



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.422.90.2019

Data ukończenia: 6 listopada 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniami Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

ACS	American Cancer Society
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia)
ASH	American Society of Hematology
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BPDCN	nowotwór z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm)
BSH	British Society for Haematology
CD	kompleks różnicowania (ang. cluster of differentiation)
CEOP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid + etopozyd + winblastyna + hydrokortyzon
CHOP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMC	schemat chemioterapii: clofarabina, mitoksantron, cyklofosfamid
CVP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid + wikrystyna + prednizon
DA	schemat chemioterapii: daunorubicyna + cytarabina
DAC	schemat chemioterapii: daunorubicyna + cytarabina + biodrybina
DA-EPOCH	schemat chemioterapii: dostosowane dawki (ang. dose-adjusted): etopozyd + prednizon + winkrystyna + cyklofosfamid + doksorubicyna
EBM	medycyna oparta na faktach (ang. Evidence Based Medicine)
EBMT	Europejska Grupa Badawcza Transplantacji Szpiku i Krwi (ang. European Group for Blood and Marrow Transplantation)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
Fc	receptorami Fc na komórkach odpornościowych
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GMALL	program leczenia zgodny z protokołem europejskiej grupy badawczej GMALL (ang. German Multicenter Adult ALL Study Group)
HSCT	przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
Hyper-CVAD	schemat chemioterapii: cyklofosfamid + winkrystyna + adriamycyna (doksorubicyna) + deksametazon
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IgG1K	przeciwciało monoklonalne anti-IgE
IVAC	schemat chemioterapii: ifosfamid, etopozyd, arabinozy-cytozyny
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MDS	zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndromes)
MDSCs	komórki supresorowe pochodzenia szpikowego (ang. myeloid-derived suppressor cells)
MPN	nowotwory mieloproliferacyjne (ang. myeloproliferative neoplasms)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NK	komórki NK (ang. Natural Killer)
NZGG	New Zealand Guidelines Group
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
PCM	szpiczak plazmocytowy (ang. plasma-cell myeloma)
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography - computed tomography)
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
T/NK-NHLs	chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodgkin lymphoma) z komórek T lub NK
TCL	białko onkogenne (ang. T-cell lymphoma 1)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
TET2	enzym biorący udział w demetylacji DNA (ang. ten-eleven translocation)
T-LBL	chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ang. T-cell lymphoblastic lymphoma)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa – Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny	10
4.2. Technologia wnioskowana	11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją	13
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	16
6.1. Opis metodyki	16
6.2. Wyniki	17
6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	17
6.2.2. Skuteczność praktyczna	17
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie	19
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	20
9. Konkurencyjność cenowa	21
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	22
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	23
12. Piśmiennictwo	26
13. Załączniki	27
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	27
13.2. Diagram selekcji badań	31

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

16.10.2019 r., PLD.46434.5582.2019.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 400 mg/20 ml.

▪ Wnioskowane wskazanie:

- nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych (ICD-10: C92)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ PLN (koszt 16 fiolek á 400 mg (20 mg/ml)), koszt 2 miesięcy terapii.

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Darzalex, (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 400 mg/20 ml we wskazaniu: nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych (ICD10: C92) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Problem zdrowotny

Nowotwór z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN) jest rzadkim i złośliwym rozrostem z prekursorów plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych. Najczęściej objawia się zmianami skórными 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 ok 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 (ang. acute myeloid leukemia, AML) 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.

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

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia. Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5 niniejszego opracowania.

Dr hab. Małgorzata Krawczyk-Kuliś w przekazanej Agencji opinii wskazała, iż „biorąc pod uwagę charakterystykę fenotypową tego nowotworu, to leczenie należałoby ograniczyć do przypadków, w których stwierdzono obecność antygenu CD38 na komórkach nowotworowych. Daratumumab jest przeciwciałem monoklonalnym anty CD38. W rozpoznaniu BPDCN antygen CD38 nie jest typowym antygenem występującym na komórkach nowotworowych (dla rozpoznania wymagana jest obecność CD4, CD56 oraz CD123) i w polskiej publikacji opisującej serię 7 chorych takiego przypadku nie opisano.”

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 opis przypadku: Inversen 2019.

W publikacji opisano przypadek 70-letniego mężczyzny z cyjanotyczną, wypukłą zmianą skórą. Na podstawie przeprowadzonych badań, u pacjenta zdiagnozowano BPDCN. Następnie dodatkowo wykazano obecność mutacji TET2, powszechnej w BPDCN.

W momencie diagnozy BPDCN choroba miała łagodny charakter. Pacjent, nie kwalifikował się do intensywnego leczenia ani do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Rozpoczęto terapię daratumumabem w monoterapii w dawce 16 mg/kg m.c. (cykl początkowy: 4 infuzje raz w tygodniu).

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.

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

Należy zauważyć, iż w przedstawionym powyżej opisie przypadku terapię daratumumabem zastosowano w ramach pierwszej linii leczenia, natomiast pacjent, którego dotyczy zlecenie MZ był wcześniej leczony.

Bezpieczeństwo stosowania

ChPL Darzalex

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

Wskazanie rejestracyjne dotyczy leczenia szpiczaka mnogiego, natomiast wskazanie, którego dotyczy wniosek określono jako nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych. W związku z tym, dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Zgodnie z opiniami ekspertów, ankietowanych przez Agencję, nie ma wystarczających danych pozwalających ocenić ewentualną korzyść z zastosowania daratumumabu we wnioskowanym wskazaniu. Jeden z ekspertów ocenił ryzyko stosowania daratumumabu w monoterapii jako znikome, natomiast drugi ekspert wskazał, iż ryzyko to może wynikać z występowania działań ubocznych opisanych w ChPL.

Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnej technologii lekowej dla wnioskowanej populacji.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie opinii ekspertów, ankietowanych przez Agencję, liczebność populacji docelowej oszacowano na od 4 do 20 pacjentów.

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), 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. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania), 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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

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.

W rozważanym przypadku nie ma technologii lekowej, która mogłaby stanowić terapię alternatywną.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem o znaku PLD.46434.5582.2019.AK (data wpływu do AOTMiT: 16.10.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji, na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 400 mg/20 ml 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 (RDTL).

Ponadto we wniosku, dołączonym do ww. pisma podano, że przedmiotowy pacjent był wcześniej leczony za pomocą terapii składającej się z: Hyper-CVAD, CHOP, DA-EPOCH¹ oraz podano informację, że planowane jest zastosowanie daratumumabu w monoterapii.

Oceniany produkt leczniczy jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.

¹ Hyper-CVAD – cyklofosfamid + winkrystyna + adriamycyna (doksorubicyna) + deksametazon
CHOP – cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
DA-EPOCH – etopozyd + prednizon + winkrystyna + cyklofosfamid + doksorubicyna

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

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

W zleceniu MZ jako rozpoznanie wg ICD-10 wskazano C92: białaczkę szpikową. Pierwotnie w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) z 2008 r. BPDCN został przypisany do nowotworów przypominających plazmocytoidalne komórki dendrytyczne i umieszczono go w rozdziale dotyczącym „ostrych białaczek szpikowych oraz związanych z nią nowotworów komórek prekursorowych”. Natomiast po zidentyfikowaniu, iż choroba wywodzi się z plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych, w klasyfikacji WHO z 2016 r. nadano jej własną kategorię wśród nowotworów złośliwych szpiku.

[Targoński 2013, Economides 2019]

Epidemiologia

BPDCN jest chorobą bardzo rzadką, jego ogólna częstość występowania wynosi 0,04 przypadków na 100 000 osób. Stanowi 0,44% wszystkich nowotworów hematologicznych (co w przybliżeniu odpowiada ok. 700 przypadkom rocznie w USA i 100 przypadkom rocznie w Europie), 0,7% chłoniaków skóry, 6,3% nowotworów z komórek NK (ang. natural killer) (według danych japońskich) oraz <1% ostrych białaczek. 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 (ang. acute myeloid leukemia, AML) oraz związanych z nią nowotworów komórek prekursorowych.

W innych źródłach wskazano, iż według danych retrospektywnych częstość rozpoznawania tego schorzenia sklasyfikowanego obecnie jako BPDCN wynosi, na przykładzie danych ze Stanów Zjednoczonych, mniej niż 50 przypadków rocznie.

[Venugopal 2019, Meloni-Ehrig 2018, Owczarczyk-Saczonek 2018, Targoński 2013]

Nowotwór z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych nie koreluje z konkretną rasą ani grupą etniczną. BPDCN częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (stosunek wynosi: 3,3:1). 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.

[Targoński 2013, Sapienza 2018, Venugopal 2019, Meloni-Ehrig 2018, ASH 2016]

Obraz kliniczny

Pierwszym umiejscowieniem choroby, u prawie wszystkich chorych, jest skóra. Zdarzają się jednak postaci bez jej zajęcia. Zmiany skórne mogą być bardzo zróżnicowane: pojedyncze lub mnogie, w postaci plamek, sinich wykwitów przypominających krwawe podbiegnięcia czy w postaci guzków. Objawy skórne łatwo jest pomylić z innymi, łagodnymi chorobami.

Po okresie wystąpienia zmian skórnych dochodzi do fazy uogólnienia się choroby i zajęcia narządów pozaskórnych: węzłów chłonnych (u 40-50% pacjentów), szpiku (60-90% pacjentów), krwi obwodowej, śledziony (tylko 20% przypadków). Natomiast zajęcie ośrodkowego układu nerwowego obserwuje się głównie w przypadkach nawrotu choroby. Zajęcie węzłów chłonnych, szpiku i krwi obwodowej powoduje pojawienie się cytopenii obwodowych (zwłaszcza małopłytkowości). W wynikach badań laboratoryjnych często stwierdza się pancytopenię, a najczęściej trombocytopenię.

Częstą cechą końcowego stadium BPDCN lub nawrotu choroby jest białaczka, szacuje się, że 10–20% przypadków BPDCN towarzyszy lub może przejść w ostrą białaczkę szpikową.

Do rzadkich objawów BPDCN należą gorączka, nocne poty oraz utrata masy ciała.

[Owczarczyk-Saczonek 2018, Targoński 2013, ASH 2016]

Etiologia

Nie ma wystarczających danych pozwalających na określenie etiologii BPDCN, udowodniono jedynie pewien związek choroby z zespołami mielodysplastycznymi (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) i nowotworami mieloproliferacyjnymi (ang. myeloproliferative neoplasms, MPN).

Immunofenotyp komórek nowotworowych obejmuje ekspresję antygenów CD4, CD56, CD43, CD45RA, CD45 (ang. cluster of differentiation, CD), a także markerów związanych z komórkami dendrytycznymi — CD123, TCL-1 (występujących również w T/NK-NHLs i AML). Ponadto, zazwyczaj nie występują inne antygeny CD związane z liniami mielo- i limfoidalną. Zdarzają się jednak postacie nietypowe, np. bez ekspresji antygeny CD56.

