



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Copiktra (duwelisyb)
we wskazaniu:
Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL)
po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej
dwóch terapii. (ICD-10: C91.1)**

Opracowanie analityczne

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

Nr: 4/2022
Data ukończenia: 03.02.2022

Spis treści

| | | |
|--------|---|----|
| 1 | KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE | 5 |
| 1.1 | Przedmiot analizy..... | 5 |
| 1.2 | Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej..... | 5 |
| 1.3 | Ocena populacji docelowej..... | 5 |
| 1.4 | Ocena jakości dowodów naukowych..... | 5 |
| 1.5 | Ocena siły interwencji..... | 6 |
| 1.6 | Ocena ekonomiczna..... | 6 |
| 1.7 | Ocena niepewności wnioskowania..... | 6 |
| 2 | PRZEDMIOT ANALIZY | 7 |
| 2.1 | Informacje podstawowe..... | 7 |
| 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..... | 16 |
| 3.2 | Przegląd wytycznych praktyki klinicznej..... | 18 |
| 3.3 | Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT..... | 23 |
| 3.4 | Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce..... | 24 |
| 3.4.1. | Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych | 24 |
| 3.4.2. | Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce..... | 24 |
| 3.5 | Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej..... | 28 |
| 4 | WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ..... | 29 |
| 4.1 | Szacowanie wielkości populacji..... | 29 |
| 4.1.1. | Opis metodyki..... | 29 |
| 4.1.2. | Wyniki oszacowań..... | 29 |
| 4.1.3. | Oszacowania w okresie stabilnym..... | 30 |
| 4.2 | Podsumowanie szacowania populacji..... | 30 |
| 5 | JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH..... | 31 |
| 5.1 | Wyszukiwanie dowodów naukowych..... | 31 |
| 5.2 | Opis badań..... | 32 |
| 5.3 | Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii..... | 35 |
| 5.4 | Ocena jakości badań..... | 36 |

| | |
|---|----|
| 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE | 36 |
| 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE | 36 |
| 5.4.2. Opis komparatora | 36 |
| 5.4.3. Opis punktów końcowych | 37 |
| 5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania | 37 |
| 5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania | 37 |
| 5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania | 37 |
| 5.4.7. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE | 37 |
| 5.4.8. Opis komparatora | 38 |
| 5.4.9. Opis punktów końcowych | 38 |
| 5.4.10. Ocena innych elementów jakości badania | 38 |
| 5.4.11. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania | 38 |
| 5.4.12. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania Brak..... | 38 |
| 5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego | 39 |
| 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI | 40 |
| 6.1 Ocena skuteczności klinicznej | 40 |
| 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania..... | 55 |
| 6.3 Podsumowanie siły interwencji | 57 |
| 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI | 58 |
| 7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu | 58 |
| 7.1.1 Założenia | 58 |
| 7.1.2 Dane wejściowe | 58 |
| 7.2 Oszacowanie kosztów terapii | 58 |
| 7.2.1. Założenia | 58 |
| 7.2.2. Wyniki | 58 |
| 7.2.3. Podsumowanie | 58 |
| 7.3. Model farmakoekonomiczny | 59 |
| 7.3.1. Założenia | 59 |
| 7.3.2. Wyniki | 60 |
| 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA | 63 |
| 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych | 63 |
| 7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej | 65 |
| 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA..... | 66 |
| 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego..... | 66 |
| 8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)..... | 66 |
| 8.3. Niepewność dodatkowych danych..... | 66 |
| 8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego..... | 66 |

| | |
|---|----|
| 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego | 66 |
| 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania | 66 |
| 9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH..... | 67 |
| 9.1. Populacja docelowa | 67 |
| 9.2. Wskaźniki oceny efektywności | 67 |
| 9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne..... | 67 |
| 10. PIŚMIENNICTWO | 68 |
| 11. ZAŁĄCZNIKI | 69 |
| 11.1 Załącznik nr 1..... | 69 |
| 11.2 Załącznik nr 2..... | 69 |

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu - przewlekła białaczka limfocytowa po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii.

Lek stosowany jest przez 18 cykli (trwających 28 dni), do wystąpienia progresji choroby lub toksyczności niepozwalającej na kontynuowanie leczenia. Dawkowanie wynosi 25 mg 2 razy dziennie, z możliwą redukcją dawki do 15 mg 2 razy dziennie w przypadku konieczności dostosowania dawki (przyjmowanych leków, występowanie toksyczności itp.).

Substancja czynna duwelisyb blokuje działanie pewnych enzymów (zwanymi PI3K- δ i PI3K- γ), które wykazują nadaktywność w nowotworach krwi. Enzymy te umożliwiają wzrost i przeżycie komórek nowotworowych. Blokując działanie enzymów, duwelisyb powoduje obumieranie komórek nowotworowych, a co za tym idzie opóźnienie lub zatrzymanie postępu choroby nowotworowej.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zgodnie z przedstawionymi publikacjami oceniany lek może stanowić alternatywną technologię wobec leków/schematów stosowanych w leczeniu/zapobieganiu progresji przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z chorobą nawrotową/oporną, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu ASCT, jednak akceptują możliwą toksyczność stosowanego leczenia.

Aktualnie możliwe jest krzyżowe stosowanie leczenia refundowanego immunochemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem, a także z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona - ibrutynibu. Niezaspokojona potrzeba obejmuje pacjentów, u których występują przeciwwskazania lub oporność na schematy zawierające ww. substancje.

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową oszacowano na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dostępnych publikacji w zakresie epidemiologii choroby oraz na podstawie badań włączonych do analizy.

Przyjęto również szereg założeń, w szczególności brak refundacji alternatywnych technologii - potencjalnych komparatorów o zbliżonym działaniu - idelalazyb, czy też akalabrutynib (trwający proces refundacyjny). Pozwala to na wskazanie pełnej kohorty, która mogłaby stosować ocenianą substancję.

Liczba pacjentów, u których wykazano niepowodzenie leczenia co najmniej 2 linii (grupa docelowa) wynosi ok. 35% aktywnie leczonych pierwszą linią chemioterapii (czyli pacjentów, u których nie stosuje się podejścia "czekaj i obserwuj"), co przekłada się na grupę ok. 1000 osób, które mogłyby skorzystać z leku. W pierwszym roku refundacji (przyjęto rok 2023) z terapii mogłoby skorzystać ok. 700 osób, natomiast w roku 2. - ok. 800 pacjentów. Przyjęto również możliwe zmiany w strukturze udziału w rynku związane z włączeniem innych substancji do leczenia pacjentów z r/r CLL. W przypadku refundacji idelalazybu i akalabrutynibu udział duwelisybu zmalałby istotnie (szacowane ok. 350 pacjentów). Dodatkowo liczba ta może być istotnie zawyżona, ponieważ wskazuje się na wyższą skuteczność inhibitorów kinazy Brutona w ocenianym wskazaniu (zalecenia NCCN), a także na lepszy profil bezpieczeństwa (porównanie ChPL Calquence [monoterapia] i ChPL Copiktra).

W ramach holenderskiej inicjatywy Horizon Scan - <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/> wskazano, iż potencjalna liczba osób, które skorzystają z technologii to między 10 a 30 osób. W przypadku ibrutynibu wskazano na ok. 200 pacjentów (w skojarzeniu z immunoterapią, również osoby wcześniej nieleczone), natomiast dla akalabrutynibu - między 600 a 900 pacjentów rocznie (pacjenci z r/r CLL).

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Przedstawione w analizie dowody charakteryzują się ograniczonym ryzykiem błędu systematycznego. Badanie rejestracyjne (RCT fazy 3) we wskazaniu r/r CLL oceniono w skali Cochrane ROB tool 2 jako "wysokie" - głównie w zakresie zaślepienia pacjentów i badaczy oraz w przypadku oceny punktów końcowych, jednak należy wskazać iż główne wyniki przedstawiono również w ocenie niezależnego komitetu monitorującego (IRC).

Badanie dodatkowe (DUO-crossover - prospektywne badanie jednoramienne) oceniono w skali NICE na 7/8, ograniczeniem było włączanie wyłącznie pacjentów biorących udział w badaniu DUO. Wyniki przedstawiono dla kohorty leczonej wcześniej ofatumumabem, która z powodu niepowodzenia przeszła do ramienia duwelisybu (crossover).

Nie odnaleziono publikacji porównujących duwelisyb z BSC/placebo/refundowanym w Polsce komparatorem, które pozwoliłyby na ocenę względną skuteczności i bezpieczeństwa w warunkach polskich. Ofatumumab (produkt leczniczy Azerra) nie jest aktualnie dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w ramach procedury centralnej (wniosek podmiotu odpowiedzialnego).

1.5 Ocena siły interwencji

W ramach analizy wykazano, iż duwelisyb istotnie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) względem ofatumumabu (mediana odpowiednio 13,3 mies. vs 9,9 mies., HR=0,52) u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia. Wykazano również istotny statystycznie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) - 73.8% vs 45.3%; $P < .0001$.

Analiza podgrup, na podstawie danych z badania IPI-145-07, przeprowadzona przez EMA w ramach procedury rejestracyjnej wykazała, że pacjenci po co najmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia (PFS_2l) mogą uzyskać większą korzyść w zakresie PFS względem pacjentów po co najmniej 1 wcześniejszej linii leczenia (populacja łączna badania DUO) - odpowiednio PFS 13,3 mies. i PFS_2l 16,4 mies. względem porównywalnych wyników w ramieniu ofatumumabu - odpowiednio PFS 9,9 mies. i PFS_2l 9,1 mies. ORR również był istotnie różny i wyniósł - 78,9% vs 38,6%; $P < .0001$

Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w ocenianych populacjach.

1.6 Ocena ekonomiczna

W ramach oceny ekonomicznej przedstawiono ekstrapolację danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z r/r CLL na podstawie badania Flinn 2018 (DUO) w horyzoncie dożywoćnym (tj. określonym jako 10-procentowa szansa na przeżycie w danym punkcie analizy).

Zgodnie z powyższym uzyskane oszacowanie średniej liczby lat życia w grupie stosującej duwelisyb wyniosło 3,67, co stanowi ok. 5 lat niższą wartość względem populacji generalnej. W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic (HR=0,99) pomiędzy technologią ocenianą a komparatorem w zakresie OS, a także brakiem wiarygodnych danych dotyczących różnic w zakresie użyteczności stanów zdrowia dla oszacowania QALY (poprzez PFS) odstąpiono od przedstawiania wyników ICUR/ICER.

Zgodnie z danymi kosztowymi pozyskanymi za pośrednictwem bazy EURIPID cena hurtowa brutto jednej tabletki leku Copiktra wynosi [redacted], tj. dzienny koszt leczenia - [redacted]. Oszacowany roczny koszt stosowania terapii (przy założeniu, iż pacjent stosuje się do zaleceń - compliance = 100%) wynosi [redacted].

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Oszacowania dotyczące skuteczności klinicznej pochodzą z jednego randomizowanego badania fazy 3 oraz z kontynuacji leczenia pacjentów, u których doszło do niepowodzenia po leczeniu ofatumumabem (crossover). Przedstawione wyniki odnoszą się do leku wycofanego z obrotu na terenie UE a nie placebo/BSC/komparatora refundowanego w Polsce, w związku z czym oszacowania dot. skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa terapii należy odnosić do szerszego kontekstu, tj. do dostępnych opcji terapeutycznych oraz przebiegu choroby, jaką jest przewlekła białaczka limfocytowa.

Wnioskowanie dot. możliwego wpływu na budżet płatnika przedstawione w analizie bazuje na dużej liczbie założeń dot. danych epidemiologicznych oraz kosztowych. Przy założeniu objęcia leczeniem wszystkich pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia należy spodziewać się wzrostu kosztów NFZ w wysokości ok. [redacted]. Zgodnie z przedstawionymi argumentami dot. refundacji innych leków, również we wcześniejszych liniach leczenia - kwota ta mogłaby być istotnie niższa. Aktualnie nie jest możliwe oszacowanie sytuacji równowagi rynkowej, ponieważ trwa proces refundacyjny dla leku Calquence (akalabrutynib), natomiast lek Imbruvica (ibrutinib) finansowany jest w przypadku choroby bez obecności mutacji TP53/del(17p) od 2021 r. co dodatkowo obciąża wnioskowanie o horyzoncie stabilnym. **Wymienione leki w istotny sposób mogą wpłynąć na liczbę pacjentów kwalifikujących się do stosowania duwelisybu, w związku z czym oszacowanie dot. populacji oraz wpływu na budżet płatnika należy traktować jako maksymalne.**

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 | <p>Copiktra, kapsułka twarda,</p> <ul style="list-style-type: none">• 15 mg• 25 mg, <p>Blistry wykonane z PVC-PE-PCTFE / Aluminium, zabezpieczone przed otwarciem przez dzieci.</p> <p>Wielkość opakowania: pudełko na 28 dni zawierające 56 kapsułek (2 blistry po 28 kapsułek).</p> |
| Substancja czynna | duwelisyb |
| Oceniane wskazanie | <p>Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii.</p> <p>ICD-10: C91.1</p> |
| Kryteria diagnostyczne | <p>Podstawowym kryterium diagnostycznym CLL jest stwierdzenie we krwi obwodowej monoklonalnych limfocytów B w liczbie co najmniej 5 G/l, potwierdzone za pomocą oznaczenia łańcuchów lekkich kappa i lambda metodą cytometrii przepływowej. Komórki białaczkowe cechują się koekspresją antygenów CD5, CD19 i CD23 oraz brakiem lub małą ekspresją CD22, CD79b i FMC7. Ekspresja powierzchniowych Ig oraz antygenów CD20 i CD79b na komórkach CLL jest mniejsza niż na prawidłowych limfocytach B. W przypadku stwierdzenia we krwi obwodowej klonalnych limfocytów o fenotypie CLL w liczbie poniżej 5 G/l przy równoczesnej limfadenopatii i/lub hepatosplenomegalii należy rozpoznać SLL. Rozpoznanie powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym węzła chłonnoego lub innej zajętej tkanki.</p> <p>W diagnostyce różnicowej należy przede wszystkim brać pod uwagę: białaczkę prolimfocytową B-komórkową (B-PLL, B-cell prolymphocytic leukemia), chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, mantle cell lymphoma), chłoniaka z komórek strefy brzeżnej (MZL, marginal zone lymphoma), a także białaczkę włochatokomórkową (HCL, hairy cell leukemia) i chłoniaka grudkowego (FL, follicular lymphoma). W przypadkach wątpliwych pomocne są badania histopatologiczne i cytogenetyczne, na przykład w kierunku translokacji t(11;14), typowej dla MCL.</p> <p>Badanie szpiku (biopsja aspiracyjna, trepanobiopsja) nie jest wymagane do rozpoznania CLL. Trepanobiopsja jest zalecana w celu zróżnicowania cytopenii autoimmunizacyjnej i związanej z wyparciem prawidłowego utkania szpiku przez komórki białaczkowe. Wykonanie trepanobiopsji w celu stwierdzenia całkowitej remisji (CR, complete remission) zaleca się jedynie w badaniach klinicznych, natomiast nie zawsze jest konieczne w praktyce. Biopsja węzła chłonnoego wskazana jest tylko w sytuacji podejrzenia transformacji CLL w bardziej agresywną postać chłoniaka (zespół Richtera [RS, Richter's syndrome]).</p> <p>Wstępna ocena kliniczna i laboratoryjna przy rozpoznaniu CLL powinna obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none">— wywiad, badanie przedmiotowe, ocenę stanu wydolności fizycznej;— morfologię krwi ze wzorem odsetkowym i oceną retikulocytów; |

| | |
|---|--|
| | <p>— immunofenotyp limfocytów krwi obwodowej;</p> <p>— bezpośredni test antyglobulinowy (BTA);</p> <p>— rutynowe badania biochemiczne z oceną aktywności LDH, bilirubiny i stężenia Ig (IgG, IgA, IgM).</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania cytogenetyczne w kierunku delecji 17p (metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ [FISH, fluorescent in situ hybridization]), a w razie jej nieobecności — mutacji genu TP53 (metodami biologii molekularnej). Badania w kierunku delecji 17p/mutacji TP53 są również zalecane przed każdą kolejną linią leczenia. Przed zastosowaniem immunochemioterapii zaleca się dodatkowo badania wirusologiczne w kierunku: wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV, hepatitis B virus): HBsAg, przeciwciała anty-HBc, oraz typu C (HCV, hepatitis C virus), przeciwciała anty-HCV, cytomegalowirusa (CMV, cytomegalovirus) i ludzkiego wirusa nabytego niedoboru odporności (HIV, human immunodeficiency virus).</p> <p>W praktyce klinicznej zazwyczaj nie ma potrzeby wykonywania tomografii komputerowej (CT, computed tomography) w celu ustalenia stadium klinicznego ani odpowiedzi na leczenie. Jest ona zwykle niezbędna w badaniach klinicznych. W praktyce klinicznej w większości przypadków wystarczy wykonać radiogram klatki piersiowej i badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, positron emission tomography) nie ma zastosowania u chorych na CLL, z wyjątkiem przypadków transformacji Richtera lub jej podejrzenia.</p> <p>Źródło: Hus 2020</p> |
| Pozostałe zarejestrowane wskazania | <p>Produkt leczniczy Copiktra do stosowania w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nawrotową bądź oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii; • chłoniakiem grudkowym (FL) opornym na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi |
| Dawkowanie | Zalecana dawka wynosi 25 mg duwelisybu dwa razy na dobę. Cykl składa się z 28 dni. Leczenie należy kontynuować do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnego działania toksycznego. |
| Droga podania | doustnie |
| Mechanizm działania | <p>Duwelisyb jest podwójnym inhibitorem kinazy fosfatydyloinozytolu 3 p110δ (PI3K-δ) oraz PI3K-γ.</p> <p>Inhibicja PI3K-δ bezpośrednio ogranicza proliferację i przeżywanie zmienionych nowotworowo linii limfocytów B i komórek pierwotnej CLL, podczas gdy inhibicja PI3K-γ ogranicza aktywność limfocytów T CD4+ i makrofagów w mikrośrodowisku zmiany nowotworowej, wspierających zmienione nowotworowo limfocyty B. Po dawce 25 mg dwa razy na dobę stężenia duwelisybu w osoczu mogą nie być wystarczająco wysokie, by spowodować stałe hamowanie PI3K-γ, a wkład inhibicji PI3K-γ w skuteczność działania może być ograniczony.</p> |
| Grupa ATC | L01EM04 |
| Status leku sierocego | Nie |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) |

| | |
|---|--|
| | <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> |
| Data/ decyzja dopuszczenia do obrotu | <p>2021-05-19</p> <p>C(2021)3735 z dnia 19.05.2021 r.</p> |
| Podmiot odpowiedzialny | <p>Secura Bio Limited</p> <p>32 Molesworth Street</p> <p>Dublin 2</p> <p>Irlandia</p> |

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Copiktra (duwelisyb) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/copiktra-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.01.2022 r.], EPAR Copiktra (duwelisyb) https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/copiktra-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 28.01.2022 r.]

