego leczenia wspomagającego.

##### Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta). Perspektywy uznano za tożsame, w związku z czym w analizie podstawowej przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni (50-letni) horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

Oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

##### Model

W celu porównania opłacalności stosowania siltuksymabu z placebo w rozpatrywanym wskazaniu wnioskodawca wykorzystał dostosowany do warunków polskich globalny, 4-stanowy model Markowa wykonany w oprogramowaniu Excel z wykorzystaniem VBA.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opisywany model analizy użyteczności kosztów wykorzystuje dane z badań klinicznych MCD2001, MCD2002, Talat 2012, Dong 2018, publikacji dot. użyteczności Vernon 2016 oraz dane Głównego Urzędu Statystycznego. Uwzględniono:

- odsetek długotrwałych odpowiedzi (symptomatycznych oraz nowotworowych) na leczenie,
- czas do wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie
- czas do niepowodzenia leczenia (TTF);
- czas przeżycia całkowitego (OS).

Efekty kliniczne modelowano w dwóch etapach:

1. uwzględniający okres do ostatniego zdarzenia w badaniu MCD2001
2. po wystąpieniu ostatniego zdarzenia w badaniu MCD2001, w którym ekstrapolowano dane na podstawie dopasowanych parametrycznych funkcji przeżycia i/lub danych zewnętrznych.

**Tabela 26. Główne źródła danych wykorzystane w modelu**

Źródło danych	Zakres wykorzystania
MCD2001 MCD2002 Vernon 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>Charakterystyki pacjentów</li> <li>Wskaźniki odpowiedzi (CR lub PR)</li> <li>Czas do uzyskania odpowiedzi na etapie 1</li> <li>TTF podczas etapu 1 i 2</li> <li>OS podczas etapu 1 i 2</li> <li>Wagi użyteczności</li> <li>wykorzystanie zasobów medycznych (leki BSC, siltuksymab, leki kolejnej linii)</li> </ul>
Talat 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ekstrapolacja OS (analiza wrażliwości), etap 2</li> </ul>
Dong 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ekstrapolacja OS, etap 2</li> </ul>

W modelu uwzględniono stany:

1. NR - No Response (żyjący pacjenci bez odpowiedzi i niepowodzenia leczenia, którzy osiągnęli stabilną chorobę jako najlepszy wynik leczenia)
2. R - Response (pacjenci z całkowitą lub częściową trwałą odpowiedzią na leczenie ze strony guza i objawów)
3. pTF - Post Treatment Failure (pacjenci po niepowodzeniu leczenia)
4. D - Death (pacjenci zmarli, niezależnie od przyczyny).

Pacjenci zaczynają w modelu w stanie NR. W następnych cyklach mogą przejść do: stanu R, stanu pTF, stanu D, lub pozostać w stanie NR. Ze stanu R pacjenci mogą przejść do stanu pTF lub stanu D. Ze stanu pTF pacjenci mogą przejść tylko do stanu D. Horyzont czasowy podzielono na etap 1 (do ostatniego zdarzenia w trakcie badań klinicznych) oraz etap 2 (okres ekstrapolacji danych z badań).

W modelu uwzględniono cykl o długości 21 dni. Założono występowanie zdarzeń na początku każdego cyklu. Nie zastosowano korekty połowy cyklu.

Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

### Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej

Ze względu na strukturę modelu nie jest możliwe wykorzystanie estymatorów Kaplan-Meiera bezpośrednio z badań klinicznych. Dane z badania MCD2001 wykorzystano bezpośrednio poprzez ocenę skumulowanych hazardów dla każdego przejścia między stanami osobno w każdym punkcie czasowym dotyczącym momentu wystąpienia zdarzenia lub odcięcia obserwacji. Następnie dla każdego przejścia między stanami oceniono wartość skumulowanego hazardu na początku i na końcu każdego cyklu modelu.

W drugim etapie modelowania wskaźniki hazardu dla każdego przejścia oceniono na podstawie standardowych parametrycznych modeli przeżycia dopasowanych do danych z badań klinicznych. W analizie wrażliwości testowano również danych dot. przeżycia całkowitego z badania Talat 2012. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.5. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

**Tabela 27. Źródła danych dla przejść między stanami**

<b>NR do R</b>	Analiza czasu do uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie z badania MCD2001 – tyko etap 1.
<b>NR do pTF</b>	Obserwowane dane TTF do ostatniego zdarzenia w badaniu MCD2001 (etap 1) oraz ekstrapolacja czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) z badania MCD2001 (analiza podstawowa) lub MCD2001 i MCD2002 (analiza rozszerzona): parametryczne funkcje TTF osobno dla pacjentów ze stanów „NR” i „R” oraz osobno dla pacjentów z grup siltuksymabu i placebo (dotyczy TTF ze stanu „NR”).
<b>R do pTF</b>	
<b>NR do D</b>	Obserwowane dane OS do ostatniego zdarzenia w badaniu MCD2001 (etap 1) oraz ekstrapolacja czasu do zgonu (OS) wśród uczestników badania MCD2001 i/lub badania Talat 2012 (etap 2):
<b>pTF do D</b>	1) analiza podstawowa: ekstrapolacja OS obserwowanego w badaniu MCD2001 (osobne parametryczne funkcje przeżycia dla grupy siltuksymabu i grupy placebo) lub
<b>R do D</b>	2) analiza wrażliwości: OS z badania Talat 2012 przypisane grupie placebo, skorygowane o HR z modelu Cox’a w grupie siltuksymabu.

**NR (No Response)** - żyjący pacjenci bez odpowiedzi i niepowodzenia leczenia, którzy osiągnęli stabilną chorobę jako najlepszy wynk leczenia; **R (Response)** - pacjenci z całkowitą lub częściową trwałą odpowiedzią na leczenia ze strony guza i objawów; **pTF (post Treatment Failure)** - pacjenci po niepowodzeniu leczenia; **D (Death)** - pacjenci zmarli, niezależnie od przyczyny

#### Trwała odpowiedź na leczenie

W modelu uwzględniono odpowiedzi zaobserwowane w badaniu MCD2001 na podstawie założenia że odpowiedź można uzyskać jedynie podczas pierwszego etapu horyzontu czasowego. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.4.1. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

#### Czas do niepowodzenia leczenia

Przyjęto definicję niepowodzenia leczenia zgodną z przyjętą w badaniu MCD2001. W wariancie podstawowym uwzględniono informacje o niepowodzeniach leczenia zaobserwowanych w badaniu MCD2001. W analizie wrażliwości testowano rozszerzoną analizę TTF uwzględniającą dane z badań MCD2001 oraz MCD2002. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.4.2. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