[Sapienza 2018, Targoński 2013]

Rokowanie

Rokowanie w BPDCN jest złe. Po początkowym okresie remisji szybko następuje wznowa choroby, często w skórze, w tkankach miękkich oraz nierzadko w ośrodkowym układzie nerwowym, co prowadzi do szybkiego pogorszenia się stanu chorego, a w fazie białaczkowej doprowadza do śmierci. Postęp choroby jest agresywny, a mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi 12–14 miesięcy (95% CI: 17; 34 miesiące) i nie zależy od początkowego obrazu klinicznego nowotworu. Długotrwałe przeżycia występują w nielicznych przypadkach zastosowania programów chemioterapii wykorzystywanych w leczeniu ostrych białaczek, a następnie allotransplantacji komórek krwiotwórczych w pierwszej całkowitej remisji. Lepsze rokowanie stwierdza się u młodych pacjentów (poniżej 60 r.ż.), u których zastosowano wczesny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT).

[Venugopal 2019, Trotier 2017, Targoński 2013]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Darzalex, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 400 mg/20, kod EAN 05909991275235									
Kod ATC	L01XC24: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne									
Substancja czynna	daratumumab									
Wnioskowane wskazanie	nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szp ku, skóry i węzłów chłonnych (ICD-10: C92)									
Dawkowanie	<p><u>Zgodnie ze zleceniem:</u> 16 mg/kg m.c., dożylnie co 14 dni (w dobie 1. i 14.)</p> <p><u>Zgodnie z ChPL:</u> Schemat dawkowania w monoterapii (schemat cyklu 4-tygodniowego): Zalecana dawka daratumumabu wynosi 16 mg/kg masy ciała, podawana w dożylnym wlewie, zgodnie z następującym schematem dawkowania</p> <p>Tabela 2. Schemat dawkowania produktu leczniczego Darzalex w monoterapii (schemat cyklu 4-tygodniowego)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tygodnie</th> <th>Schemat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. do 8.</td> <td>raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)</td> </tr> <tr> <td>9. do 24.</td> <td>co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)</td> </tr> <tr> <td>od 25. tygodnia do progresji choroby</td> <td>co 4 tygodnie</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przed i po infuzji daratumumabu należy podać leki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją. Modyfikacje dawki Nie zaleca się zmniejszenia dawki produktu leczniczego Darzalex. W razie toksyczności hematologicznej może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy.</p>		Tygodnie	Schemat	1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)	9. do 24.	co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)	od 25. tygodnia do progresji choroby	co 4 tygodnie
Tygodnie	Schemat									
1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)									
9. do 24.	co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)									
od 25. tygodnia do progresji choroby	co 4 tygodnie									

Droga podania	podanie dożylnie
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	2 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, 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.</p> <p>Daratumumab wykazał w warunkach in vivo silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań in vitro stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, skutkując immunologiczną śmiercią komórek nowotworowych. Te badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszyła liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+Tregs) i komórek B (CD38+Bregs). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną.</p> <p>Daratumumab indukował apoptozę w warunkach in vitro po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto, daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cyklazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań in vitro nie jest do końca poznane w warunkach klinicznych ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych.</p>

Źródło: ChPL Darzalex, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Darzalex, EMA]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2016 r. (pozwolenie nr EU/1/16/1101/001-003) Data przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Darzalex jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany 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.
Status leku sierocego	TAK – dla wskazania: szpiczak plazmocytowy (ang. plasma-cell myeloma, PCM) (decyzja z dnia 17.07.2013 r.)
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu Darzalex (zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków).</p> <p>Dodatkowo, produkt leczniczy Darzalex podlega dodatkowemu monitorowaniu (został oznaczony czarnym trójkątem).</p>

Źródło: ChPL Darzalex

Wskazania rejestracyjne dla leku Darzalex nie obejmują wskazania wynikającego ze zlecenia MZ, tj. nowotworu układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od 2 z nich.

Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych

	dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice	prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x
Niezdolność do pracy		x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba		x
Obniżenie jakości życia		x

Dr hab. Małgorzata Krawczyk-Kuliś wskazała, iż „brak remisji choroby nowotworowej o tak licznej i zróżnicowanej lokalizacji rokuje niepomyślnie”.

Prof. dr hab. Jan Walewski doprecyzował, iż wskazane przez niego skutki następstw choroby są to „konsekwencje przebiegu naturalnego choroby nowotworowej”.

Tabela 5. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg ekspertów klinicznych

dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice	prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa
Rokowania pacjentów	
„Rokowanie u chorych, którzy nie uzyskali remisji i nie byli poddani allogenicznej transplantacji szpiku, są niekorzystne, a mediana przeżycie całkowitego wynosi ok. 7 miesięcy. Dla chorych, którzy po uzyskaniu remisji mieli przeprowadzoną allotransplantację szpiku, mediana przeżycia całkowitego oceniana jest na ok. 23 miesiące.”	„W przypadku stosowania indukcji remisji typu ALL, mediana OS wynosi od 12 do 16 m-cy.”
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby	
„W przebiegu choroby występują guzy skórne, powiększenie węzłów chłonnych i objawy niewydolności szpiku (głęboka małopłytkowość, niedokrwistość wymagająca przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych) oraz wszystkie inne objawy typowe dla aktywnej choroby nowotworowej.”	„Uciążliwe zmiany skórne, niewydolność układu krwiotwórczego, ostra białaczka.”

Tabela 6. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice	prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice	prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x	
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		x

Zgodnie z opinią dr hab. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś „uzyskanie odpowiedzi na leczenie może mieć istotny wpływ na wydłużenie przeżycia u poszczególnych chorych”.

