



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Elzonris (tagraksofusp)
we wskazaniu:
do monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu
pacjentów dorosłych z nowotworem
z blastycznych plazmacytoidalnych komórek
dendrytycznych (ang. *blastic plasmacytoid
dendritic cell neoplasm – BPDCN*)**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 6/2022

Data ukończenia: 09.02.2022 r.

Spis treści

1	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....	5
1.1	Przedmiot analizy	5
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	5
1.3	Ocena populacji docelowej.....	6
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	6
1.5	Ocena siły interwencji.....	6
1.6	Ocena ekonomiczna.....	7
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	7
2	PRZEDMIOT ANALIZY	8
2.1	Informacje podstawowe.....	8
2.2	Szczegółowe warunki stosowania.....	10
2.2.1.	Przeciwwskazania	10
2.2.2.	Diagnostyka.....	10
3	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	12
3.1	Zdefiniowanie stanu klinicznego	12
3.1.1	Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	12
3.1.2	Problem zdrowotny - Informacje ogólne	14
3.1.3.	Kryteria populacji docelowej	15
3.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	16
3.3	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	17
3.4	Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	17
3.4.1.	Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	17
3.4.2.	Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	18
3.5	Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	18
4	WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	20
4.1	Szacowanie wielkości populacji	20
4.1.1.	Opis metodyki.....	20
4.1.2.	Wyniki oszacowań	21
4.2	Podsumowanie szacowania populacji.....	21
5	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	22
5.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych	22
5.2	Opis badań	23
5.3	Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	25
5.4	Ocena jakości badań	26
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	26

5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	26
5.4.2.	Opis komparatora	26
5.4.3.	Opis punktów końcowych	26
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	27
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	27
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	27
5.4.7.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	27
5.4.8.	Opis komparatora	28
5.4.9.	Opis punktów końcowych	28
5.4.10.	Ocena innych elementów jakości badania.....	28
5.4.11.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	28
5.4.12.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	28
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	29
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	30
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	30
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	42
6.3	Podsumowanie siły interwencji	43
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....	44
7.1	Założenia i dane wejściowe do modelu.....	44
7.1.1	Założenia.....	44
7.1.2	Dane wejściowe	44
7.2	Oszacowanie kosztów terapii.....	44
7.2.1.	Założenia	44
7.2.2.	Wyniki	44
7.2.3.	Podsumowanie	44
7.3.	Model farmakoekonomiczny	45
7.3.1.	Założenia	45
7.3.2.	Wyniki	45
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	45
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	46
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej	49
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	50
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	50
	Stwierdzono pewne zastrzeżenia dot. metodyki badania, które mogłyby w istotny sposób wpływać na błąd systematyczny w przedstawionym materiale dowodowym.	50
	Ograniczenia związane m.in. z brakiem grupy kontrolnej czy też nieprecyzyjnie zdefiniowanymi punktami końcowymi zostały wyszczególnione w odpowiednich rozdziałach.	50

8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	50
	Badanie NCT02113982 było prowadzone w wielu ośrodkach w USA. Dane epidemiologiczne wskazują, że nowotwór z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych występuje w podobnym rozpowszechnieniu na całym świecie, niezależnie od szerokości geograficznej i rasy. Wydaje się zatem, że fakt iż w badaniu NCT02113982 nie brali udziału pacjenci z Europy, ani z Polski, nie powinien stanowić znaczącego ograniczenia dla przenoszalności wyników	50
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	50
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	50
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	50
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania	50
10.	PIŚMIENNICTWO	52
11.	ZAŁĄCZNIKI	53
11.1	Załącznik nr 1	53
11.2	Załącznik nr 2	53

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji został zarejestrowany do monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów dorosłych z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN).

Substancją czynną jest tagraksofusp, cytotoksyna, której działanie koncentruje się na komórkach z ekspresją CD123. Tagraksofusp nieodwracalnie hamuje syntezę białek w komórkach docelowych przez inaktywację czynnika elongacyjnego 2 (EF2), prowadząc do apoptozy (śmierci) komórki.

Zalecana dawka tagraksofusu wynosi 12 mcg/kg w postaci infuzji dożylniej podawanej przez 15 minut, raz na dobę, przez pięć pierwszych dni 21-dniowego cyklu. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, dawkowanie można opóźnić, w takiej sytuacji okres podawania leku można wydłużyć do 10 dnia cyklu. Leczenie należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

1 opakowanie zawiera 1 fiolkę, w której znajduje się 1 mg tagraksofusu. Biorąc pod uwagę dawkowanie uwzględniające masę ciała pacjenta, 1 opakowanie leku wystarczy na 1 podanie dla pacjenta o masie ciała do 83 kg.

Podmiotem odpowiedzialnym produktu leczniczego Elzonris jest Stemline Therapeutics B.V.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Blastyczny plazmocytoïdowy nowotwór z komórek dendrytycznych (BPDCN) jest rzadkim nowotworem hematologicznym charakteryzującym się klonalną proliferacją złośliwych komórek dendrytycznych plazmocytoïdów. Przyjmuje się, że częstość występowania BPDCN to 0,44% rozpoznań wszystkich nowotworów hematologicznych. EMA po analizie dostępnych danych literaturowych ustaliła, że zachorowalność na BPCDN w Stanach Zjednoczonych wynosi 0,004 na 10 tys., a w Unii Europejskiej 0,014 na 10 tys. Jednakże, z uwagi na znaczne ograniczenia w dostępie do danych epidemiologicznych, EMA konserwatywnie przyjęła, że zachorowalność na BPDCN jest niższa niż 0,1 na 10 tys.

Wytyczne NCCN 2022 podają, że BPCDN występuje u ludzi wszystkich ras, niezależnie od zamieszkiwanej szerokości geograficznej. Najczęściej dotyka osoby w wieku średnim (mediana wieku zachorowania to 65-67 lat), częściej chorują mężczyźni (stosunek mężczyzn do kobiet z rozpoznaniem BPCDN wynosi 3:1). Mediana całkowitego przeżycia obserwowana w BPDCN wynosi od 12 do 16 miesięcy. Podeszły wiek jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

Elzonris jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z BPDCN. Jednakże, według EPAR Elzonris oraz wytycznych NCCN 2022 alternatywnym leczeniem jest zastosowanie schematów chemioterapii przeznaczonych dla agresywnych nowotworów hematologicznych (chłoniaka, ostrej białaczki szpikowej, ostrej białaczki limfoblastycznej). Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, refundacja wskazanych schematów nie obejmuje pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C86.6 (BPDCN), ale wszystkie zalecane alternatywne schematy leczenia są refundowane dla pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej/limfocytowej. Refundacja obejmuje:

- schemat indukcyjny chłoniaka: schemat CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizon)
- schemat indukcyjny typu AML (cytarabina, idarubicyna)
- schemat indukcyjny dla ALL, poza prednizonem, który jest refundowany w innych wskazaniach (schemat HyperCVAD: cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon podawane na przemian z metotreksatem w wysokiej dawce oraz cytarabiną)

-
- chemioterapię IT, zalecaną dla pacjentów z udokumentowaną w momencie zdiagnozowania BPDCN chorobą ośrodkowego układu nerwowego, jeśli istnieją do niej wskazania (metotreksat, cytarabina).

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową będą stanowili dorośli pacjenci z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych, dotychczas nieleczeni.

Odnaleziono dwa sposoby szacowania wielkości populacji pacjentów z BPDCN:

- EMA w raporcie oceniającym lek Elzonris we wskazaniach chorób rzadkich powołała się na dane amerykańskie (częstość występowania oszacowano jako 0,04 na 10 tys.) oraz dane europejskie (częstość występowania oszacowano jako 0,014 na 10 tys.). Z uwagi na rozbieżności, a także ograniczone dane epidemiologiczne, uznano, że częstość występowania BPCN wynosi nie więcej niż 0,1 na 10 tys.
- Niemiecka agencja G-BA opublikowała raport, w którym częstość występowania BPCDN obliczono jako średnią wartość z kilku odnalezionych sposobów szacowania populacji.

Wielkość populacji pacjentów z BPCDN oszacowano przyjmując metodologię EMA, a następnie niemiecką. Jako podstawowy scenariusz przyjęto wielkość populacji oszacowaną według metodologii EMA zastosowanej podczas obliczeń dla Unii Europejskiej. Tym sposobem przyjęto, że roczna liczebność populacji z BPCDN wyniesie 53 (min.: 38, max.:382) osoby. Przyjęto również za EMA, że liczba nowych zachorowań będzie równa licznie pacjentów leczonych w 1 roku, z uwagi na szacowany czas przeżycia około 1 roku.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Głównym ograniczeniem badania STML-401-0114 jest brak grupy kontrolnej, do której możnaby odnieść uzyskane wyniki.

Zdaniem EMA, przyjęty pierwszorzędowy punkt końcowy nie jest uznanym wskaźnikiem predykcyjnym długoterminowej korzyści klinicznej, ale jego znaczenie kliniczne można rozważyć, gdy wynik wskaźnika odpowiedzi całkowitej (CR) jest poparty czasem trwania odpowiedzi i odsetkiem transplantacji komórek macierzystych. Uwzględniono również inne drugorzędowe punkty końcowe: wskaźnik całkowitej odpowiedzi szpiku kostnego (BMCR), przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS), które zostały zaakceptowane przez EMA. Poza wątpliwościami związanymi z pierwszorzędowym punktem końcowym, EMA zgłosiła zastrzeżenia dotyczące braku szczegółowego określenia punktów końcowych w podgrupach, w tym w populacji nawracającym/ opornym BPDCN, a także EMA uznała, że żadne drugorzędowe punkty końcowe nie zostały wyraźnie opisane dla tych podgrup, z wyjątkiem kohorty Etapu 3. Podsumowując, EMA uznała, że w badaniu można było lepiej zdefiniować punkty końcowe.

EMA podkreśla również, że analiza statystyczna w badaniu NCT02113982 nie została zaprojektowana, aby wykryć wpływ tagraksofusu na populację pacjentów z opornym/ nawrotowym BPDCN. Ogólna analiza statystyczna została zaakceptowana przez CHMP, jednak jej wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Jakość badania NCT02113982 (główna publikacja, Pemmaraju 2019) oceniono według skali NICE dla badań jednoramiennych na 6 na 8 możliwych punktów. Odjęto 1 punkt za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów oraz 1 punkt za fakt, iż nie wszystkie punkty końcowe zostały dokładnie zdefiniowane. Dodatkowo, pewnym ograniczeniem dodatkowo może być fakt, iż pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany po zwalidowaniu wyników uzyskanych dla całkowitej odpowiedzi i klinicznej całkowitej odpowiedzi i upewnieniu się, że pochodzą z tego samego rozkładu. Dodatkowo, pewnym ograniczeniem dodatkowo może być fakt, iż pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany po zwalidowaniu wyników uzyskanych dla całkowitej odpowiedzi i klinicznej całkowitej odpowiedzi i upewnieniu się, że pochodzą z tego samego rozkładu.

1.5 Ocena siły interwencji

Badanie rejestracyjne dla leku Elzonris, STML-401-0114 (NCT02113982) było wieloetapowym, nierandomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tagraksofusu u dorosłych pacjentów z BPDCN.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był łączony wskaźnik całkowitej odpowiedzi oraz całkowitej odpowiedzi klinicznej na leczenie, wśród drugorzędowych punktów końcowych znalazła się między innymi mediana przeżycia całkowitego (mediana OS) oraz zdarzenia niepożądane.

Odnaleziono główną publikację z badania (Pemmaraju 2019) oraz abstrakt konferencyjny z dłuższego okresu obserwacji, obejmującego również większą liczbę pacjentów (Pemmaraju 2021).

Dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji wyniosła 34 miesiące), wskazują, że w badaniu wzięło udział 89 pacjentów z BPDCN, spośród których 65 chorych nie było wcześniej leczonych i dla tej podgrupy pacjentów przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności leczenia. Pacjenci ci (N=65) otrzymywali tagraksofusp w dawce 12 mcg/ kg masy ciała w dniach 1-5 w 21-dniowych cyklach leczenia. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 15,8 miesiąca, a prawdopodobieństwo przeżycia 18 miesięcy wyniosło 50% (95% CI: 36,7; 61,4). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 75% (49 spośród 65 pacjentów), a łączny wskaźnik odpowiedzi całkowitej i całkowitej odpowiedzi klinicznej (CR/CRc, pierwszorzędowy punkt końcowy) 57% (37 spośród 65 pacjentów). Mediana czasu do uzyskania CR/CRc wyniosła 39 dni, a mediana utrzymywania się CR/CRc wyniosła 24,9 miesiąca (95% CI: 3,8; nie osiągnięto). Spośród pacjentów, którzy uzyskali CR/CRc 19 (51%) zostało zakwalifikowanych do przeszczepienia komórek macierzystych (13 allo-SCT; 6 auto-SCT).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (TEAE), które pojawiły się u co najmniej 40% pacjentów (N=89) były: podwyższone stężenie aminotransferaz wątrobowych ALT (64%) lub AST (60%), hipalbuminemia (51%), zmęczenie (44%), gorączka (44%), trombocytopenia (43%), nudności (42%) i obrzęki obwodowe (42%). Większość TEAE pojawiła się w pierwszym cyklu leczenia.

Zespół przesączania włócniczkowego (ang. capillary leak syndrome, CLC) pojawił się u 19 (21%) pacjentów (stopnia 2. u 12 (14%), stopnia 3. u 2 (2%), stopnia 4. u 2 (2%), stopnia 5. u 3 (3%) pacjentów. U prawie wszystkich (18) pacjentów, CLS pojawił się w pierwszym cyklu leczenia. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia CLS wyniosła 6 dni (3; 51), a do ustąpienia CLS 5 dni (2; 69). CLS leczono zgodnie z wytycznymi klinicznymi suplementacją albuminy, lekami moczopędnymi oraz sterydowymi.

1.6 Ocena ekonomiczna

W celu obliczenia rocznego kosztu leczenia 1 pacjenta, przyjęto założenie, że 1 pacjent będzie przyjmował 5 cykli terapii, za główną publikacją z badania rejestracyjnego (Pemmaraju 2019), gdzie mediana cykli leczenia na pacjenta wyniosła 5 (1; 43). Przyjęto również założenie, że każdy pacjent zużyje 5 pełnych opakowań leku Elzonris w 1 cyklu leczenia, z uwagi na zarejestrowane dawkowanie tagraksofusp (5 podań w każdym cyklu leczenia, 1 fiolka wystarczy na 1 podanie w przypadku pacjenta o masie ciała do 83 kg) oraz warunki przechowywania (produkt należy przechowywać w stanie zamrożonym, po rozmrożeniu, nie wolno zamrażać ponownie). BPDCN jest chorobą rzadką, nie wiadomo czy byłoby możliwe podanie leku w tym samym dniu, w tym samym ośrodku kilku pacjentom, a ewentualne straty mogą być zrównoważone większą liczbą opakowań w przypadku pacjentów o masie ciała powyżej 83 kg.

Cenę hurtową brutto leku Elzonris przyjęto w wysokości 126 370,69 PLN na podstawie ceny podanej przez producenta w raporcie HTA opublikowanym przez niemiecką agencję G-BA oraz kursu walut z dnia 21.01.2022 r. Nie odnaleziono informacji dotyczących ceny leku Elzonris w Polsce, ani w kraju o zbliżonym PKB per capita.

Obliczony koszt zakupu leku Elzonris dla 1 pacjenta/ rok wynosi 3 159 267 PLN.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest wysoką niepewnością - poczynając od wyników analizy klinicznej, poprzez oszacowanie populacji docelowej, po założenia i wyniki oszacowań kosztu stosowania w perspektywie jednego pacjenta przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

Należy mieć na uwadze, że nowotwór z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych jest chorobą rzadką, a produkt leczniczy Elzonris pierwszym lekiem zarejestrowanym w tym wskazaniu.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji, koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji, Każda fiolka zawiera 1 mg tagraksofospu., Opakowanie zawiera 1 fiołę.
Substancja czynna	tagraksofosp
Oceniane wskazanie	do monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów dorosłych z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN)
Kryteria diagnostyczne	ChPL Elzonris nie zawiera szczegółowych kryteriów diagnostycznych dla pacjentów z BPDCN, odnosi się jedynie do monitorowania stanu pacjenta przed rozpoczęciem terapii oraz w trakcie leczenia, co opisano dalej.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	nie dotyczy
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 12 mcg/kg tagraksofospu w postaci infuzji dożyłnej podawanej przez 15 minut, raz na dobę, w dniach 1-5 21-dniowego cyklu. Okres podawania można wydłużyć z uwagi na opóźnienie dawkowania do 10 dnia cyklu. Leczenie należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
Droga podania	infuzja dożylna
Mechanizm działania	Tagraksofosp jest skierowaną przeciwko CD123 cytotoksyną w postaci rekombinowanego białka fuzyjnego utworzonego z połączenia ludzkiej interleukiny-3 (IL-3) i toksyny błoniczej o skróconym łańcuchu (DT), której działanie koncentruje się na komórkach z ekspresją CD123. Tagraksofosp nieodwracalnie hamuje syntezę białek w komórkach docelowych przez inaktywację czynnika elongacyjnego 2 (EF2), prowadząc do apoptozy (śmierci komórki).
Grupa ATC	L01XX67
Status leku sierocego	Tak (Elzonris. Recombinant human interleukin-3 truncated diphtheria toxin fusion protein. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. EU/3/15/1567).
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs): Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	2021-01-07
Podmiot odpowiedzialny	Stemline Therapeutics B.V. Basisweg 10,

	1043 AP Amsterdam Holandia
--	-------------------------------

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elzonris#assessment-history-section>

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: trometamol, sodu chlorek, sorbitol (E420).

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

- Zespół przesączania włośniczkowego:

Przed rozpoczęciem terapii należy upewnić się, że pacjent wykazuje należyłą czynność serca, a jego poziom albuminy w surowicy wynosi $\geq 3,2$ g/dl. Ponadto, należy ocenić stan pacjenta pod kątem innych objawów przedmiotowych/podmiotowych CLS, uwzględniając przybór masy ciała, występujący po raz pierwszy lub pogarszający się obrzęk, w tym obrzęk płuc, oraz niedociśnienie obejmujące niestabilność hemodynamiczną.

- Kobiety zdolne do posiadania potomstwa/antykoncepcja:

W przypadku kobiet zdolnych do posiadania potomstwa należy uzyskać negatywny wynik testu ciążyowego w terminie 7 dni przed rozpoczęciem terapii.

- Dziedziczna nietolerancja fruktozy:

O ile nie będzie to bezwzględnie konieczne, nie wolno podawać leku pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI). Przed podaniem produktu leczniczego, od każdego pacjenta należy zebrać szczegółowy wywiad w kierunku objawów HFI.

2.2.1.2 Monitorowanie

Należy monitorować parametry życiowe, stężenie albumin, transaminaz oraz kreatyniny przed przygotowaniem każdej dawki produktu ELZONRIS. W ChPL zestawiono zalecane modyfikacje dawki oraz wytyczne postępowania w przypadku zespołu przesączania włośniczkowego (ang. capillary leak syndrome – CLS).

- Zespół przesączania włośniczkowego:

Pacjentów należy poinformować w zakresie rozpoznawana objawów CLS i poinstruować, kiedy powinni niezwłocznie zgłosić się o pomoc lekarską. Może zaistnieć konieczność dożylniej suplementacji albuminą oraz wstrzymanie podawania leku.

- Reakcje nadwrażliwości:

W trakcie podawania produktu Elzonris obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Często zgłaszane reakcje obejmowały wysypkę (uogólnioną/plamisto-grudkową), świszczący oddech, świąd, obrzęk naczynioruchowy, opuchliznę twarzy oraz zaczerwienienie. W trakcie leczenia należy monitorować pacjentów pod kątem reakcji nadwrażliwości. Zależnie od ciężkości i koniecznej interwencji, należy tymczasowo wstrzymać leczenie i wznowić je po ustąpieniu objawów.

- Nieprawidłowości hematologiczne:

U pacjentów leczonych produktem Elzonris w monoterapii obserwowano małopłytkowość i neutropenię. Większość zgłaszanych zdarzeń miało miejsce w cyklu 1 i cyklu 2 leczenia, jednak nie skutkowały one redukcją dawki i nie występowały ponownie w kolejnych cyklach. Pacjentów należy rutynowo monitorować oraz leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

- Zespół rozpadu guza:

Produkt Elzonris może prowadzić do wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome - TLS), który może być śmiertelny wskutek gwałtownego działania przeciwnowotworowego. TLS należy rozpoznać w oparciu o obraz kliniczny i objawy, obejmujące ostrą niewydolność nerek, hiperkaliemię, hipokalcemię, hiperurykemię, lub hiperfosfatemię spowodowaną rozpadem nowotworu. Pacjenci, u których zakłada się wysokie ryzyko wystąpienia TLS z uwagi na znaczne obciążenie nowotworowe powinni być poddani leczeniu zgodnie

ze wskazaniami klinicznymi, obejmującym korektę zaburzeń gospodarki elektrolitowej, monitorowanie czynności nerek i równowagi płynów, oraz wdrożenie opieki podtrzymującej.

- Hepatotoksyczność:

Leczenie produktem Elzonris wiązało się z podwyższeniem aktywności enzymów wątrobowych. U pacjenta leczonego produktem Elzonris w wyższej dawce (16 mcg/kg) obserwowano ostrą niewydolność wątroby oraz encefalopatię wątrobową. W trakcie leczenia należy regularnie monitorować aktywność ALT i AST przed podaniem każdej dawki. Leczenie należy tymczasowo wstrzymać jeśli aktywność transaminaz wzrośnie do poziomu 5-krotnie przekraczającego górną granicę normy, a następnie wznowić leczenie kiedy wzrost aktywności transaminaz wyniesie $\leq 2,5$ -krotność górnej granicy normy.

- Zmiany spłotu naczyniówkowego:

Zapalenie spłotu naczyniówkowego rozpoznano w trakcie badań nieklinicznych. Choć schorzenia nie obserwowano w badaniach klinicznych, jeśli wystąpią kliniczne objawy podmiotowe lub przedmiotowe sugerujące uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), zaleca się przeprowadzenie pełnego badania neurologicznego.

- BPDCN z jednoczesnym zajęciem OUN:

Nie określono, czy tagraksofusp przenika przez barierę krew-mózg. Jeśli obecne jest schorzenie OUN, należy rozważyć inne możliwości leczenia.

- Kobiety zdolne do posiadania potomstwa/ antykoncepcja:

Przed podaniem pierwszej dawki oraz przez co najmniej tydzień po podaniu ostatniej należy stosować skuteczne metody antykoncepcji.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Elzonris stosowany we wskazaniu do monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów dorosłych z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN), które klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Chłoniak niezziarnicy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 11,0/100 tys. nowych przypadków, chorobowość związana z Chłoniak niezziarnicy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) wynosiła odpowiednio 45,6/100 tys. u obu płci.