#### Przeżycie całkowite

W pierwszym etapie modelowania w wariancie podstawowym wykorzystano informacje o zgonach pacjentów z badania MCD2001, przy czym ocenowano 13 pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia siltuksymabem w celu korekty efektu cross-over. W analizie wrażliwości testowano wariant bez korekty efektu cross-over oraz z cenzurą 18 pacjentów. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.4.3. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

W drugim etapie modelowania wykorzystano parametryczne modele przeżycia opracowane na podstawie danych pacjentów z badań MCD2001 i MCD2002 lub pacjentów włączonych do badania Talat 2012. Szczegółowe informacje w rozdziale 3.5.4 Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

#### Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego, które występowały z częstością wyższą niż 5% w grupie placebo lub grupie siltuksymabu, lub w których częstość występowania istotnie różniła się w porównywanych grupach w badaniach MCD2001 oraz MCD2002. Szczegółowe informacje w rozdziale 2.4.4. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

#### Użyteczności

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 analizy oceniające wagi użyteczności wśród chorych włączonych do badania MCD2001: EQ-5D (mapowane z SF-36) i SF-6D (skalkulowane na podstawie SF-36) z publikacji Vernon 2016, oraz EQ-5D (mapowane z SF-36) i SF-6D (skalkulowane na podstawie SF-36) przygotowane na potrzeby modelu przedkładanego CADTH. Dodatkowo wykorzystano zidentyfikowane niepublikowane informacje dot. wag użyteczności z rejestru ACCELERATE<sup>5</sup>. Szczegółowe informacje w rozdziale 3.5.8. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

#### **Koszty**

<sup>5</sup> International Registry for Patients With Castleman Disease (ACCELERATE) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02817997>

Uwzględniono zużycie zasobów i koszty związane z:

- stosowaniem wnioskowanej technologii,
- realizacją programu lekowego,
- kolejnymi liniami leczenia,
- leków stosowanych w BSC,
- standardową opieką (konsultacje lekarskie i badania diagnostyczne rozliczane osobno),
- leczeniem zdarzeń niepożądanych.

#### Koszt wnioskowanej technologii

Cenę leku przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę.

**Tabela 28. Koszt interwencji (w PLN)**

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
				[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* - limit finansowania będzie jednakowy niezależnie od prezentacji wyznaczającej limit

#### Koszt realizacji programu lekowego

Koszt premedykacji, podawania i monitorowania efektów leczenia w programie lekowym określono na podstawie świadczeń:

- 5.08.07.0000003 – dzień hospitalizacji w każdym cyklu leczenia – 486,72 PLN
- 5.08.08.0000113 – procedury diagnostyczne i monitorowania – 1 480,00 PLN rocznie

#### Koszt leków BSC

Zgodnie z danymi z badania MCD2001 50,6% pacjentów stosowało co najmniej jedno leczenie objawowe. W modelu uwzględniono leki stosowane u co najmniej 5 pacjentów w badaniu i nie będące powszechnie stosowanymi lekami OTC, suplementami lub premedykacją.

**Tabela 29. Koszt leków BSC**

Terapia	Dawka (dzienna)	Cykl leczenia; podanie co: (dni)	Odsetek stosujących (%)	Cena z obwieszczenia (za 1 mg/1 tabletkę)	
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
prednizon	14,94 mg	1,57	30,4	0,0449	0,0815
wenlafaksyna	87,50 mg	2,76	11,4	0,0070	0,0103
omneprazol	20,00 mg	1,0	10,1	0,0114	0,0290
preparaty przeciwianemiczne (żelaza)	1,00 tabletką	1,79	8,9	0,0000	1,5129*
furosemid	43,57 mg	3,84	8,9	0,0003	0,0030

\* - dane z portalu Medycyna Praktyczna

#### Koszt leków w kolejnych liniach leczenia

W modelu uwzględniono koszt kolejnych linii leczenia dla pacjentów w stanie pTF. Ze względu na brak informacji dot. skuteczności kolejnych linii w modelu uwzględniono jedynie ich potencjalny wpływ na koszty.

Zgodnie z danymi z badania MCD2001 przyjęto że w stanie pTF modelu u 76,3% pacjentów zastosowano 1,86 linii leczenia. Pozostałe 25,7% pacjentów nie stosuje dalszego leczenia poza BSC.

Tabela 30. Koszt kolejnych linii leczenia

Terapia	Dawka (dzienna)	Stosowany co dni (cykl leczenia)	Odsetek stosujących (%)	Średnia liczba cykli leczenia	Koszt jednostkowy (za 1 mg)	Koszt leków na 21-dniowy cykl	Koszty monitorowania i podaży na cykl*	Koszt jednorazowy, w przeliczeniu na jedno zdarzenie TF
cisplatyna	130 mg	24,5	11,5	6,00	0,52	106,19	427,50	3 517,00**
cyklofosfamid	750 mg	28	32,7	6,00	0,06	59,27	385,72	3 517,00**
doksorubicyna	43 mg	24,5	9,6	6,00	0,64	43,25	427,50	3 517,00**
etopozyd	80 mg	24,5	5,8	6,00	0,14	66,26	1,207,34	3 517,00**
rytuksymab	375 mg	7	19,2	6,00	3,61	7 406,29	1 263,04	3 517,00**
talidomid	86,67 mg	1	5,8	365,25	0,08	146,22	8 281,60	3 517,00**
winkrystyna	1,20 mg	24,5	9,6	6,00	26,08	48,98	427,50	3 517,00**
melfalan + ASCT	100 mg	1	5,8	1,00	3,01	23 056,61	0,00	262 079,00***

\* hospitalizacje przez okres podawania leku w cyklu leczenia (5.08.05.0000175) oraz okresowa ocena skuteczności chemioterapii co 2 miesiące (5.08.05.0000008);

\*\* koszt diagnostyki w kierunku nowotworu złośliwego (Z01, 5.51.01.0021001);

\*\*\* koszt przeszczepu komórek krwiotwórczych (S23, 5.51.01.0016023) i koszt diagnostyki w kierunku nowotworu złośliwego (Z01, 5.51.01.0021001)

#### Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia siltuksymabem lub BSC założono na podstawie informacji zawartych w Analizach Weryfikacyjnych Agencji: OT.4331.9.2019, OT.4331.67.2019 oraz OT.4331.33.2019. Koszty zaktualizowano do obecnych cen przy pomocy CPI lub przy uwzględnieniu aktualnych wycen zasobów medycznych podanych w ww. analizach.