Prof. dr hab. Jan Walewski wskazał, iż „ew. efekt kliniczny niemożliwy do przewidzenia, zwłaszcza, że niewiadome są okoliczności kliniczne”.

Tabela 7. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)

Ekspert*/uzyskany stan		dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		x
	Jakieś problemy z samoopieką	x	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort		x
	Krańcowy ból lub dyskomfort	x	
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	x	

* Prof. dr hab. Jan Walewski w przesłanej opinii nie odniósł się do jakości życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.

Ponadto, dr hab. Małgorzata Krawczyk-Kuliś w przekazanej Agencji opinii wskazała, iż „biorąc pod uwagę charakterystykę fenotypową tego nowotworu, to leczenie należałoby ograniczyć do przypadków, w których

stwierdzono obecność antygenu CD38 na komórkach nowotworowych. Daratumumab jest przeciwciałem monoklonalnym anty CD38. W rozpoznaniu BPDCN antygen CD38 nie jest typowym antygenem występującym na komórkach nowotworowych (dla rozpoznania wymagana jest obecność CD4, CD56 oraz CD123) i w polskiej publikacji opisującej serię 7 chorych takiego przypadku nie opisano.”²

² W opinii eksperckiej nie wskazano danych bibliograficznych

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania daratumumabu u pacjentów z BPDCN, przeprowadzono przeszukiwania w bazach informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23 października 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nowotworem z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Daratumumab w monoterapii	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne; • badania retrospektywne; • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe; • przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim; • publikacje dostępne w pełnym tekście. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych; • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (dotyczące tyko metodyki).

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami. W wyniku przeglądu odnaleziono 1 opis przypadku: Inversen 2019.

6.2. Wyniki

6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Wyniki z publikacji Inversen 2019 (opis przypadku)

W publikacji Iversen 2019 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). 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 rozważać skojarzenie daratumumabu z chemioterapią w leczeniu pacjentów z BPDCN.

Należy zauważyć, iż w przedstawionym powyżej opisie przypadku terapię daratumumabem zastosowano w ramach pierwszej linii leczenia, natomiast pacjent, którego dotyczy zlecenie MZ był wcześniej leczony.

6.2.2. Skuteczność praktyczna

Tabela 9. Skuteczność praktyczna wg eksperta klinicznego

<p>dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice</p>	<p>prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa</p>
<p>„Zastosowanie daratumumabu w leczeniu nowotworu układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych powinno być rozważane wyłącznie u chorych, u których komórki nowotworowe wykazują obecność antygenu błonowego CD38. Skuteczność praktyczną takiej terapii jednak trudno określić. Moim zdaniem u pojedynczych chorych spełniających to kryterium diagnostyczne (CD38+) takie leczenie może przynieść korzyść. W piśmiennictwie brak jest danych o takim zastosowaniu tego leku. Opinia moja jest oparta o wyniki leczenia innych schorzeń, w których na komórkach nowotworowych wykazywana jest obecność antygenu CD38.</p> <p>Również ChPL daratumumabu nie zawiera danych o rejestracji tego leku do leczenia innych schorzeń niż szpiczak plazmocytowy.</p> <p>Należy nadmienić, że w piśmiennictwie są natomiast wstępne doniesienia z prowadzonego badania klinicznego o korzystnym</p>	<p>„Opisano jeden przypadek zastosowania daratumumabu u chorego w wieku 70 l. z indolentnym przebiegiem choroby (izolowana zmiana skórna i minimalne [4%] zajęcie szpiku). Ekspresję CD38 niewielkiego stopnia stwierdzono jedynie metodą cytometrii przepływowej szpiku wśród 4% komórek nowotworowych. Komórki nowotworowe w biopsji skóry nie wykazywały ekspresji CD38 metodą immunohistochemii. Po pierwszym cyklu stosowania daratumumabu stwierdzono zmniejszenie zawartości komórek BPDCN z 4% do 0.1% oraz zmniejszenie zmian skórnych i węzłowych w badaniu PET-CT i w ocenie klinicznej.</p> <p>Autorzy sugerują na podstawie wyniku monoterapii daratumumabem u tego pacjenta, że w przyszłości należy rozważyć dołączenie daratumumabu do chemioterapii w leczeniu BPDCN” (Inversen 2019).</p>

dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice	prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa
efekcie leczenia z użyciem wenetoklaksu, jeżeli został on zastosowany razem z chemioterapią ³ .	

³ M. P. Economides, M. Konopleva, N. Pemmaraju. Recent developments in the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Ther Adv Hematol 2019; Vol. 10: 1-9 DOI: 10.1177/2040620719874733

7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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.

Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (daratumumab stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, bortezomibem i deksametazonem, bortezomibem, melfalanem i prednizonem, pomalidomidem i deksametazonem) oraz działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 10. Najczęściej występujących działania niepożądane na podstawie ChPL Darzalex

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych	bardzo często
	grypa	często
	reaktywacja wirusa WZW b	niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, limfopenia	bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna	rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowa czuciowa neuropatia, ból głowy	bardzo często
Zaburzenia serca	migotanie przedsionków	często
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, duszność	bardzo często
	obrzęk płuc	często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty	bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	skurcze mięśniowe	bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy	bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje związane z infuzją	bardzo często

