



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Copiktra (duwelisyb)
we wskazaniu:
Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie
co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami
układowymi. (ICD-10: C82)**

Opracowanie analityczne

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

Nr: 5/2022
Data ukończenia: 03.02.2022 r.

Spis treści

1	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	5
1.1	Przedmiot analizy	5
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	5
1.3	Ocena populacji docelowej.....	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.....	9
2.2.1.	Przeciwwskazania	9
2.2.2.	Diagnostyka.....	9
3	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	11
3.1	Zdefiniowanie stanu klinicznego	11
3.1.1	Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	11
3.1.2	Problem zdrowotny - Informacje ogólne	13
3.1.3.	Kryteria populacji docelowej	14
3.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	15
3.3	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	17
3.4	Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	18
3.4.1.	Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	18
3.4.2.	Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	18
3.5	Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	19
4	WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	20
4.1	Szacowanie wielkości populacji	20
4.1.1.	Opis metodyki	20
4.1.2.	Wyniki oszacowań	21
4.1.3.	Oszacowania w okresie stabilnym.....	21
4.2	Podsumowanie szacowania populacji.....	21
5	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	22
5.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych	22
5.2	Opis badań	23
5.3	Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	24
5.4	Ocena jakości badań.....	25

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	25
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	25
5.4.2. Opis komparatora	25
5.4.3. Opis punktów końcowych	25
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania	25
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	26
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	26
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	27
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI	28
6.1 Ocena skuteczności klinicznej	28
6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania	35
6.3 Podsumowanie siły interwencji	36
7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	37
7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu.....	37
7.1.1 Założenia	37
7.1.2 Dane wejściowe.....	37
7.2 Oszacowanie kosztów terapii.....	37
7.2.1. Założenia	37
7.2.2. Wyniki	37
7.2.3. Podsumowanie	38
7.3. Model farmakoekonomiczny	38
7.3.1. Założenia	38
7.3.2. Wyniki	39
7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	40
7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	41
7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej	43
8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	44
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego	44
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	44
8.3. Niepewność dodatkowych danych	44
8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego	44
8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	44
8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	44
9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	46
9.1. Populacja docelowa	46
9.2. Wskaźniki oceny efektywności.....	46
9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne	46

10. PIŚMIENNICTWO	47
11. ZAŁĄCZNIKI	48
11.1 Załącznik nr 1	48
11.2 Załącznik nr 2	48

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu - chłoniak grudkowy po niepowodzeniu leczenia co najmniej 2 liniami terapii układowych.

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 chłoniaka grudkowego u pacjentów z chorobą oporną na leczenie z zastosowaniem schematów zawierających rytuksymab lub obinutuzumab.

Aktualnie możliwe jest krzyżowe stosowanie leczenia refundowanego immunochemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem w drugiej i kolejnej linii leczenia, natomiast w przypadku braku takiej możliwości brak jest refundowanych substancji, co stanowi niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.

Chłoniak grudkowy charakteryzuje się wieloletnim przebiegiem choroby, nowotwór postępuje powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia OS w analizach historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. W ~20% przypadków przebieg choroby jest agresywny z krótkotrwałymi okresami remisji, częstymi nawrotami i krótszym przeżyciem.

Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny. U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową, tj. pacjentów, u których wystąpiła oporność/nawrót po co najmniej 2 liniach leczenia, i którzy nie mogą korzystać z leczenia z zastosowaniem schematów zawierających rytuksymab/obinutuzumab, oszacowano na ok. 150 pacjentów.

Jako choroba oporna wskazywana jest wczesna oporność w trakcie stosowania terapii lub progresja do 6 miesięcy od zakończenia wcześniejszego leczenia. **Zgodnie z dokumentacją EPAR i opinią EMA nawrotowość i wczesna oporność nie są tożsamymi stwierdzeniami, przez co lek został zarejestrowany wyłącznie w przypadku choroby opornej ze względu na brak wiarygodnego uzasadnienia dla stosowania u pacjentów z chorobą nawrotową.**

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Przedstawione dane kliniczne pochodzą z badania fazy 2, które zgodnie ze skalą NICE dla badań jednoramiennych określono jako dobrej jakości. Dane szczegółowe dotyczące ocenianej populacji oraz przedstawione wyniki wiążą się jednak z istotnymi ograniczeniami co do wnioskowania (w szczególności ograniczenia związane z prezentacją wyników dla poszczególnych subpopulacji). Wyniki dotyczące podgrupy pacjentów z FL (64% pacjentów), z wyłączeniem głównego punktu końcowego, tj. ORR, przedstawiono wyłącznie w dokumencie [EPAR](#) (str. 127-131). Jak wskazano w dokumencie "Ilość danych jest zbyt mała, aby przeprowadzić wnioskowanie na podstawie analizy podgrup, w szczególności w zakresie czy pacjenci stosowali

wcześniejszej leczenie z zastosowaniem bendamustyny czy nie, w ramach której stwierdzono największe różnice dla ORR" (tłumaczenie własne).

