

## Opinia nr 100/2019

z dnia 15 listopada 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych (ICD-10: C92) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych (ICD-10: C92) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa finansowanie ze środków publicznych daratumumabu u pacjentów z nowotworem układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych (ICD-10: C92) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych za niezasadne.

Nie odnaleziono randomizowanych badań dowodzących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Odnaleziono jedynie jeden opis przypadku, w którym zastosowano daratumumab u pacjenta z nowotworem z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych. Zgodnie z przedstawioną publikacją odsetek nowotworowych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych w szpiku zmniejszył się u opisywanego pacjenta z 4% do 0,1%. W badaniu PET-CT wykazano zmniejszenie metabolizmu i wielkości zmian chorobowych (zmian PET-dodatnich) w obu węzłach chłonnych i zmianach skórnych. Regresja zmian skórnych została także potwierdzona w ocenie klinicznej.

Dodatkowo należy wskazać, iż w przedstawionym powyżej opisie przypadku terapię daratumumabem zastosowano w ramach pierwszej linii leczenia, natomiast wnioskowana populacja dotyczy pacjentów już wcześniej przeleczonych, co może warunkować skuteczność podejmowanej terapii.

Z uwagi na powyższe Prezes Agencji przychyliła się do opinii Rady Przejrzystości, która wskazała, że dowody na skuteczność terapii daratumumabem w ocenianym wskazaniu na chwilę obecną są niewystarczające.

W ramach odnalezionych wytycznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania daratumumab nie został wymieniony.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: Nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych (ICD-10: C92), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

W załączniku do zlecenia MZ doprecyzowano, że wskazanie dotyczy pacjentów, wcześniej leczonych za pomocą terapii składającej się z:

- Hyper-CVAD – cyklofosfamid + winkrystyna + adriamycyna (doksorubicyna) + deksametazon
- CHOP – cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
- DA-EPOCH – etopozyd + prednizon + winkrystyna + cyklofosfamid + doksorubicyna.

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Nowotwór z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych (BPDCN – ang. *blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*) jest rzadkim i złośliwym rozrostem z prekursorów plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych. Najczęściej objawia się zmianami skórnymi z lub bez zajęcia szpiku kostnego i często z zajęciem węzłów chłonnych. BPDCN zwykle wiąże się z przejściem w ostrą białaczkę i złymi wynikami.

BPDCN jest chorobą bardzo rzadką, jego ogólna częstość występowania wynosi 0,04 przypadków na 100 000 osób. Stanowi 0,44% wszystkich nowotworów hematologicznych (co odpowiada około 700 przypadkom rocznie w USA i 100 przypadkom rocznie w Europie). Dokładna częstość występowania BPDCN może być trudna do określenia ze względu na stosowanie różnych definicji i klasyfikacji choroby, np. zaliczanie BPDCN do ostrej białaczki szpikowej (AML – ang. *acute myeloid leukemia*) oraz związanych z nią nowotworów komórek prekursorowych.

Nowotwór z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych nie koreluje z konkretną rasą ani grupą etniczną. BPDCN częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Najczęściej rozpoznawana jest w 7. dekadzie życia, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 65 lat. Jednakże BPDCN może występować również u pacjentów poniżej 40 r.ż., a nawet u dzieci.

Postęp choroby jest agresywny, a mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi 12–14 miesięcy i nie zależy od początkowego obrazu klinicznego nowotworu.

## Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Na podstawie wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych za komparatory dla wnioskowanej interwencji wybrano: gemcytabinę, wenetoklaks. Obie substancje są finansowane ze środków publicznych jednakże nie we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo należy zauważyć, że leczenie BPDCN stanowi wskazanie pozarejtracyjne dla obydwu leków.

Dodatkowo jeden z ekspertów klinicznych jako potencjalny komparator wskazał tagraxofusp. Tagraxofusp nie posiada rejestracji na terenie Unii Europejskiej, w związku z czym jest niedostępny na terytorium Polski i nie może zostać uznany za realny komparator w ramach RDTL.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 $\kappa$ , które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna.