W dniu 4.10.2019 r. wykonano wyszukanie dotyczące dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu Darzalex na stronach internetowych agencji rejestracyjnych: Urząd Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), European Medicines Agency (EMA) i Food and Drug Administration (FDA). W jego wyniku nie odnaleziono żadnych nowych informacji dotyczących stosowania daratumumabu, nieujętych w ChPL Darzalex.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dotyczy leczenia szpiczaka mnogiego, natomiast wskazanie, którego dotyczy wniosek określono jako nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych. W związku z tym, dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Tabela 11. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii wg opinii eksperta

dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice	prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa
<p>„W dostępnym piśmiennictwie nie znalazłam danych o korzyściach z zastosowania daratumumabu w leczeniu nowotworu układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych. Można jedynie przypuszczać, że u chorych z postacią choroby z obecnością antygenu CD38 na komórkach nowotworowych lek ten może wykazać działania przeciwnowotworowe. Ryzyko zastosowania daratumumabu wynikać może z występowania działań ubocznych opisanych w ChPL.”</p>	<p>„Zbyt mało danych klinicznych, aby ocenić ew. korzyść (opis przypadku). Ryzyko w monoterapii – znikome.”</p>

9. Konkurencyjność cenowa

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 nie zidentyfikowano alternatywnej technologii lekowej dla wnioskowanej populacji (patrz rozdz. 11. niniejszego opracowania).

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczebność populacji docelowej (tj. liczbę pacjentów z ocenianym wskazaniem, która przyjmowałaby daratumumab przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych) wynosi:

- „szacunkowo można uznać, że w populacji polskiej będzie najwyżej kilka osób (poniżej 5) w ciągu roku, które będą potrzebować tej technologii lekowej w ramach RDTL” – wg opinii dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii) (dodatkowo, zgodnie z opinią eksperta, terapię daratumumabem „należałoby ograniczyć do przypadków, w których stwierdzono obecność antygenu CD38 na komórkach nowotworowych” – patrz rozdz. 5. niniejszego opracowania);
- „ok. 10-20 przypadków” – wg opinii prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego (Dyrektor Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie).

W związku z powyższym, liczebność populacji docelowej oszacowano na od 4 do 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. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania), 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. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Szacowane koszty płatnika

Populacja	Koszt produktu Darzalex (daratumumab) [PLN]	
	na podstawie danych ze zlecenia MZ (netto / brutto)	na podstawie Obwieszczenia MZ (brutto)
na 1 pacjenta za 2 miesiące terapii	██████████ / ██████████	127 508,80
na 4 pacjentów za 2 miesiące terapii	██████████ / ██████████	510 035,20
na 20 pacjentów za 2 miesiące terapii	██████████ / ██████████	2 550 176,00

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny (w tym RSS), liczby pacjentów czy czasu, przez który będzie stosowane przedmiotowe leczenie.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianych leków w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniu 31.10.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendowanych i stosowanych interwencji w ocenianym wskazaniu. W tym celu zostały przeszukane następujące źródła internetowe i bazy danych:

- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<https://www.nice.org.uk/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN [<https://www.sign.ac.uk/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw naukowych:
 - Polska Unia Onkologii, PUO [<http://www.puo.pl/>];
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK [<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>];
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, PTHiT [<http://www.pthit.pl/>];
 - European Society for Medical Oncology, ESMO [<http://www.esmo.org/Guidelines/>];
 - National Comprehensive Cancer Network, NCCN [<https://www.nccn.org/>];
 - National Cancer Institute, NCI [<https://www.cancer.gov>, <https://seer.cancer.gov/>];
 - British Society for Haematology, BSH [<https://b-s-h.org.uk/>];
 - American Cancer Society, ACS [<https://www.cancer.org/>];
 - American Society of Hematology, ASH [<https://www.hematology.org/>];
 - New Zealand Guidelines Group, NZGG [<http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group/>];
 - National Guideline Clearinghouse – Agency for Healthcare Research and Quality [<https://www.guideline.gov/>];
 - Trip Medical Database [<https://www.tripdatabase.com/>].

Ponadto wytycznych praktyki klinicznej poszukiwano podczas przeprowadzonego przeglądu systematycznego, opisanego w rozdz. 6.1. niniejszego opracowania, a także z wykorzystaniem wyszukiwarki internetowej.

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

Wg wytycznych AHS 2019 w II i III linii leczenia pacjentów z BPDCN można zastosować jednolekową chemioterapię z wykorzystaniem gemcytabiny lub lokalną radioterapię.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu BPDCN

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
AHS 2019 (USA)	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia nowotworu z blastycznych plazmocytoidalnych komórek blastycznych</u></p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia wielolekowa (CHOP lub CEOP); • w przypadku jednoczesnego zajęcia szpiku kostnego: obowiązuje protokół postępowania dla ostrej białaczki limfoblastycznej; • allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (dot. pacjentów kwalifikujących się do tego typu leczenia). <p><u>II i III linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia jednolekowa (gemcytabina); • lokalna radioterapia.