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną poniżej:

Zawartość kapsułki

Krzemionka koloidalna bezwodna

Krospowidon

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna

Oślonka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek, czerwony (E 172)

Czarny tusz drukarski

Szelak

Żelaza tlenek, czarny (E 172)

Glikol propylenowy

Amonu wodorotlenek

2.2.2. Diagnostyka

W przypadku leczenia pacjenta w dalszej linii należy określić:

- aktualny stan zdrowia,
- wcześniejszy przebieg choroby i leczenia,
- obecność mutacji TP53/del(17p),
- lokalizację i rozprzestrzenienie nowotworu - na podstawie TK (w szczególności klatki piersiowej, brzucha, miednicy)

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

- badanie EKG;
- ocena wydolności narządów, w tym szczególnie funkcjonowanie wątroby: poziom sodu, potasu, lipaza, amylaza, ilość białka, kreatyniny, mocznik, ALT, AST, ALP, LDH, bilirubina całkowita;
- pełna morfologia krwi;
- koagulogram - czas protrombinowy (PT), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT),
- badanie w kierunku obecności wirusa cytomegalii (CMV), wirusa Epstein-Barra (EBV), zakażenia HIV, HCV, HBV;
- test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).
- w przypadku pacjentów stosujących leczenie przeciwzakrzepowe należy ustalić INR.

2.2.1.2 Monitorowanie

Zakażenia

W toku leczenia należy monitorować pacjentów pod kątem zakażeń, w tym objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony dróg oddechowych. Pacjentom należy zalecić bezzwłoczne zgłaszanie wszelkich nowo występujących lub nasilających się zakażeń.

W czasie leczenia duwelisybem należy stosować profilaktykę PJP. Po zakończeniu leczenia duwelisybem profilaktykę PJP należy stosować do momentu, gdy bezwzględne miano limfocytów T CD4+ przekroczy 200 komórek na μ l. Należy wstrzymać leczenie duwelisybem u pacjentów z podejrzeniem PJP dowolnego stopnia i przerwać leczenie w przypadku potwierdzenia PJP.

W czasie leczenia duwelisybem należy rozważyć profilaktyczne stosowanie leków przeciwwirusowych, aby zapobiec zakażeniu (w tym wznowie zakażenia) CMV.

Biegunka/zapalenie jelita grubego

U pacjentów otrzymujących duwelisyb występowały przypadki ciężkiej biegunki lub zapalenia jelita grubego, w tym zakończone zgonem. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie wszelkich przypadków nowo występującej lub nasilającej się biegunki.

Odczyny skórne

U pacjentów otrzymujących duwelisyb występowały ciężkie odczyny skórne, w tym zakończone zgonem. Przypadki zakończone zgonem obejmowały reakcje polekowe z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN). Zespół zgłaszanych objawów ciężkich odczynów skórnych opisywano głównie jako świąd, rumień lub zmiany plamisto-grudkowe. Mniej często zespół zgłaszanych objawów obejmował: osutkę, łuszczenie, erytrodermię, złuszczenie się skóry, martwicę keratynocytów i wysypkę grudkową. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie wszelkich nowo występujących lub nasilających się reakcji skórnych. Należy sprawdzić wszystkie jednocześnie stosowane produkty lecznicze i przerwać leczenie tymi, które mogły przyczynić się do wystąpienia zdarzenia.

Hepatotoksyczność

U pacjentów otrzymujących duwelisyb występował wzrost aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3 i 4. U 2% pacjentów wzrost aktywności AlAT lub AspAT przekraczał $3 \times$ GGN, a stężenia bilirubiny całkowitej — $2 \times$ GGN. Mediana czasu do wystąpienia wzrostu aktywności aminotransferaz o dowolnym nasileniu wynosiła 2 miesiące, a mediana czasu trwania zdarzenia — miesiąc. W czasie leczenia duwelisybem, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 3 miesięcy, należy co miesiąc monitorować czynność wątroby. Wytyczna ta odnosi się do pacjentów, u których występuje wyłącznie podwyższenie aktywności AlAT i AspAT.

Neutropenia

U pacjentów otrzymujących duwelisyb występowała neutropenia stopnia 3 lub 4. Przez pierwsze 2 miesiące leczenia duwelisybem należy co najmniej co 2 tygodnie monitorować liczbę neutrofilii.

Inhibitory/induktory CYP3A

Duwelisyb i jego główny metabolit (IPI-656) są silnymi inhibitorami CYP3A4. W związku z tym duwelisyb może wchodzić w interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A, co może prowadzić do wzrostu stężeń innych produktów w surowicy. Należy unikać jednoczesnego podawania duwelisybu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. apalutamidem, karbamazepiną, enzalutamidem, mitotanem, fenytoiną, ryfampicyną, zielem dziurawca). Jeśli konieczne jest zastosowanie umiarkowanego induktora CYP3A4, należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem braku skuteczności. Przykłady: bozentan, efawirenz, etrawiryna, fenobarbital, prymidon.

Dawkę duwelisybu należy zmniejszyć do 15 mg dwa razy na dobę, jeśli produkt jest stosowany jednocześnie z silnym inhibitorem CYP3A4 (np.: ketokonazol, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, klarytromycyna, telitromycyna, itrakonazol, nefazodon, kobicystat, worykonazol i pozakonazol oraz sok grejfrutowy). Zmniejszenie dawki duwelisybu nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np.: aprepitant, cyprofloksacyna, koniwaptan, kryzotynib, cyklosporyna, diltiazem, dronedaron, erytromycyna, flukonazol, fluwoksamina, imatynib, tofisopam, werapamil).

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 Copiktra stosowany we wskazaniu Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii. ICD-10: C91.1, które klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1). W Polsce w 2019 roku współczynnik zapadalności w przeliczeniu na 100 tys. osób wyniósł 7,2, natomiast chorobowość związana z przewlekłą białaczką limfocytową wynosiła odpowiednio 43/100 tys. u obu płci.

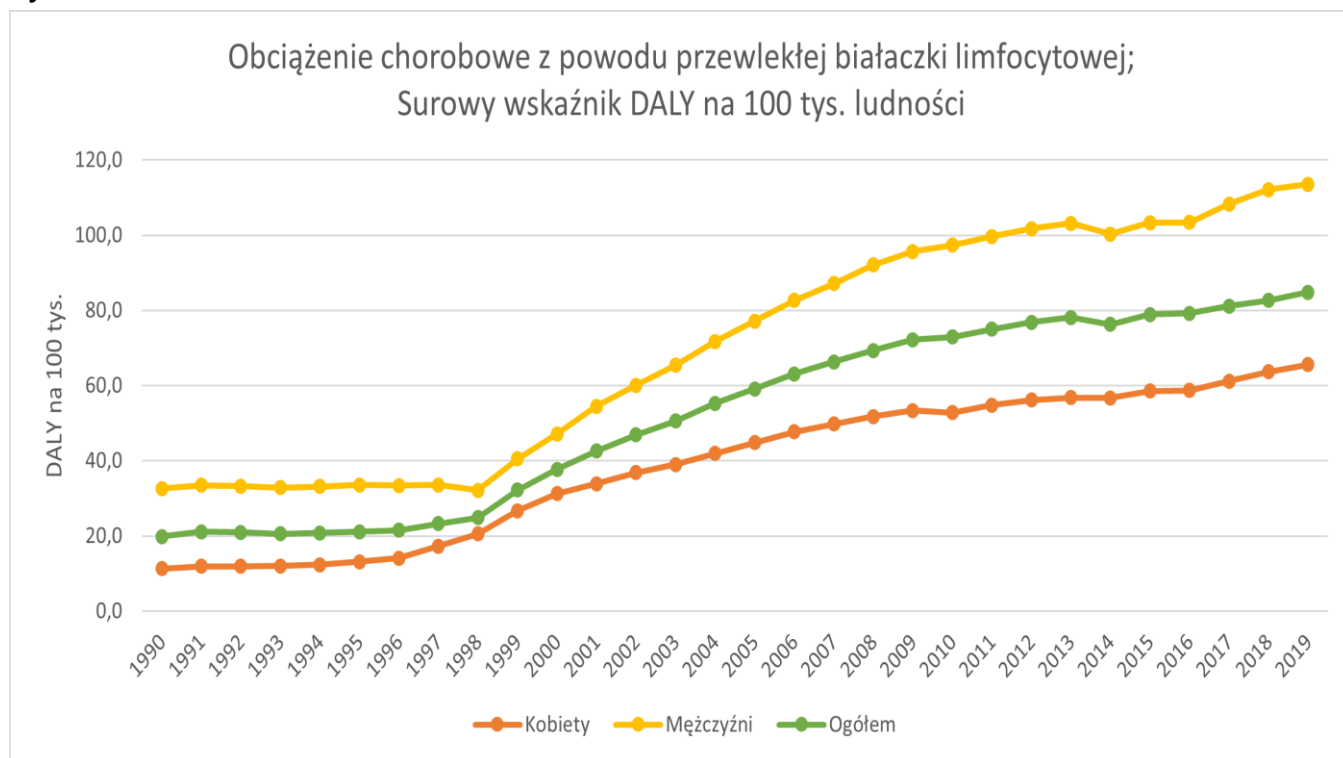
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 60,2 (47,2 - 84,8),
 - Kobiety: 44,3 (34,2 - 65,6),
 - Mężczyźni: 77,3 (40,7 - 113,5);

w tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 54,9 (42,6 - 77,0),
 - Kobiety: 40,0 (30,3 - 58,4),
 - Mężczyźni: 70,7 (38,1 - 104,8).

Rys. 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019



Rys.2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

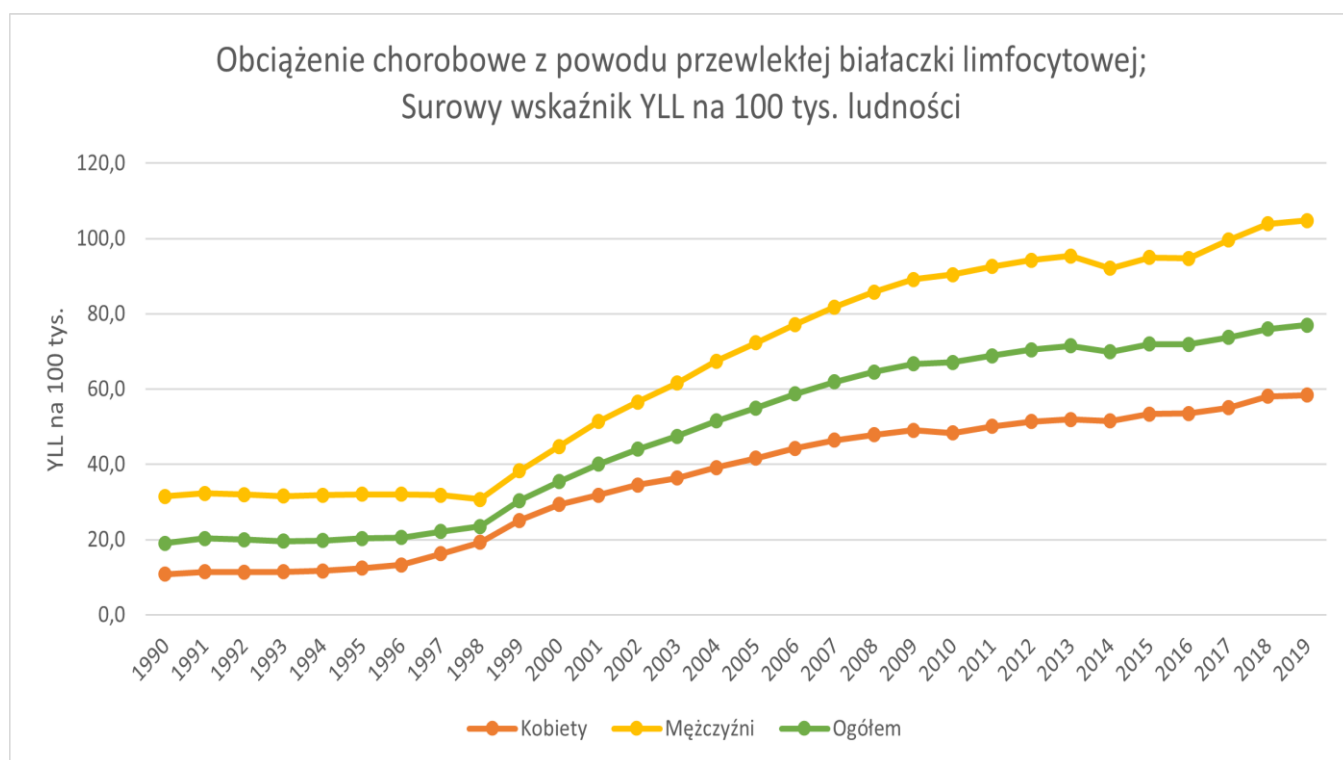


Tabela 2. Wagi niesprawności

| Rozpoznanie GBD | Stopień ciężkości choroby | Opis stanu zdrowia | Waga niesprawności |
|----------------------------------|--|---|------------------------|
| Przewlekła białaczka limfocytowa | 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) |
| | Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby) | Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku. | 0.569 (0.389-0.727) |
| | Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby) | Łączone wagi | 0.57 (0.391-0.727) |
| | Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby) | Łączone wagi | 0.591 (0.414-0.743) |
| | Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby) | Łączone wagi | 0.631 (0.456-0.782) |

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 25.01.2022 r.]

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytowa (C91. 1)

| | Kobiety | Mężczyźni | Obie płcie |
|------|----------|-----------|------------|
| YLL | 7 938,10 | 13 153,50 | 21 091,60 |
| DALY | 8 775,20 | 14 381,00 | 23 156,20 |

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 25.01.2022 r.]

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: C91.1

Definicja

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*) stanowi najczęściej występującą postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Jest to nowotwór układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej — pozalimfatycznych. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) klasyfikuje CLL jako białaczkowego chłoniaka limfocytarnego, który różni się od chłoniaka z małych limfocytów B (SLL, ang. *small lymphocytic lymphoma*) jedynie białaczkową manifestacją. Zgodnie z klasyfikacją WHO, CLL z definicji zawsze stanowi chorobę nowotworowych limfocytów B. [1]

Epidemiologia

Jest to najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi ~4,2/100 tys. I wzrasta z wiekiem - >80. rż. wynosi ~30/100 tys. Mediana wieku zachorowania wynosi 72 lata; ~10% przypadków w wieku <55. rż. [2]

Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety. [Warzocha 2021]

Etiologia i patogeneza

Etiologia nieznana. Czynniki środowiskowe lub zawodowe nie zwiększają ryzyka zachorowania. Ok. 10% chorych na CLL ma w rodzinie chorego na CLL lub inny nowotwór układu chłonnego. W 2. pokoleniu choroba występuje zwykle 10-20 lat wcześniej.

Patogeneza jest złożona i nie w pełni wyjaśniona. Choroba często rozpoczyna się w wyniku lub dodatku dużej części chromosomu (np. delecji 13q lub trisomii 12), a do ewolucji klonalnej dochodzi w wyniku pojawienia się dodatkowych mutacji (np. limfocytoza z charakterystycznymi jądrami uszkodzonych limfocytów - tzw. cienie Gumprechta).

W przebiegu choroby po kolejnych liniach leczenia dochodzi do selekcji i ewolucji bardziej agresywnych klonów gromadzących nowe, niekorzystne rokowniczo zaburzenia genetyczne (delecję 11q lub **17p**) i charakteryzujących się opornością na leczenie. Istotne znaczenie dla przeżycia i proliferacji klonu CLL ma ciągła aktywacja szlaku sygnałowego receptora komórki B (BCR).

W typie CLL, w którym komórki białaczkowe wywodzą się z limfocytów przedzarodkowych (limfocyty CD5+, które nie przeszły przez centra rozmnażania w guzłach chłonnych), nie dochodzi do mutacji fragmentu zmiennego genu immunoglobulinowego (*IGHV* niezmutowany, 30-50%).

W lepszym rokowniczo 2. typie CLL (50-70%) komórki białaczkowe wywodzą się z centrów zarodkowych i mają mutację genu *IGHV*. Nie wykazano większych różnic między tymi typami CLL, dlatego uważa się je za jedną chorobę.