Tabela 31. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Wycena (w PLN)	Źródło
anemia	2 194,45	AOTMiT AWA nr OT.4331.67.2019 (Kisqali), zaktualizowane CPI
nadciśnienie	100,14 (167,36)	AOTMiT AWA nr OT.4331.9.2019 (Tafinlar), zaktualizowane CPI
zmęczenie	44,00	AOTMiT AWA nr OT.4331.67.2019 (Kisqali) (W11) zaktualizowane
nudności	760,27	AOTMiT AWA nr OT.4331.33.2019 (Ninlaro) zaktualizowane CPI
neutropenia	6 434,73	AOTMiT AWA nr OT.4331.67.2019 (Kisqali) zaktualizowane CPI

#### Koszt standardowej opieki

Koszt standardowej opieki (rutynowych konsultacji, wizyt ambulatoryjnych, procedur diagnostycznych) określono na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych i informacji ze zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej. Uwzględniono:

- konsultację przed niepowodzeniem leczenia i podstawowe badania diagnostyczne (w ramach świadczenia 5.30.00.0000012, W12) co 3,5 miesiąca i badania obrazowe (w ramach świadczenia 5.03.00.00000117) co 1,5 roku;
- w pierwszym roku po niepowodzeniu leczenia: konsultacje i podstawowe badania diagnostyczne w ramach świadczeń ambulatoryjnych (5.30.00.0000012, W12) co 2 miesiące i badania obrazowe (5.03.00.00000117) co 1 rok;
- w kolejnych latach po niepowodzeniu leczenia: konsultacje i podstawowe badania diagnostyczne w ramach świadczeń ambulatoryjnych (5.30.00.0000012, W12) co 3,5 miesiąca i badania obrazowe (5.03.00.00000117) co 1,5 roku.

Tabela 32. Koszt standardowej opieki (w PLN)

Stan w modelu	Koszt na cykl
R	36,40
NR	36,40

---

<b>pTF: &lt;1 rok po TF</b>	58,30
<b>pTF: &gt;1 rok po TF</b>	36,40

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ. Ze względu na znikome wydatki ponoszone przez pacjenta, wnioskodawca odstąpił od przedstawienia wyników z perspektywy wspólnej.

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

[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]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Ze względu na brak refundowanego komparatora uznano, że nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności (155 514 PLN).

Tabela 34. Cena progowa leku Sylvant (w PLN)

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



### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, wnioskodawca przeprowadził dla wyników analizy kosztów-  
użyteczności. Scenariusze analizy przedstawiono w rozdziale 3.8. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy. Wyniki  
dla każdego z punktów końcowych analizy przedstawiono w rozdziale 12.4. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

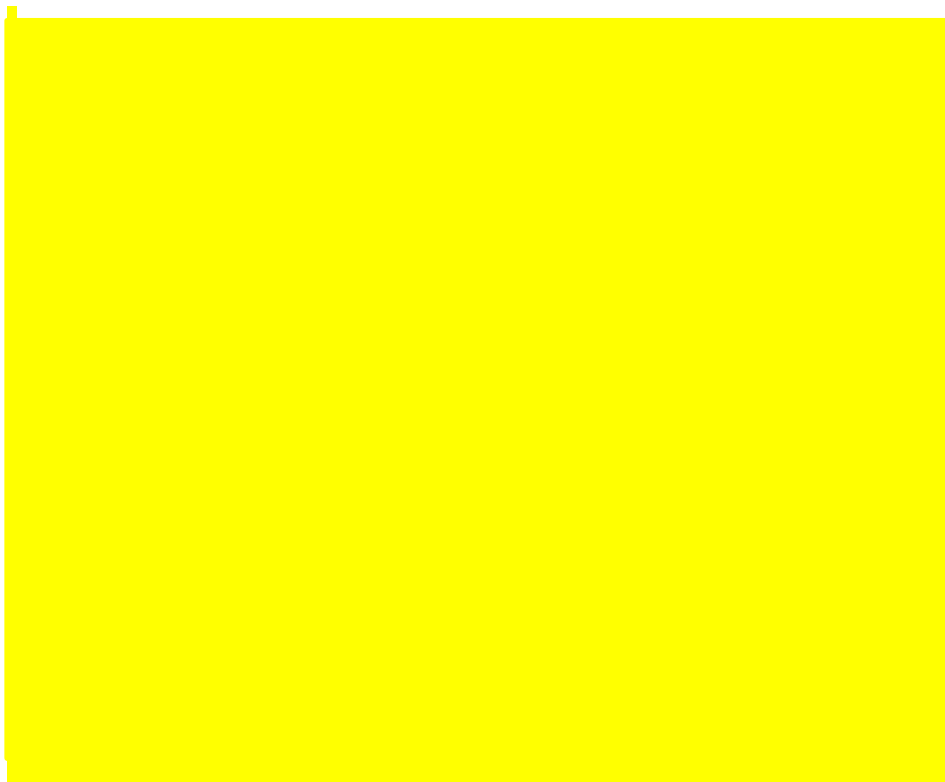
W analizie wrażliwości zaobserwowano zmianę ICUR

wartości z analizy

podstawowej.

**Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości**

Na rysunkach poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego.



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie 50 lat
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wykorzystano pomiary jakości życia z badania MCD2001 mapowane do EQ-5D w publikacji Vernon 2016.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Model ekonomiczny odpowiada założeniom uzgodnionego programu lekowego.

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

##### Skuteczność

Opisywany model analizy użyteczności kosztów wykorzystuje przede wszystkim dane z badań klinicznych MCD2001, MCD2002, oraz dodatkowo z badań Dong 2018 i Talat 2012. Uwzględniono: przeżycie całkowite (OS), czas do niepowodzenia leczenia (TTF), odsetek długotrwałych odpowiedzi (symptomatycznych oraz nowotworowych) na leczenie i czas do wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo wykorzystano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych.

Dane przeżycia całkowitego pacjentów włączonych do badań MCD2001 i MCD2002 były niedojrzałe. W analizie podstawowej wykorzystane dane OS z korektą efektu cross-over dla 13 pacjentów z grupy placebo. Do ekstrapolacji przeżycia wykraczającego poza okres obserwacji badań dla siltuksymabu wykorzystane parametryczne modele OS dopasowane do danych z badania MCD2001.

Czas do niepowodzenia leczenia oceniono na podstawie danych z badania MCD2001, ekstrapolowanych z wykorzystaniem modeli parametrycznych.

Biorąc pod uwagę powyższe, w opinii analityków Agencji wyniki analizy wnioskodawcy należy interpretować z ostrożnością.

#### Komparator

Oceny dokonano w porównaniu do BSC. Wybór komparatora przedstawiono w Rozdziale 3.6 *Technologie medyczne wskazane przez wnioskodawcę*.