Tabela 14. Technologie alternatywne według ekspertów klinicznych

Technologie alternatywne	dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice	prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa
aktualnie stosowane w Polsce	„Nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych jest rzadko występującym nowotworem zaliczanym wg klasyfikacji WHO 2016 do nowotworów szpikowych. Nie ma określonych standardów leczenia pacjentów z tym schorzeniem. Ze środków publicznych finansowane są chemioterapie wg schematów indukcji stosowanych w ostrych białaczkach szpikowych (DA – daunorubicyna + cytarabina, DAC – DA + biodrybina), ostrych białaczkach limfoblastycznych (Hyper-CVAD – cyklofosamid, winkrystyna, adriamycyna, deksametazon, cytarabina, leczenie według protokołu GMALL dla T-LBL) albo CVP, CHOP, IVAC – ifosfamid, etopozyd, arabinozy-cytozyny, CMC – clofarabina, mitoksantron, cyklofosamid, a także przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych – jednak ta procedura daje szansę na wydłużenie przeżycia jeżeli przeprowadzona w pierwszej całkowitej remisji. W leczeniu paliatywnym podawane są przewlekle sterydy, w niektórych przypadkach napromieniowanie guzów skórnych.”	„Nie ma ujednoczonego, standardowego postępowania w tej rzadkiej jednostce chorobowej. Została ona zdefiniowana jako taka (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN) dopiero w aktualizacji klasyfikacji WHO z 2016 r. Częstość występowania – ok. 0,5% nowotworów układu krwiotwórczego. Za optymalne postępowanie uważa się intensywną chemioterapię indukującą remisję choroby (typu chemioterapii z L-asparaginazą używanej w ostrej białaczce limfoblastycznej ALL lub program HyperCVAD), a następnie transplantację komórek krwiotwórczych auto- lub allogeniczną; jest to jednak problematyczna opcja, ponieważ mediana wieku chorych wynosi ok. 70 l. W przypadku niepowodzenia chemioterapii konwencjonalnej nie ma ustalonego postępowania i rokowanie jest złe.” ⁴
najtańsza	„Najtańszym leczeniem stosowanym w Polsce jest terapia o charakterze paliatywnym: np. CVP, CHOP, IVAC. Jednak takie terapie nie dają długotrwałej odpowiedzi na leczenie i następuje szybka progresja, która zwykle jest podstawą stosowania kolejnych chemioterapii.”	„Chemioterapia konwencjonalna typu CHOP – niewielka skuteczność.”
najskuteczniejsza	„Ze stosowanych w Polsce najskuteczniejsze są intensywne chemioterapie oparte na schematach leczenia indukującego ostrych białaczek limfoblastycznych i po uzyskaniu remisji przeprowadzenie przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych. Analiza Europejskiej Grupy Badawczej Transplantacji Szpiku i Krwi (EBMT) potwierdziła korzyść z takiego postępowania, trzyletni czas przeżycia całkowitego wyniósł 41% a przeżycia wolnego od choroby 33%. ⁵ Leczenie intensywne z użyciem programów indukcji dla białaczki limfoblastycznej daje większą częstość uzyskania całkowitej remisji niż przy stosowaniu indukcji wg schematów dla białaczki szpikowej (24% vs 17%) a mediana czasu przeżycia po alloprzeszczepieniu była znamienne dłuższa dla leczonych jak ostra białaczka limfoblastyczna 12,3 miesiąca vs 7,1 miesiąca dla leczonych jak ostra białaczka szpikowa ⁶ . W opisach przypadków pacjentów leczonych w Polsce dla uzyskania remisji przed allotransplantacją stosowano schematy leczenia	„Do najskuteczniejszych metod leczenia może należeć nowa cząsteczka tagraxofusp (SL-401) – cząsteczka fuzyjna IL-3 i fragmentu toksyny błoniczej: u chorych uprzednio leczonych uzyskano 67% obiektywnych odpowiedzi i medianę OS 8.5 m-ca ⁸ , a także kombinację wenetoklaksu i HyperCVAD ⁹ .”

⁴ M. P. Economides, M. Konopleva, N. Pemmaraju. Recent developments in the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Ther Adv Hematol 2019; Vol. 10: 1-9

⁵ D. Roos-Weil, S. Dietrich, A. Boumendil, et al.: Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2013; 121: 440-446.

⁶ M. Unteregger, A. Valentin, W. Zinke-Cerwenka, et al.: Unrelated SCT induces long-term remission in patients with blastic plasmacytoid DC neoplasm. Bone Marrow Transplantation 2012

⁸ N. Pemmaraju, et al.: N Eng J Med 2019; 380: 1628-37

⁹ N. Pemmaraju, et al.: N Eng J Med 2019; 380: 695-696

	indukującego dla białaczek limfoblastycznych i dla białaczek szpikowych. ^{7*}	
rekomendowane w wytycznych klinicznych	„Optymalnym postępowaniem jest dążenie do osiągnięcia całkowitej remisji z zastosowaniem programów chemioterapii wielolekowej analogicznych do używanych w indukcji i konsolidacji ostrych białaczek limfoblastycznych, a po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi na leczenie – przeprowadzenie allotransplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego. ¹⁰ Z rekomendacji tej wynika potrzeba uzyskania remisji przed rozpoczęciem procedury transplantacyjnej.”	„Nie ma rekomendacji.”

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

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.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, we wnioskowanym wskazaniu można zastosować gemcytabinę, która jest aktualnie refundowana, jednak nie jest zarejestrowana do stosowania w ocenianym wskazaniu (ChPL), w związku z czym nie może zostać uznana za komparator w ramach RDTL.

Eksperti kliniczni jako potencjalne komparatory wskazali wenetoklaks i tagraxofusp.

Wenetoklaks jest aktualnie refundowany, jednak nie jest zarejestrowany do stosowania w ocenianym wskazaniu (ChPL), w związku z czym nie może zostać uznany za komparator w ramach RDTL.

Tagraxofusp nie posiada rejestracji na terenie EU, w związku z czym jest niedostępny na terytorium Polski i nie może zostać uznany za komparator w ramach RDTL.

W związku z powyższym, należy uznać, że dla ocenianej technologii nie ma aktualnie alternatywnej technologii lekowej.

⁷ Ł. Targoński, D. Kwapisz, G. Rymkiewicz, J. Walewski. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2013; tom 9; nr 6: 230-238.