Istotną cechą komórek białaczkowych CLL jest ich postępująca akumulacja w szpiku i tkance limfatycznej wskutek zaburzonej apoptozy. Naciek szpiku może prowadzić do cytopenii. Ponadto klon CLL wpływa na układ odpornościowy i powoduje zwiększoną zapadalność na zakażenia, obniżony nadzór nad rozwojem innych nowotworów oraz rozwój hematologicznych powikłań autoimmunologicznych (skutkiem nieprawidłowej funkcji komórek T jest wytwarzanie poliklonalnych autoprzeciwciał przeciwko krwinkom przez nienowotworowe komórki B). [Warzocha 2021]

Przebieg choroby

Przebieg naturalny CLL jest zróżnicowany, czasem możliwy do przewidzenia na podstawie danych klinicznych i genetycznych. Wiele zdarzeń towarzyszących chorobie, jak anemia czy też nieprawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy, wymaga stosowania leczenia wspomagającego, który powoduje wzrost ponoszonych kosztów socjoekonomicznych oraz wpływa negatywnie na jakość życia.

Ze względu na fakt, iż całkowite wyleczenie nie jest możliwe z zastosowaniem aktualnych procedur medycznych (z wyłączeniem nielicznej grupy pacjentów młodych, u których można zastosować allogeniczny przeszczep komórek macierzystych), część strategii przyjmuje za cel zapobieganie progresji choroby poprzez ograniczenie rozwoju złośliwych komórek klonalnych nowotworu. [2]

W 2-15% przypadków następuje transformacja w bardziej agresywnego chłoniaka (zespół Richtera), w 80-95% w DLBCL, w 5-15% w chłoniaka Hodgkina. Transformację histologiczną należy podejrzewać w przypadku szybkiej progresji asymetrycznego powiększania węzłów chłonnych, nacieku nietypowych narządów pozawęzłowych, wystąpienia objawów ogólnych lub nagłego i dużego zwiększenia aktywności LDH w surowicy lub hiperkalcemii. [Warzocha 2021]

Klasyfikacja zaawansowania

Przebieg choroby można przewidywać na podstawie stopnia zaawansowania w chwili rozpoznania, określonego według klasyfikacji Raia [3] oraz Bineta [4] (dalej również łącznie jako klasyfikacje)

Poniżej przedstawiono skrótkowo ww. klasyfikacje.

Klasyfikacja Raia

1. Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l - stopień 0
2. Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i limfadenopatia - stopień I
3. Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i spleno- i/lub hepatomegalia - stopień II
4. Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i hemoglobina < 11 g/dl* - stopień III

5. Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i małopłytkowość < 100 G/l* - stopień IV

* - Z wyjątkiem niedokrwistości i małopłytkowości o podłożu autoimmunizacyjnym i/lub zależnych od innych przyczyn, niezwiązanych z przewlekłą białaczką limfocytową.

Klasyfikacja Bineta

1. Zajęcie ≤ 2 obszarów narządów chłonnych** - stopień A
2. Zajęcie > 2 obszarów narządów chłonnych** - stopień B
3. Hemoglobina < 10 g/dl i/lub małopłytkowość < 100 G/l* - stopień C

* - jak wyżej

** - jako obszar tkanki chłonnej przyjmuje się jedną grupę węzłów chłonnych (szyjne, pachowe, pachwinowe), śledzionę i wątrobę

Rokowanie

Mediana czasu od rozpoznania do pierwszego leczenia wynosi 5-7 lat, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia - 3-8 lat i zależy od wielu czynników.

Wybór schematu leczenia wpływa przede wszystkim na odsetek CR i czas do progresji (PFS), a w znacznie mniejszym stopniu na przeżycie całkowite (OS).

Odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych w grupach rokowniczych według CLL-IPI wynoszą:

- ryzyko małe - 93%,
- ryzyko pośrednie - 79%,
- ryzyko duże - 63%,
- ryzyko bardzo duże - 23%.

Po leczeniu chlorambucylem z rytuksymabem 10 lat przeżywa do 50% chorych. Skojarzenie analogów puryn z cyklofosfamidem i rytuksymabem daje więcej CR oraz dłuższe przeżycie wolne od progresji i leczenia niż monoterapia chlorambucylem, analogami puryn lub skojarzeniem analogu puryn z cyklofosfamidem, jednak takie leczenie jest zbyt toksyczne u starszych chorych, zwłaszcza z innymi chorobami współistniejącymi. Obecnie preferuje się leczenie PI (inhibitory szlaków sygnałowych, ang. *pathway inhibitors*), które przyczyniły się do znacznej poprawy rokowania.

Najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu CLL są:

- zakażenia (~50%),
- zwykłe zapalenie płuc,
- sepsa,
- krwotoki,
- wyniszczenia.

U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego (zwłaszcza skóry, guzów litych i chorób rozrostowych układu krwiotwórczego) jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej. [Warzocha 2021]

Inne

Przewlekła białaczka limfocytowa znacząco wpływa na jakość życia chorych. Pacjenci z CLL często doświadczają zaburzeń o podłożu psychicznym, jak lęk, depresja, zaburzenia snu, utrudnione funkcjonowanie społeczne, a także somatycznym – nudności, wymiotów, utraty apetytu, dolegliwości bólowych. Chorzy skarżą się także na zmęczenie uniemożliwiające codzienne funkcjonowanie. Do czynników pogarszających jakość życia w przebiegu CLL należą m.in. starszy wiek, choroby współistniejące czy prowadzone leczenie. [5]

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Kryteria na podstawie ChPL Copiktra

Produkt leczniczy do stosowania w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową bądź oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki produktu leczniczego.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego. Nie są dostępne dane dotyczące ciężkiej i schyłkowej niewydolności nerek, u pacjentów dializowanych lub niedializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klasy A, B i C w skali Childa i Pugh'a nie jest wymagane dostosowanie początkowej dawki produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności duwelisybu u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

U dzieci i młodzieży we wskazaniach związanych z CLL i FL duwelisyb nie znajduje zastosowania.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN),
- European Society for Medical Oncology (ESMO),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2022-01-18. Odnaleziono 4 publikacje zawierające wytyczne. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd wytycznych klinicznych.

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| <p>The National Comprehensive Cancer Network NCCN 2021 międzynarodowe</p> <p>https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf</p> | <p><u>Pacjenci bez mutacji TP53/del(17p)</u></p> <p>Druga i kolejne linie leczenia</p> <p><i>Wiek ≥65 lat lub <65 lat z chorobami współistniejącym (CrCl <70 mL/min)</i></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib (1), • ibrutynib (1), • wenetoklaks + rytuksymab (1). <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chlorambucyl + rytuksymab (2a), • duwelisyb (2a), • idelalizyb ± rytuksymab (2a), • lenalidomid ± rytuksymab (2a), • obinutuzumab (2a), • ofatumumab (2a), • wenetoklaks (2a), • zanubrutynib- u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania innych BTKi (2a), • bendamustyna + rytuksymab (2b), • HDMP (metyloprednizolon w dużych dawkach) + rytuksymab lub obinutuzumab (2b), • rytuksymab w częstych dawkach (<i>dose-dense therapy</i>) (3). <p><i>Wiek <65 lat</i></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib (1), • ibrutynib (1), • wenetoklaks + rytuksymab (1). <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna + rytuksymab (2a) • duwelisyb (2a), • FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) (2a), |

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • idelalizyb ± rytuksymab (2a), • lenalidomid ± rytuksymab (2a), • obinutuzumab (2a), • ofatumumab (2a), • wenetoklaks (2a), • zanubrutynib- u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania innych BTKi (2a), • HDMP + rytuksymab lub obinutuzumab (2b), • alemtuzumab ± rytuksymab (3), • bendamustyna + rytuksymab + ibrutynib (3), • FCR (fludrabina + cyklofosamid + ofatumumab) (3). <p><u>Pacjenci z mutacją TP53/del(17p)</u></p> <p>Druga i kolejne linie leczenia</p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib (1), • ibrutynib (1), • wenetoklaks + rytuksymab (1), • wenetoklaks (2a). <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab ± rytuksymab (2a), • duwelisyb (2a), • HDMP + rytuksymab (2a), • idelalizyb ± rytuksymab (2a), • lenalidomid ± rytuksymab (2a), • ofatumumab (2a), • zanubrutynib- u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania innych BTKi (2a). <p>W nawiasach podano jakoś dowodów przemawiających za stosowaniem danej technologii zgodnie z poniższą klasyfikacją:</p> <p>1 - W oparciu o dowody wysokiej jakości, jednogłośnie konsensus ekspertów NCCN co do akceptowalności terapii.</p> <p>2a - W oparciu o dowody niższej jakości, jednogłośnie konsensus ekspertów NCCN co do akceptowalności terapii.</p> <p>2b - W oparciu o dowody niższej jakości, konsensus ekspertów NCCN co do akceptowalności terapii.</p> <p>3 - W oparciu o jakiegokolwiek dowody, większość ekspertów NCCN jest przeciwna co do akceptowalności terapii.</p> |
| <p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>PTOK</p> <p>2020</p> <p>Polska</p> | <p><u>W ramach wytycznych nie uwzględniono duwelisybu.</u></p> <p>W leczeniu pierwszej linii pacjentów chorych na CLL z mutacją TP53/del(17p) wskazano na możliwość stosowania idelalizybu (inhibitor PI3K, podobnie jak duwelisyb) z rytuksymabem - w przypadku chorych, dla których nie ma innych alternatywnych opcji leczenia (IIA).</p> |

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| <p>http://onkologia.zaleceniamed.pl/pdf/zaleceniaPTOKtom22.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf</p> | <p>W przypadku opornej lub nawrotowej postaci CLL wskazano:</p> <p><u>U pacjentów z mutacją TP53/del(17p):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR (ibrutynib, idelalizyby + rytuksymab) (IIA), • HDMP (metyloprednizolon w dużych dawkach) + rytuksymab, • alemtuzumab (IVC), • wenetoklaks (w przypadku pacjentów, u których leczenie inhibitorami BCR jest nieodpowiednie lub się nie powiodło) (IIB), • kwalifikacja do badania klinicznego, • allo-HSCT (IVB). <p><u>U pacjentów bez mutacji TP53/del(17p), gdy odpowiedź na wcześniejsze trwała dłużej* niż 24-36 miesięcy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • powtórzenie schematu stosowanego w poprzedniej linii leczenia, np. FCR (fludrabina, cyklofosfamid, rytuksymab)/CCR (kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab) (ew. w zmniejszonych dawkach) (IIB), • BR (bendamustyna + rytuksymab), • inhibitory BCR (IIA), • HDMP + rytuksymab (IVC), • kwalifikacja do badania klinicznego. <p><u>U pacjentów bez mutacji TP53/del(17p), gdy odpowiedź na wcześniejsze trwała krócej* niż 24-36 miesięcy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR (IIA), • schematy z lekami niestosowanymi wcześniej (np. BR) (IIB), • HDMP + rytuksymab (IVC), • wenetoklaks (po niepowodzeniu leczenia chemioterapią i inhibitorem BCR) (IIB), • kwalifikacja do badania klinicznego, • allo-HSCT (IVB). <p><i>* Nie jest jasne, czy przedstawione w opisie okresy są wskazane poprawnie - treść wytycznych (rozdział 2.5.5.2) oraz analiza względem publikacji ESMO 2020 wskazuje treść zbieżną z przedstawioną powyżej. Informacje przedstawione w publikacji w formie ryciny 2.5.2 (również błędnie opisanej) wskazują, iż warunek "odpowiedź na wcześniejsze leczenie >24-36 mies." został wskazany odwrotnie, tj. na rycinie "Tak" oraz "Nie" powinny być zamienione aby zachować spójność z treścią artykułu.</i></p> <p><i>Nie wskazano metodyki przyznawania siły rekomendacji/poziomu dowodów.</i></p> |
| <p>European Society for Medical Oncology</p> <p>ESMO 2020 Europejskie</p> <p>https://www.annalsofncology.org/article/S09</p> | <p><u>W ramach wytycznych nie uwzględniono duwelisybu.</u></p> <p>W leczeniu pierwszej linii pacjentów z mutacją TP53/del(17p) wskazano na możliwość stosowania idelalizybu (inhibitor PI3K, podobnie jak duwelisyb) z rytuksymabem (III,A).</p> <p>W leczeniu nawrotowego CLL wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z mutacją TP53/del(17p): <ul style="list-style-type: none"> ○ ibrutynib lub akalabrutynib (I,A), ○ wenetoklaks + rytuksymab (I,A) - preferowany po wcześniejszym leczeniu ibrutynibem. |

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| 23-7534(20)42469-X/pdf | <ul style="list-style-type: none"> ○ wenetoklaks (III,B) - po CIT (chemioimmunoterapii) i BCRi (inhibitory receptora komórek B) ○ idelalizyb + rytuksymab (II,B), ○ należy również rozważyć allo-SCT u pacjentów, u których jest to możliwe. <ul style="list-style-type: none"> • z krótkim okresem remisji (<36 miesięcy): <ul style="list-style-type: none"> ○ ibrutynib lub akalabrutynib (I,A), ○ wenetoklaks + rytuksymab (I,A) - preferowany po wcześniejszym leczeniu ibrutynibem. ○ wenetoklaks (III,B) - po CIT (chemioimmunoterapii) i BCRi (inhibitory receptora komórek B) ○ idelalizyb + rytuksymab (II,B). • z długim okresem remisji (>36 miesięcy): <ul style="list-style-type: none"> ○ należy powtórzyć leczenie stosowane w pierwszej linii (II,B) lub zmienić leczenie na: <ul style="list-style-type: none"> ○ ibrutynib lub akalabrutynib, ○ wenetoklaks + rytuksymab, ○ idelalizyb + rytuksymab, ○ CIT - nie zaleca się powtarzania leczenia z zastosowaniem FCR (fludrabina, cyklofosfamid, ofatumumab). <p><i>W nawiasach podano poziom dowodów (I-V) oraz siłę rekomendacji (A-E) zgodnie z poniższym wyszczególnieniem.</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>I - dane pochodzące z co najmniej jednego, dużego badania kontrolowanego z randomizacją dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu) lub metaanaliza badań randomizowanych o niskiej heterogeniczności</i></p> <p><i>II - dane pochodzące z małych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niskiej jakości metodologicznej (wysoki potencjał błędu) lub metaanaliza podobnych badań o istotnej heterogeniczności</i></p> <p><i>III - prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - badania bez grupy kontrolnej, studia przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - silne dowody wskazujące na efektywność ze znacznymi korzyściami klinicznymi - silnie zalecane</i></p> <p><i>B - silne lub umiarkowane dowody wskazujące na efektywność, jednak o ograniczonych korzyściach klinicznych - ogólnie rekomendowane</i></p> <p><i>C - brak wystarczających dowodów wskazujących na efektywność lub korzyści kliniczne z zastosowania, które nie przewyższają potencjalnego ryzyka ze stosowania (w zakresie zdarzeń niepożądanych lub wysokich kosztów) - należy rozważyć</i></p> <p><i>D - umiarkowane dowody wskazujące na nieefektywność lub działanie niepożądane - ogólnie nierekomendowane</i></p> <p><i>E - silne dowody wskazujące na nieefektywność lub działanie niepożądane - silnie niezalecane</i></p> |

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| <p>Polskie Towarzystwo Hematologów i Transplantologów</p> <p>PTHiT</p> <p>2021</p> <p>Polska</p> <p>https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/view/HCP.2021.0001</p> | <p>W ramach wytycznych wspomniano o inhibitorze PI3K - duwelisybie (develisib - zweryfikowano z odwołaniem bibliograficznym) jako o leku potencjalnie mogącym mieć zastosowanie w zapobieganiu progresji choroby. Wytyczne wskazują na zasadność stosowania idelalizybu - inhibitora PI3K podobnego do duwelisybu.</p> <p><u>W ramach wytycznych jako leczenie pierwszej linii wskazano:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FCR (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid)/CCR (kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab), • BR (bendamustyna + rytuksymab), • VenG (wenetoklaks + obinutuzumab), • ChIG (chlorambucyl + obinutuzumab), • ibrutynib, • akalabrutynib • idelalizyb + rytuksymab, • HDMP (metyloprednizolon w wysokich dawkach) + rytuksymab, • RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon) <p><u>W przypadku choroby opornej/nawrotowej wskazano:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku nawrotu po więcej niż 36 mies.: <ul style="list-style-type: none"> ○ powtórzenie immunochemioterapii zastosowanej w pierwszej linii, ○ ibrutynib, akalabrutynib, ○ wenetoklaks + rytuksymab, ○ idelalizyb + rytuksymab; • w przypadku nawrotu po mniej niż 36 mies.: <ul style="list-style-type: none"> ○ ibrutynib, akalabrutynib, ○ wenetoklaks + rytuksymab, ○ wenetoklaks (monoterapia), ○ idelalizyb + rytuksymab; • <u>w przypadku mutacji TP53/del(17p):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ ibrutynib, akalabrutynib, ○ wenetoklaks + rytuksymab, ○ wenetoklaks w monoterapii, ○ idelalizyb + rytuksymab, ○ allo-HSCT (u pacjentów w dobrym stanie zdrowia). |

Podsumowanie

W ramach wytycznych NCCN wskazano, że duwelisyb może być stosowany w drugiej i kolejnych liniach leczenia jako schemat alternatywny względem schematów preferowanych.

W wytycznych ESMO nie wskazano na duwelisyb, należy jednak mieć na uwadze czas opublikowania wytycznych - październik 2020, tj. przed zarejestrowaniem leku Copiktra przez EMA, Wskazano na zasadność stosowania innego inhibitora PI3K - idelalizybu. Podobnie w wytycznych PTOK 2020 (zaktualizowanych 26.05.2020 r.) oraz PTHiT 2021 nie wskazano na duwelisyb, natomiast uwzględniono idelalizyb, w szczególności u pacjentów z mutacją TP53/del(17p).