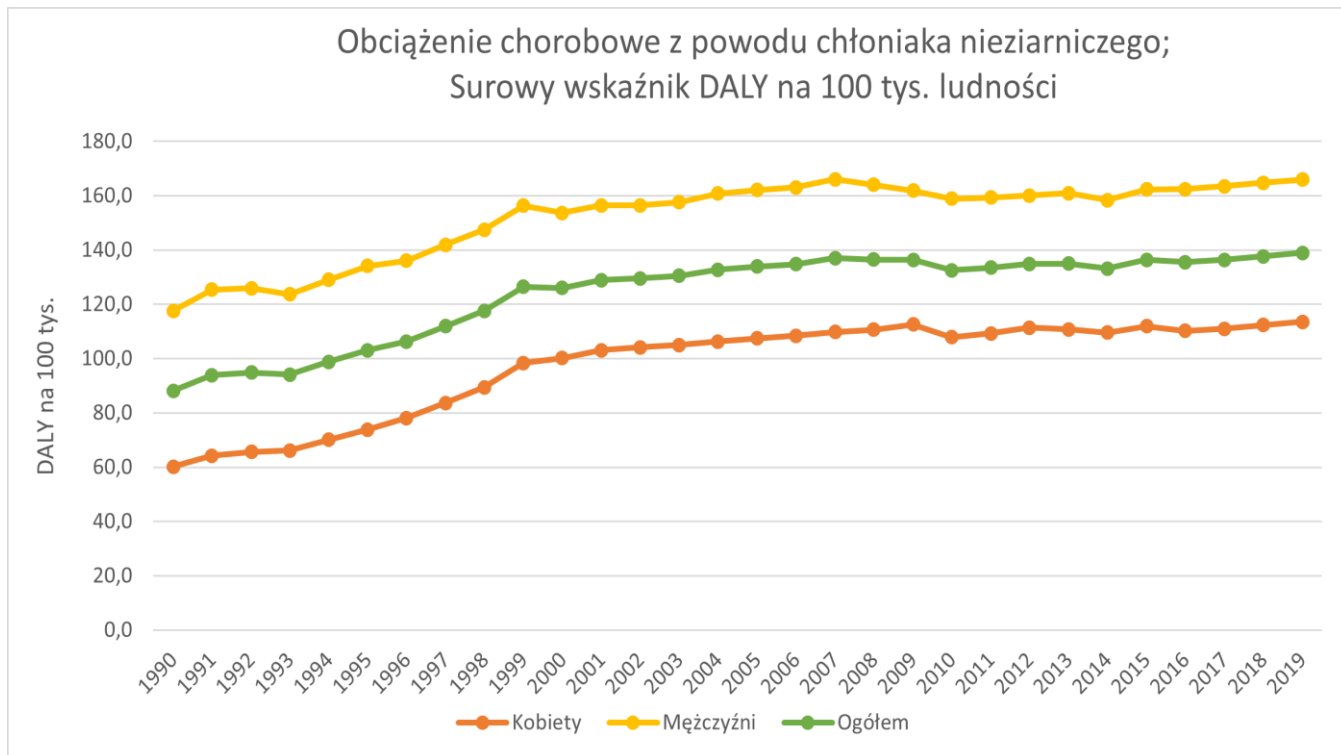
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years,), współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 138,9 (117,4 - 163,3)
 - kobiety: 113,5 (90,5 - 140,2)
 - mężczyźni: 165,9 (133,4 - 208,0)

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 132,1 (110,9 - 156,1)
 - kobiety: 107,8 (85,2 - 134,1)
 - mężczyźni: 157,9 (126,7 - 200,8)

Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019



Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

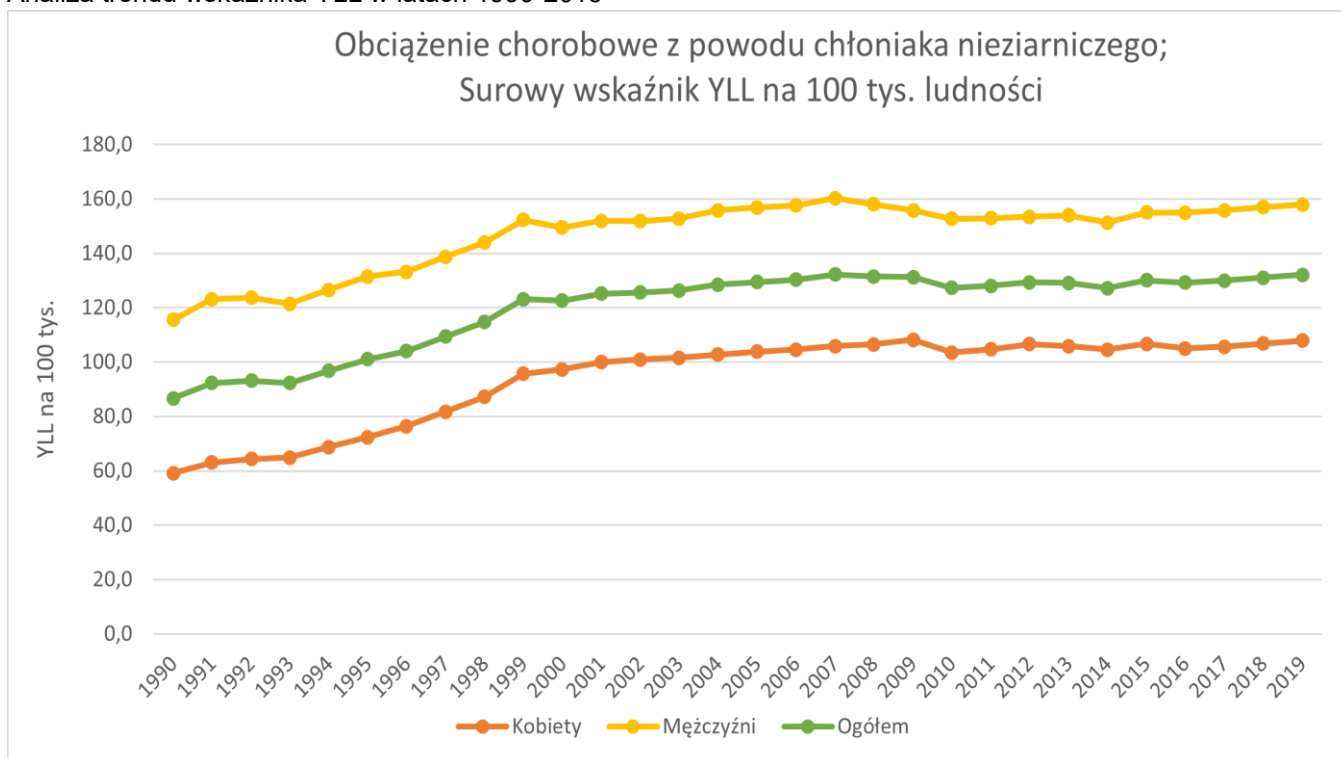


Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Chłoniak nieziarniczy	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków	Pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonywanie codziennych czynności.	0.049 (0.031-0.072)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 09.02.2022 r.]

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9)

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	21380,0	29387,0	50767,0
DALY	22507,3	30878,1	53385,4

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 09.02.2022 r.]

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Blastyczny plazmocytoïdowy nowotwór z komórek dendrytycznych (BPDCN) jest rzadkim nowotworem hematologicznym charakteryzującym się klonalną proliferacją złośliwych komórek dendrytycznych plazmocytoïdów.

ICD-10 C86.6¹

ICD-11 XH1DB1 Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm²

Epidemiologia:

Wang 2012 podaje, że częstość występowania BPDCN stanowi 0,44% rozpoznań wszystkich nowotworów hematologicznych, dając około 700 przypadków BPDCN w Stanach Zjednoczonych i 1000 przypadków w Europie rocznie.

Raport EMA oceniający lek Elzonris we wskazaniach chorób rzadkich powołując się na odnalezione dane literaturowe podaje, że zachorowalność na BPCDN w Stanach Zjednoczonych wynosi 0,004 na 10 tys., a w Unii Europejskiej 0,014 na 10 tys. Jednakże z uwagi na znaczne ograniczenia w dostępie do danych epidemiologicznych, EMA konserwatywnie przyjęła, że zachorowalność na BPDCN jest niższa niż 0,1 na 10 tys.

¹ <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96/C86-/C86.4>

² <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fpid%2fentity%2f1770430091>

Wytyczne NCCN 2022 podają, że BPCDN występuje u ludzi wszystkich ras, niezależnie od zamieszkiwanej szerokości geograficznej. Najczęściej dotyka osoby w wieku średnim (mediana wieku zachorowania to 65-67 lat), częściej chorują mężczyźni (stosunek mężczyzn do kobiet z rozpoznaniem BPCDN wynosi 3:1).

Patofizjologia i etiologia:

BPDCN jest rzadkim i agresywnym nowotworem układu krwiotwórczego, który zwykle występuje u pacjentów w podeszłym wieku, w średnim wieku od 60 do 70 lat; jednak choroba może wystąpić w każdym wieku. BPDCN występuje częściej u mężczyzn, ze stosunkiem mężczyzn do kobiet wynoszącym 3:1. Zazwyczaj złośliwa komórka w BPDCN ma obfitą cytoplazmę o średnim lub niskim stosunku jądra do cytoplazmy i wykazuje słabą bazofilie bez ziarninowania. Jednak powszechnie widuje się mikrowakuole, najprawdopodobniej zbudowane z glikogenu, ułożone w taki sposób, aby przyjąć aspekt „perłowego naszyjnika” pod błoną jądrową i charakterystyczne, przypominające pseudopody ekspansje cytoplazmatyczne. Złośliwe komórki BPDCN generalnie wykazują koekspresję CD4+ i CD56+ bez koekspresji wspólnych markerów linii limfoidalnej lub szpikowej, jednak w niektórych przypadkach komórki BPDCN ekspresyjują markery szpiku (CD33).

Obraz kliniczny, diagnostyka:

Choroba zazwyczaj objawia się zajęciem skóry, szpiku kostnego i węzłów chłonnych. Do 90% pacjentów ma bezobjawowe pojedyncze lub wieloogniskowe zmiany skórne, które mogą być guzkami, plamami lub obszarami podobnymi do siniaków, wielkości od kilku milimetrów do 10 cm. Widoczny jest towarzyszący rumień, przebarwienia, plamica i owrzodzenie. W blisko 50% przypadków zmiany skórne są jedyną wykrywalną pozaszpikową manifestacją guza. Często (50-50% przypadków) dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych, rzadziej (około 20% przypadków) do powiększenia śledziony, u około 10% chorych do zajęcia innych lokalizacji błony śluzowej. Objawy ogólnoustrojowe są rzadkie w momencie rozpoznania. W większości przypadków obserwuje się niski poziom BM i zajęcie krwi obwodowej (PB) (60%-90%); jednak początkowa białaczka piorunująca występuje rzadko (5%-25%). Białaczka piorunująca jest częstą cechą progresji lub nawrotu HDT i prawie zawsze występuje w stadium terminalnym. Rozpoznanie BPDCN opiera się na zestawieniu cech klinicznych, danych morfologicznych oraz danych cytogenetycznych i molekularnych.

Rokowanie:

Mediana całkowitego przeżycia obserwowana w BPDCN wynosi od 12 do 16 miesięcy. Podeszły wiek jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Dorośli pacjenci z BPDCN, dotychczas nieleczeni.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Comprehensive Cancer Network: www.nccn.org
- European Society for Medical Oncology: www.esmo.org
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej: www.ptok.pl

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2022-01-21. Odnaleziono 1 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>NCCN</p> <p>2022</p> <p>Stany Zjednoczone</p> <p>https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/am_l.pdf</p>	<p><u>U dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do terapii indukcyjnej mającej na celu remisję choroby, w terapii indukcyjnej zaleca się:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. tagraksofusp podawany w dawce 12 mcg/ kg masy ciała pacjenta we wlewie trwającym co najmniej 15 minut, w dniach 1-5 cyklu obejmującego 21 dni terapii (terapia preferowana)2. chemioterapia:<ul style="list-style-type: none">• chemioterapia indukcyjna typu AML (cytarabina podawana w dawce standardowej 100-200 mg/ m² w infuzji trwającej 7 dni w skojarzeniu z idarubicyną w dawce 12 mg/ m² lub daunorubicyną podawaną w dawce 60-90 mg/ m² podawaną przez 3 dni)• chemioterapia indukcyjna typu ALL (schemat HyperCVAD: cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon podawane na przemian z metotreksatem w wysokiej dawce oraz cytarabiną)• indukcja chłoniaka: schemat CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizon)3. chemioterapia IT u pacjentów z udokumentowaną chorobą ośrodkowego układu nerwowego w momencie zdiagnozowania BPDCN, jeśli istnieją do niej wskazania (metotreksat, cytarabina). <p><u>U pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą na leczenie indukcyjne zaleca się:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. tagraksofusp do progresji choroby2. rozważenie auto- lub allo-genicznego przeszczepienia komórek macierzystych. <p><u>U pacjentów z chorobą oporną/ nawrotową zaleca się:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. ocenę OUN pod kątem choroby/ profilaktyki2. po pierwszym niepowodzeniu terapii należy rozpocząć poszukiwanie dawcy z jednoczesnym wdrożeniem nowej terapii, jeśli nie ma rodzeństwa, które mogłoby zostać dawcą.3. Rozważenie:<ul style="list-style-type: none">• udziału w badaniach klinicznych (preferowane)• tagraksofusp (preferowany, jeśli nie był dotychczas podawany)• chemioterapia (preferowana, jeśli nie był dotychczas stosowana)• naświetlanie odizolowanych zmian skórnych• leki sterydowe podawane ogólnoustrojowo• terapia oparta na wenetoklaksie.