¹⁰ Ł. Targoński, D. Kwapisz, G. Rymkiewicz, J. Walewski. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2013; tom 9; nr 6: 230-238.

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Inversen 2019 Inversen K., et al.: Daratumumab for treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A single-case report. *Haematologica* 2019; Sep; 104(9): e432-e433.

Rekomendacje kliniczne

AHS 2019 Alberta Health Service. Lymphoma. Clinical Practice Guideline LYHE-002. Version 12. Effective Date: September 2019

Pozostałe publikacje

ASH 2016 Sullivan J. M., Rizzieri D. A.: Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):16-23.

ChPL Darzalex Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex (dostęp 22.10.2019r.)

Economides 2019 Economides M. P., M. Konopleva, N. Pemmaraju. Recent developments in the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Ther Adv Hematol* 2019; Vol. 10: 1-9.

Meloni-Ehrig 2018 Meloni-Ehrig A.: Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2018; 22(6): 246-251.

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.

Owczarczyk-Saczonek 2018 Owczarczyk-Saczonek A., et al.: Clinicopathologic retrospective analysis of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms. *Adv Dermatol Allergol* 2018; Apr; 35(2): 128-138.

Sapienza 2018 Sapienza M. R., et al.: Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: State of the Art and Prospects. *Cancers (Basel)*. 2019 Apr 28;11(5). pii: E595.

Targoński 2013 Targoński Ł., Kwapisz, G. Rymkiewicz, J. Walewski. Nowotwór z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych (BPDCN) — obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie w doświadczeniu jednego ośrodka Onkologia w Praktyce Klinicznej 2013; tom 9; nr 6: 230-238.

Trotier 2017 Trotier A. M., Cerquozzi S., Owen C. J.: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: challenges and future prospects. *Blood Lymphat Cancer*. 2017 Dec 11;7:85-93.

Venugopal 2019 Venugopal S., et al.: Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell NeoplasmeCurrent Insights. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019; Sep; 19(9): 545-554.

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 23.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#39	Search (((("daratumumab" [Supplementary Concept]) OR humax CD38) OR daratumumab) OR darzalex)) AND (((((((("Skin"[Mesh]) OR skin) OR derm*) OR "Bone Marrow"[Mesh]) OR bone marrow) OR marrow) OR bone medulla) OR "Lymph Nodes"[Mesh]) OR lymph node) OR lymph nod*) OR lymph gland)) AND (((blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm) OR BPDCN)) OR (((((((neoplasm*) OR neoplasia) OR neoplastic) OR cancer*) OR tumor*) OR tumour*) OR "Neoplasms"[Mesh])) AND (((("Blood Cells"[Mesh]) OR "Hematopoietic Stem Cells"[Mesh]) OR hematopoietic cell) OR haematopoietic cell) OR blood cell) OR blastic plasmacytoid dendritic cell))	28
#38	Search (((((((("Skin"[Mesh]) OR skin) OR derm*) OR "Bone Marrow"[Mesh]) OR bone marrow) OR marrow) OR bone medulla) OR "Lymph Nodes"[Mesh]) OR lymph node) OR lymph nod*) OR lymph gland)) AND (((blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm) OR BPDCN)) OR (((((((neoplasm*) OR neoplasia) OR neoplastic) OR cancer*) OR tumor*) OR tumour*) OR "Neoplasms"[Mesh])) AND (((("Blood Cells"[Mesh]) OR "Hematopoietic Stem Cells"[Mesh]) OR hematopoietic cell) OR haematopoietic cell) OR blood cell) OR blastic plasmacytoid dendritic cell))	106799
#37	Search (((((((("Skin"[Mesh]) OR skin) OR derm*) OR "Bone Marrow"[Mesh]) OR bone marrow) OR marrow) OR bone medulla) OR "Lymph Nodes"[Mesh]) OR lymph node) OR lymph nod*) OR lymph gland	1316216
#36	Search lymph gland	159165
#35	Search lymph nod*	251921
#34	Search lymph node	254665
#33	Search "Lymph Nodes"[Mesh]	87002
#32	Search bone medulla	1661
#31	Search marrow	287601
#30	Search bone marrow	275340
#29	Search "Bone Marrow"[Mesh]	65934
#28	Search derm*	81623
#27	Search skin	781734
#26	Search "Skin"[Mesh]	218141
#25	Search (((blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm) OR BPDCN)) OR (((((((neoplasm*) OR neoplasia) OR neoplastic) OR cancer*) OR tumor*) OR tumour*) OR "Neoplasms"[Mesh])) AND (((("Blood Cells"[Mesh]) OR "Hematopoietic Stem Cells"[Mesh]) OR hematopoietic cell) OR haematopoietic cell) OR blood cell) OR blastic plasmacytoid dendritic cell))	473549
#24	Search (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm) OR BPDCN	423
#23	Search BPDCN	175
#22	Search blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	421
#21	Search (((((((neoplasm*) OR neoplasia) OR neoplastic) OR cancer*) OR tumor*) OR tumour*) OR "Neoplasms"[Mesh])) AND (((("Blood Cells"[Mesh]) OR "Hematopoietic Stem Cells"[Mesh]) OR hematopoietic cell) OR haematopoietic cell) OR blood cell) OR blastic plasmacytoid dendritic cell)	473547
#20	Search (((("Blood Cells"[Mesh]) OR "Hematopoietic Stem Cells"[Mesh]) OR hematopoietic cell) OR haematopoietic cell) OR blood cell) OR blastic plasmacytoid dendritic cell	1646530
#19	Search blastic plasmacytoid dendritic cell	429
#18	Search blood cell	1558271
#17	Search haematopoietic cell	193565
#16	Search hematopoietic cell	253864