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Lek nie był 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
 - Czynniki alkilujące: chlorambucyl, bendamustyna,
 - Analogi puryn: fludrabina, kladrybina.
 - Przeciwciała monoklonalne: alemtuzumab, ofatumumab.
 - Schematy chemioimmunoterapii (w skojarzeniu z analogami puryn i/lub czynnikami alkilującymi: ofatumumab, rytuksymab, obinutuzumab.
 - Inne: wenetoklaks, ibrutynib, idelalizyb.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych akalabrutynib, ibrutynib, obinutuzumab, ofatumumab, zanubrutynib, alemtuzumab ± rytuksymab, wenetoklaks ± rytuksymab, idelalizyb ± rytuksymab, lenalidomid ± rytuksymab, chlorambucyl + rytuksymab, bendamustyna + rytuksymab, metyloprednizolon w dużych dawkach + rytuksymab lub obinutuzumab, FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), bendamustyna + rytuksymab + ibrutynib, rytuksymab w częstych dawkach (ang. dose-dense), allo-SCT
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: ofatumumab

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia 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. w ocenianym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne:

- fludrabina (kat. CHT 01-2022, zał. C.25),
- bendamustyna (kat. CHT 01-2022, zał. C.67),
- chlorambucyl (kat. CHT 01-2022, zał. C.8),
- cyklofosfamid (kat. CHT 01-2022, zał. C13),
- ibrutynib (kat. PL 01-2022, zał. B.92),
- wenetoklaks (kat. PL 01-2022, zał. B.103),
- obinutuzumab (kat. PL 01-2022, zał. B.79),
- metyloprednizolon (kat. APT 01-2022) - zgodnie z ChPL *Metypred Nowotwory: paliatywne leczenie chłoniaka i białaczki u dorosłych oraz ostrej białaczki u dzieci.*
- rytuksymab (kat. CHT 01-2022, zał. C51)

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Bendamustyna - w przypadku:

a) przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę,

b) przewlekłej białaczki limfocytowej - leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny.

Ibrutynib - w przypadku:

Chorzy z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają łącznie poniższe kryteria:

-
- 1) obecność delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53;
 - 2) stan sprawności według WHO 0 – 2;
 - 3) wiek powyżej 18 r.ż.

LUB

Chorzy z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają łącznie poniższe kryteria (1-3):

- 1) brak delecji 17 p i/lub mutacji w genie TP53;
- 2) stan sprawności według WHO 0 – 2;
- 3) wiek powyżej 18 r.ż.;

oraz jedno z poniższych kryteriów:

- a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20
- b) przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL lub jedno z poniższych przeciwwskazań:

- jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu,
- jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny,
- aktywne, ciężkie zakażenia,
- stan silnie obniżonej odporności,
- nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów,
- aktywne zapalenie wątroby typu B.

u chorych z wczesnym nawrotem PBL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia)

- c) toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20.

Do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci leczeni ibrutinibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji wskazane w punkcie 1a lub 1b lub 1c oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo, określonych w pkt. 3.

Wenetoklaks - w przypadku:

W skojarzeniu z obinutuzumabem:

Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria łącznie:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL));
- 3) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;
- 4) wyniki parametrów:
 - a) CrCl (klirens kreatyniny): >30ml/min oraz < 70 ml/min, lub
 - b) liczba punktów wg skali CIRS > 6;
- 5) stan sprawności wg WHO: 1;
- 6) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych;

7) brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i obinutuzumabu, które wynikają z Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania terapii złożonej (wenetoklaks i obinutuzumab) przez 18 mies. od zakończeniu leczenia obinutuzumabem.

W skojarzeniu z rytuksymabem:

Chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria łącznie:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności wg WHO 0–2;
- 3) brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych;
- 4) leczeni uprzednio co najmniej jedną linią terapii, bez względu na status del17p lub mutacji *TP53* (m*TP53*);

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu oraz 30 dni po zaprzestaniu leczenia wenetoklaksem i 12 mies. po zakończeniu leczenia rytuksymabem.

W przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem:

Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:

A.

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) obecność wskazań do leczenia wg propozycji International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL);
- 3) pacjenci z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją *TP53*, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem;
- 4) brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego.

lub

B.

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie wenetoklaksem w ramach innych źródeł finansowania pod warunkiem spełniania kryteriów kwalifikacji (pkt A) przed pierwszorazowym podaniem wenetoklaksu.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia.

Do programu lekowego nie kwalifikuje się kobiet w ciąży.

Obinutuzumab - w przypadku:

Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową CD20+ spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;
- 3) przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny;
- 4) parametry:
 - a) CrCl (Creatine Clearance): >30ml/min oraz < 70 ml/min lub
 - b) liczba punktów wg skali CIRS > 6;
- 5) stan sprawności według WHO: 1;
- 6) obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg propozycji International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (WCLL));

7) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.

Alemtuzumab - lek finansowany jest wyłącznie w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (kat. PL 01-2022 B.46).

Lenalidomid - lek finansowany w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń (...) (kat. PL 01-2022 B.84) oraz w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego (kat. PL 01-2022 B.54)

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Lek jest inhibitorem PI3K, którego stosowanie ma na celu wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL)/chłoniakiem z małych komórek B (ang. *small lymphocytic lymphoma*, SLL). Podobną substancją jest idelalizyb stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów o podobnej charakterystyce.

Zgodnie z przedstawionymi publikacjami oceniany lek może stanowić alternatywną technologię wobec leków/schematów stosowanych w leczeniu/zapobieganiu progresji przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z chorobą nawrotową/oporną, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu ASCT, jednak akceptują możliwą toksyczność stosowanego leczenia.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Oszacowanie przeprowadzono dla populacji osób, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie terapii systemowej.

Zgodnie z danymi NFZ [1] liczba osób, które leczone są z zastosowaniem chemioterapii w pierwszej linii leczenia (wartość epidemiologicznie zbieżna w roku 2019 wyniosła ok. 3 000 osób. **Liczba ta może być istotnie niższa niż populacja chora na CLL, ponieważ w przypadku początkowych stadiów choroby, zgodnie z wytycznymi, przyjmuje się strategię "czekaj i obserwuj"**. Zgodnie z danymi KRN [2] liczba osób z nowo rozpoznaną białaczką limfocytową w roku 2019 wyniosła 2 023 osób. Stwierdzono, iż liczba chorych leczonych z zastosowaniem chemioterapii jest w przybliżeniu stała (wzrost o ok. 1% r/r), natomiast liczba nowych rozpoznanych przypadków rośnie w tempie ok. 2,2% r/r w horyzoncie 10-letnim.

Zgodnie z planowanym stosowaniem leczenia u pacjentów dorosłych oraz po co najmniej 2 liniach terapii systemowej wyszukano dowody dotyczące liczby osób, które stosowały wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe w ocenianym wskazaniu. Odnaleziono publikację Rossi 2009 [3] oraz Flinn 2018 [4], na podstawie których oszacowano, iż ok. 35% pacjentów może rozpocząć leczenie w 3. i kolejnych liniach leczenia.

W związku z powyższym oszacowano liczbę osób, które mogłyby stanowić grupę osób kwalifikujących się do leczenia duwelisybem (wielkość populacji docelowej) oraz przyszły przepływ nowych pacjentów (po nawrocie/z opornością na wcześniejsze schematy - szacowana populacja w roku 1. i 2.), przy założeniu włączenia leku do wykazu leków refundowanych ze środków publicznych na początku roku 2023. Należy zauważyć, iż leczenie duwelisybem stosowane jest przez 18 miesięcy (cykli) do progresji choroby lub do osiągnięcia poziomu toksyczności niepozwalającego na kontynuację leczenia. W związku z czym przyjęto, iż w roku 2. część pacjentów leczonych w roku 1. analizy będzie kontynuowała terapię (zgodnie z horyzontem oszacowanym w ramach badania mediana PFS zgodnie z IRC = 13,3 mies, tj. 1,1083 roku).

Dolną i górną granicę oszacowań przyjęto arbitralnie jako +/-20% wartości szacowanej populacji.

Przedstawione założenia pomijają możliwość stosowania innych schematów leczenia, a także możliwość zarejestrowania oraz refundacji innych technologii w ocenianym wskazaniu (np. akalabrutynib, idelalizyb). Przy założeniu równego podziału populacji między wymienione 2 leki oraz duwelisyb, liczba pacjentów, którzy będą korzystać z leczenia będzie istotnie niższa. Oszacowanie przedstawiono w punkcie "oszacowania w okresie stabilnym".

[1] Na podstawie [AWA.OT.4331.49.2020 Venclyxto](#) oraz [AWA.OT.4351.2.2016 Imbruvica](#)

[2] [KRN 2021 Didkowska J, et al. "Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku." Krajowy Rejestr Nowotworów, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Narodowy Program Zwalczania Chorób. Nowotworowych, Warszawa: Ministerstwo Zdrowia \(2021\).](#)

[3] [Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S et al. The Prognostic Value of TP53 Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia Is Independent of Del17p13: Implications for Overall Survival and Chemorefractoriness. Clinical Cancer Research. 2009;15\(3\):995-1004.](#)

[4] [Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, Nagy Z, Illes A, Etienne G, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs. ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. Blood 2018;132:2446–55.](#)

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 2000

Liczba osób leczonych rocznie: 3000

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 958, (766 - 1149)

Szacowana populacja w pierwszym roku: 691, (553 - 830)

Szacowana populacja w drugim roku: 781, (625 - 938)

4.1.3. Oszacowania w okresie stabilnym

Oszacowanie dotyczące liczebności w okresie stabilnym wiąże się z dużą niepewnością. W ramach leczenia pacjentów z CLL po co najmniej 2 liniach terapii systemowej aktualnie refundowane jest kilka leków, które można stosować krzyżowo w przypadku niepowodzenia innych terapii/schematów leczenia. Dodatkowo możliwe jest włączenie do refundacji nowych substancji równoległe z duwelisybem.

Zgodnie z założeniem wskazanym w opisie metodyki liczba chorych korzystających z leczenia duwelisybem, w przypadku równoległej refundacji akalabrutynibu (Calquence) oraz idelalazybu (Zydelig) w ocenianym wskazaniu i linii leczenia wyniosłaby ok. 350 osób rocznie.

W związku z tym, iż wskazuje się na lepszy profil bezpieczeństwa względem skuteczności w przypadku stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) możliwe jest, iż większość pacjentów będzie leczona z zastosowaniem tego typu substancji. W takim wypadku liczebność populacji stosującej duwelisyb może być jeszcze niższa. W ramach przeglądu horizon scan holenderskiej [Zorginstituut Nederland](https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/duvelisib-oncologie-en-hematologie-cll/versie8) wskazano, iż liczebność docelowa może znacznie odbiegać od wyżej wymienionej [5].

[5] <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/duvelisib-oncologie-en-hematologie-cll/versie8>
[dostęp: 27.01.2022 r.]

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Oszacowanie liczby populacji docelowej, tj. pacjentów z CLL po co najmniej 2 liniach terapii systemowej obarczone jest niepewnością związaną z wieloma założeniami dotyczącymi:

- liczebności osób aktualnie chorych,
- liczby nowych przypadków zachorowań na CLL,
- liczbą osób leczonych w sposób aktywny (z wyłączeniem schematu "czekaj i obserwuj")
- liczebności osób chorych, u których stwierdzono niepowodzenie po co najmniej 2 liniach leczenia,
- dostępnością innych refundowanych linii terapeutycznych - aktualnie i w przyszłości,
- jakością danych - zarówno pochodzących z NFZ jak i KRN,
- założeniami co do ekstrapolacji w okresie 5 kolejnych lat (dane dostępne do 2019 roku).

Oszacowana liczebność jest znacznie wyższa niż w prognozie przedstawionej przez [Zorginstituut Nederland](https://www.zorginstituutnederland.nl)

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących duwelisyb we wskazaniu Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii (ICD-10: C91.1) przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 14.01.2022 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 4. Kryteria włączenia publikacji do analizy

| | Kryterium włączenia badań | Kryterium wyłączenia badań |
|-----------------------|--|--|
| Populacja | Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii. ICD-10: C91.1 | populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia |
| Interwencja | duwelisyb | niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia |
| Komparator | brak ograniczeń | |
| Punkty końcowe | brak ograniczeń | |
| Typ badań | poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności | |
| 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 2 pierwotne badania, w tym badania porównujące duwelisyb z ofatumumabem (2). Jedna z publikacji (Davids 2020) zawiera dane wyłącznie dla populacji stosującej duwelisyb. Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|--|--|---|--|--|
| <p><u>Typ:</u> RCT fazy 3</p> <p><u>Akronim:</u> DUO / Flinn 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SecuraBio Verastem Oncology Infinity Pharmaceuticals Inc. | <p><u>liczba ośrodków (wielo/jednoośrodkowe):</u> wieloośrodkowe (62)</p> <p><u>liczba ramion:</u> 2</p> <p><u>randomizacja:</u> 1:1</p> <p><u>zaslepienie:</u> brak</p> <p><u>typ hipotezy:</u> superiority</p> <p><u>okres obserwacji:</u> Czas włączenia do badania: od 21.01.2014 do 9.12.2015 r. Moment odcięcia danych: 19.05.2017 r.</p> <p><u>inne informacje:</u></p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18. rz., rozpoznanie aktywnego CLL (lub SLL), które spełnia co najmniej jedno z kryteriów IWCLL z roku 2008 (stan w klasyfikacji Bineta \geqB i/lub klasyfikacji Raia \geq1), progresja lub nawrót choroby w trakcie/po co najmniej jednej linii leczenia CLL/SLL, niemożność stosowania schematów bazujących na analogach puryn (na podstawie wytycznych NCCN lub ESMO), tj. nawrót \leq36 miesięcy od chemioterapii bazującej na purynach lub nawrót \leq24 miesięcy od monoterapii z zastosowaniem puryn, cytogenetyka lub FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) komórek białaczkowych w celu określenia obecności mutacji del(17p) - kryterium stratyfikujące, choroba mierzalna w badaniu tomografii komputerowej (CT) - co najmniej 1,5 cm w jednym z wymiarów, stan ECOG 0-2 (stan sprawności Karnofsky'ego \geq60%), badania laboratoryjne: aminotransferaza asparaginianowa lub aminotransferaza alaninowa \leq3 x górnej granicy normy (ULN), bilirubina całkowita - \leq1,5 x ULN, kreatynina \leq2,0 x ULN, hemoglobina \geq8.0 g/dL, liczba płytek krwi \geq 10,000 μL w przypadku kobiet w okresie rozrodczym - konieczność przeprowadzenia testu ciążyowego (wskazano βhCG), zgoda na stosowanie skutecznej antykoncepcji od momentu rozpoczęcia stosowania leku do 30 dni od ostatniej dawki duwelisybu, zaleca się stosowanie zarówno antykoncepcji hormonalnej jak i barierowej, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stwierdzony zespół Richtera lub białaczka prolimfocytowa (PLL), niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna (AIHA) lub idiopatyczna małopłytkowość immunologiczna (ITP) niekontrolowane lub wymagające stosowania $>$20 mg prednizonu (lub ekwiwalentów) w celu utrzymania hemoglobiny $>$ 8.0 g/dL lub liczby płytek krwi $>$ 10,000 μL bez wspomagania transfuzją krwi, wcześniejszy przeszczep allogeniczny (możliwy przeszczep autologiczny komórek macierzystych co najmniej 6 miesięcy od włączenia do leczenia), obecność chłoniaka lub białaczki w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), wcześniejsza ekspozycja na inhibitory PI3K (np. GS-1101, duwelisyb), | <p><u>Interwencja:</u> duwelisyb</p> <p>Duwelisyb podawany 2 razy dziennie w dawkach 25 mg w cyklach trwających 28 dni (z wyjątkiem 1. cyklu trwającego 21 dni aby dopasować do ramienia komparatora) przez 18 cykli, do progresji choroby lub do nieakceptowalnej toksyczności. Dalsze leczenie (po 18 cyklu) było możliwe na zasadzie oceny badacza.</p> <p>Dawka mogła być zmniejszona w przypadku wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zapalenia płuc stopnia 2 i więcej, niepożądanych zdarzeń niehematologicznych stopnia 3 i więcej, gorączki neutropenicznej stopnia 3 i więcej, małopłytkowości stopnia 3 i więcej, krwotoku stopnia 3 i więcej. <p><u>Komparator:</u> ofatumumab</p> <p>Ofatumumab podawany zgodnie z ChPL (Zalecana dawka to 300 mg ofatumumabu w pierwszej infuzji i 2000 mg ofatumumabu we wszystkich kolejnych</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie (ORR) Przeżycie całkowite (OS) |