Podsumowanie

W dniu 21.01.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych. Odnaleziono 1 dokument - amerykańskie wytyczne NCCN z 2022 r. Tagraksofusp jest terapią zalecaną u dorosłych pacjentów z BPDCN jako terapia preferowana u chorych, którzy są kandydatami do terapii indukcyjnej mającej na celu remisję choroby, po uzyskaniu remisji jako alternatywa dla przeszczepienia komórek macierzystych, a także u chorych z chorobą nawrotową/ oporną, jeśli nie był dotychczas stosowany. Warto nadmienić, że zarejestrowane wskazanie do stosowania leku Elzonris obejmuje jedynie pacjentów leczonych w pierwszej linii.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Elzonris nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR Elzonris podaje, że nie ma innych leków zarejestrowanych w leczeniu BPDCN, a standardy leczenia nie zostały ustalone w przypadku pacjentów nowo zdiagnozowanych ani pacjentów z chorobą nawrotową/ oporną. Według EPAR Elzonris odnalezione dane retrospektywne wskazują, że pacjentów z nieleczonym BPDCN leczono z wykorzystaniem schematów chemioterapii przeznaczonych dla agresywnych nowotworów hematologicznych lub ich nieco zmienioną wersją, m. in. chłoniaka (CHOP lub podobny schemat: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizon), ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukemia, AML) (np. cytarabina w skojarzeniu z antracyklinami) lub ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL), (np. HyperCVAD: cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na przemian z metotreksatem i cytarabiną).
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych NCCN 2022 terapią alternatywną dla tagraksofusu stosowanego w pierwszej linii terapii jest chemioterapia:
 - chemioterapia indukcyjna:
 - chemioterapia indukcyjna typu AML (cytarabina podawana w skojarzeniu z idarubicyną lub daunorubicyną),
 - chemioterapia indukcyjna typu ALL (schemat HyperCVAD: cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon podawane na przemian z metotreksatem w wysokiej dawce oraz cytarabiną),
 - schemat indukcyjny chłoniaka: schemat CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizon)
 - chemioterapia IT u pacjentów z udokumentowaną chorobą ośrodkowego układu nerwowego w momencie zdiagnozowania BPDCN, jeśli istnieją do niej wskazania (metotreksat, cytarabina).
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: badanie rejestracyjne NCT02113982 było badaniem jednoramiennym; nie odnaleziono badań z grupą porównawczą.

W Polsce zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (na dzień 01.01.2022 r.) żaden ze schematów chemioterapii wymienionych w wytycznych NCCN nie jest refundowany w rozpoznaniu ICD-10 C86.6, jednakże w innych rozpoznaniach (ICD-10 C 91.0 ostra białaczka limfoblastyczna, ICD-10 C92.0 ostra białaczka szpikowa) refundowane są prawie wszystkie (poza daunorubicyną) leki wymienione wśród zalecanych schematów:

- cytarabina
- idarubicyna
- cyklofosfamid
- winkrystyna
- doksorubicyna

- metotreksat.

Prednizon (katalog A1) jest refundowany m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (białaczka i chłoniaki u dorosłych).

Refundacja deksametazonu nie pozwala na zastosowanie go u pacjentów z BPDCN - deksametazon jest refundowany jedynie w premedykacji przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym (katalog C) oraz w programie lekowym B.120. "Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H 36.0)".

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Zarówno EPAR Elzonris, jak i najnowsze wytyczne NCCN wskazują, że tagraksofusp jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu pierwszej linii BPDCN. Jednakże, oba źródła zgodnie podają, że alternatywnym leczeniem jest zastosowanie schematów chemioterapii przeznaczonych dla agresywnych nowotworów hematologicznych (chłoniaka, ostrej białaczki szpikowej, ostrej białaczki limfoblastycznej).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, refundacja wskazanych schematów nie obejmuje pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C86.6 (BPDCN), leki te jednakże są refundowane m.in. dla pacjentów z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową/ ostrą białaczką limfatyczną. Refundowany jest:

- schemat indukcyjny typu AML (cytarabina, idarubicyna),
- schemat indukcyjny dla ALL (schemat HyperCVAD: cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon podawane na przemian z metotreksatem w wysokiej dawce oraz cytarabiną),
- schemat indukcyjny chłoniaka, poza prednizonem, który jest refundowany w innych wskazaniach: schemat CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizon),
- zalecana w wytycznych NCCN chemioterapia IT stosowana u pacjentów z udokumentowaną chorobą ośrodkowego układu nerwowego w momencie zdiagnozowania BPDCN, jeśli istnieją do niej wskazania (metotreksat, cytarabina).

Podsumowując, refundacja schematów chemioterapii nie obejmuje pacjentów z BPCDN, jednakże wszystkie zalecane alternatywne schematy leczenia są dostępne dla pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej/ limfocytowej.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Blastyczny plazmocytoidowy nowotwór z komórek dendrytycznych (BPDCN) jest rzadkim nowotworem hematologicznym charakteryzującym się klonalną proliferacją złośliwych komórek dendrytycznych plazmocytoidów. Przyjmuje się, że częstość występowania BPDCN to 0,44% rozpoznań wszystkich nowotworów hematologicznych. EMA po analizie dostępnych danych literaturowych ustaliła, że zachorowalność na BPCDN w Stanach Zjednoczonych wynosi 0,004 na 10 tys., a w Unii Europejskiej 0,014 na 10 tys. Jednakże z uwagi na znaczne ograniczenia w dostępie do danych epidemiologicznych, EMA konserwatywnie przyjęła, że zachorowalność na BPDCN jest niższa niż 0,1 na 10 tys.

Wytyczne NCCN 2022 podają, że BPCDN występuje u ludzi wszystkich ras, niezależnie od zamieszkiwanej szerokości geograficznej. Najczęściej dotyka osoby w wieku średnim (mediana wieku zachorowania to 65-67 lat), częściej chorują mężczyźni (stosunek mężczyzn do kobiet z rozpoznaniem BPCDN wynosi 3:1). Mediana całkowitego przeżycia obserwowana w BPDCN wynosi od 12 do 16 miesięcy. Podeszły wiek jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

Elzonris jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z BPDCN. Jednakże, według EPAR Elzonris oraz wytycznych NCCN 2022 alternatywnym leczeniem jest zastosowanie schematów chemioterapii przeznaczonych dla agresywnych nowotworów hematologicznych (chłoniaka, ostrej białaczki szpikowej, ostrej białaczki limfoblastycznej). Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, refundacja wskazanych schematów nie obejmuje pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C86.6 (BPDCN), ale wszystkie zalecane alternatywne schematy leczenia są refundowane dla pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej/ limfocytowej. Refundacja obejmuje:

-
- schemat indukcyjny chłoniaka, poza prednizonem, który jest refundowany w innych wskazaniach: schemat CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizon)
 - schemat indukcyjny typu AML (cytarabina, idarubicyna)
 - schemat indukcyjny dla ALL (schemat HyperCVAD: cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon podawane na przemian z metotreksatem w wysokiej dawce oraz cytarabiną)
 - zalecana w wytycznych NCCN chemioterapia IT stosowana u pacjentów z udokumentowaną chorobą ośrodkowego układu nerwowego w momencie zdiagnozowania BPDCN, jeśli istnieją do niej wskazania (metotreksat, cytarabina).

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Odnaleziono dwa sposoby szacowania wielkości populacji pacjentów z BPDCN. Poniżej przedstawiono szczegóły.

- szacowanie wielkości populacji według EMA:

Nowotwór z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (BPDCN) jest chorobą rzadką. Raport EMA oceniający lek Elzonris we wskazaniach chorób rzadkich po rozpatrzeniu dostępnych dowodów ocenił, że częstość występowania BPDCN wynosi poniżej 0,1 na 10 tys. Poniżej przedstawiono uzasadnienie:

"W pierwotnie złożonym wniosku częstość występowania BPDCN przyjęto w wysokości 1,2 na 10 tys. Uznano wówczas, że dostępność danych epidemiologicznych jest ograniczona i konserwatywnie przyjęto oszacowaną częstość występowania BPDCN jako niedoszacowaną. Na potrzeby niniejszego przeglądu podano, że częstość występowania utrzymuje się na poziomie poniżej 5 na 10 000. Pierwszym założeniem było przyjęcie, że roczna zachorowalność jest równa częstości występowania BPDCN, biorąc pod uwagę publikacje wskazujące na czas trwania choroby i czas przeżycia około 1 roku. Następnie wykonano przegląd systematyczny literatury mający na celu zidentyfikowanie publikacji odnoszących się do epidemiologii choroby. Odnaleziono niedawno opublikowany raport z bazy SEER, wskazujący, że w 7 kolejnych latach (2008-2014) zapadalność na BPDCN wynosiła 0,03 lub 0,04 na 10 tys., co dałoby częstość występowania BPDCN w wysokości 0,04 na 10 tys. Jako, że powyższe dane dotyczą Stanów Zjednoczonych, następnym krokiem było oszacowanie częstości występowania BPDCN w Unii Europejskiej. Aby tego dokonać, wykorzystano znany z literatury odsetek występowania BPDCN wśród wszystkich nowotworów hematologicznych (0,44%) oraz dane z bazy HAEMACARE na temat częstości występowania złośliwych nowotworów układu krwiotwórczego w UE (3,21 na 10 tys.), uzyskując częstość występowania BPDCN w wysokości 0,014 na 10 tys. Biorąc pod uwagę mocne ograniczenia szacunków na podstawie danych amerykańskich i europejskich, COMP postanowił przyjąć rozpowszechnienie BPDCN w wysokości poniżej 0,1 na 10 tys."

- szacowanie wielkości populacji w Niemczech (opublikowany raport HTA na stronie G-BA)

Zachorowalność na BPCDN oszacowano jako wartość średnią z obliczonej wielkości populacji 4 sposobami (przy wykorzystaniu 4 różnych źródeł dotyczących zapadalności BPDCN). Wielkość populacji chorych, u których zostanie zdiagnozowany BPDCN obliczono jako 68 (34; 90). Ostateczna wielkość populacji została zmniejszona - uwzględniono jedynie osoby posiadające ubezpieczenie zdrowotne; przyjęto, że wyniesie ona 60 pacjentów (30; 87).

- doniesienia literaturowe z Polski

Publikacja Wajs 2021 (opis przypadku) podaje, że dotychczas w Polsce opisano w literaturze 17 przypadków pacjentów z BPDCN.

Wielkość populacji pacjentów z BPDCN w Polsce - próba oszacowania

- Wielkość populacji osób chorych na BPDCN według metodyki EMA:

Liczba ludności w Polsce w końcu czerwca 2021 r. wynosiła 38 162 tys. osób. [GUS 2021].

Maksymalna zapadalność na BPCDN = $38\ 162\ 000 \cdot 0,1 / 10\ 000 = 382$ pacjentów rocznie (wartość mniejsza niż 382 osoby)

Jeżeli przyjęłoby zapadalność na BPCDN w wysokości 0,014/ 10 tys. (na podstawie europejskiej danych bazy HAEMACARE), wówczas zapadalność w Polsce wyniosłaby: $38\ 162\ 000 \cdot 0,014 / 10\ 000 = 54$ pacjentów rocznie

- Wielkość populacji obliczona na podstawie oszacowań G-BA:

Obliczono proporcjonalnie do wielkości populacji w Polsce i w Niemczech. Jako liczbę pacjentów z rozpoznanym BPDCN przyjęto 68 osób (populacja bez ograniczenia związanego z ubezpieczeniem zdrowotnym).

Liczba ludności w Niemczech (z raportu G-BA): 83 166 711

Liczba ludności w Polsce: 38 162 000

Wielkość populacji pacjentów z BPDCN: $68 * 38\,162\,000 / 83\,166\,711 = 31$

Z uwagi na duże różnice w uzyskanych wynikach, jako wariant podstawowy wybrano środkową liczbę (54), natomiast pozostałe wartości jako wariant minimalny (31) i maksymalny (382). Liczba nowych rozpoznań będzie równa liczbie chorych leczonych w ciągu 1 roku, zgodnie z szacunkami EMA w EPAR Elzonris. W badaniu rejestracyjnym mediana (21-dniowych) cykli leczenia wyniosła 5.

Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować lek Elzonris. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej lub analogiczne.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 54

Liczba osób leczonych rocznie: 54

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 54 (31 - 382).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 54 (31 - 382).