Produkt leczniczy Darzalex jest wskazany:

- w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia,
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Wnioskowane wskazanie dotyczy nowotworu układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych (ICD-10: C92). Wskazanie to nie mieści się wśród zarejestrowanych dla ocenianego produktu leczniczego (*off-label*).

## Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeglądu odnaleziono 1 opis przypadku: Inversen 2019. W publikacji opisano przypadek 70-letniego mężczyzny z cyjanotyczną, wypukłą zmianą skórą. Analiza histopatologiczna zmiany wykazała gęsty naciek głównie dużych komórek z nieznacznie nieregularnymi jądrami. Naskórek nie został chorobowo zajęty. W badaniu immunohistochemicznym wykazano, iż komórki były dodatnie pod względem CD4, CD56, CD123 i TCL1, natomiast nie wykryto ekspresji CD38. Biopsja szpiku kostnego, badanie krwi oraz pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography - computed tomography*, PET-CT) wykazały zajęcie szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz skóry. Cytometria przepływowa aspiratu szpiku kostnego wykazała 4% nowotworowych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych dodatnich względem CD4, CD56, CD123, CD303, TCL1 i CD38. Na podstawie powyższych wyników badań, zdiagnozowano BPDCN. Następnie dodatkowo wykazano obecność mutacji TET2, powszechnej w BPDCN.

Ze względu na wiek, pacjent nie kwalifikował się do intensywnego leczenia ani do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych. W momencie diagnozy BPDCN choroba miała łagodny charakter, w związku z czym zastosowano początkowe leczenie daratumumabem w monoterapii w dawce 16 mg/kg m.c. (cykl początkowy: 4 infuzje raz w tygodniu).

#### *Skuteczność*

Zgodnie z przedstawioną publikacją po podaniu pierwszego cyklu leczenia, powtórzono biopsję szpiku i PET-CT. Odsetek nowotworowych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych w szpiku zmniejszył się u opisywanego pacjenta z 4% do 0,1%. W badaniu PET-CT wykazano zmniejszenie metabolizmu i wielkości zmian chorobowych (zmian PET-dodatnich) w obu węzłach chłonnych i zmianach skórnych. Regresja zmian skórnych została także potwierdzona w ocenie klinicznej.

Po zastosowaniu pierwszych 4 dawek monoterapii daratumumabu (1 cykl), zgodnie z wcześniej ustalonym planem, leczenie zintensyfikowano w celu zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania przedłużonej odpowiedzi na leczenie (ang. *prolonged response*).

Według autorów badania, uzyskana odpowiedź na monoterapię daratumumabem u opisywanego pacjenta sugeruje, iż w przyszłości można rozważyć skojarzenie daratumumabu z chemioterapią w leczeniu pacjentów z BPDCN.

#### *Bezpieczeństwo*

Według ChPL Darzalex najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) były: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, nudności, biegunka, skurcze mięśni, gorączka, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych.

Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk płuc, grypa, gorączka, biegunka i migotanie przedsionków.

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

Produkt leczniczy Darzalex nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu w związku z czym brak jest danych dot. relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest brak randomizowanych badań dowodzących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Odnaleziono jedynie jeden opis przypadku, w którym zastosowano daratumumab u pacjenta z BPDCN. Dodatkowo należy wskazać, iż w przedstawionym powyżej opisie przypadku terapię daratumumabem zastosowano w ramach pierwszej linii leczenia, natomiast wnioskowana populacja dotyczy pacjentów już wcześniej przeleczonych, co może warunkować skuteczność podejmowanej terapii.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Wenetoklaks jest aktualnie refundowany, jednak nie jest zarejestrowany do stosowania w ocenianym wskazaniu (ChPL). Odnaleziono 3 publikacje, w których do zastosowano wenetoklaks u pacjentów z BPDCN: Mentego 2017, Grushachack 2017, DiNardo 2017.