| | | | | |
|---|---|--|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie żywej lub atenuowanej szczepionki na 30 dni przed rozpoczęciem leczenia, • chemioterapia, radioterapia, abłacja w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia, • stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej na 7 dni przed rozpoczęciem leczenia, • leczenie przewlekłe z zastosowaniem immunosupresantów (np. cyklosporyna) lub stosowanie >20 mg prednizonu (lub ekwiwalentów) dziennie, • gruźlica w ciągu ostatnich 2 lat, • leczenie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe (rozumiane jako konieczność stosowania środków dożylnych - osoby, u których stosowano profilaktykę z zastosowaniem ww. typów leków nie wykluczało pacjentów o ile nie występowała infekcja, • zakażenie wirusem HIV, • zakażenie wirusem HCV lub HBV, • niemożność stosowania profilaktyki przeciw pneumocytocie i wirusowowi opryszczki zwykłej (<i>herpes simplex virus</i>, HSV), • odstęp QT skorygowany względem rytmu prowadzącego formułą Fridericia (QTcF) > 480 (średnia z 3 odczytów) - nie stosowane u pacjentów z blokadą lewej/prawej odnogi pęczka Hisa, • niestabilna lub niekontrolowana poważna choroba - np. niewydolność serca, płuc, które mogłyby mieć wpływ na proces leczniczy, • rozpoznanie czynnego nowotworu innego niż nieczerniakowy nowotwór skóry lub nowotworu <i>in situ</i> szyjki macicy, pęcherza, a także prostaty, który nie wymaga leczenia. Osoby z innymi nowotworami musiały być zdrowe przez co najmniej 2 lata. • udar, niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub arytmia komorowa w historii choroby pacjenta w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, • stosowanie leków lub pożywienia zawierającego silne inhibitory lub induktory CYP3A na 2 tygodnie przed leczeniem, • zabieg lub niewydolność pokarmowa mogąca mieć wpływ na wchłanianie leku (np. chirurgia bariatryczna, pomostowanie żołądka, resekcja żołądka), • duża operacja/ zabieg inwazyjny w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia • kobiety w ciąży i karmiące piersią. <p>Liczba pacjentów ogółem: 329 w grupie interwencji: 160 w grupie komparatora: 159</p> | <p>infuzjach. Schemat leczenia obejmuje 8 infuzji podawanych co tydzień, następnie 4-5 tygodni przerwy i 4 kolejne infuzje co miesiąc. Dawkowanie nie może przekroczyć liczby 7 cykli.</p> <p>Produkt Arzerra został wycofany przez podmiot odpowiedzialny i nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie UE w ramach procedury centralnej. (Dz.U. UE 2019/C118/01 z dnia 29.03.2019 - na podstawie (2019)1677 z 25 lutego 2019)</p> | |
| <p><u>Typ:</u> Faza przedłużona badania fazy 3 (DUO 2018) z crossover</p> | <p><u>liczba ośrodków (wielo/jednoośrodkowe):</u> wieloośrodkowe (43)</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> Takiej jak w DUO (2018) + dodatkowo potwierdzona radiologicznie progresja choroby w trakcie udziału w badaniu klinicznym.</p> | <p><u>Interwencja:</u> duwelisyb stosowany w monoterapii 2 x dziennie po 25 mg, z</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy</p> |

| | | | | |
|--|---|--|--|---|
| <p><u>Akronim:</u> Davids 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verastem Oncology • Infinity Pharmaceuticals Inc. | <p><u>liczba ramion:</u> 1</p> <p><u>randomizacja:</u> brak</p> <p><u>zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>typ hipotezy:</u> superiority</p> <p><u>okres obserwacji:</u></p> <p><i>Czas włączenia pacjentów do badania:</i> 19.09.2014 r. - 17.07.2017 r.</p> <p><i>Czas odcięcia (cutoff):</i> 14.12.2018 r.</p> <p><u>inne informacje:</u></p> | <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Takiej jak w DUO (2018)</p> <p>Liczba pacjentów ogółem: 99</p> <p>w grupie interwencji: 90</p> | <p>możliwością redukcji dawki w przypadku części zdarzeń niepożądanych, stosowany w cyklach trwających 28 dni (z wyłączeniem cyklu 1. trwającego 21 dni)</p> | <p>(<i>investigator assessment, IA</i>) (ORR)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), • przeżycie całkowite (OS) |
|--|---|--|--|---|

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

- [Intermittent Duvelisib Dosing in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma](#) - w trakcie
- [Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL or RS](#) - w trakcie

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 DUO

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

Tabela 6 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

| Oceniana domena | Ryzyko oceniono jako |
|--|----------------------|
| Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | niskie |
| Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | pewne zastrzeżenia |
| Brakujące dane o wynikach | niskie |
| Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | wysokie |
| Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | niskie |
| Ogólne ryzyko błędu | wysokie |

Jakość badania rejestracyjnego IPI-145-07 (DUO) oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 3 z 5 domen, oraz ryzyko wysokie w jednej domenie tym samym ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona na „wysokie”. Zidentyfikowane zastrzeżenia odnosiły się do ryzyka błędu związanego z zaślepieniem, gdyż wykazano zastrzeżenia, które miały wpływ na ocenę pacjentów - wykazano je w ramach oceny niezależnego komitetu oceniającego (IRC) względem oceny przeprowadzonej przez badaczy w przypadku oceny progresji choroby (PFS) oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR).

W przypadku oceny błędu przy pomiarze punktu końcowego można stwierdzić, iż ocena w zakresie odpowiedzi częściowej i pewnego odsetka chorych wskazujących na pozytywne aspekty związane z przyjmowaniem leku doustnego (interwencji) zamiast dożylnego (komparatora) oraz perspektywa dalszego leczenia po okresie 18 miesięcy w przypadku utrzymania odpowiedzi na leczenie mogło skutkować istotnie na ocenę PK (ROB pkt. 4.3-4.5) - stąd wskazano na wysokie ryzyko.

Podsumowanie oceny jakości badań:

Badanie przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym protokołem, jednakże ocena przeprowadzona zgodnie z narzędziem ROB 2.0 wykazała wysokie ryzyko błędu systematycznego, które może mieć wpływ na pewność wnioskowania na podstawie badania DUO. Pozytywny wpływ na jakość ma przedstawienie dodatkowych wyników oceny niezależnego komitetu (IRC).

5.4.2. Opis komparatora

Ofatumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, wytwarzanym w rekombinowanej mysiej linii komórkowej (NS0), wskazanym w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem. Lek jest podawany w infuzji dożylniej.

Produkt Arzerra należy podawać pod ścisłym nadzorem lekarza mającego doświadczenie w zakresie stosowania leków przeciwnowotworowych i w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.

Na 30 minut do 2 godzin przed wykonaniem infuzji produktu Arzerra należy zastosować premedykację kortykosteroidów, leków przeciwbólowych i przeciwhistaminowych, zależną od cyklu podania, odpowiednio równoważną 100 mg prednizolonu, równoważną 1000 mg paracetamolu i równoważną 10 mg cetyryzyny.

Aktualnie produkt Arzerra nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie UE w ramach procedury centralnej. (Dz.U. UE 2019/C118/01 z dnia 29.03.2019 - na podstawie [\(2019\)1677 z 25 lutego 2019](#))

5.4.3. Opis punktów końcowych

PFS - zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby przeprowadzonej przez IRC lub śmierć z jakiegokolwiek powodu.

ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie (zgodnie z metodyką wskazaną przez IRC), zdefiniowane jako najlepsza odpowiedź spośród:

- remisji całkowitej (CR),
- remisji częściowej (PR),
- remisja częściowa z limfocytozą (PRwL),

zgodnie z [Międzynarodową Grupą ds. CLL \(iWCLL\)](#) lub [kryteriami Międzynarodowego Zespołu ds. agresywnych chłoniaków](#).

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Brak

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Przeprowadzona analiza skuteczności bazuje na porównaniu z innym aktywnym komparatorem, który nie jest finansowany w ramach mechanizmów refundacyjnych, co więcej - nie jest to lek dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w ramach procedury centralnej (został wycofany przez podmiot odpowiedzialny).

Przyjęty komparator został zarejestrowany we wskazaniu nawrotowa CLL na podstawie badania RCT fazy 3 przeprowadzonego bez zaślepienia w ramach porównania ofatumumab + fludarabina + cyklofosfamid vs fludarabina + cyklofosfamid w odmiennym dawkowaniu od ocenianego w badaniu DUO (tj. 1000 mg vs 2000 mg).

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Przeprowadzona analiza nie pozwala na wykazanie przewagi w liczbie uzyskanych lat życia względem komparatora (brak istotnych różnic w zakresie OS), brak porównania z placebo/refundowanym komparatorem. Istotne statystycznie wyniki przedstawiono wyłącznie dla PFS i ORR.

Badanie DUO-crossover

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 wielośrodkowe? | 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 |

Wyniki: 7/8

Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania rejestracyjnego DUO 2018 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Jeden punkt został odjęty za brak informacji o włączaniu pacjentów do badania w sposób konsekwentny.

5.4.8. Opis komparatora

Brak

5.4.9. Opis punktów końcowych

ORR - rozumiany jako remisja całkowita (CR), CR z niepełną regeneracją szpiku kostnego (CRi), remisja częściowa (PR), PR z limfocytozą (PRwL) zgodnie z kryteriami [iwCLL 2008](#)

PFS - czas od włączenia do badania do progresji choroby zgodnej z kryteriami iwCLL lub zgonu (w zależności co wystąpi pierwsze),

DOR - czas od wykazania odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub do śmierci.

OS - zdefiniowany jako czas od momentu randomizacji w badaniu DUO do śmierci w trakcie badania.

5.4.10. Ocena innych elementów jakości badania

Badanie nie miało na celu wykazania statystycznie istotnych różnic dla PFS w ramach analizy podgrup.

5.4.11. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Brak aktywnego komparatora w ocenianej subpopulacji.

5.4.12. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Brak

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie nr 1 (DUO)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Copictra we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii została oceniona w badaniu wielośrodowym, randomizowanym z grupą kontrolną (aktywnym komparatorem), III fazy. W oparciu o ocenę jakości narzędziem RoB 2.0 dla badań z randomizacją zidentyfikowano pewne zastrzeżenia odnoszące się do ryzyka błędów systematycznych wynikających z odstępstw od przypisanych interwencji oraz wysokim ryzykiem ryzykiem związanym z pomiarem punktów końcowych. Badanie charakteryzuje się wysokim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego

Istotne ograniczenia związane są z przyjętym komparatorem, tj. inną substancją aktywną stosowaną raczej w ramach schematu terapeutycznego, niż w monoterapii (monoterapia w przypadku choroby odpornej na leczenie fludarabiną i cyklofosforanem, w przypadku osób z chorobą nawrotową wskazano na stosowanie ofatumumabu w skojarzeniu ze wspomnianymi substancjami).

Istotne znaczenie ma również profil bezpieczeństwa stosowanego leku, w znacznym stopniu częściej obserwowane są zdarzenia niepożądane względem terapii ofatumumabem. Wpływ na to może mieć, zgodnie ze wskazaniem autorów publikacji, istotnie dłuższy czas ekspozycji na leczenie duwelisybem (18 miesięcy vs ok. 7-8 miesięcy w przypadku ofatumumabu).

Grupa osób z chorobą oporną lub wczesnym (<12 mies.) nawrotem po leczeniu analogami puryn (w zakresie celowości stosowania ofatumumabu w monoterapii) jest nieliczna (DUV - 25 os., OFA - 36 os., na podstawie danych przedstawionych na rys. 2A w publikacji Flinn 2018) względem liczby osób w grupie z chorobą nawrotową (DUV - 135 os., OFA - 123 os.).

Powyższe w sposób istotny wpływa na wiarygodność badania w ramach analizowanej technologii.

Badanie nr 2 (DUO-crossover)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Copictra we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii została oceniona w fazie rozszerzonej głównego badania IPI-145-12. Badanie to było badaniem 3 fazy, dwuramiennym u pacjentów, u których odnotowano progresję choroby po leczeniu w badaniu IPI-145-07. U pacjentów zastosowano terapię z ramienia przeciwnego niż w badaniu IPI-145-07. W badaniu jasno określono cel oraz definicje punktów końcowych. Badanie miało charakter prospektywny. Do ograniczeń badania można zaliczyć brak losowego przydziału do grup oraz brak zaślepienia..

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

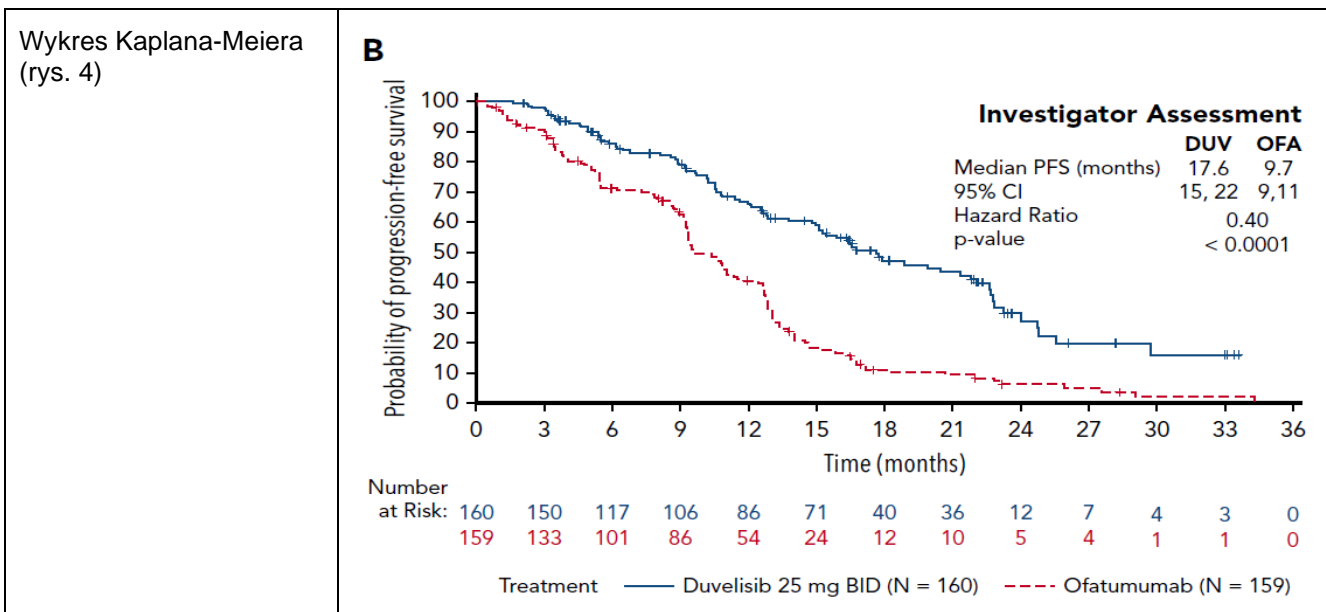
Tabela 8. Wyniki badań uwzględnionych w raporcie

| | |
|------------------------------------|---|
| Badanie 1 | DUO / Flinn, 2018 |
| Punkt końcowy 1 (PFS IRC) | |
| Charakterystyka populacji | <p><i>Poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów stosujących duwelisyb, nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek: 69 (mediana, zakres: 39-90), • mężczyźni (%): 60, • ECOG 2 (%): 7, • CLL / SLL (%): 97 / 5, • czas od zdiagnozowania do rozpoczęcia leczenia: 7,5 lat, • Rai \geqIII / Binet C (%): 56/41, • choroba typu <i>bulky</i> (\geq5 cm, %): 46, • powiększona wątroba (%): 18, • powiększona śledziona (%): 38, • bazowa liczba limfocytów ($\times 10^9$ /L): 38 (mediana), • małopłytkowość/ neutropenia stopnia 4 (%): 11, • wczesny nawrót/oporność na leczenie purynami: 31, • czynniki molekularne (%): • delecja 17p: 21, • mutacja TP53: 20; • mutacja TP53 i/lub delecja 17p: 31, • brak mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (<i>IGHV</i>): 69, • CD38+: 43, • ZAP70+ (>19%): 54. |
| Poziom dowodów naukowych | C: RCT z nielicznymi (\leq 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (MITT)) |
| Kategoria punktów końcowych | Punkty końcowe zastępcze/surogaty |
| Typ punktu końcowego | Pierwszorzędowy |
| Wyniki dla punktu końcowego | |
| Nazwa punktu końcowego | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ocenione przez IRC. (mediana [mies.]) |
| Parametr | Parametr względny |
| Typ parametru | HR |
| Wartość parametru | 0,5200 |

| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 0,3900 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-----------|-----|-----|---------------------|------|-----|--------|------------|-----------|--------------|------|----|---------|----------|--|---------------|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 0,7000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wartość p | 0,0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Parametr interwencja | 13,3000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 12,1000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 16,8000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Parametr_komparator | 9,9000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 9,2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 11,3000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wykres Kaplana-Meiera (rys. 3) | <p>Independent Review Committee Assessment</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DUV</th> <th>OFA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median PFS (months)</td> <td>13.3</td> <td>9.9</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>12.1, 16.8</td> <td>9.2, 11.3</td> </tr> <tr> <td>Hazard Ratio</td> <td colspan="2">0.52</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td colspan="2">< 0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Number at Risk:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time (months)</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DUV</td> <td>160</td> <td>149</td> <td>108</td> <td>95</td> <td>78</td> <td>58</td> <td>33</td> <td>29</td> <td>13</td> <td>10</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>OFA</td> <td>159</td> <td>126</td> <td>95</td> <td>77</td> <td>43</td> <td>15</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> | | DUV | OFA | Median PFS (months) | 13.3 | 9.9 | 95% CI | 12.1, 16.8 | 9.2, 11.3 | Hazard Ratio | 0.52 | | p-value | < 0.0001 | | Time (months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | DUV | 160 | 149 | 108 | 95 | 78 | 58 | 33 | 29 | 13 | 10 | 3 | 2 | 0 | OFA | 159 | 126 | 95 | 77 | 43 | 15 | 7 | 6 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | DUV | OFA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median PFS (months) | 13.3 | 9.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 95% CI | 12.1, 16.8 | 9.2, 11.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hazard Ratio | 0.52 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| p-value | < 0.0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Time (months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DUV | 160 | 149 | 108 | 95 | 78 | 58 | 33 | 29 | 13 | 10 | 3 | 2 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OFA | 159 | 126 | 95 | 77 | 43 | 15 | 7 | 6 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Punkt końcowy 2 (ORR w przypadku węzłów chłonnych w ocenie IRC) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kategoria punktów końcowych | Punkty końcowe zastępcze/surogaty | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Typ punktu końcowego | Drugorzędowy | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wyniki dla punktu końcowego | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nazwa punktu końcowego | Odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie IRC w przypadku węzłów chłonnych [w procentach] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Parametr | Inny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Typ parametru | ORR [%] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Parametr interwencja | 85,0000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