Szacowana populacja w drugim roku: 54 (31 - 382).

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Populację docelową będą stanowili dorośli pacjenci z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych, dotychczas nieleczeni.

Odnaleziono dwa sposoby szacowania wielkości populacji pacjentów z BPDCN. EMA w raporcie oceniającym lek Elzonris we wskazaniach chorób rzadkich powołała się na dane amerykańskie (częstość występowania oszacowano jako 0,04 na 10 tys.) oraz dane europejskie (częstość występowania oszacowano jako 0,014 na 10 tys.). Z uwagi na rozbieżności, a także ograniczone dane epidemiologiczne, uznano, że częstość występowania BPCN wynosi nie więcej niż 0,1 na 10 tys. Niemiecka agencja G-BA opublikowała raport, w którym częstość występowania BPCDN obliczono jako wartość średnią z obliczonej wielkości populacji czterema sposobami (przy wykorzystaniu 4 różnych źródeł dotyczących zapadalności BPDCN).

Wielkość populacji pacjentów z BPCDN oszacowano przyjmując metodologię EMA, a następnie niemiecką. Jako podstawowy scenariusz przyjęto wielkość populacji oszacowaną według metodologii EMA zastosowanej podczas obliczeń dla Unii Europejskiej. Tym sposobem przyjęto, że roczna liczebność populacji z BPCDN wyniesie 54 (min.: 38, max.:382) osoby. Przyjęto również za EMA, że liczba nowych zachorowań będzie równa licznie pacjentów leczonych w 1 roku, z uwagi na szacowany czas przeżycia około 1 roku.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących tagraksofusp we wskazaniu do monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów dorosłych z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN) przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2022-01-12 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	do monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów dorosłych z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	tagraksofusp	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	brak ograniczeń
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie jednoramienne, STML-401-0114 (NCT02113982) opisane w dwóch publikacji – główna publikacja Pemmaraju 2019 oraz abstrakt konferencyjny Pemmaraju 2021 opisujący dłuższy horyzont czasowy oraz dane od większej liczby pacjentów. Charakterystykę badania STML-401-0114 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Typ: wieloośrodkowe, kilkuetapowe, nierandomizowane badanie jednoramienne</p> <p>Akronim: Pemmaraju 2019 (STML-401-0114, NCT02113982)</p> <p>Źródło finansowania: Stemline Therapeutics; Leukemia and Lymphoma Society Therapy Acceleration Program</p>	<p>liczba ośrodków (wielo/jednoośrodkowe): wieloośrodkowe</p> <p>liczba ramion: 1</p> <p>randomizacja: brak randomizacji</p> <p>zaślepienie: brak zaślepienia</p> <p>okres obserwacji: mediana okresu obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego: 19 mies. (1; 42) mediana okresu obserwacji w całym badaniu: 25 mies.</p>	<p>Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci z BPDCN zdiagnozowanym zgodnie z klasyfikacją WHO z 2008 roku. Kryteria włączenia obejmowały wynik stanu sprawności nie większy niż 2 w skali Eastern Cooperative Oncology Group (z wynkami w zakresie od 0 do 5, z wyższymi wynikami wskazującymi na większą niepełnosprawność) oraz odpowiednią czynność narządów, która obejmowała frakcję wyrzutową lewej komory serca równy lub wyższy od dolnej granicy normy, poziom kreatyniny 1,5 mg na decylitr (133 μmol na litr) lub mniej, poziom albuminy co najmniej 3,2 g na decylitr, całkowity poziom bilirubiny 1,5 mg na decylitr (26 μmol na litr) lub mniej oraz poziomy aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej 2,5-krotność górnej granicy normy lub mniej.</p> <p>Kryteria wykluczenia: Z badania wykluczono pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 14 dni otrzymywali chemioterapię lub inną terapię eksperymentalną, mieli klinicznie istotną aktywną chorobę sercowo-płucną lub otrzymywali leczenie immunosupresyjne w momencie włączenia.</p> <p>Liczba pacjentów ogółem: 47 w grupie interwencji:</p>	<p>Interwencja: tagraksofusp Wszyscy leczeni wcześniej pacjenci oraz 29 (90%) spośród 32 wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymywało tagraksofusp w dawce 12 μg na kilogram, pozostali (3) nieleczeni wcześniej pacjenci otrzymali dawkę 7 μg na kilogram. Pacjenci otrzymujący niższą dawkę nie zostali włączeni do analizy skuteczności.</p> <p>Tagraksofusp podawano w postaci codziennego wlewu dożylnego w dniach od 1 do 5 każdego 21-dniowego cyklu. Projekt badania pozwolił na 10-dniowe okno leczenia, w którym pacjenci mogli otrzymać łącznie pięć wlewów leku, aby w razie potrzeby umożliwić przerwanie dawkowania.</p> <p>Komparator: brak komparatora</p>	<p>Pierwszorzędowy: Łączny wskaźnik całkowitej odpowiedzi i klinicznej całkowitej odpowiedzi (CR+CRc)</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana czasu trwania odpowiedzi, • całkowity odsetek odpowiedzi (odpowiedź częściowa lub lepsza), • odsetek żyjących pacjentów po 18 mies. oraz po 24 mies., • zdarzenia niepożądane

		47 (32 wcześniej nieleczonych oraz 15 leczonych wcześniej) w grupie komparatora: 0		
<p>Typ: wielośrodkowe, prospektywne badanie jednoramienne</p> <p>Akronim: Pemmaraju 2021 (abstrakt konferencyjny), STML-401-0114 - dane z dłuższego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji 34 mies.)</p> <p>Źródło finansowania: brak danych w abstrakcie</p>	<p>liczba ośrodków (wielo/jednoośrodkowe): wielośrodkowe</p> <p>liczba ramion: 1</p> <p>randomizacja: brak</p> <p>zaślepienie: brak</p> <p>okres obserwacji: mediana okresu obserwacji: 34 miesiące</p>	<p>Kryteria włączenia: jak opisano w głównej publikacji</p> <p>Kryteria wykluczenia: jak opisano w głównej publikacji</p> <p>Liczba pacjentów ogółem: 89 (oceny skuteczności dokonano u 65 pacjentów leczonych pierwszą linią) w grupie interwencji: 89 (w tym 65 pacjentów leczonych w pierwszej linii) w grupie komparatora: 0</p>	<p>Interwencja: tagraksofusp Tagraksofusp podawany w monoterapii jako terapia pierwszej linii w dawce 12 mcg/ kg masy ciała, w dniach 1-5 w cyklu 21-dniowym; pacjenci u których uzyskano CR/CRC, którzy przeszli przeszczepienie komórek macierzystych przerywali terapię tagraksofuspem, a pacjenci, u których uzyskano CR/CRC, którzy nie przeszli przeszczepienia komórek macierzystych oraz pozostali pacjenci kontynuowali leczenie tagraksofuspem do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leczenia.</p> <p>Komparator: Brak komparatora</p>	<p>Pierwszorzędowy: łączny wskaźnik odpowiedzi całkowitej oraz całkowitej odpowiedzi klinicznej (CR+CRc) u pacjentów leczonych w pierwszej linii</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • obiektywna odpowiedź całkowita (ORR) u pacjentów leczonych w pierwszej linii, • mediana czasu do uzyskania CR/CRC u pacjentów leczonych pierwszą linią, • czas trwania CR/CRC u pacjentów leczonych w pierwszej linii, • liczba (odsetek) pacjentów z CR/CRC zakwalifikowanych do przeszczepienia komórek macierzystych, • prawdopodobieństwo przeżycia 18 miesięcy, • mediana przeżycia całkowitego (OS)

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

NCT03386513: otwarte, wielośrodkowe badanie fazy 1/2 mające na celu określenie średniej tolerowanej dawki i ocenę bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki, immunogenności i aktywności przeciwbiałaczkowej tagraksofusu podawanego w monoterapii pacjentom z chorobą CD123+. Do badania włączono kluczową kohortę pacjentów z BPDCN pierwszego rzutu oraz kohortę pacjentów z nawrotem/opornym na leczenie BPDCN. Szacowany czas zakończenia badania: grudzień 2022 r.

NCT04317781: badanie fazy II badające skutki uboczne tagraksofusu w leczeniu pacjentów z nowotworem z komórek dendrytycznych plazmocytoïdów blastycznych po przeszczepieniu komórek macierzystych. Szacowany czas zakończenia badania: sierpień 2024 r.

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Badanie 1: Pemmaraju 2019 (główna publikacja z badania)

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Tabela 7 Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Nie
Czy badanie było prospektywne?	Tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak

Podsumowanie oceny jakości badań:

Badanie STML-401-0114 (NCT02113982) oceniono według skali NICE dla badań jednoramiennych na 6 na 8 możliwych punktów. Odjęto 1 punkt za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów oraz 1 punkt za fakt, iż nie wszystkie punkty końcowe zostały dokładnie zdefiniowane. Dodatkowo, pewnym ograniczeniem dodatkowo może być fakt, iż pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany po zwalidowaniu wyników uzyskanych dla całkowitej odpowiedzi i klinicznej całkowitej odpowiedzi i upewnieniu się, że pochodzą z tego samego rozkładu.

5.4.2. Opis komparatora

Nie dotyczy

5.4.3. Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowy punkt końcowy (łączny wskaźnik całkowitej odpowiedzi i klinicznej całkowitej odpowiedzi) został zdefiniowany po zwalidowaniu wyników uzyskanych dla całkowitej odpowiedzi i klinicznej całkowitej odpowiedzi i upewnieniu się, że pochodzą z tego samego rozkładu.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmują m.in.:

- medianę czasu trwania odpowiedzi,
- całkowity odsetek odpowiedzi (odpowiedź częściowa lub lepsza),
- odsetek żyjących pacjentów po 18 mies. oraz po 24 mies.,
- zdarzenia niepożądane.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Jako, że badanie STML-401-0114 (NCT02113982) było jednoramienne, głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki był brak grupy porównawczej.

Zdaniem EMA, przyjęty pierwszorzędowy punkt końcowy nie jest uznanym wskaźnikiem predykcyjnym długoterminowej korzyści klinicznej, ale jego znaczenie kliniczne można rozważyć, gdy wynik wskaźnika odpowiedzi całkowitej (CR) jest poparty czasem trwania odpowiedzi i odsetkiem transplantacji komórek macierzystych. Uwzględniono również inne drugorzędowe punkty końcowe: wskaźnik całkowitej odpowiedzi szpiku kostnego (BMCR), przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS), które zostały zaakceptowane przez EMA. Poza wątpliwościami związanymi z pierwszorzędowym punktem końcowym, EMA zgłosiła zastrzeżenia dotyczące braku szczegółowego określenia punktów końcowych w podgrupach, w tym w populacji nawracającym/ opornym BPDCN, a także EMA uznała, że żadne drugorzędowe punkty końcowe nie zostały wyraźnie opisane dla tych podgrup, z wyjątkiem kohorty Etapu 3. Podsumowując część dotyczącą ograniczeń, EMA uznała, że w badaniu można było lepiej zdefiniować punkty końcowe.

EMA podkreśla również, że analiza statystyczna w badaniu NCT02113982 nie została zaprojektowana, aby wykryć wpływ tagraksofospu na populację pacjentów z opornym/ nawrotowym BPDCN. Ogólna analiza statystyczna została zaakceptowana przez CHMP, jednak wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Zebrane dane pochodzą od niewielkiej grupy chorych (N=47), spośród nich 32 chorych nie było wcześniej leczonych). W badaniu nie było grupy kontrolnej.

Badanie 2: Pemmaraju 2021 (abstrakt konferencyjny z dłuższego okresu obserwacji)

5.4.7. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Tabela 7 Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak

Podsumowanie oceny jakości badań:

Badanie oceniono na 7 na 8 możliwych punktów w skali NICE dla badań jednoramiennych. Odjęto 1 punkt za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania. Należy mieć na uwadze, że w momencie oceny nie jest dostępna pełnotekstowa publikacja, a jedynie abstrakt konferencyjny, zatem ocena jakości może ulec zmianie (w abstrakcie opis punktów końcowych może być skrótowy).