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	Search "Hematopoietic Stem Cells"[Mesh]	51406
#14	Search "Blood Cells"[Mesh]	937729
#13	Search ((((((neoplasm*) OR neoplasia) OR neoplastic) OR cancer*) OR tumor*) OR tumour*) OR "Neoplasms"[Mesh]	4402249
#12	Search "Neoplasms"[Mesh]	3229697
#11	Search tumour*	273382
#10	Search tumor*	1633526
#9	Search cancer*	2189237
#8	Search neoplastic	284641
#7	Search neoplasia	3263127
#6	Search neoplasm*	2730877
#5	Search (((("daratumumab" [Supplementary Concept]) OR humax CD38) OR daratumumab) OR darzalex	487
#4	Search "daratumumab" [Supplementary Concept]	218
#3	Search humax CD38	2
#2	Search daratumumab	487
#1	Search darzalex	487

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 23.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp daratumumab/	1723
2	daratumumab.ab,kw,ti.	1212
3	darzalex.ab,kw,ti.	33
4	humax CD38.ab,kw,ti.	7
5	1 or 2 or 3 or 4	1807
6	exp neoplasm/	3817576
7	exp malignant neoplasm/	2973092
8	"neoplasm*".ab,kw,ti.	236195
9	neoplasia.ab,kw,ti.	69372
10	neoplastic.ab,kw,ti.	96196
11	"cancer*".ab,kw,ti.	2297569
12	"tumor*".ab,kw,ti.	1711787
13	"tumour*".ab,kw,ti.	325835
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	4610065
15	exp hematopoietic cell/	25834
16	exp blood cell/	1231236
17	exp blastic NK cell lymphoma/	164
18	hematopoietic cell.ab,kw,ti.	16324
19	haematopoietic cell.ab,kw,ti.	1101
20	blood cell.ab,kw,ti.	79973
21	blastic plasmacytoid dendritic cell.ab,kw,ti.	611
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1283965
23	14 and 22	352635

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
24	exp blastic NK cell lymphoma/	164
25	blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm.ab,kw,ti.	573
26	BPDCN.ab,kw,ti.	372
27	24 or 25 or 26	644
28	23 or 27	352642
29	5 and 28	504
31	exp daratumumab/	1723
32	daratumumab.ab,kw,ti.	1212
33	darzalex.ab,kw,ti.	33
34	humax CD38.ab,kw,ti.	7
35	31 or 32 or 33 or 34	1807
36	exp neoplasm/	3817576
37	exp malignant neoplasm/	2973092
38	"neoplasm*".ab,kw,ti.	236195
39	neoplasia.ab,kw,ti.	69372
40	neoplastic.ab,kw,ti.	96196
41	"cancer*".ab,kw,ti.	2297569
42	"tumor*".ab,kw,ti.	1711787
43	"tumour*".ab,kw,ti.	325835
44	36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43	4610065
45	exp hematopoietic cell/	25834
46	exp blood cell/	1231236
47	exp blastic NK cell lymphoma/	164
48	hematopoietic cell.ab,kw,ti.	16324
49	haematopoietic cell.ab,kw,ti.	1101
50	blood cell.ab,kw,ti.	79973
51	blastic plasmacytoid dendritic cell.ab,kw,ti.	611
52	45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51	1283965
53	44 and 52	352635
54	exp blastic NK cell lymphoma/	164
55	blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm.ab,kw,ti.	573
56	BPDCN.ab,kw,ti.	372
57	54 or 55 or 56	644
58	53 or 57	352642
59	35 and 58	504
60	exp skin/	310670
61	skin.af,ab,kw,ti.	916622
62	skin.af.	916622
63	"derm*".af.	849579
64	exp bone marrow/	201597
65	bone marrow/	107035
66	marrow.af.	419222
67	bone marrow.af.	402804
68	bone medulla.af.	13
69	exp lymph node/	152939
70	"lymph nod*".af.	362116
71	lymph gland.af.	233

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
72	60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71	2095465
73	58 and 72	105708
74	5 and 73	206

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 23.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Any MeSH descriptor in all MeSH products	0
#2	daratumumab	199
#3	darzalex	12
#4	humax CD38	19
#5	#1 or #2 or #3 or #4	199
#6	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	71851
#7	neoplasm*	73847
#8	neoplasia	3013
#9	neoplastic	2666
#10	cancer*	174220
#11	tumor*	65711
#12	tumour*	13033
#13	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	212444
#14	MeSH descriptor: [Blood Cells] explode all trees	12862
#15	hematopoietic cell	5139
#16	haematopoietic cell	5139
#17	blood cell	43357
#18	blastic plasmacytoid dendritic cell	7
#19	#14 or #15 #16 or #17 or #18	53921
#20	#13 and #19	18026
#21	blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	7
#22	BPDCN	7
#23	#21 or #22	7
#24	#20 or #23	18026
#25	MeSH descriptor: [Skin] explode all trees	4286
#26	skin	64127
#27	derm*	36609
#28	MeSH descriptor: [Bone Marrow] explode all trees	610
#29	bone marrow	14618
#30	marrow	15649
#31	bone medulla	26
#32	MeSH descriptor: [Lymph Nodes] explode all trees	780
#33	lymph node	9539

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#34	lymph nod*	11303
#35	lymph gland	202
#36	#25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35	103232
#37	#24 and #36	5216
#38	#37 and #5	15

13.2. Diagram selekcji badań