#### Ocena wyboru techniki analitycznej

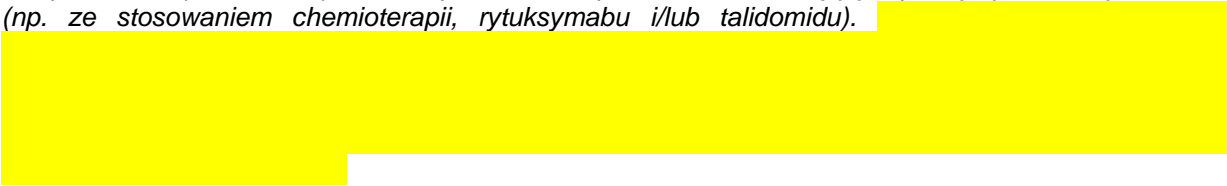
Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

#### Koszty

Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Oprócz kosztów wnioskowanego schematu terapeutycznego i kosztów podania, uwzględniono również koszty związane z: realizacją programu lekowego, kolejnymi liniami leczenia, leków stosowanych w BSC, standardową opieką i leczeniem zdarzeń niepożądanych.

#### **Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:**

- „Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z teoretycznym komparatorem (tocilizumab), lub komparatorem w pełni odzwierciedlającym praktykę kliniczną w Polsce (np. ze stosowaniem chemioterapii, rytuksymabu i/lub talidomidu). 
- „Głównym ograniczeniem analizy był brak dojrzałości danych OS z badania MCD2001 i wysoki wpływ efektu cross-over na OS w grupie placebo. Korzyści kliniczne po zastosowaniu siltuksymabu pod postacią przedłużenia przeżycia nie zostały jednoznacznie potwierdzone na podstawie dostępnych dowodów naukowych (przy użyciu kryteriów statystycznych lub kryteriów klinicznych mających zastosowanie do chorób bardziej rozpowszechnionych).”
- „Dane wykorzystane do ekstrapolacji OS (np. wyższe prawdopodobieństwo zgonu ze stanu „pTF oparte są na porównaniach obciążonych wysoką niepewnością (eliminacja obserwowanych i nieobserwowanych zmiennych zakłócających nie była możliwa na podstawie dostępnych danych).”
- „Brak danych umożliwiających porównanie skuteczności siltuksymabu z tocilizumabem w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych (TTF, OS), tj. brak badań porównujących skuteczność siltuksymabu z tocilizumabem lub tocilizumabu z placebo, spowodowało wykluczenie tocilizumabu z grona komparatorów dla wnioskowanej technologii.”

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

#### Walidacja wewnętrzna

W ramach walidacji wewnętrznej:

- wprowadzono dozwolone skrajne wartości wejściowe,
- testowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

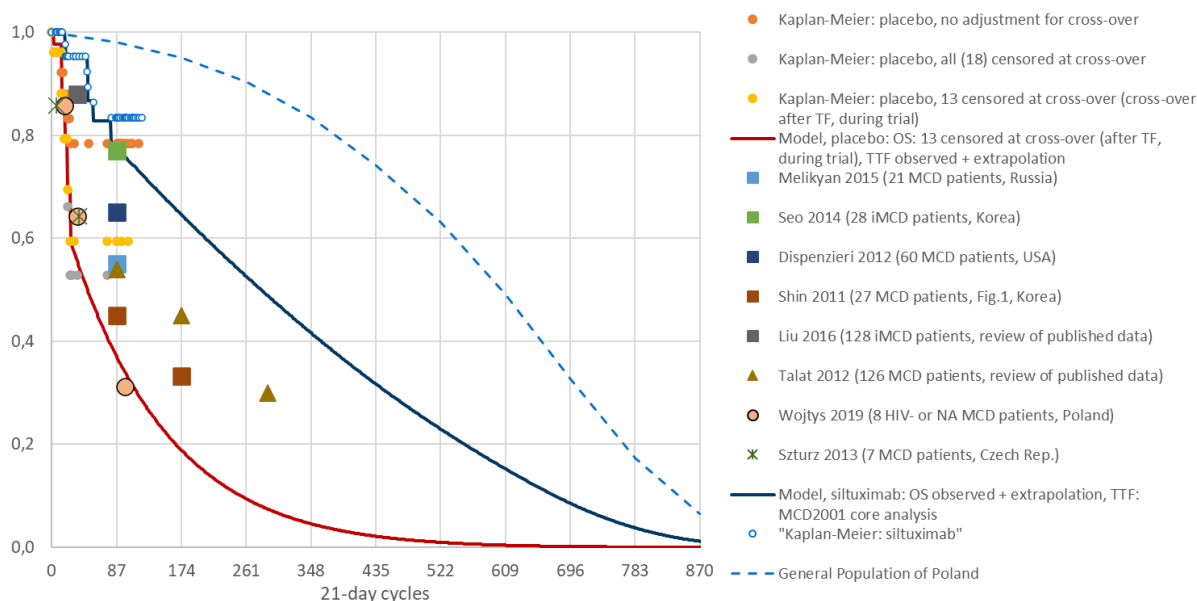
Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

#### Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji została przeprowadzona na podstawie zidentyfikowanej analizy ekonomicznej przedkładanej CADTH. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.2 Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

### Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna została przeprowadzona na podstawie danych ze zidentyfikowanych serii przypadków, badań kohortowych i przeglądów systematycznych.



Rysunek 6. Walidacja zewnętrzna dla przeżycia całkowitego

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce leku Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8) w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)”.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności.

W analizie przyjęto dożywotni (50-letni) horyzont czasowy.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelu wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8) w ramach programu lekowego.

##### Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

##### Perspektywa

Ze względu na zakładany sposób finansowania leku Sylvant analiza wpływu na budżet została przeprowadzona wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

##### Porównywane scenariusze

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej.

##### Koszty

W modelu uwzględniono koszty: stosowania wnioskowanej technologii, realizacji programu lekowego, kolejnych linii leczenia, leków BSC, standardowej opieki (uwzględniające koszty konsultacji i badań diagnostycznych) oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

###### Oszacowanie wnioskowanej populacji pacjentów

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na [redacted] oraz opublikowanych wskaźników epidemiologicznych (Munshi 2015, Robinson 2014). Do obliczeń wykorzystano liczebność populacji generalnej Polski na koniec 2018 roku (38 411 tys.) i [redacted] jeżeli informacja nie była zawarta w publikacji.

**Tabela 36. Liczebność populacji pacjentów**

Źródło	Rok	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Robinson 2014	Rok 1 (chorobowość)	12	29	45
	Rok 2 (zapadalność)	3	3	3
Munshi 2014	Rok 1 (chorobowość)	67	111	155
	Rok 2 (zapadalność)	34	36	38

W analizie podstawowej wykorzystano dane, które uznano za najlepiej odzwierciedlające polską populację [redacted]. Pozostałe warianty testowane były w analizie wrażliwości.