5.4.8. Opis komparatora

Nie dotyczy

5.4.9. Opis punktów końcowych

zgodnie z opisem w głównej publikacji

5.4.10. Ocena innych elementów jakości badania

zgodnie opisem w głównej publikacji

5.4.11. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

zgodnie z opisem w głównej publikacji

5.4.12. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

zgodnie z opisem w głównej publikacji

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Pemmaraju 2019:

Badanie NCT02113982 było badaniem wielośrodkowym, prospektywnym, jednoramiennym. Analitycy Agencji jakość badania ocenili w skali NICE dla badań jednoramiennych na 6 punktów, odejmując 2 punkty: za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów oraz za fakt, iż nie wszystkie punkty końcowe zostały dokładnie zdefiniowane. EMA zaakceptowała główną analizę statystyczną, jednak podkreśliła, że uzyskane dane należy interpretować mając na uwadze, iż analiza statystyczna w badaniu NCT02113982 nie została zaprojektowana, aby wykryć wpływ tagraksofospu na populację pacjentów z opornym/ nawrotowym BPDCN.

Pemmaraju 2021:

Publikacja Pemmaraju 2021 przedstawia wyniki badania NCT02113982 (opisanego w głównej publikacji z 2019 roku) z dłuższego okresu obserwacji oraz na większej grupie pacjentów. Z uwagi na fakt, iż praca ta jest abstraktem konferencyjnym, odnosi się skrótowo do najważniejszych kwestii badania. Jakość badania NCT02113982 oraz główne zidentyfikowane ograniczenia opisano wcześniej. Zwiększenie liczby pacjentów biorących udział w badaniu zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników, należy jednak mieć na uwadze, że badanie jednoramienne wiąże się z brakiem odniesienia do grupy kontrolnej, a zdefiniowanie części punktów końcowych jest niejasne.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Badanie 1	badanie STML-401-0114 (NCT02113982) , 2019
Punkt końcowy 1	
Charakterystyka populacji	Pacjenci leczeni wcześniej zrzeczeni do badania w 3. etapie (N=13)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Łączony wskaźnik całkowitej odpowiedzi i klinicznej całkowitej odpowiedzi
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek (%)
Parametr interwencja	54,0000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	25,0000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	81,0000
Punkt końcowy 2	
Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej nieleczeni (N=29)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	mediana czasu do uzyskania odpowiedzi
Parametr	Inny

Typ parametru	dni
Parametr interwencja	43,0000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	14,0000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	131,0000
Punkt końcowy 3	
Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej nieleczeni (N=29)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Łączny wskaźnik całkowitej odpowiedzi i klinicznej całkowitej odpowiedzi
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek (%)
Parametr interwencja	72,0000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	53,0000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	87,0000
Punkt końcowy 4	
Charakterystyka populacji	pacjenci wcześniej nieleczeni (N=29)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	ORR (odpowiedź częściowa lub lepsza)
Parametr	Inny

Typ parametru	odsetek (%)
Parametr interwencja	90,0000
Punkt końcowy 5	
Charakterystyka populacji	Pacjenci leczeni wcześniej zrzeszeni do badania w 3. etapie (N=13)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	średni czas trwania pierwszorzędnego punktu końcowego
Parametr	Inny
Typ parametru	nie osiągnięto w okresie obserwacji (mediana czasu obserwacji: 19 miesięcy)
Punkt końcowy 6	
Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej nieleczeni (N=29)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek pacjentów, którym wykonano przeszczep komórek macierzystych w okresie remisji po leczeniu tagraksofuspem
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek (%)
Parametr interwencja	45,0000
Punkt końcowy 7	
Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej nieleczeni (N=29)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe,

	Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.																																														
Kategoria punktów końcowych	przeżycie																																														
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy																																														
Wyniki dla punktu końcowego																																															
Nazwa punktu końcowego	Odsetek pacjentów żyjących po 18 miesiącach od rozpoczęcia leczenia																																														
Parametr	Inny																																														
Typ parametru	odsetek (%)																																														
Parametr interwencja	59,0000																																														
Wykres Kaplana-Meiera	<p>B Kaplan–Meier Analysis of Overall Survival</p> <table border="1"> <caption>Estimated data points from the Kaplan-Meier survival curve</caption> <thead> <tr> <th>Months</th> <th>Probability of Overall Survival</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>1.00</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.95</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.90</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.85</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.80</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.75</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.72</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.70</td></tr> <tr><td>10</td><td>0.68</td></tr> <tr><td>11</td><td>0.65</td></tr> <tr><td>12</td><td>0.62</td></tr> <tr><td>13</td><td>0.60</td></tr> <tr><td>14</td><td>0.58</td></tr> <tr><td>15</td><td>0.56</td></tr> <tr><td>16</td><td>0.54</td></tr> <tr><td>17</td><td>0.52</td></tr> <tr><td>18</td><td>0.52</td></tr> <tr><td>24</td><td>0.52</td></tr> <tr><td>30</td><td>0.52</td></tr> <tr><td>36</td><td>0.52</td></tr> <tr><td>42</td><td>0.52</td></tr> <tr><td>48</td><td>0.52</td></tr> </tbody> </table>	Months	Probability of Overall Survival	0	1.00	3	0.95	4	0.90	5	0.85	6	0.80	7	0.75	8	0.72	9	0.70	10	0.68	11	0.65	12	0.62	13	0.60	14	0.58	15	0.56	16	0.54	17	0.52	18	0.52	24	0.52	30	0.52	36	0.52	42	0.52	48	0.52
Months	Probability of Overall Survival																																														
0	1.00																																														
3	0.95																																														
4	0.90																																														
5	0.85																																														
6	0.80																																														
7	0.75																																														
8	0.72																																														
9	0.70																																														
10	0.68																																														
11	0.65																																														
12	0.62																																														
13	0.60																																														
14	0.58																																														
15	0.56																																														
16	0.54																																														
17	0.52																																														
18	0.52																																														
24	0.52																																														
30	0.52																																														
36	0.52																																														
42	0.52																																														
48	0.52																																														
Punkt końcowy 8																																															
Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej nieleczeni (N=29)																																														
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.																																														
Kategoria punktów końcowych	przeżycie																																														
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy																																														
Wyniki dla punktu końcowego																																															
Nazwa punktu końcowego	Odsetek pacjentów żyjących 24 mies. po rozpoczęciu leczenia																																														
Parametr	Inny																																														
Typ parametru	odsetek (%)																																														

Parametr interwencja	52,0000
Wykres Kaplana-Meiera	<p>B Kaplan–Meier Analysis of Overall Survival</p> <p>The graph shows a stepwise decline in survival probability. Key points on the curve include: (0, 1.0), (3, 0.95), (4, 0.9), (5, 0.85), (6, 0.8), (7, 0.75), (8, 0.72), (9, 0.7), (10, 0.68), (11, 0.65), (12, 0.6), (13, 0.58), (14, 0.56), (15, 0.54), (16, 0.53), (17, 0.52), (18, 0.52), (24, 0.52), (30, 0.52), (36, 0.52), (42, 0.52). Tick marks on the x-axis indicate censored data points.</p>
Punkt końcowy 9	
Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej leczeni (N=15)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	mediana czasu do uzyskania odpowiedzi
Parametr	Inny
Typ parametru	dni
Parametr interwencja	24,0000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	17,0000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	48,0000
Punkt końcowy 10	
Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej leczeni (N=15)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji,

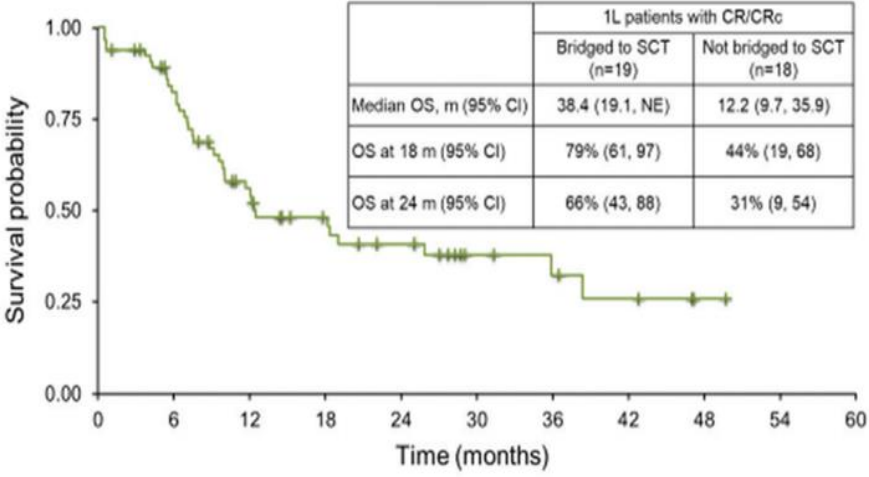
	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)
Parametr	Inny
Typ parametru	%
Parametr interwencja	67,0000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	38,0000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	88,0000
Punkt końcowy 11	
Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej leczeni (N=15)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	mediana czasu trwania odpowiedzi
Parametr	Inny
Typ parametru	miesiące
Parametr interwencja	2,8000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,7000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	14,0000
Punkt końcowy 12	
Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej leczeni (N=15)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji,

	Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Liczba pacjentów, którzy przeszli transplantację komórek macierzystych
Parametr	Inny
Typ parametru	liczba
Parametr interwencja	1,0000
Punkt końcowy 13	
Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej leczeni (N=15)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	przeżycie
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	przeżycie całkowite
Parametr	Inny
Typ parametru	miesiące
Parametr interwencja	8,5000

Badanie 2	Pemmaraju 2021 (abstrakt konferencyjny), NCT02113982 - dane z dłuższego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji 34 mies.), 2019
Punkt końcowy 1	
Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej nieleczeni (N=65)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	łączy wskaźnik odpowiedzi całkowitej oraz całkowitej odpowiedzi klinicznej (CR+CRc)
Parametr	Inny
Typ parametru	liczba pacjentów, u których wystąpił wskaźnik CR+CRc
Parametr interwencja	37,0000
Punkt końcowy 2	
Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej nieleczeni (N=65)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	łączy wskaźnik odpowiedzi całkowitej oraz całkowitej odpowiedzi klinicznej (CR+CRc) u pacjentów leczonych w pierwszej linii
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek (%)
Parametr interwencja	57,0000
Punkt końcowy 3	

Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej nieleczeni (N=65)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	mediana czasu trwania CR/CRc
Parametr	Inny
Typ parametru	miesiące
Parametr interwencja	24,9000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	3,8000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	nie oszacowano
Punkt końcowy 4	
Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej nieleczeni (N=65)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	mediana czasu do uzyskania CR/CRc
Parametr	Inny
Typ parametru	dni
Parametr interwencja	39,0000
Punkt końcowy 5	

Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej nieleczeni (N=65)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) - odsetek pacjentów (n/N=49/65)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek (%)
Parametr interwencja	75,0000
Punkt końcowy 6	
Charakterystyka populacji	Pacjenci leczeni w pierwszej linii, którzy uzyskali CR/CRc (N=37)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek pacjentów z CR/CRc zakwalifikowanych do przeszczepienia komórek macierzystych (n=19)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek (%)
Parametr interwencja	51,0000
Punkt końcowy 7	
Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej nieleczeni (N=65)
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe,

	Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.															
Kategoria punktów końcowych	przeżycie															
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy															
Wyniki dla punktu końcowego																
Nazwa punktu końcowego	mediana przeżycia całkowitego (OS)															
Parametr	Inny															
Typ parametru	miesiące															
Parametr interwencja	15,8000															
Wykres Kaplana-Meiera	 <table border="1" data-bbox="805 790 1316 1019"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">1L patients with CR/CRc</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Bridged to SCT (n=19)</th> <th>Not bridged to SCT (n=18)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median OS, m (95% CI)</td> <td>38.4 (19.1, NE)</td> <td>12.2 (9.7, 35.9)</td> </tr> <tr> <td>OS at 18 m (95% CI)</td> <td>79% (61, 97)</td> <td>44% (19, 68)</td> </tr> <tr> <td>OS at 24 m (95% CI)</td> <td>66% (43, 88)</td> <td>31% (9, 54)</td> </tr> </tbody> </table> <p>1L, first-line; CR, complete response; CRc, clinical CR; NE, non-estimable; OS, overall survival; SCT, stem cell transplantation.</p>		1L patients with CR/CRc			Bridged to SCT (n=19)	Not bridged to SCT (n=18)	Median OS, m (95% CI)	38.4 (19.1, NE)	12.2 (9.7, 35.9)	OS at 18 m (95% CI)	79% (61, 97)	44% (19, 68)	OS at 24 m (95% CI)	66% (43, 88)	31% (9, 54)
	1L patients with CR/CRc															
	Bridged to SCT (n=19)	Not bridged to SCT (n=18)														
Median OS, m (95% CI)	38.4 (19.1, NE)	12.2 (9.7, 35.9)														
OS at 18 m (95% CI)	79% (61, 97)	44% (19, 68)														
OS at 24 m (95% CI)	66% (43, 88)	31% (9, 54)														
Punkt końcowy 8																
Charakterystyka populacji	Pacjenci wcześniej nieleczeni (N=65)															
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.															
Kategoria punktów końcowych	przeżycie															
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy															
Wyniki dla punktu końcowego																
Nazwa punktu końcowego	Prawdopodobieństwo przeżycia 18 miesięcy															

Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek (%)
Parametr interwencja	50,0000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	36,7000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	61,4000

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Pemmaraju 2019:

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: podwyższone stężenie aminotransferaz wątrobowych: ALT (64%) i AST (60%), hipoalbumenia (55%), obrzęki obwodowe (51%) oraz trombocytopenia (49%). Zespół przesiąkania włóściczek (CLS) wystąpił u 19 % pacjentów i był związany ze zgonem 2 pacjentów (1 leczonego w pierwszej linii, 1 leczonego w kolejnych liniach).