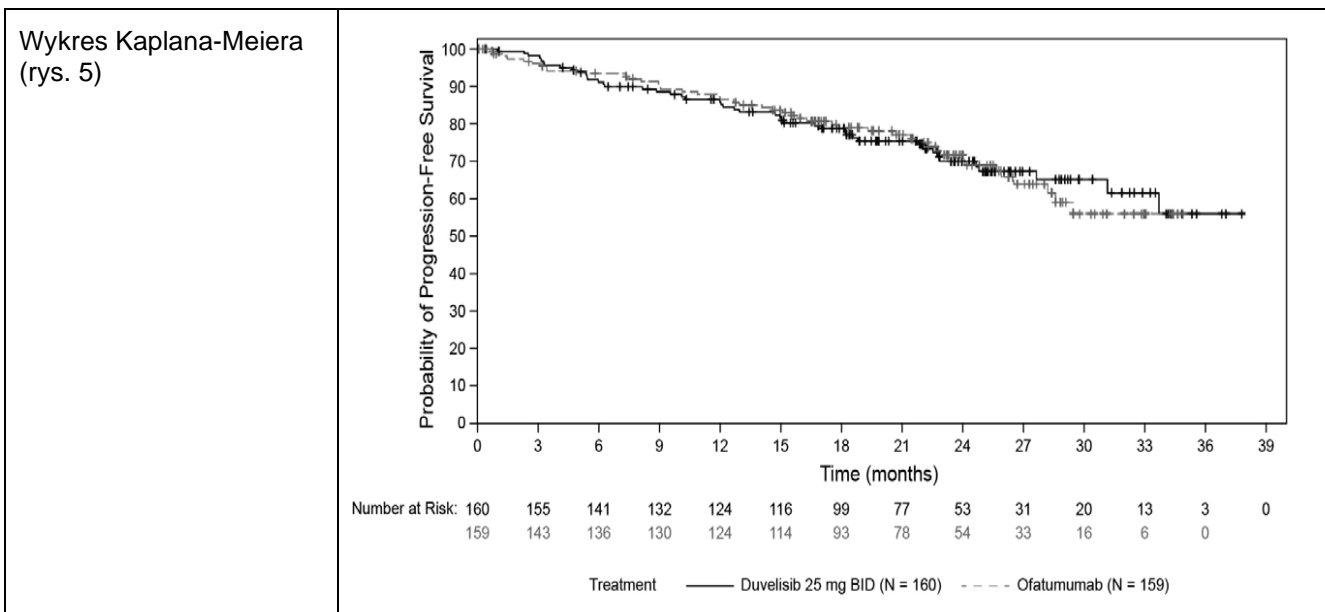
| | |
|---|---|
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 79,5000 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 90,5000 |
| Parametr_komparator | 15,7000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 10,1000 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 21,4000 |
| Wartość p | 0,0001 |
| Punkt końcowy 3 (ORR łącznie w ocenie IRC) | |
| Kategoria punktów końcowych | Punkty końcowe zastępcze/surogaty |
| Typ punktu końcowego | Drugorzędowy |
| Wyniki dla punktu końcowego | |
| Nazwa punktu końcowego | Odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie IRC łącznie [w procentach] |
| Parametr | Parametr względny |
| Typ parametru | OR |
| Wartość parametru | 3,5000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 2,1600 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 5,6500 |
| Parametr interwencja | 73,8000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 66,9000 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 80,6000 |
| Parametr_komparator | 45,3000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 37,5000 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 53,0000 |
| Wartość p | 0,0001 |
| Komentarz | <p><i>Odpowiedź na leczenie w ramieniu duwelisybu, N=160 (%):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CR - 1 (0,6), • CRi - 0, |

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • PR - 116 (72,5), • PRwL - 1 (0,6), • SD - 34 (21,3), • PD - 2 (1,3), • inne - 6 (3,8) - w tym brakujące/niekompletne dane, niepotwierdzona/brak możliwości potwierdzenia radiologicznie/klinicznie progresji choroby. |
| Punkt końcowy 4 (PFS w ocenie badaczy) | |
| Kategoria punktów końcowych | Punkty końcowe zastępcze/surogaty |
| Typ punktu końcowego | Pierwszorzędowy |
| Wyniki dla punktu końcowego | |
| Nazwa punktu końcowego | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ocenione przez badaczy. (mediana [mies.]) |
| Parametr | Parametr względny |
| Typ parametru | HR |
| Wartość parametru | 0,4000 |
| Wartość p | 0,0001 |
| Parametr interwencja | 17,6000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 15,0000 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 22,0000 |
| Parametr_komparator | 9,7000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 9,0000 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 11,0000 |



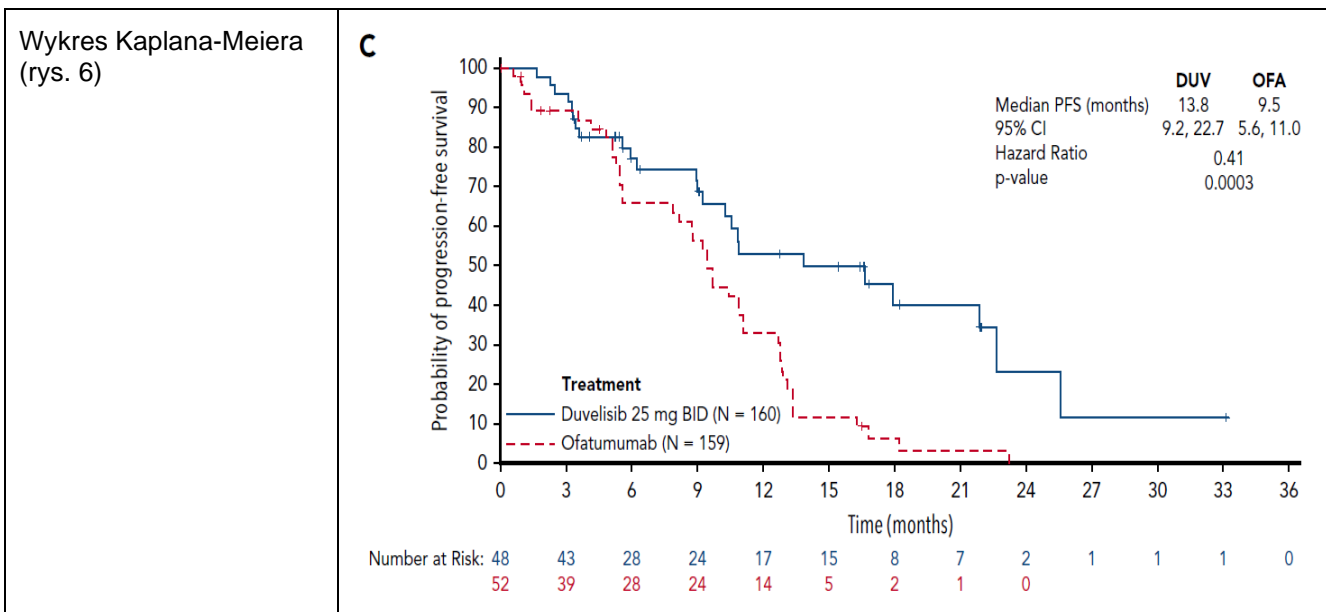
Punkt końcowy 5 (OS w ocenie IRC)

| | |
|---|--------------------------|
| Kategoria punktów końcowych | przeżycie |
| Typ punktu końcowego | Drugorzędowy |
| Wyniki dla punktu końcowego | |
| Nazwa punktu końcowego | Przeżycie całkowite (OS) |
| Parametr | Parametr względny |
| Typ parametru | HR |
| Wartość parametru | 0,9900 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 0,6500 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 1,5000 |



Punkt końcowy 6 (PFS u pacjentów z mutTP53/del(17p) w ocenie badaczy)

| | |
|---|--|
| Kategoria punktów końcowych | Punkty końcowe zastępcze/surogaty |
| Typ punktu końcowego | Pierwszorzędowy |
| Wyniki dla punktu końcowego | |
| Nazwa punktu końcowego | Przeżycie wolne od progresji u pacjentów z obecnością mutacji TP53/del(17p) w ocenie badaczy (mediana [mies.]) |
| Parametr | Parametr względny |
| Typ parametru | HR |
| Wartość parametru | 0,4100 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 0,2300 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 0,7400 |
| Wartość p | 0,0003 |
| Parametr interwencja | 13,8000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 9,2000 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 22,7000 |
| Parametr_komparator | 9,5000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 5,6000 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 11,0000 |



Punkt końcowy 7 (PFS u pacjentów z mutTP53/del(17p) w ocenie IRC)

| | |
|---|---|
| Kategoria punktów końcowych | Punkty końcowe zastępcze/surogaty |
| Typ punktu końcowego | Pierwszorzędowy |
| Wyniki dla punktu końcowego | |
| Nazwa punktu końcowego | Czas wolny od progresji u pacjentów z obecnością mutacji TP53/del(17p) w ocenie IRC (mediana [mies.]) |
| Parametr | Parametr względny |
| Typ parametru | HR |
| Wartość parametru | 0,4000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 0,2400 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 0,6700 |
| Wartość p | 0,0002 |
| Parametr interwencja | 12,7000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 9,0000 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 21,9000 |
| Parametr_komparator | 9,0000 |

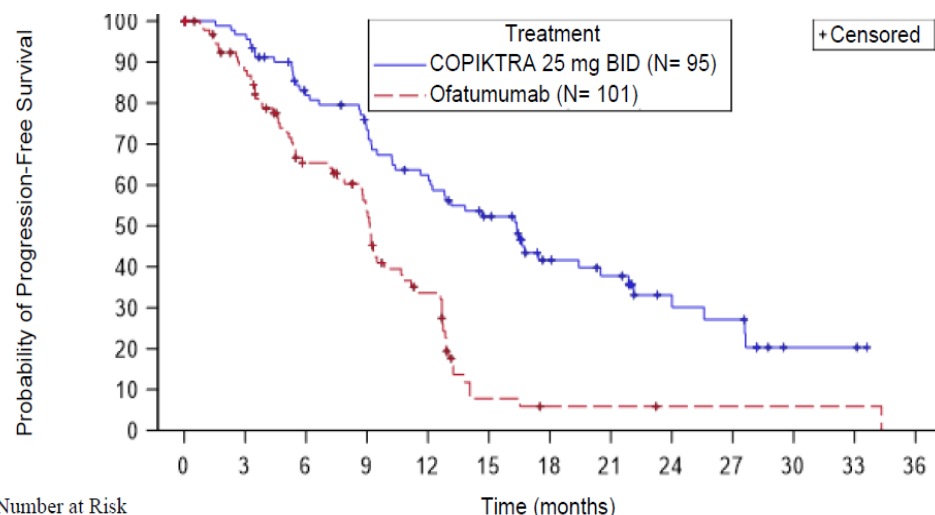
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 5,5000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-----------|-----|-----|---------------------|------|-----|--------|-----------|-----------|--------------|------|----|---------|--------|--|---------------|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------------------------------|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|----------------------|----|----|----|----|----|---|---|---|--|--|--|--|--|
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 10,8000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wykres Kaplana-Meiera (rys. 7) | <p>B</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DUV</th> <th>OFA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median PFS (months)</td> <td>12.7</td> <td>9.0</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>9.0, 21.9</td> <td>5.5, 10.8</td> </tr> <tr> <td>Hazard Ratio</td> <td colspan="2">0.40</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td colspan="2">0.0002</td> </tr> </tbody> </table> <p>Number at Risk:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time (months)</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Duvelisib 25 mg BID (N = 160)</td> <td>48</td> <td>43</td> <td>27</td> <td>22</td> <td>18</td> <td>12</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ofatumumab (N = 159)</td> <td>52</td> <td>37</td> <td>25</td> <td>19</td> <td>12</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | DUV | OFA | Median PFS (months) | 12.7 | 9.0 | 95% CI | 9.0, 21.9 | 5.5, 10.8 | Hazard Ratio | 0.40 | | p-value | 0.0002 | | Time (months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | Duvelisib 25 mg BID (N = 160) | 48 | 43 | 27 | 22 | 18 | 12 | 7 | 7 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | Ofatumumab (N = 159) | 52 | 37 | 25 | 19 | 12 | 2 | 1 | 0 | | | | | |
| | DUV | OFA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median PFS (months) | 12.7 | 9.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 95% CI | 9.0, 21.9 | 5.5, 10.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hazard Ratio | 0.40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| p-value | 0.0002 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Time (months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duvelisib 25 mg BID (N = 160) | 48 | 43 | 27 | 22 | 18 | 12 | 7 | 7 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ofatumumab (N = 159) | 52 | 37 | 25 | 19 | 12 | 2 | 1 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Punkt końcowy 8 (ORR po co najmniej 2 liniach leczenia [ORR_2l] w ocenie IRC)

| | |
|---|--|
| Charakterystyka populacji | W ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego Copiktra przedstawiono wyniki analizy subpopulacji, która stosowała leczenie po niepowodzeniu co najmniej 2 wcześniejszych linii leczenia. Przedstawiono wyniki PFS oraz ORR (odpowiednio PFS 2l i ORR 2l) dla analizowanej populacji (duwelisyb N=95, ofatumumab N=101) |
| Kategoria punktów końcowych | Punkty końcowe zastępcze/surogaty |
| Typ punktu końcowego | Drugorzędowy |
| Wyniki dla punktu końcowego | |
| Nazwa punktu końcowego | Odpowiedź na leczenie u pacjentów po co najmniej 2 liniach wcześniejszego leczenia (ORR_2l) oceniony przez IRC [%] |
| Parametr | Inny |
| Typ parametru | ORR |
| Parametr interwencja | 78,9000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 70,7000 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 87,1000 |
| Wartość p | 0,0001 |
| Parametr_komparator | 38,6000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 29,1000 |

| | |
|--|---|
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 48,1000 |
| Komentarz | W tym: <ul style="list-style-type: none"> • duwelisib: CR - 0, PR - 75 (78,9%); • ofatumumab: CR - 0, PR - 39 (38,6%) |
| Punkt końcowy 9 (PFS po co najmniej 2 liniach leczenia [PFS_2I] w ocenie IRC) | |
| Kategoria punktów końcowych | Punkty końcowe zastępcze/surogaty |
| Typ punktu końcowego | Pierwszorzędowy |
| Wyniki dla punktu końcowego | |
| Nazwa punktu końcowego | Przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów po co najmniej 2 liniach wcześniejszego leczenia (PFS_2I) oceniony przez IRC [mies.] |
| Parametr | Parametr względny |
| Typ parametru | HR |
| Wartość parametru | 0,4000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 0,2700 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 0,5900 |
| Wartość p | 0,0001 |
| Parametr interwencja | 16,4000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 12,0000 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 20,5000 |
| Parametr_komparator | 9,1000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 7,9000 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 10,7000 |

Wykres Kaplana-Meiera
(rys. 8)

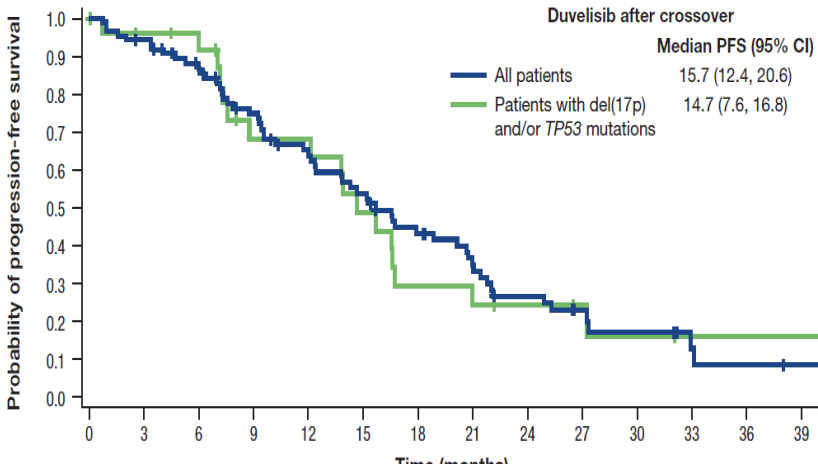


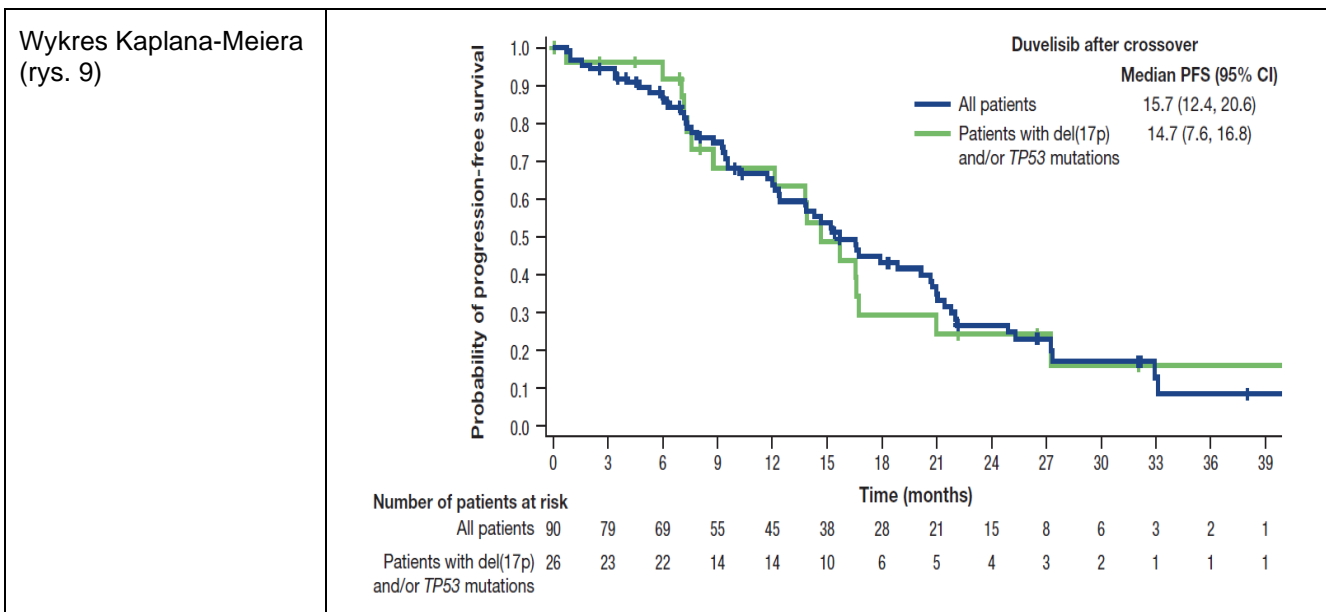
Number at Risk

| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 |
|------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| COPIKTRA | 95 | 88 | 69 | 60 | 50 | 39 | 23 | 19 | 11 | 9 | 2 | 2 | 0 |
| Ofatumumab | 101 | 78 | 52 | 39 | 22 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