#### Oszacowanie populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

Wnioskodawca założył że odsetek wykorzystania siltuksymabu w scenariuszu istniejącym będzie wynosił [redacted] zarówno wśród pacjentów mogących zostać włączonych do programu zarówno w 1 i 2 roku. Założenie odzwierciedla uwzględnienie wnioskowanej technologii w procedurze ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

**Tabela 37. Oszacowanie liczebności populacji, w której stosowany będzie siltuksymab**

Populacja	I rok refundacji	II rok refundacji
U których technologia może być zastosowana	[redacted]	[redacted]
Aktualnie leczonych	[redacted]	[redacted]
U których technologia będzie zastosowana po wydaniu pozytywnej decyzji	[redacted]	[redacted]

#### Koszty

Uwzględniono zużycie zasobów i koszty związane z:

- stosowaniem wnioskowanej technologii,
- realizacją programu lekowego,
- kolejnymi liniami leczenia,
- leków stosowanych w BSC,
- standardową opieką (konsultacje lekarskie i badania diagnostyczne rozliczane osobno),
- leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Założenia i dane wejściowe dla kosztów są tożsame z założeniami Analizy Ekonomicznej.

Na użytek modelu wpływu na budżet obliczono niezdyskontowane, sumaryczne koszty dla każdej kategorii kosztowej w przeliczeniu na jednego pacjenta włączanego do obserwacji w modelu (tj. rozpoczynającego leczenie jedną z porównywanych opcji terapeutycznych).

**Tabela 38. Koszty związane ze stosowaniem technologii**

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>Koszt podawania i monitorowania leczenia</b>		
W 1. roku leczenia	8 355,69	0,00
W 2. roku leczenia	5 111,70	0,00
<b>Koszt leków BSC</b>		
W 1. roku leczenia	72,33	69,16
W 2. roku leczenia	68,59	45,72
<b>Koszt leków kolejnych linii</b>		
W 1. roku leczenia	13 081,74	24 924,86
W 2. roku leczenia	8 815,56	4 335,19
<b>Koszt opieki standardowej</b>		
W 1. roku leczenia	207,67	795,77
W 2. roku leczenia	331,16	460,21
<b>Inne koszty zależne od stanu</b>		
W 1. roku leczenia	0,00	0,00
W 2. roku leczenia	0,00	0,00
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych</b>		
W 1. roku leczenia	1 115,98	1 334,60
W 2. roku leczenia	731,53	389,92

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wariant prawdopodobny

Tabela 39. Zestawienie wyników analizy dla wariantu prawdopodobnego z perspektywy NFZ

[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]




W przypadku wariantu prawdopodobnego

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przedstawił warianty oszacowania populacji bazujące na danych epidemiologicznych właściwych dla Stanów Zjednoczonych
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca założył że od pierwszego roku obowiązywania decyzji refundacyjnej wszyscy pacjenci z analizowanej populacji będą włączani do proponowanego programu lekowego.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Liczbę pacjentów aktualnie stosujących siltuksymab w ramach RDTL określono na podstawie danych uzyskanych od NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Sylvant będzie wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Założono utworzenie nowej grupy limitowej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz testował wartości skrajne parametrów.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

#### Ograniczenia wnioskodawcy:

- „W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.”
- „Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów wskazanych we wniosku. Niemniej jednak, przy braku wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących populacji z Polski wykorzystano informacje uzyskane od ekspertów klinicznych. Sam fakt wykorzystania takich danych stanowi niewątpliwie ograniczenie niniejszej analizy. Niemniej jednak nie są dostępne bardziej wiarygodne źródła informacji na temat liczebności analizowanej populacji pacjentów w Polsce. Wynika to z faktu, iż MCD jest chorobą rzadką, dla której brakuje w znacznej mierze doniesień naukowych z zakresu epidemiologii i długoterminowych obserwacji.”
- „Do ograniczeń należy również zaliczyć założenie analizy uwzględniające stosowanie wnioskowanej technologii od początku każdego roku, w którym dany pacjent został włączony. W opracowaniu uwzględniono korektę zużycia zasobów medycznych (w tym leków) względem dyskontynuacji leczenia w danym roku – wykorzystano wyniki modelowania (por. rozdział 2.8.). Niemniej jednak, nie uwzględniono niższego zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w innym terminie niż na początku każdego roku. W praktyce do proponowanego programu lekowego włączani będą pacjenci przez cały rok, nie tylko na początku. Pacjent włączony np. w czerwcu będzie generował koszty leczenia na poziomie około 50% kosztu generowanego przez pacjenta włączonego do programu 1 stycznia; w przypadku pacjenta włączonego na początku grudnia danego roku różnica ta będzie jeszcze wyższa (około 1/12 kosztu generowanego przez pacjenta włączonego do programu 1 stycznia). Oznacza to, że wyniki niniejszej analizy mogą zawiązać dodatkowe nakłady finansowe związane z realizacją programu w pierwszych latach.”

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wariant minimalny

Tabela 41. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego z perspektywy NFZ

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

W przypadku wariantu minimalnego [REDACTED]

W przypadku wariantu minimalnego [REDACTED]

#### Wariant maksymalny

**Tabela 42. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego z perspektywy NFZ**

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

W przypadku wariantu maksymalnego [REDACTED]

W przypadku wariantu maksymalnego [REDACTED]

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości. Scenariusze analizy przedstawiono w rozdziale 2.9. Analizy Wpływu na Budżet wnioskodawcy. Wyniki dla każdego z punktów końcowych analizy przedstawiono w rozdziale 3.3. Analizy Wpływu na Budżet wnioskodawcy.

Największy wpływ na wyniki miały:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla pozostałych scenariuszy zmiana w stosunku do wariantu podstawowego wyniosła od [REDACTED].

### **6.3.3. Obliczenia własne Agencji**


Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

## **6.4. Komentarz Agencji**

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8) w ramach programu lekowego.

W analizie założono horyzont 2-letni. Założono finansowanie w ramach nowej grupy limitowej.

W przypadku wariantu prawdopodobnego



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca zaproponował rozwiązania polegające na:

- wynegocjowaniu redukcji kosztu wybranych leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej (redukcję kosztu ustalono na poziomie średniej redukcji oficjalnej ceny leków, których okres refundacji został przedłużony w 2017 roku, tj. 15%);
- objęciu refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie 25% (na poziomie redukcji ceny pierwszego odpowiednika w grupie limitowej i minimalnej redukcji kosztu leków szpitalnych obserwowanej w ostatnich latach po wprowadzeniu nowego produktu leczniczego do grupy limitowej).

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Komentarz Agencji

Wątpliwość budzi tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)”, gdzie jednoznacznie wskazany został kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Niemożliwe jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10 D47.Z2, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. Wprowadzenie programu lekowego, który ma być rozliczany w ramach nieistniejącego w Polsce kodu ICD-10 D47.Z2 może się wiązać z trudnościami dla NFZ. W zleceniu MZ dot. RDTL Sylvant w 2018 r. rozpatrywane wskazanie kwalifikowano do kodu D47.4 (osteomyelofibrosis) - takiego kodu brak również w klasyfikacji polskiej.