Pemmaraju 2021:

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (TEAE), które pojawiły się u co najmniej 40% pacjentów (N=89) były: podwyższone stężenie aminotransferaz wątrobowych ALT (64%) lub AST (60%), hipoalbuminemia (51%), zmęczenie (44%), gorączka (44%), trombocytopenia (43%), nudności (42%) i obrzęki obwodowe (42%). Większość TEAE pojawiła się w pierwszym cyklu leczenia.

Zespół przesączenia włóścikowego (ang. capillary leak syndrome, CLC) pojawił się u 19 (21%) pacjentów (stopnia 2. u 12 (14%), stopnia 3. u 2 (2%), stopnia 4. u 2 (2%), stopnia 5. u 3 (3%) pacjentów. U prawie wszystkich (18) pacjentów, CLS pojawił się w pierwszym cyklu leczenia. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia CLS wyniosła 6 dni (3; 51), a do ustąpienia CLS 5 dni (2; 69). CLS leczono zgodnie z wytycznymi klinicznymi suplementacją albuminy, lekami moczopędnymi oraz sterydowymi.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Badanie rejestracyjne dla leku Elzonris, STML-401-0114 (NCT02113982) było wieloetapowym, nierandomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tagraksofusp u dorosłych pacjentów z BPDCN. Pierwszorzędownym punktem końcowym był łączony wskaźnik całkowitej odpowiedzi oraz całkowitej odpowiedzi klinicznej na leczenie, wśród drugorzędowych punktów końcowych znalazła się między innymi mediana przeżycia całkowitego (mediana OS) oraz zdarzenia niepożądane.

Dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji wyniosła 34 miesiące), wskazują, że w badaniu wzięło udział 89 pacjentów z BPDCN, spośród których 65 było wcześniej nieleczonych i dla tej podgrupy pacjentów przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności leczenia. Pacjenci ci (N=65) otrzymywali tagraksofusp w dawce 12 mcg/ kg masy ciała w dniach 1-5 w 21-dniowych cyklach leczenia. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 15,8 miesiąca, a prawdopodobieństwo przeżycia 18 miesięcy wyniosło 50% (95% CI: 36,7; 61,4). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 75% (49 spośród 65 pacjentów), a łączny wskaźnik odpowiedzi całkowitej i całkowitej odpowiedzi klinicznej (CR/CRc, pierwszorzędowny punkt końcowy) 57% (37 spośród 65 pacjentów). Mediana czasu do uzyskania CR/CRc wyniosła 39 dni, a mediana utrzymywania się CR/CRc wyniosła 24,9 miesiąca (95% CI: 3,8; nie osiągnięto). Spośród 37 pacjentów, którzy uzyskali CR/CRc 19 (51%) zostało zakwalifikowanych do przeszczepienia komórek macierzystych (13 allo-SCT; 6 auto-SCT).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (TEAE), które pojawiły się u co najmniej 40% pacjentów (N=89) były: podwyższone stężenie aminotransferaz wątrobowych ALT (64%) lub AST (60%), hipalbuminemia (51%), zmęczenie (44%), gorączka (44%), trombocytopenia (43%), nudności (42%) i obrzęki obwodowe (42%). Większość TEAE pojawiła się w pierwszym cyklu leczenia.

Zespół przesączania włosniczkowego (ang. capillary leak syndrome, CLC) pojawił się u 19 (21%) pacjentów. U prawie wszystkich (18) pacjentów, CLS pojawił się w pierwszym cyklu leczenia. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia CLS wyniosła 6 dni (3; 51), a do ustąpienia CLS 5 dni (2; 69). CLS leczono zgodnie z wytycznymi klinicznymi suplementacją albuminy, lekami moczopędnymi oraz sterydowymi.

Głównym ograniczeniem badania jest brak grupy kontrolnej, do której możnaby odnieść uzyskane wyniki.

Zdaniem EMA, przyjęty pierwszorzędowny punkt końcowy nie jest uznanym wskaźnikiem predykcyjnym długoterminowej korzyści klinicznej, ale jego znaczenie kliniczne można rozważyć, gdy wynik wskaźnika odpowiedzi całkowitej (CR) jest poparty czasem trwania odpowiedzi i odsetkiem transplantacji komórek macierzystych. Uwzględniono również inne drugorzędowe punkty końcowe: wskaźnik całkowitej odpowiedzi szpiku kostnego (BMCR), przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS), które zostały zaakceptowane przez EMA. Poza wątpliwościami związanymi z pierwszorzędownym punktem końcowym, EMA zgłosiła zastrzeżenia dotyczące braku szczegółowego określenia punktów końcowych w podgrupach, w tym w populacji nawracającym/ opornym BPDCN, a także EMA uznała, że żadne drugorzędowe punkty końcowe nie zostały wyraźnie opisane dla tych podgrup, z wyjątkiem kohorty Etapu 3. Podsumowując, EMA uznała, że w badaniu można było lepiej zdefiniować punkty końcowe.

EMA podkreśla również, że analiza statystyczna w badaniu NCT02113982 nie została zaprojektowana, aby wykryć wpływ tagraksofusp na populację pacjentów z opornym/ nawrotowym BPDCN. Ogólna analiza statystyczna została zaakceptowana przez CHMP, jednak jej wyniki należy interpretować z ostrożnością.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

7.1.1 Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Nie odnaleziono badania z grupą kontrolną, zatem przeprowadzenie porównania nie było możliwe.

W raporcie przedstawiono część wyników analizy oraz oszacowanie kosztów stosowania leku w przeliczeniu na 1 pacjenta w perspektywie rocznej.

7.1.2 Dane wejściowe

Nie dotyczy.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii

7.2.1. Założenia

- Zalecana dawka tagraksofusu wynosi 12 mg/kg masy ciała. 1 fiolka zawiera 1 mg tagraksofusu, zatem dla pacjentów o masie ciała do 83 kg 1 opakowanie leku Elzonris wystarcza na 1 podanie. Dla pacjentów o masie ciała powyżej 83 kg niezbędne będą 2 fiolki leku Elzonris.
- Produkt leczniczy Elzonris podaje się w dniach 1-5 w cyklach 21-dniowych, zatem, w jednym cyklu pacjent o masie ciała do 83 kg zużyje 5 opakowań leku (pacjent o masie ciała powyżej 83 kg stosownie więcej).
- Do wyliczeń kosztu terapii przyjęto informację o liczbie podań leku jaka została zawarta w raporcie HTA opublikowanego przez G-BA 2021 (Elzonris, Modul 3A) z dnia 15.06.2021. Liczba podań leku wyniosła 25. Zgodnie z dawkowaniem założono dawkę 12 mcg/kg oraz przyjęto średnią masę ciała 70 kg, co oznacza, że część przygotowanego roztworu w fiolce musi być zutilizowana. Dlatego do wyliczenia kosztu terapii założono koszt pełnej fiolki.
- Produkt leczniczy Elzonris jest podawany w monoterapii. Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 11.01.2021, dane o cenie leku Elzonris były niedostępne.
- Do wyliczeń przyjęto cenę z raportu HTA opublikowanego przez G-BA 2021 (Elzonris, Modul 3A) z dnia 15.06.2021. Podana w raporcie cena była ceną producenta, w oparciu o którą wyliczono cenę hurtową brutto za jednostkę rozliczeniową 1ml (1 fiolka).
- Do przeliczenia ceny producenta z raportu HTA podanej w euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r wynoszącego 4,5303 PLN za 1 EUR (Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-21).
- Pemmaraju 2019 (główna publikacja z badania) podaje, że mediana cykli leczenia na pacjenta wyniosła 5 (1; 43).
- Pemmaraju 2021 (abstrakt konferencyjny z dłuższego okresu obserwacji) podaje, że wśród pacjentów, którzy uzyskali CR/CRc mediana cykli leczenia wyniosła 4 (1; 76).

7.2.2. Wyniki

Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na podanie	Dawka dzienna	Liczba cykli w roku	Dawka roczna	Cena za 1 mg	Koszt roczny terapii
[dni]		[mg]	[mg]		[mg]	[PLN]	[PLN]
5	5	1		5	25	126 370,7	3 159 267

7.2.3. Podsumowanie

W celu obliczenia rocznego kosztu leczenia 1 pacjenta, przyjęto założenie, że 1 pacjent będzie przyjmował 5 cykli terapii, za główną publikacją z badania rejestracyjnego (Pemmaraju 2019), gdzie mediana cykli leczenia na pacjenta wyniosła 5 (1; 43). Przyjęto również założenie, że każdy pacjent zużyje 5 pełnych opakowań leku

Elzonris w 1 cyklu leczenia, z uwagi na zarejestrowane dawkowanie tagraksofusp (5 podań w każdym cyklu leczenia, 1 fiolka wystarczy na 1 podanie w przypadku pacjenta o masie ciała do 83 kg) oraz warunki przechowywania (produkt należy przechowywać w stanie zamrożonym, po rozmrożeniu, nie wolno zamrażać ponownie). BPDCN jest chorobą rzadką, nie wiadomo czy byłoby możliwe podanie leku w tym samym dniu, w tym samym ośrodku kilku pacjentom, a ewentualne straty mogą być zrównoważone większą liczbą opakowań w przypadku pacjentów o masie ciała powyżej 83 kg.

Genę hurtową brutto leku Elzonris przyjęto w wysokości 126 370,69 PLN na podstawie ceny podanej przez producenta w opublikowanym przez niemiecką agencję G-BA oraz kursu walut z dnia 21.01.2022 r. Nie odnaleziono informacji dotyczących ceny leku Elzonris w Polsce, ani w kraju o zbliżonym PKB per capita.

Obliczony koszt zakupu leku Elzonris dla 1 pacjenta/ rok wynosi 3 159 267 PLN.

7.3. Model farmakoeconomiczny

7.3.1. Założenia

Nie dotyczy.

7.3.2. Wyniki

Nie dotyczy.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja.
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoeconomicznej produktu leczniczego Elzonris (tagraksofusp) stosowanego w monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów dorosłych z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN) przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2022-01-21r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategię wyszukiwania.