| | |
|------------------------------|---|
| Badanie 2 | Davids, 2020 |
| Punkt końcowy 1 (ORR) | |
| Charakterystyka populacji | <p>Mediana wieku - 68 lat (zakres 39-90),</p> <ul style="list-style-type: none"> • osób ≥ 65 lat, n (%) - 55 (61). <p>Mężczyzn, n (%) - 57 (63),</p> <p>Rasa, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • biała - 83 (92), • inna - 4 (4), • nieznana - 3 (3). <p>ECOG 2, n (%) - 10 (11%),</p> <p>Diagnoza, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLL - 89 (99), • SLL - 1 (1). <p>Mediana czasu od diagnozy do leczenia (w latach) - 7,1 (zakres: 0,5-22),</p> <p>Mediana czasu od ostatniego rozpoznania nawrotu/oporności (w miesiącach): 0,9 (zakres: 0-16,6),</p> <p>Zmiany na poziomie molekularnym, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • del(11q) - 20 (22), • del(17p) - 20 (22), • mutacja TP53 - 16 (18), • del(17p) i/lub mutacja TP53 - 26 (29), • del(17p) i mutacja TP53 - 10 (11), • IGHV bez mutacji - 65 (72). <p>Choroba typu <i>bulky</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana ≥ 5-cm - 47 (52), • zmiana ≥ 10-cm - 15 (17). <p>Mediana bazowej wartości limfocytów (zakres), $\times 10^9$ - 14.4 (0–273.2),</p> <p>Mediana bazowej wartości hemoglobiny (zakres), g/L - 124 (67–176),</p> <p>Mediana bazowej wartości płytek krwi (zakres), $\times 10^9$ - 122 (16–272),</p> <p>Stopień zaawansowania w skali:</p> <p>1. Rai w momencie diagnozy (n=41)/w momencie randomizacji do badania DUO (n=43):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 - 7 (17%)/0, • I - 14 (34%)/9 (21%), • II - 11 (27%)/13 (30%), • III - 1 (2%)/4 (9%), • IV - 8 (20%)/17 (40%). <p>2. Binet w momencie diagnozy (n=47)/w momencie randomizacji do badania DUO (n=47):</p> <ul style="list-style-type: none"> • A - 16 (34%)/0, • B - 26 (55%)/33 (70%) • C - 5 (11%)/14 (30%). |
| Poziom dowodów naukowych | <p>D:</p> <p>Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe,</p> |

| | |
|--|--|
| | 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 | Odpowiedź na leczenie (ORR) |
| Parametr | Inny |
| Typ parametru | ORR [%] |
| Parametr interwencja | 77,0000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 67,9000 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 85,4000 |
| Komentarz | ORR w podziale na typ odpowiedzi (n=90): <ul style="list-style-type: none"> • CR - 0, • CRi - 4 (4%), • PR - 55 (61%), • PRwL - 10 (11%), • SD - 13 (14%), • PD - 1 (1%), • inne - 7 (8%) - m.in dane niekompletne, progresja mimo braku potwierdzenia radio-/klinicznego |
| Punkt końcowy 2 (PFS u pacjentów z mutacją TP53/del(17p)) | |
| Kategoria punktów końcowych | Punkty końcowe zastępcze/surogaty |
| Typ punktu końcowego | Drugorzędowy |
| Wyniki dla punktu końcowego | |
| Nazwa punktu końcowego | Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji z del(17p)/mutacją TP53 |
| Parametr | Inny |
| Typ parametru | Mediana PFS [mies.] |
| Parametr interwencja | 14,7000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 7,6000 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 16,8000 |

| <p>Wykres Kaplana-Meiera (rys. 9)</p> |  <p>Median PFS (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> All patients: 15.7 (12.4, 20.6) Patients with del(17p) and/or TP53 mutations: 14.7 (7.6, 16.8) <p>Number of patients at risk</p> <table border="1" data-bbox="501 672 1417 779"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>39</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All patients</td> <td>90</td> <td>79</td> <td>69</td> <td>55</td> <td>45</td> <td>38</td> <td>28</td> <td>21</td> <td>15</td> <td>8</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Patients with del(17p) and/or TP53 mutations</td> <td>26</td> <td>23</td> <td>22</td> <td>14</td> <td>14</td> <td>10</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | All patients | 90 | 79 | 69 | 55 | 45 | 38 | 28 | 21 | 15 | 8 | 6 | 3 | 2 | 1 | Patients with del(17p) and/or TP53 mutations | 26 | 23 | 22 | 14 | 14 | 10 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 |
|--|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|--|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| All patients | 90 | 79 | 69 | 55 | 45 | 38 | 28 | 21 | 15 | 8 | 6 | 3 | 2 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Patients with del(17p) and/or TP53 mutations | 26 | 23 | 22 | 14 | 14 | 10 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Komentarz</p> | <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciu wolnym od progresji dla subpopulacji wysokiego ryzyka (tj. osób z obecnością mut. TP53/del(17p))</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Punkt końcowy 3 (PFS)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Kategoria punktów końcowych</p> | <p>Punkty końcowe zastępcze/surogaty</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Typ punktu końcowego</p> | <p>Drugorzędowy</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Wyniki dla punktu końcowego</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Nazwa punktu końcowego</p> | <p>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Parametr</p> | <p>Inny</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Typ parametru</p> | <p>Mediana PFS [mies.]</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Parametr interwencja</p> | <p>15,7000</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Przedział ufności (95%CI) - dolna granica</p> | <p>12,4000</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Przedział ufności (95%CI) - górna granica</p> | <p>20,6000</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |



Punkt końcowy 4 (DOR)

| | |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| Kategoria punktów końcowych | Punkty końcowe zastępcze/surogaty |
| Typ punktu końcowego | Drugorzędowy |

Wyniki dla punktu końcowego

| | |
|---|--|
| Nazwa punktu końcowego | Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) |
| Parametr | Inny |
| Typ parametru | mediana DOR [mies.] |
| Parametr interwencja | 14,9000 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 9,0000 |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 18,6000 |
| Komentarz | W przypadku obecności del(17p)/mutacji TP53 mediana DOR = 11,3 mies (95%CI: 5,1-21,2) W przypadku braku del(17p)/mutacji TP53 mediana DOR - 14,9 mies (95%CI: 7,3-18,6) |

Punkt końcowy 5 (OS)

| | |
|-----------------------------|--------------|
| Kategoria punktów końcowych | przeżycie |
| Typ punktu końcowego | Drugorzędowy |

Wyniki dla punktu końcowego

| | |
|------------------------|--------------------------|
| Nazwa punktu końcowego | Przeżycie całkowite (OS) |
|------------------------|--------------------------|

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Parametr | Inny | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Typ parametru | mediana OS [mies] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Parametr interwencja | 43,0000 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 26,1000 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wykres Kaplana-Meiera (rys. 10) | <p>Duvelisib after crossover Median OS, months (95% CI) All patients 43 (26.1, NE)</p> <p>Number of patients at risk</p> <table border="1"> <tr> <td>All patients</td> <td>90</td> <td>85</td> <td>78</td> <td>74</td> <td>69</td> <td>65</td> <td>52</td> <td>45</td> <td>39</td> <td>32</td> <td>19</td> <td>14</td> <td>10</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> </table> | All patients | 90 | 85 | 78 | 74 | 69 | 65 | 52 | 45 | 39 | 32 | 19 | 14 | 10 | 7 | 4 | 0 |
| All patients | 90 | 85 | 78 | 74 | 69 | 65 | 52 | 45 | 39 | 32 | 19 | 14 | 10 | 7 | 4 | 0 | | |
| Komentarz | <p>W przypadku tego punktu końcowego należy mieć na uwadze, że przeżycie całkowite mierzone było od momentu randomizacji w badaniu DUO.</p> <p>Oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia po 6 miesiącach i 12 miesiącach wyniosło odpowiednio 91% oraz 82%.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

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

Badanie 1 (DUO)

Zdarzenia niepożądane stopnia 3 i powyżej stwierdzono u 87% pacjentów stosujących duwelisyb i 48% pacjentów stosujących ofatumumab.

W przypadku duwelisybu najczęściej (>10% pacjentów) obserwowano następujące zdarzenia niepożądane stopnia 3 i powyżej:

- neutropenia - 30%,
- anemia - 13%,
- biegunka - 15%,
- zapalenie płuc - 14%,
- zapalenie jelita grubego - 12%.

W grupie stosującej ofatumumab spośród tak zdefiniowanych zdarzeń niepożądanych stwierdzono wyłącznie neutropenię (17%).

Zdarzenia niepożądane łącznie stwierdzono u 99% pacjentów stosujących duwelisyb i 93% osób stosujących ofatumumab.

W przypadku duwelisybu najczęściej (>15% pacjentów) obserwowano:

- neutropenia - 33%,
- anemia - 23%,
- małopłytkowość - 15%,
- biegunka - 51%,
- gorączka - 29%,
- zmęczenie - 23%,
- kaszel - 21%,
- zapalenie płuc - 18%,
- zaparcia - 17%,
- zakażenie górnych dróg oddechowych - 16%,
- wymioty - 15%.

W przypadku ofatumumabu tak zdefiniowanych zdarzeń niepożądanych stwierdzono wyłącznie neutropenię (21%), natomiast częściej niż w grupie stosującej duwelisyb obserwowano wyłącznie wysypkę (12%).

W ramieniu duwelisybu stwierdzono 19 zgonów, w tym 4 zgony prawdopodobnie związane ze stosowaniem ocenianego leku. W ramieniu ofatumumabu stwierdzono 7 zgonów - nie stwierdzono powiązania z leczeniem ofatumumabem.

Badanie 2 (DUO-crossover)

Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, tj. potencjalnie związanych ze stosowaniem duwelisybu (AESI) - między 2 a 7 miesięcy, w zależności od typu zdarzenia.

Struktura zdarzeń niepożądanych (hematologicznych >5% oraz niehematologicznych \geq 10% pacjentów) (n=90):

Łącznie n=90 (100%) :

- *hematologicznych:*
 - neutropenia - 23 (26%),
 - małopłytkowość - 9 (10%),

-
- anemia - 7 (8%),
 - *niehematologiczne:*
 - biegunka - 42 (47%),
 - gorączka - 22 (24%),
 - wysypka - 21 (23%),
 - zapalenie okrężnicy - 12 (13%),
 - zapalenie płuc - 12 (13%),
 - kaszel - 12 (13%),
 - astenia - 11 (12%),
 - ból brzucha - 10 (11%),
 - wymioty - 10 (11%),
 - zmniejszony apetyt - 9 (10%),
 - nudności- 9 (10%).

Stopnia ≥ 3 n=80 (89%) :

- *hematologicznych:*
 - neutropenia - 21(23%),
 - małopłytkowość - 5 (6%),
 - anemia - 2 (2%),
- *niehematologiczne:*
 - biegunka - 21 (23%),
 - gorączka - 4 (4%),
 - wysypka - 4 (4%),
 - zapalenie okrężnicy - 10 (11%),
 - zapalenie płuc - 10 (11%),
 - kaszel - 0,
 - astenia - 0,
 - ból brzucha - 1 (1%),
 - wymioty - 0,
 - zmniejszony apetyt - 0,
 - nudności- 0.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Zgodnie z przytoczonymi publikacjami oceniana substancja wpływa głównie na przeżycie wolne od progresji choroby. Remisję całkowitą wykazano u 1 pacjenta w trakcie badania DUO, natomiast remisję całkowitą z niepełną regeneracją szpiku kostnego (CRI) u 4 osób w badaniu Davids 2020 (DUO crossover).

Interwencja w badaniu DUO była porównywana z substancją, która aktualnie nie jest dopuszczona do obrotu na terenie UE w ramach procedury centralnej (ofatumumab (OFA), Azerra, produkt wycofany na podstawie wniosku podmiotu odpowiedzialnego).

Lek Azerra został zarejestrowany na podstawie badania jednoramiennego w przypadku choroby odpornej stosowanego w monoterapii (mediana liczby linii = 5), gdzie osiągnięto ORR = 49%, natomiast w przypadku choroby nawrotowej lek stosowano w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem (FC) u pacjentów po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia (50% 1 linia). W porównaniu OFA+FC z grupą stosującą wyłącznie FC wykazano istotne różnice na korzyść OFA+FC w zakresie ORR (odpowiednio 84% vs 68%) oraz w czasie wolnym od progresji 42.1 mies. vs 26.8 mies.; HR: 0.63; 95% CI: 0,45-0,87). Nie wykazano istotnych różnic dla OS (HR=0.78 (56.4 mies. vs 45.8 mies. odpowiednio OFA+FC vs FC; 95% CI: 0.56-1.09; p=0.1410).

Powyższe może wskazywać, iż stosowanie duwelisybu, podobnie jak idelalazybu, może wiązać się z wynikami lepszymi w porównaniu z komparatorem, w szczególności po niepowodzeniu/oporności na leczenie kilkoma wcześniejszymi liniami, a dodatkowo lek mógłby znaleźć zastosowanie w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania immunoterapii (rytuksymab/obinutuzumab).

Wnioskowanie to obarczone jest dużą niepewnością ze względu na brak dowodów (bezpośrednich lub pośrednich) dla duwelisybu względem placebo/BSC/komparatora refundowanego w Polsce. Jedynie najnowsze wytyczne NCCN wskazują na możliwość stosowania duwelisybu w 2. i kolejnej linii w przypadku pacjentów bez/z delecji 17p/mutacją TP53), wskazując równocześnie na warunek rejestracji FDA, tj. po co najmniej 2 liniach wcześniejszego leczenia, a także na monitorowanie leczenia ze względu na działania niepożądane/interakcje z innymi lekami (podobnie jak idelalazyb).

Analiza podgrup, na podstawie danych z badania IPI-145-07, przeprowadzona przez EMA w ramach procedury rejestracyjnej wykazała, że pacjenci po co najmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia mogą uzyskać większą korzyść w zakresie PFS względem pacjentów po co najmniej 1 wcześniejszej linii leczenia (populacja łączna badania DUO) - odpowiednio PFS 13,3 mies. i PFS_2l 16,4 mies. względem porównywalnych wyników w ramieniu ofatumumabu - odpowiednio PFS 9,9 mies. i PFS_2l 9,1 mies.

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.

W publikacji przedstawiono wyniki porównania z komparatorem, który nie jest dopuszczony do obrotu na terenie UE w ramach procedury centralnej. Wyniki nie odnoszą się do BSC/placebo/innej refundowanej technologii, co nie pozwala na przedstawienie oszacowań kosztowej efektywności/ kosztoużyteczności dla ocenianego wskazania.

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

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL. Zalecana całkowita dawka dobową duwelisybu wynosi 50 mg (25 mg dwa razy na dobę). Dawkę modyfikuje się w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 do dwa razy na dobę po 15 mg.
- Leczenie produktem Copiktra należy kontynuować przewlekłe lub do momentu wystąpienia działań niepożądanych, kiedy to na podstawie stopnia nasilenia oraz objawów klinicznych można rozważyć wstrzymanie lub przerwanie leczenia.
- W kosztach terapii uwzględniono tylko koszt Copiktra, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Informacja o cenie leku pochodzi z bazy EURIPID i dotyczy Holandii, gdzie wg. EURIPID lek jest refundowany (wejście do bazy EURIPID 11.01.2022). Dostępna cena była ceną hurtową netto, do której dodano polski VAT na leki 8% uzyskując cenę hurtową brutto. Następnie cenę przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej oraz na 1 kapsułkę.
- Polityka cenowa producenta jest taka, że cena jednej kapsułki jest identyczna bez względu na dawkę leku. Oznacza to, że koszt terapii nie zależy od stosowanej dawki leku tylko liczby przyjmowanych kapsułek.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty w jakiej była wyrażona czyli 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)

7.2.2. Wyniki

Tabela 9. wyliczenia kosztów terapii na 1 pacjenta

| Wariant dawkowania | Cykl | Liczba podań w cyklu | Dawka na 1 podanie | Dawka dzienna substancji czynnej | Liczba cykli w okresie roku | Dawka roczna substancji czynnej | Cena za 1 mg | Roczny koszt |
|--------------------------|-------|----------------------|--------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|
| jednostka | [dni] | - | [mg] | [mg] | [dni] | [mg] | [PLN] | [PLN] |
| Dawka standardowa na rok | 1 | 2 | 25 | 50 | 365 | 18 250 | ■ | ■ |
| Dawka zmniejszona na rok | 1 | 2 | 15 | 30 | 365 | 10 950 | ■ | ■ |

Źródło: Opracowanie własne

7.2.3. Podsumowanie

Koszt jednego roku leczenia lekiem Copiktra bez względu na dawkę leku wynosi ■. Brak różnicowania kosztów ze względu na dawkę wynika z polityki cenowej producenta, który ustalił jednakową cenę za jedną kapsułkę bez względu na zawartość substancji czynnej.