W Polsce chorobę Castlemana można przypisać do kodu: D47.7 tj. Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych – zgodnie z informacjami ze strony orpha.net.

### Opinia ekspertów klinicznych

**Tabela 43. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Część programu	Uwagi	
	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego	Prof. dr hab. med, Tomasz Sacha Konsultant Wojewódzki dla województwa małopolskiego z dziedziny hematologii
Kryteria kwalifikacji	-	Brak uwag
Badania przy kwalifikacji do leczenia	-	W badaniach laboratoryjnych proponuję oznaczenie dodatkowych parametrów; OB i fibrynogen. W badaniach klinicznych randomizowanych( w tym rejestracyjnym dla siltuksymabu poprawa tych parametrów była też wyznacznikiem skuteczności leczenia siltuksymabem, Podobnie fosfataza alkaliczna jest parametrem świadczącym o ciężkim przebiegu choroby Castlemana i proponuję dołączenie oceny tego enzymu do badań przy kwalifikacji.
Monitorowanie leczenia	Do najbardziej wiarygodnych kryteriów monitorowania skuteczności należą: objawy kliniczne, stężenie Hb, OB, CRP, stężenie albumin w surowicy	Zgodnie z propozycja powyżej, proponuję dołączyć te parametry do monitorowania odpowiedzi na leczenie: OB, fibrynogen, fosfataza alkaliczna. Czas wykonywania badań: przez 6 m-cy, a następnie co 2-4 miesiące.
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	j.w.	Brak uwag
Czas leczenia w programie	nieoznaczony	Brak uwag
Kryteria wyłączenia	-	Czy zamieszczone w akapicie „Określenie czasu leczenia w programie” zdanie o wstrzymaniu leku w przypadku toksycznego działania leku niehematologicznego i możliwości wznowienia w tej samej dawce po wyleczeniu nie wyklucza się z kryterium wyłączenia z programu - wystąpienie toksyczności powyżej 3 wg WHO? Toksyczność 3 wg WHO też jest odwracalna i czy przedwcześnie pacjent nie będzie pozbawiony dostępu do leku.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania siltuksymabu (produkt Sylvant) w analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.07.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Sylvant*, *siltuximab*.

Odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (G-BA 2014 i HAS 2020) oraz jedną rekomendację pozytywną warunkowo (CADTH 2015). Produkt Sylvant jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na wieloogniskową chorobę Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8). W rekomendacji CADTH warunkiem refundacji było osiągnięcie efektywności kosztowej na akceptowalnym poziomie.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla leku Sylvant (siltuksymab)**

Kraj	Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
Niemcy	G-BA 2014	Rekomendacja: pozytywna Agencja rekomenduje refundację siltuksymabu w leczeniu dorosłych chorych na wieloogniskową chorobę Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8)
Kanada	CADTH 2015	Rekomendacja: pozytywna warunkowo pERC rekomenduje refundację siltuksymabu w populacji dorosłych chorych na wieloogniskową chorobę Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8) pod warunkiem osiągnięcia efektywności kosztowej na akceptowalnym poziomie. Rekomendowana jest refundacja u pacjentów ze statusem ECOG mniejszym lub równym 2, niezależnie od uprzedniej terapii. Rekomendacja została wydana ze względu na korzyść kliniczną osiąganą przez pacjentów w zakresie jakości życia oraz bardzo ograniczone opcje terapeutyczne.
Francja	HAS 2020	Rekomendacja: pozytywna HAS rekomenduje refundację siltuksymabu w populacji dorosłych chorych na wieloogniskową chorobę Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8). Rekomendowana jest refundacja w pierwszej linii leczenia. Rekomendacja została wydana ze względu na wykazaną w porównaniu do placebo wyższą skuteczność w zakresie trwałej odpowiedzi ze strony guza oraz objawów.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (400mg)

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	
Austria	Tak	Nie dotyczy	
Belgia	Nie	Nie dotyczy	
<b>Bułgaria</b>	Nie	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	
Cypr	Nie	Nie dotyczy	
Czechy	Nie	Nie dotyczy	
Dania	Nie	Nie dotyczy	
Estonia	Nie	Nie dotyczy	
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	
Francja	Nie	Nie dotyczy	
Grecja	Nie	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	
Holandia	Tak	Nie dotyczy	
Irlandia	Tak	Nie dotyczy	
Islandia	Nie	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	
<b>Litwa</b>	Nie	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	
<b>Łotwa</b>	Nie	Nie dotyczy	
Malta	Nie	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak	Nie dotyczy	
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	
<b>Portugalia</b>	Nie	Nie dotyczy	
<b>Rumunia</b>	Tak	Nie dotyczy	
<b>Słowacja</b>	Tak	Nie dotyczy	
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	
<b>Węgry</b>	Nie	Nie dotyczy	
Wielka Brytania	Nie	Nie dotyczy	
Włochy	Tak	Nie dotyczy	

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt Sylvant 400 mg jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (100mg)

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	
Austria	Tak	Nie dotyczy	
Belgia	Nie	Nie dotyczy	
<b>Bułgaria</b>	Nie	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	



Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	
Cypr	Nie	Nie dotyczy	
Czechy	Nie	Nie dotyczy	
Dania	Nie	Nie dotyczy	
Estonia	Nie	Nie dotyczy	
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	
Francja	Nie	Nie dotyczy	
Grecja	Nie	Nie dotyczy	
Hiszpania	Tak	Nie dotyczy	
Holandia	Tak	Nie dotyczy	
Irlandia	Tak	Nie dotyczy	
Islandia	Nie	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	
<b>Litwa</b>	Nie	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	
<b>Łotwa</b>	Nie	Nie dotyczy	
Malta	Nie	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak	Nie dotyczy	
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	
<b>Portugalia</b>	Nie	Nie dotyczy	
<b>Rumunia</b>	Nie	Nie dotyczy	
<b>Słowacja</b>	Tak	Nie dotyczy	
Słowenia	Tak	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	
<b>Węgry</b>	Nie	Nie dotyczy	
Wielka Brytania	Nie	Nie dotyczy	
Włochy	Tak	Nie dotyczy	

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt Sylvant 100 mg jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.05.2021 r., znak PLR.4500.674.2020.25.KKL; PLR.4500.673.2020.21.KKL (data wpływu do AOTMiT 25.05.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Sylvant (siltuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)”.

Zgodnie z międzynarodową klasyfikacją ICD-10 choroba Castlemana jest kwalifikowana do kodu D47.Z2, natomiast brak takiego kodu w klasyfikacji polskiej.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.06.2021 r., znak OT.4321.31.2021.BT.7. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 25.07.2021 r. (data wpływu do AOTMiT 26.07.2021 r.).