Do przeglądu systematycznego włączono 1 analizę. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Gemeinsamer Bundesausschuss	zestawienie wyników	brak porównania, nie odnaleziono	Przedstawiono koszty pierwszej linii terapii BPDCN z perspektywy płatnika, przypadające na 1 pacjenta rocznie:

<p>Niemcy 2021 r.</p> <p>link: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tagraxofusp (Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie, Erstlinie) - Gemeinsamer Bundesausschuss (g-ba.de)</p>	<p>zdrowotnych i kosztów terapii</p>	<p>żadnego badania z grupą kontrolną</p>	<p>I cykl (pobyt w szpitalu): koszty leków: 663 100 PLN (146 370 EUR)* dodatkowe świadczenia z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego: 27 768,56 (6 129,52 EUR)*</p> <p>II-V cykl (ambulatoryjnie): koszt leku: 2 580 987,11 PLN (569 716,60 EUR)*</p> <p>Dodatkowe świadczenia z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego: 8 096,55 PLN (367,20 EUR + 1420,00 EUR)*</p> <p>Całkowity roczny koszt terapii 1 pacjenta leczonego w pierwszej linii BPDCN (obliczony przez analityków AOTMiT jako suma powyższych pozycji): 3 279 952,24 PLN (724 003,32 EUR)*</p> <p>Koszty terapii porównawczej: nie odnaleziono</p> <p>Liczebność populacji pacjentów roczna: 60 (min:30; max.: 87)</p>
---	--------------------------------------	--	--

* do obliczenia kosztów w PLN użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r wynoszącego 4,5303 PLN za 1 EUR

Podsumowanie

Odnaleziono jedno odniesienie do analizy ekonomicznej, pochodzące z Niemiec. G-BA odstąpiła od przeprowadzenia analizy ekonomicznej, z uwagi na brak komparatora. Przedstawiono jedynie roczne koszty przypadające na leczenie 1 pacjenta w zarejestrowanym wskazaniu (pierwsza linia leczenia BPDCN).

Francuska Agencja HAS w swojej ocenie pominęła ocenę ekonomiczną, ponieważ na podstawie dowodów klinicznych zdecydowała, że lek Elzonris nie będzie refundowany (biorąc pod uwagę ciężkość choroby i jej rozpowszechnienie, częściowo zaspokojoną potrzebę medyczną, brak dowodów na dodatkową korzyść zdrowotną w zakresie chorobowości/ śmiertelności oraz jakości życia, a także stosunek korzyści do ryzyka w porównaniu z odpowiednimi komparatorami, brak danych dotyczących wpływu na zdrowie i/lub przebieg życia, Agencja HAS uznała, że zastosowanie leku Elzonris wiązałoby się z niskim prawdopodobieństwem uzyskania dodatkowych korzyści zdrowotnych).

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Elzonris (tagraksofusp) we wskazaniu do monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów dorosłych z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN) 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/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
Haute Autorite de Sante (HAS), 2021 Francja https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/elzonris_16062021_syntthese_ct19220_2021-08-17_09-46-51_930.pdf	Monoterapia jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów dorosłych z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN)	negatywna	Biorąc pod uwagę: <ul style="list-style-type: none"> • brak danych umożliwiających porównanie leku Elzonris z dostępnym leczeniem alternatywnym, podczas gdy możliwe było przeprowadzenie porównania bezpośredniego • brak istotnych korzyści na podstawie oceny klinicznej • potrzeby medyczne częściowo zaspokojone dobrze ugruntowanym leczeniem alternatywnym we Francji <p>Komitet ds. Przejrzystości uważa, że produkt leczniczy Elzonris (tagraxofusp) nie powinien być stosowany wśród opcji terapeutycznych.</p>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10482	W leczeniu nowotworu z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN)	w trakcie	Spodziewany czas opublikowania dokumentu według informacji na stronie internetowej: 12.10.2022 r.
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2022 Walia https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/tagraxofusp-elzonris/	Monoterapia jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów dorosłych z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN)	odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny w związku z toczącym się procesem oceny w NICE.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021 Niemcy https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5157/2021-12-02_AM-RL-XII_Tagraxofusp_D-667_EN.pdf	Monoterapia jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów dorosłych z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN)	pozytywna	Tagraksofusp został zarejestrowany na szczególnych warunkach jako lek sierocy do leczenia pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (BPDCN). Ocenę korzyści przeprowadzono w oparciu o wyniki badania STML-401-0114, które dostarczyły m.in. danych dotyczących przeżycia całkowitego i profilu bezpieczeństwa, jednakże z uwagi na jednoramienny charakter badania (brak grupy kontrolnej) nie da się określić wiekości efektu.

Podsumowanie

Odnaleziono łącznie 4 dokumenty dotyczące rekomendacji refundacyjnych dla leku Elzonris w zarejestrowanym wskazaniu: jedną rekomendację pozytywną, pochodzącą z Niemiec oraz jedną rekomendację negatywną, pochodzącą z Francji. Dodatkowo, odnaleziono 1 dokument dotyczący toczącej się aktualnie oceny w Wielkiej Brytanii i 1 dokument dotyczący odstąpienia od oceny, z uwagi na toczącą się ocenę NICE (z Walii).

W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na przesłanki o dodatkowej korzyści zdrowotnej związanej ze stosowaniem tagraksofusu u pacjentów z BPDCN, choć podkreślono, że korzyść ta pozostaje niemożliwa do skwantyfikowania z uwagi na brak danych porównawczych. W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na brak danych umożliwiających porównanie leku Elzonris z dostępnym leczeniem alternatywnym, podczas gdy możliwe było przeprowadzenie porównania bezpośredniego, brak istotnych korzyści na podstawie oceny klinicznej oraz częściowo zaspokojone potrzeby medyczne dobrze ugruntowanym leczeniem alternatywnym we Francji.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Nie odnaleziono badania z grupą kontrolną, zatem przeprowadzenie porównania nie było możliwe. Cenę hurtową brutto leku Elzonris przyjęto w wysokości 126 370,69 PLN na podstawie ceny podanej przez producenta w opublikowanym przez niemiecką agencję G-BA oraz kursu walut z dnia 21.01.2022 r. Nie odnaleziono informacji dotyczących ceny leku Elzonris w Polsce, ani w kraju o zbliżonym PKB per capita.

Obliczony koszt zakupu leku Elzonris dla 1 pacjenta/ rok wynosi 3 159 267 PLN.

Odnaleziono jedno odniesienie do analizy ekonomicznej, pochodzące z Niemiec. G-BA odstąpiła od przeprowadzenia analizy ekonomicznej, z uwagi na brak komparatora. Przedstawiono jedynie roczne koszty przypadające na leczenie 1 pacjenta w zarejestrowanym wskazaniu (pierwsza linia leczenia BPDCN). G-BA wydała pozytywną decyzję refundacyjną, z uwagi na istniejące przesłanki o dodatkowej korzyści zdrowotnej związanej ze stosowaniem tagraksofusu u pacjentów z BPDCN, choć podkreślono, że korzyść ta pozostaje niemożliwa do skwantyfikowania z uwagi na brak danych porównawczych

Francuska Agencja HAS w swojej ocenie pominęła ocenę ekonomiczną, ponieważ na podstawie dowodów klinicznych zdecydowała, że lek Elzonris nie będzie refundowany (biorąc pod uwagę ciężkość choroby i jej rozpowszechnienie, częściowo zaspokojoną potrzebę medyczną, brak dowodów na dodatkową korzyść zdrowotną w zakresie chorobowości/ śmiertelności oraz jakości życia, a także stosunek korzyści do ryzyka w porównaniu z odpowiednimi komparatorami, brak danych dotyczących wpływu na zdrowie i/lub przebieg życia, Agencja HAS uznała, że zastosowanie leku Elzonris wiązałoby się z niskim prawdopodobieństwem uzyskania dodatkowych korzyści zdrowotnych).

Odnaleziono informację o toczącym się aktualnie procesie oceny leku w Wielkiej Brytanii oraz o odstąpieniu od oceny w Walii (z uwagi na trwający proces w NICE).

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

Stwierdzono pewne zastrzeżenia dot. metodyki badania, które mogłyby w istotny sposób wpływać na błąd systematyczny w przedstawionym materiale dowodowym.

Ograniczenia związane m.in. z brakiem grupy kontrolnej czy też nieprecyzyjnie zdefiniowanymi punktami końcowymi zostały wyszczególnione w odpowiednich rozdziałach.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

Badanie NCT02113982 było prowadzone w wielu ośrodkach w USA. Dane epidemiologiczne wskazują, że nowotwór z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych występuje w podobnym rozpowszechnieniu na całym świecie, niezależnie od szerokości geograficznej i rasy. Wydaje się zatem, że fakt iż w badaniu NCT02113982 nie brali udziału pacjenci z Europy, ani z Polski, nie powinien stanowić znaczącego ograniczenia dla przenoszalności wyników.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji wynika z ograniczeń w dostępie do danych epidemiologicznych. Została dokładnie opisana w odpowiednich rozdziałach.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Odstąpiono od modelowania ICER/ICUR ze względu na istotne ograniczenia przedstawione w raporcie. Przedstawiono oszacowania kosztu leczenia 1 pacjenta w horyzoncie roku.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Odstąpiono od modelowania ICER/ICUR ze względu na istotne ograniczenia przedstawione w raporcie.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest wysoką niepewnością - poczynając od wyników analizy klinicznej, poprzez oszacowanie populacji docelowej, po założenia i wyniki oszacowań kosztu stosowania w perspektywie jednego pacjenta przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

Należy mieć na uwadze, że nowotwór z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych jest chorobą rzadką, a produkt leczniczy Elzonris pierwszym lekiem zarejestrowanym w tym wskazaniu.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; BPDCN), dotychczas nieleczeni.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniu rejestracyjnym STML-401-0114 (NCT02113982), mających bezpośrednio lub prawdopodobne przełożenie na przeżycie pacjenta. Kluczowe znaczenie mają:

- Śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Inne punkty końcowe:
 - Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci odpowiedzi całkowitej (CR) lub odpowiedzi częściowej (PR);
 - Łączony wskaźnik odpowiedzi całkowitej oraz całkowitej odpowiedzi klinicznej (CR/CRC) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) oraz całkowitej odpowiedzi klinicznej (CRc);
 - Odsetek pacjentów, którzy uzyskali CR/CRC zakwalifikowanych do autologicznego lub allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. stem cell transplantation, SCT).

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- Mediana OS pacjentów, którzy uzyskali CR/CRC: 15,8 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 34 mies.
- Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR): 75% dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 34 mies.
- Łączony wskaźnik odpowiedzi całkowitej oraz całkowitej odpowiedzi klinicznej (CR/CRC): 57% dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 34 mies.
- Odsetek pacjentów, którzy uzyskali CR/CRC zakwalifikowanych do autologicznego lub allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych: 51% dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 34 mies.

10. PIŚMIENICTWO

Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Badania pierwotne i wtórne	
Pemmaraju 2019	Pemmaraju et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. <i>N Engl J Med</i> 2019;380:1628-37.
Pemmaraju 2021	Pemmaraju N. et al. Tagraxofusp in patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: Long-term results from a pivotal trial. <i>HemaSphere</i> . Conference: 26th Congress of the European Hematology Association, EHA 2021. Virtual. 5(SUPPL 2) (pp 171), 2021. Date of Publication: June 2021.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 1.2022.- December 2, 2021.
G-BA 2021	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII - Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: tagraxofusp (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, first-line) of 2 December 2021; Resolution (g-ba.de) ; data odczytu: 26.01.2022 r.
HAS 2021	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 16 JUIN 2021: tagraxofusp, ELZONRIS 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. Première évaluation; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281016/fr/elzonris-tagraxofusp#smr , data odczytu: 26.01.2022 r.
Pozostałe publikacje	
Wajs 2021	Wajs J., Lewandowska M., Kluge P. et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) — diagnostic and therapeutic challenge. <i>Hematology in Clinical Practice</i> 2021; 12, 1: 23–28
Raport EMA oceniający lek Elzonris we wskazaniach chorób rzadkich	Orphan Maintenance Assessment Report. Elzonris, Recombinant human interleukin-3 truncated diphtheria toxin fusion protein. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. EU/3/15/1567. Committee for Orphan Medicinal Products. 7 January 2021.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r.; https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r , data odczytu: 26.01.2022 r.
Wang 2012	Wang H et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm without cutaneous lesion at presentation: case report and literature review. <i>Acta Haematol.</i> 2012;127(2):124-127
GUS 2021	Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2021 r. Stan w dniu 30 czerwca. Warszawa, 2021 r.
G-BA 2021 (Elzonris, Modul 3A)	Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tagraxofusp (Elzonris®), Stemline Therapeutics B.V. Modul 3 A. Behandlung der Blastischen Plasmazytoiden Dendritischen Zellneoplasie (BPDCN); Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 15.06.2021; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4879/2021_06_15_Modul3A_Tagraxofusp.pdf , data odczytu: 26.01.2022 r.

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1 Załącznik nr 1

NCCN 2020

[Otwórz](#)

11.2 Załącznik nr 2

Pemmaraju 2019

[Otwórz](#)