7.3. Model farmakoeconomiczny

7.3.1. Założenia

1. Definicja

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (*life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

2. Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmował:

- wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) oraz ramię komparatora (*arm 1*) w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*). W przypadku badań jednoramiennych wyliczenie wartości LYG jest niemożliwe
- dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (*time risk*) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (CHPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu.

3. Proces

- analizę przeprowadzono w środowisku R (wersja 4.0.3) przy użyciu programu RStudio (wersja 1.3.959)
- do analizy zostało włączone badanie dwuramiennie dotyczące przeżycia całkowitego (*ang. overall survival, OS*)
- w analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI)
- wielkość/siła efektu interwencji (*arm 0*) i komparatora (*arm 1*) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (*ang. restricted mean survival time, RMST*)
- zyskane lata życia (*ang. life years gained, LYG*) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

3.1 Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (*IPD - individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona przy użyciu pakietu *IPDfromKM*. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

3.2 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie rocznym i horyzoncie badania

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie rocznym (*tau = 12 miesięcy*) oraz w horyzoncie badania (*tau = maksymalny wspólny punkt czasowy dla obydwu ramion badania*) został oszacowany przy wykorzystaniu pakietu *survRM2*.

3.3 Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia został zastosowany rozkład Weibulla.

3.4 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywnym

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywnym ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji, który został oszacowany przy użyciu pakietu *flexsurv*. Horyzont dożywny zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

4. Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (*arm 0*) wraz z przedziałem ufności,
- oszacowana wartość RMST dla ramienia komparatora (*arm 1*) wraz z przedziałem ufności,
- wartość inkrementalna RMST (rozumiana jako zyskane lata życia (ang. life years gained, LYG) czyli różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*),
- krzywe przeżycia całkowitego (OS) Kaplana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz z wyekstrapolowaną przy użyciu rozkładu Weibulla funkcją rozkładu,

dla każdego z horyzontów (roczny, badania, dożywny).

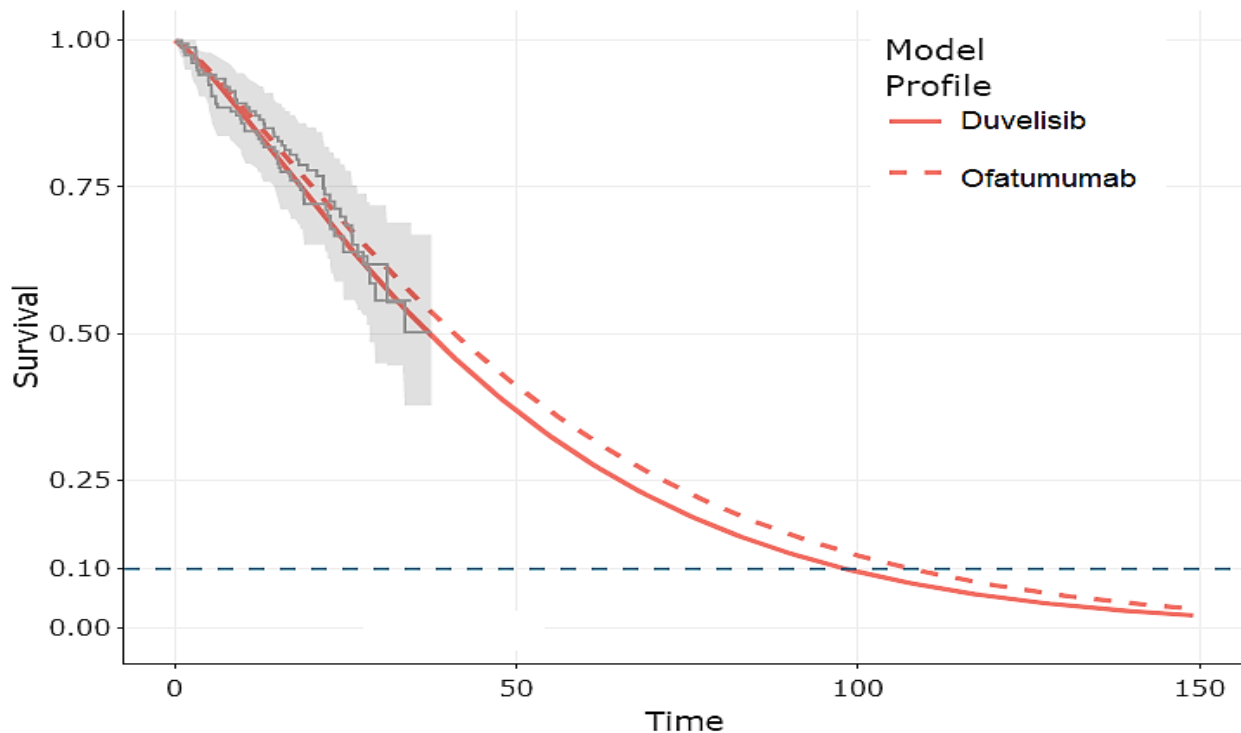
7.3.2. Wyniki

Tabela 11. Ocena niezaspokojonej potrzeby pacjentów

| Wyniki - Niezaspokojona potrzeba zdrowotna | |
|---|--------|
| średni wiek pacjentów | 69,00 |
| horyzont czasowy badania [lata] | 2,8875 |
| Przewidywane lata życia dla populacji generalnej | |
| Średnia | 8,9170 |
| minimum/95% CI - dolna granica | |
| maksimum/95% CI - górna granica | |
| Przewidywane lata życia – oceniana technologia lekowa | |
| Średnia | 3,6670 |
| minimum/95% CI - dolna granica | 2,9550 |
| maksimum/95% CI - górna granica | 4,3880 |
| Przewidywane lata życia – komparator | |
| Średnia | 3,9450 |
| minimum/95% CI - dolna granica | 3,1180 |
| maksimum/95% CI - górna granica | 4,7880 |
| Utracone lata życia – oceniana technologia lekowa | |
| Średnia | 5,2500 |
| minimum/95% CI - dolna granica | |
| maksimum/95% CI - górna granica | |
| Utracone lata życia – komparator | |
| Średnia | 4,9720 |

| | |
|--|---------|
| minimum/95% CI - dolna granica | |
| maksimum/95% CI - górna granica | |
| Procent uzyskanych lat życia w stosunku do populacji generalnej | |
| Średnia | -3,1180 |
| minimum/95% CI - dolna granica | |
| maksimum/95% CI - górna granica | |

Rys. 11. Krzywa przeżycia całkowitego oszacowana na podstawie zrekonstruowanych danych z badania DUO (obszar z określonym przedziałem ufności), ekstrapolowana w dłuższym horyzoncie obserwacji (w miesiącach)



Średni wiek pacjentów w populacji generalnej dla ocenianego wskazania przyjęto jako medianę z badania Flinn 2018 (DUO).

Uzyskane lata życia w horyzoncie dożywočním przedstawione względem komparatora wskazują, iż technologia pozwala na uzyskanie mniejszej liczby życia. Należy jednak wskazać, iż różnica pomiędzy ocenianymi substancjami nie była statystycznie istotna (HR = 0,99), natomiast sam komparator - ofatumumab - został wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej w ramach procedury centralnej.

Tabela 12. Wyniki oszacowań LYG

| Wyniki - ocena farmakoekonomiczna | |
|-----------------------------------|--------|
| LYG w horyzoncie badania | |
| Średnia | -0,06 |
| minimum/95% CI - dolna granica | -0,275 |
| maksimum/95% CI - górna granica | 0,155 |
| LYG w horyzoncie dożywotnim | |
| Średnia | -0,278 |
| minimum/95% CI - dolna granica | |
| maksimum/95% CI - górna granica | |
| LYG w horyzoncie rocznym | |
| Średnia | -0,017 |
| minimum/95% CI - dolna granica | -0,063 |
| maksimum/95% CI - górna granica | 0,03 |

Leczenie ma na celu zapobieganie progresji choroby w związku z czym oszacowania dotyczące kosztocłonności stosowanej terapii względem wyniku uzyskanego w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) należy wskazać względem przeżycia całkowitego wolnego od progresji choroby (PFS) skorygowanego o użyteczności stanów zdrowia.

Przeprowadzono niesystematyczny przegląd użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z r/r CLL. Odnaleziono przegląd systematyczny ([Waweru 2020](#)), w którym wskazano na dużą niejednorodność raportowanych wyników stanów użyteczności zdrowia, w części publikacji wykazywano nawet lepsze wyniki dla chorych aktywnie leczonych z zastosowaniem chemioterapii względem chorych poddawanych wyłącznie aktywnej obserwacji.

Dodatkowo raportowanie stanów zdrowia odbywa się z zastosowaniem kilkunastu skal, których mapowanie do EQ-5D nie jest w literaturze jednoznacznie określone (np. nie odnaleziono funkcji mapującej skalę FACT-Leu do EQ-5D, odnaleziono skalę generalną ([Cheung 2009](#)), lecz zastosowanie jej dla analizowanej populacji wydaje się niezasadne, ponieważ została wyskalowana na podstawie charakterystyki pacjentów z nowotworami piersi, głowy i szyi, płuc, prostaty (chłoniaki stanowiły ok. 4% pacjentów).

Jako główny wniosek przeglądu wskazano, iż sam fakt aktywnego leczenia (w tym przypadku stosowanie chemioimmunoterapii) ma negatywny wpływ na użyteczność stanów zdrowia, w publikacji wskazano również na zaawansowanie choroby w skali Rai/Binet.

W związku z ograniczeniami przedstawionymi w rozdziale odstąpiono od przedstawiania wyników ICER/ICUR ze względu na brak wystarczających oraz odpowiednio wiarygodnych danych potrzebnych do oszacowania inkrementalnego kosztu stosowania substancji duwelisyb w analizowanej populacji.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z bazy EURIPID (dane wyłącznie dla Holandii) jednostkowa cena hurtowa za podanie leku (niezależnie od dawki) wynosi ██████████, tj. dzienny koszt terapii duwelisybem wynosi ██████████.

Roczny koszt stosowania duwelisybu przypadający na 1 osobę (przy założeniu compliance = 100%) wynosi ██████████.

W przypadku stosowania duwelisybu do progresji choroby (mediana = 13,3 mies. zgodnie z wynikami Flinn 2018) koszt leczenia jednego pacjenta wyniesie ok. ██████████.

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 farmakoekonomicznej produktu leczniczego Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii (ICD-10: C91.1) przeprowadzono przegląd baz informacji Medline (przez PubMed), oraz Embase (przez Ovid). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 25.01.2022 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategie wyszukiwania.

Nie odnaleziono publikacji farmakoekonomicznych dotyczących duwelisybu w analizowanym wskazaniu.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii (ICD-10: C91.1) 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 13. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

| Organizacja; rok; kraj/region/zasięg; link | Wskazanie | Wynik oceny | Treść i uzasadnienie |
|---|-----------|-------------|----------------------|
| National Institute for Health and Care Excellence NICE 2022 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10260 | CLL | w trakcie | - |

Podsumowanie

Odnaleziono jedną wzmiankę dot. oceny stosowania duwelisybu w analizowanym wskazaniu (NICE). Lek jest aktualnie przedmiotem oceny NICE, planowana publikacja decyzji refundacyjnej - czerwiec 2022r.

Nie odnaleziono informacji dotyczących zakończonej oceny leku w ocenianym wskazaniu.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z dużymi ograniczeniami przedstawionymi w odpowiednich podrozdziałach należy wskazać, iż ocena farmakoekonomiczna dla analizowanego wskazania ma charakter pogładowy i nie powinna stanowić źródła wnioskowania dotyczącego kosztoużyteczności / kosztosynergizacji (ICUR/ICER) w analizowanym wskazaniu.

Przedstawiono oszacowanie rocznego kosztu stosowania duwelisybu w przeliczeniu na pacjenta, który wynosi ok. [REDACTED].

W przypadku stosowania duwelisybu do progresji choroby (mediana = 13,3 mies. zgodnie z wynikami Flinn 2018) koszt leczenia jednego pacjenta wyniesie ok. [REDACTED].

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNISKOWANIA

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 z brakiem zaślepienia czy też przyjętym komparatorem zostały wyszczególnione w odpowiednich rozdziałach.

Analizę podgrupy stosującej duwelisyb po co najmniej 2 liniach wcześniejszego leczenia przedstawiono w dokumencie EPAR - EMA oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego Copiktra. Wyniki te nie były pierwotnie przedmiotem oceny badaczy, natomiast były kluczowe dla zarejestrowania leku w ocenianym wskazaniu.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

Badanie było prowadzone w wielu ośrodkach w USA oraz Europie, w związku z czym możliwe jest przeniesienie ogólnego wnioskowania na grunt polski.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Dane dotyczące populacji docelowej oraz prognozowanej populacji stosującej leczenie w latach 2023-2024 są silnie uzależnione od przyjętych założeń, co zostało wyjaśnione w odpowiednim rozdziale. Nowe terapie, które w warunkach polskich są refundowane krótko lub są w trakcie procesu refundacyjnego oraz ścieżka terapeutyczna każdego pacjenta, która powinna być zindywidualizowana, wpływają na to, iż przyjęte liczby mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów, którzy skorzystają z ocenianej terapii. Konserwatywnie przyjęto wartości wyższe od prawdopodobnych.

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 oraz w prawdopodobnym horyzoncie przyjmowania leku (na podstawie badania Flinn 2018, tj. 13,3 mies.)

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

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 i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

Należy mieć na uwadze, że lek jest technologią względnie nową, podobnie jak idelalizyb wskazywany jako możliwy do stosowania w ramach schematów alternatywnych leczenia pacjentów, u których występuje oporność/przeciwwskazania do stosowania schematów zawierających rytuksymab/obinutuzumab. Pozytywnym aspektem stosowania leku jest forma podania oraz skuteczność zarówno w przypadku pacjentów z mutacją TP53 /del(17p) jak i bez takich aberracji, a także możliwość stosowania w ramach monoterapii.

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

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) po niepowodzeniu co najmniej 2 wcześniejszych linii leczenia, w szczególności u pacjentów u których nie można zastosować (ze względu na oporność/ przeciwwskazania) innych schematów terapeutycznych, w szczególności opartych o przeciwciała monoklonalne – rytuksymab i obinutuzumab oraz inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- Jakość życia (w skali EQ-5D-3L/5L);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Zgodne z wynikami przedstawionymi w publikacjach z badań rejestracyjnych, tj.:

- ORR: 78,9% + (95%CI: 70,7 – 87,1);
- PFS – pacjenci z mutacją TP53/del(17p): 12,7 mies. + (mediana, 95%CI: 9,0-21,9);
- PFS – ogółem: 16,4 mies. (mediana, 95%CI: 12,0-20,5);
- OS: 43 mies. + (26,1 - NR).

10. PIŚMIENICTWO

Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

| Badania pierwotne i wtórne | |
|------------------------------------|---|
| Flinn 2018 | Flinn I, Hillmen P, Montillo M, Nagy Z, Illés Á, Etienne G et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. <i>Blood</i> . 2018;132(23):2446-2455. |
| Davids 2020 | Davids M, Kuss B, Hillmen P, Montillo M, Moreno C, Essell J et al. Efficacy and Safety of Duvelisib Following Disease Progression on Ofatumumab in Patients with Relapsed/Refractory CLL or SLL in the DUO Crossover Extension Study. <i>Clinical Cancer Research</i> . 2020;26(9):2096-2103. |
| Rekomendacje kliniczne i finansowe | |
| PTOK 2020 | Hus I, Wołowicz D, Przewlekła białaczka limfocytowa http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfo_cytowa_200520.pdf [dostęp: 17.01.2022 r.] |
| NCCN 2022 | Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ver. 1.2022 https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478 [dostęp po zalogowaniu: 17.01.2022 r.] |
| ESMO 2020 | Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann C, Kater A et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i>. 2021;32(1):23-33. |
| PTHiT 2021 | Hus, Iwona, et al. " Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. " <i>Acta Haematologica Polonica</i> 52.5 (2021): 455-482. |
| Pozostałe publikacje | |
| Copiktra_EP AR 2021 | https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/copiktra-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 18.01.2022r.] |
| Copiktra Ch PL 2021 | https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/copiktra-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 18.01.2022 r.] |
| Warzocha 2021 | Warzocha K., Robak T., Meder J., Giannopoulos K., Dmoszyńska A., Hruby Z., Stompór T. <i>Nowotwory limfoproliferacyjne W: Interna Szczeklika 2021</i> , Medycyna Praktyczna, ISBN 978-83-7470-653-9, Kraków 2021 |
| Cheung 2009 | Cheung Y, Thumboo J, Gao F, Ng G, Pang G, Koo W et al. Mapping the English and Chinese Versions of the Functional Assessment of Cancer Therapy-General to the EQ-5D Utility Index. <i>Value in Health</i> . 2009;12(2):371-376. |
| Waweru 2020 | Waweru C, Kaur S, Sharma S, Mishra N. Health-related quality of life and economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted agents. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2020;36(9):1481-1495. |
| KRN 2021 | Didkowska J, et al. "Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku." Krajowy Rejestr Nowotworów, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Narodowy Program Zwalczania Chorób. Nowotworowych, Warszawa: Ministerstwo Zdrowia (2021). |
| AWA Imbruvica | Analiza Weryfikacyjna Agencji - OT.4351.2.2016 Imbruvica https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7133-294-2020-zlc [dostęp: 31.01.2022 r.] |
| AWA Venclyxto | Analiza Weryfikacyjna Agencji - OT.4331.49.2020 Venclyxto https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7133-294-2020-zlc [dostęp: 31.01.2022 r.] |

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1 Załącznik nr 1

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych dla duwelisybu.

[Otwórz](#)

11.2 Załącznik nr 2

Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla duwelisybu we wskazaniu CLL.

[Otwórz](#)