### Problem zdrowotny

Choroba Castlemana (CD) jest rzadkim zaburzeniem układu limfatycznego, w którym komórki w węzłach chłonnych zaczynają rosnąć nieprawidłowo, powodując powstawanie łagodnych guzów. Objawy mogą obejmować zmęczenie, pocenie się w nocy, gorączkę, neuropatię obwodową oraz obrzęk wątroby i śledziony. Etiopatogeneza choroby jest niejasna.

Brak jest danych epidemiologicznych dotyczących polskiej populacji. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych rocznie rozpoznaje się od 6500 do 7700 nowych przypadków choroby Castlemana, przy czym 1650 przypadków dotyczy wieloogniskowej postaci. iMCD stanowi od 33% do 58% opublikowanych przypadków MCD.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako główny komparator wskazał najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne MCD 2001 porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo siltuksymabu z placebo u dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8). Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono także opracowania wtórne: 3 przeglądy systematyczne (1 przegląd systematyczny bez metaanalizy oraz 2 przeglądy systematyczne dostępne tylko w postaci abstraktów konferencyjnych). Wszystkie badania, które zostały w nich przedstawione uwzględniono w analizie klinicznej Wnioskodawcy. Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest relatywnie mała liczba pacjentów biorących udział w głównym badaniu MCD 2001 oraz fakt, że pacjenci z grupy kontrolnej mieli możliwość przejścia do grupy badanej po niepowodzeniu leczenia co może ograniczać wnioskowanie w zakresie przeżywalności chorych.

Wnioskodawca wskazał tocilizumab jako hipotetyczny komparator. Nie odnaleziono jednak badań z grupą kontrolną dotyczącą stosowania tocilizumabu u pacjentów z iMCD, w związku z czym niemożliwe było przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z siltuksymabem.

W badaniu MCD2001 uzyskano następujące wyniki:

- Trwała odpowiedź na leczenie ze strony guza i objawów w ocenie niezależnej komisji: 18 pacjentów w grupie siltuksymabu oraz 0 pacjentów w grupie placebo – stwierdzono istotnie statystycznie większą szansę osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji w grupie stosującej siltuksymab (MD = 34,0% [95% CI: 11,1 - 54,8]; p=0,0012).
- Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji wynosiła 383 dni (232 - 676) w grupie pacjentów stosujących siltuksymab.
- Odpowiedź na leczenie ze strony guza w ocenie w ocenie niezależnej komisji: 20 pacjentów w grupie siltuksymab oraz 1 pacjent w grupie placebo - stwierdzono istotnie statystycznie większą szansę na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie ze strony guza według niezależnej komisji w grupie stosującej siltuksymab (MD = 33,9% [95% CI: 11,1 - 54,8]; p=0,0022).
- Odpowiedź na leczenie ze strony guza w ocenie w ocenie badaczy: 27 pacjentów w grupie siltuksymab oraz 0 pacjentów w grupie placebo - stwierdzono istotnie statystycznie większą szansę na osiągnięcie odpowiedzi

na leczenie ze strony guza według badaczy w grupie stosującej siltuksymab (MD = 50,9% [95% CI: 29,2 - 70,1];  $p < 0,0001$ ).

- Trwała objawowa odpowiedź na leczenie: 30 pacjentów w grupie siltuksymab oraz 5 pacjentów w grupie placebo - stwierdzono istotnie statystycznie większą szansę na osiągnięcie trwałej objawowej odpowiedzi na leczenie w grupie stosującej siltuksymab (MD = 37,4% [95% CI: 14,9 - 58,2];  $p = 0,0018$ ).
- Mediana czasu do wystąpienia trwałej objawowej odpowiedzi na leczenie wyniosła 170 dni (67 - 274) w grupie badanej, natomiast w grupie kontrolnej mediana nie została osiągnięta NE (227 - NE) (HR=2,774; [95% CI: 1,068 - 7,206];  $p = 0,0288$ ).
- Mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia nie została osiągnięta w grupie badanej NE (378 - NE), natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 134 (85 - NE) (HR=0,418; [95% CI: 0,214; 0,815];  $p = 0,0084$ ).
- Wskaźnik przeżycia 6-letniego wyniósł 86,3 [95% CI: 71,9; 93,6] w grupie stosującej siltuksymab oraz 79,5 [95% CI: 57,5; 91,0] w grupie placebo.
- Stosowanie siltuksymabu w porównaniu do placebo wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów w kontekście ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego ( $p = 0,005$ ), dolegliwości bólowych ( $p = 0,016$ ), witalności ( $p = 0,003$ ), ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych ( $p < 0,001$ ), poczucia zdrowia psychicznego ( $p = 0,010$ ).

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### Badanie MCD2001:

Zaobserwowano co najmniej 1 zdarzenie nieporządne o  $\geq 3$  stopniu nasileniu u 47% pacjentów w grupie siltuksymabu oraz u 54% pacjentów z grupy placebo. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ( $>5\%$ ) o  $\geq 3$  stopniu nasileniu w grupie badanej zaliczono zmęczenie (9%) oraz nocne pocenie (8%). Porównanie bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu względem placebo wykazało brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.

#### Badanie MCD2002:

Wszyscy pacjenci zgłosili przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane w trakcie badania. Najczęściej raportowane zdarzenia ( $\geq 20$  pacjentów) to: zakażenie dróg oddechowych u 40 (67%), zmęczenie u 30 (53%), biegunka u 23 (38%), nudności u 22 (37%), oraz wysypka u 21 (35%). Zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia zaraportowano u 36 (60%) pacjentów. U 53 (88%) pacjentów zgłoszono również zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które uznano za prawdopodobnie związane z siltuksymabem.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

W analizie przyjęto dożywotni (50-letni) horyzont czasowy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analizę kosztów terapii siltuksymabem stosowanej wraz z BSC przeprowadzono w porównaniu do stosowania jedynie BSC.

W analizie założono horyzont 2-letni. Założono finansowanie w ramach nowej grupy limitowej.