W publikacji Mentero 2017 opisano dwóch pacjentów ze zdiagnozowanym BPDCN, u których zastosowano wenetoklaks:

- U pierwszego pacjenta po 4 tygodniach uzyskano odpowiedź na leczenie w postaci zmniejszenia zmian skórnych oraz węzłów chłonnych, ale nie odnotowano znaczącej poprawy w jego szpiku kostnym. Po kolejnych dwóch tygodniach terapii pacjent zmarł z powodu krwotoku śródczaszkowego.

- U drugiego pacjenta również zaobserwowano odpowiedź po 4 tygodniach. Zmiany skórne uległy zmniejszeniu oraz zmniejszyła się liczba blastów. Podawanie wenetoklaksu kontynuowano przez około 12 tygodni kiedy to u pacjenta zaobserwowano progresję choroby.

W ramach publikacji Grushachack 2017 opisano pacjentkę z BPDCN, u której zastosowano wenetoklaks. Zgodnie z przedstawionymi danymi, po 10 miesiącach od otrzymania terapii pacjentka pozostawała w remisji i wolna od nowych zmian skórnych.

Publikacja DiNardo 2017 stanowi retrospektywne badanie, do którego włączano wszystkich pacjentów z oporną/nawrotową chorobą szpiku (włączając: ostrą białaczkę szpikową, zespół mielodysplastyczny, BPDCN). W ramach publikacji włączono dwóch pacjentów z BPDCN. Zgodnie z przedstawionymi informacjami żaden z pacjentów nie uzyskał odpowiedzi spełniającej postawione przez badaczy kryteria. Jednakże u jednego pacjenta zaobserwowano większą odpowiedź (ang. *major response*) w zakresie redukcji >50% liczby blastów oraz zmniejszenie zmian skórnych. U drugiego pacjenta zaobserwowano większą odpowiedź w zakresie zmian skórnych.

Gemcytabina jest aktualnie refundowana, jednak nie jest zarejestrowana do stosowania w ocenianym wskazaniu (ChPL). Odnaleziono 1 opis przypadku w którym zastosowano gemcytabinę w leczeniu BPDCN – Shepro 2014. Zgodnie z przedstawionymi informacjami po podaniu gemcytabiny nastąpiła szybka i wyraźna poprawa objawów skórnych. Leczenie było bardzo dobrze tolerowane i występował jedynie minimalny obustronny obrzęk nóg. W trakcie 4 tygodniowej przerwy w leczeniu nastąpił nawrót objawów.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że u przedmiotowego pacjenta zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. W toku procesu analitycznego jako technologię alternatywną wskazano wenetoklaks oraz gemcytabinę.

Koszty terapii daratumumabem przedstawiono w 2 wariantach:

- W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ, zgodnie z którym koszt 2 miesięcy leczenia 1 pacjenta (16 mg/kg m.c. podawane co 14 dni) wynosi ██████████ PLN brutto (po doliczeniu 8% podatku VAT i 5% marży hurtowej).
- W drugim wariantcie zastosowano cenę daratumumabu z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23.10.2019 r., przy której koszt 2 miesięcy leczenia 1 pacjenta wyniósł 127,51 tys. PLN brutto.

Celem obliczenia kosztu leczenia wenetoklaksem przyjęto dawkowanie zgodne z ChPL oraz cenę zgodną z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.10.2019 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania). Mając na uwadze powyższe koszt 2 miesięcznego leczenia lekiem Venclyxto wynosi ok. 34,03 tys PLN. Jendkaze należy mieć na uwadze, że przez pierwsze 5 tygodni następuje stopniowe zwiększanie dawki (od 20mg/dobe do 400 mg/dobę) mające na celu stopniowe zmniejszanie masy guza oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. W następnych miesiącach stosowana byłaby już maksymalna dawka (400 mg), a koszt kolejnego miesiąca wynosiłby 26,54 tys PLN.