W przypadku wariantu prawdopodobnego

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Przedstawiono w Rozdziale 8.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (G-BA 2014 i HAS 2020) oraz jedną rekomendację pozytywną warunkowo (CADTH 2015). Produkt Sylvant jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na wieloogniskową chorobę Castlemana niezakażonych HIV ani HHV-8. W rekomendacji CADTH warunkiem refundacji było osiągnięcie efektywności kosztowej na akceptowalnym poziomie.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

## 14. Źródła

Badania pierwotne		
MCD2001	van Rhee 2014a	van Rhee F, Wong RS, Munshi N, i wsp. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2014 Aug;15(9):966-74.
	van Rhee 2014b	Van Rhee F, Fossa A, Van De Velde H, i wsp. Improvements in tocilizumab levels and fatigue in a randomized, double blinded, placebo controlled study (MCD3282001) of siltuximab in patients with multicentric castleman's disease (MCD). <i>Haematologica</i> 2014; 99 SUPPL. 1 (464-465).
	van Rhee 2015a	van Rhee F, Rothman M, Ho KF, i wsp. Patient-reported Outcomes for Multicentric Castleman's Disease in a Randomized, Placebo-controlled Study of Siltuximab. <i>Patient.</i> 2015 Apr;8(2):207-16.
	Morra 2019	Morra DE, Pierson SK, Shilling D, i wsp. Predictors of response to anti-IL6 monoclonal antibody therapy (siltuximab) in idiopathic multicentric Castleman disease: secondary analyses of phase II clinical trial data. <i>Br J Haematol.</i> 2019 Jan;184(2):232-241.
	Addendum	Clinical Study Report CNTO328MCD2001; Addendum to 48-week Clinical Study Report dated 20 June 2013. Follow-up Analyses Until End-of-study. Dokument Wnioskodawcy.
MCD2002	van Rhee 2013	van Rhee FV, Casper C, Voorhees PM. An open-label, phase 2, multicenter study of the safety of long-term treatment with siltuximab (an Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody) in patients with multicentric castleman's disease. <i>Blood.</i> 2013; 122:21
	Van Rhee 2015b	van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, i wsp. A phase 2, open-label, Multicentre study of the long-term safety of siltuximab (an anti-interleukin-6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease. <i>Oncotarget.</i> 2015 Oct 6;6(30):30408-19
	van Rhee 2020	van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, i wsp. Long-term safety of siltuximab in patients with idiopathic multicentric Castleman disease: a prespecified, open-label, extension analysis of two trials. <i>Lancet Haematol.</i> 2020; 7(3): 209–217.
van Rhee 2010	van Rhee F, Fayad L, Voorhees P, i wsp. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. <i>J Clin Oncol.</i> 2010;28(23):3701–3708.	
Kurzrock 2011	Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C. Long-term safety in a Phase 1 study of siltuximab (CNTO 328), an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma, or Castleman's disease. <i>Blood</i> , 2011; 118:21.	
Kurzrock 2013	Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, i wsp. A phase I, open-label study of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or Castleman disease. <i>Clinical cancer research.</i> 2013; 19:3659–3670.	
Kirk 2013	Kirk M, Kurzrock R, van Rhee F, i wsp. Siltuximab reverses muscle wasting in patients with multicentric castleman's disease. <i>Blood</i> 2013; 122(21):4394. <a href="https://ashpublications.org/blood/article/122/21/4394/13963">https://ashpublications.org/blood/article/122/21/4394/13963</a> , styczeń 2020.	
Analiza problemu decyzyjnego		
Ostrowska 2021	Ostrowska B., Romejko-Jarosińska J, Domańska-Czyż K, Walewski J. Idiopathic multicentric Castleman disease: pathogenesis, clinical presentation and recommendations for treatment based on the Castleman Disease Collaborative Network (CDCN). <i>Acta Haematol Pol</i> 2021;52(1):29-37.	
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10; Tom I, II, III; Wydanie 2008, Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia) <a href="https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf">https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf</a>	
CDCN	<a href="https://cdcn.org/castleman-disease/overview/">https://cdcn.org/castleman-disease/overview/</a>	
Rekomendacje kliniczne		
CDCN 2018	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. <i>Blood.</i> 2018;132(20):2115-24.	
NCCN 2018	NCCN. Guideline with NCCN Evidence Blocks- B-Cell Lymphomas Version 1.2019. 2018 30/11/2018. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx</a>	
Rekomendacje refundacyjne		
HAS 2020	HAS. TRANSPARENCY COMMITTEE. SUMMARY. 16 SEPTEMBER 2020. <a href="https://has-sante.fr/jcms/p_3202972/en/sylvant">https://has-sante.fr/jcms/p_3202972/en/sylvant</a>	
G-BA 2014	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. <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/122/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/122/</a>	
CADTH 2015	CADTH. pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation. Siltuximab. Sylvant. <a href="https://cadth.ca/sylvant-multicentric-castlemans-disease-details">https://cadth.ca/sylvant-multicentric-castlemans-disease-details</a>	

<b>Analiza ekonomiczna</b>	
<b>Robinson 2014</b>	Robinson D Jr, Reynolds M, Casper C, Dispenzieri A, Vermeulen J, Payne K, Schramm J, Ristow K, Desrosiers MP, Yeomans K, Teltsch D, Swain R, Habermann TM, Rotella P, Van de Velde H. Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres. <i>Br J Haematol.</i> 2014 Apr;165(1):39-48.
<b>Talat 2012</b>	Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. <i>Ann Surg.</i> 2012 Apr;255(4):677-84.
<b>Dong 2018</b>	Dong Y, Zhang L, Nong L, Wang L, Liang Z, Zhou D, Fajgenbaum DC, Ren H, Li J. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric Castleman disease. <i>Ann Hematol.</i> 2018 Sep;97(9):1641-1647.
<b>Vernon 2016</b>	Vernon M, Robinson D Jr, Trundell D, Ishak J, Jen MH, Brazier J. Deriving health utility values from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of siltuksymab in subjects with multicentric Castleman's disease. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2016 Jul;32(7):1193-200.
<b>CADTH 2014b</b>	CADTH. Siltuksymab (Sylvant) MCD – Final Economic Guidance Report. 2014. <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_siltuksymab_sylvant_mcd_fn_egr.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_siltuksymab_sylvant_mcd_fn_egr.pdf</a>
<b>Analiza wpływu na budżet</b>	
<b>Munshi 2015</b>	Munshi N, Mehra M, van de Velde H, Desai A, Potluri R, Vermeulen J. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2015 May;56(5):1252-60.
<b>GUS 2019</b>	GUS. Rocznik demograficzny 2019. <a href="http://www.stat.gov.pl">www.stat.gov.pl</a>
<b>Inne</b>	
<b>ChPL Sylvant</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sylvant">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sylvant</a>
<b>RDTL Sylvant</b>	Sylvant, siltuksymab, proszek do sporządzania roztworu do infuzji à 20 mg/ml, we wskazaniu: choroba Castlemana (ICD-10: D47.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5440-47-2018-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5440-47-2018-zlc</a>

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8), [REDACTED], Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2020 r.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8), [REDACTED], Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2020 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8), [REDACTED], Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2020, aktualizacja lipiec 2021 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8), [REDACTED], Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2020, aktualizacja lipiec 2021 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8), [REDACTED], Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2020 r.
- Zał. 6. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań dla leku Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8). Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, lipiec 2021 r.