W przypadku obliczenia kosztu leczenia gemcytabiną przyjęto dawkowanie przedstawione w przytoczonym opisie przypadku Shepro 2014 (1000 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie, podawaną w dniach 1, 8 i 15 trwającego 28 dni cyklu) oraz najdroższe i najtańsze (w przeliczeniu na 1000 mg substancji aktywnej) opakowania preparatów gemcytabiny uwzględnionych w aktualnie obowiązującym obwieszczeniu MZ (z dnia 23.10.2019 r.). Mając na uwadze powyższe koszt 2 miesięcznej terapii gemcytabiną wynosi, w zależności od zastosowania najtańszego lub najdroższego refundowanego opakowania, od 898,13 PLN do 1530,9 PLN.

## Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych populacja docelowa zgodna z wnioskiem wynosi 4-20 pacjentów. W zleceniu MZ wskazano, iż planowany czas terapii wynosi 2 miesiące, podczas których zostanie zużytych 16 opakowań, tj. 16 fiolek (każde opakowanie zawiera 1 fiolkę).

Koszty terapii daratumumabem przedstawiono w 2 wariantach:

- W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ, zgodnie z którym koszt 2 miesięcy leczenia 1 pacjenta (16 mg/kg m.c. podawane co 14 dni) wynosi ████████ PLN brutto (po doliczeniu 8% podatku VAT i 5% marży hurtowej), natomiast populacji docelowej (4-20 pacjentów) od ████████ do ████████ PLN brutto.
- W drugim wariantcie zastosowano cenę daratumumabu z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23.10.2019 r., przy której koszt 2 miesięcy leczenia 1 pacjenta wyniósł 127,51 tys. PLN brutto, a populacji docelowej od 510,04 tys. do 2,55 mln PLN brutto.

### Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy wpływu na budżet jest brak dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących wnioskowanej populacji. Dlatego też powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika.

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 amerykańskie wytyczne kliniczne Alberta Health Services (AHS) z 2019 r., w których odniesiono się do leczenia nowotworu z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych (BPDCN).

Według wytycznych AHS 2019 w II i III linii leczenia pacjentów z BPDCN można zastosować jednolekową chemioterapię z wykorzystaniem gemcytabiny lub lokalną radioterapię. Należy mieć jednak na uwadze, że gemcytabinę wskazano w wytycznych na podstawie retrospektywnego badania obserwacyjnego do którego kwalifikowano dorosłych pacjentów z zaawansowanym (stadium II-IVB) skórными chłoniakami T komórkowymi. Do badania włączono 25 pacjentów w tym 24 chorych z ziarniniakiem grzybiastym (ang. mycosis fungoides) oraz 1 chorego z Zespołem Sézary'ego (ang. Sézary syndrome). W badaniu nie brał udziału żaden pacjent ze wskazaniem wnioskowanym w związku.

### Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 16.10.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5582.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: Nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych (ICD-10: C92), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 367/2019 z dnia 12 listopada 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych (ICD-10: C92) oraz raportu nr OT.422.90.2019 Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: Nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych (ICD-10: C92) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

### Piśmiennictwo

1. Shepro D, Miller M. Gemcitabine in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (CD4+CD56+ hematodermic neoplasm). Blood 124(21):5457-5457 December 2014

2. DiNardo CD, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol.* 2018 Mar;93(3):401-407.
3. Grushchak S, et al. Novel treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(51):e9452.
4. Montero J, et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Is Dependent on BCL2 and Sensitive to Venetoclax. *Cancer Discov.* 2017 Feb;7(2):156-164.
5. C. Pellegrini, V. Stefoni, B. Casadei, R. Maglie, L. Argnani, P.L. Zinzani. Long-term outcome of patients with advanced-stage cutaneous T cell lymphoma treated with gemcitabine. *Ann Hematol.* 2014 Nov;93(11):1853-7.