1.5 Ocena siły interwencji

W ramach analizy klinicznej wykazano, iż duwelisyb jest aktywny (pacjenci wykazują odpowiedź na leczenie) w zapobieganiu progresji choroby u pacjentów z chłoniakiem grudkowym leczonych kilkoma wcześniejszymi schematami terapeutycznymi, jednakże brak komparatora w sposób istotny ogranicza wnioskowanie dotyczące skuteczności w kontekście innych stosowanych terapii. Odpowiedź na leczenie wykazano u ok. 42% pacjentów w kohorcie chorych z FL, natomiast dla całej analizowanej populacji:

- przeżycie wolne od progresji (PFS) oszacowano na 9,5 mies. (mediana, 95%CI: 8,1-11,8),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) - 10 mies. (mediana, 95%CI: 6,5-10,5),
- przeżycie całkowite (OS) - 28,9 mies. (mediana, 95%CI: 21,4-nie osiągnięto).

W ramach oceny bezpieczeństwa, przeprowadzonej dla populacji łącznej, wskazano na istotny wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych (zdarzenia wystąpiły u prawie 100% pacjentów, w tym u 88% zdarzenia stopnia 3 i więcej), w tym związanych z leczeniem.

Oszacowania dla ww. punktów końcowych przedstawione w dokumencie EPAR (zgodnie z oceną odpowiedzi dokonaną przez IRC):

- DOR- 10 mies. (mediana, 95%CI: 4,5-21,9),
- PFS - 8,3 mies. (mediana, 95%CI: 5,3-11,6),
- OS - 28 mies. (mediana, 95%CI: 20,8-NE),
- TTR - 1,91 mies. (mediana, 95%CI: 1,6-11,7)

1.6 Ocena ekonomiczna

W ramach oceny ekonomicznej, w związku z dużymi ograniczeniami dotyczącymi wiarygodności danych odstąpiono od modelowania kosztowej efektywności / kosztoużyteczności terapii.

Przedstawiono wyniki oszacowania kosztu stosowania terapii u jednego pacjenta w horyzoncie rocznym. Roczny koszt terapii lekiem Copiktra oszacowano na ok. [redacted].

Przy założeniu stosowania duwelisybu do progresji choroby koszt leczenia 1 pacjenta wyniesie [redacted] (przy założeniu, że mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji wynosi, zgodnie z wynikami badania, 9,5 miesięcy).

Przy założeniu szacowanej populacji w roku 1. i 2. na odpowiednio 72 (58 - 87) i 112 (90 - 134) pacjentów wpływ na budżet w horyzoncie 2 lat wyniesie odpowiednio [redacted] przy założeniu stosowania leku przez 12 mies., natomiast w przypadku stosowania leku zgodnie z medianą z badania - [redacted].

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Przedstawione w analizie dane obarczone są wysoką niepewnością w zakresie wnioskowania. Brak badania fazy 3 w ocenianym wskazaniu, wyniki przedstawione w sposób łączny dla punktów innych niż ORR (w ramach publikacji stanowiącej podstawę rejestracji w ocenianym wskazaniu), ograniczenia dotyczące oszacowania liczby populacji, kosztu terapii w znaczny sposób ograniczają możliwość wnioskowania w analizowanej populacji.

Pomimo tych ograniczeń, w wytycznych NCCN wskazano na możliwość stosowania leczenia duwelisybem (na równi z idelalizybem i kopanlizybem) u pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 2 wcześniejszych linii leczenia.

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	Copiktra, kapsułka twarda, <ul style="list-style-type: none">• 15 mg,• 25 mg, Blistry wykonane z PVC-PE-PCTFE / Aluminium, zabezpieczone przed otwarciem przez dzieci. Wielkość opakowania: pudełko na 28 dni zawierające 56 kapsułek (2 blistry po 28 kapsułek).
Substancja czynna	duwelisyb
Oceniane wskazanie	Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82), C82
Kryteria diagnostyczne	<p>Ostateczne rozpoznanie chłoniaka nie-Hodgkina (NHL) ustala się wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego, do którego pobiera się cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. Umożliwia to ocenę zatarcia architektury węzła przez naciek chłoniaka oraz typu tego nacieku (grudkowy, rozlany). W przypadku podejrzenia NHL, ocenę histopatologiczną należy rozszerzyć do badania immunohistochemiczne, które różnicują chłoniaki ze zmianami odczynowymi lub z nowotworami wywodzącymi się z innych tkanek. [1]</p> <p>W przypadku chłoniaków z komórek B z dodatnimi antygenami komórek B (CD19, CD20, CD79a, PAX5) należy przeprowadzić immunofenotypowanie - panel CD5, CD10, CD23, Cykliny D1, BCL2, BCL6 (CD25, CD103), który pozwala na różnicowanie w kierunku FL. Możliwe jest również zastosowanie badań cytogenetycznych i/lub molekularnych w przypadku wątpliwości lub konieczności diagnostyki charakterystycznych zaburzeń genetycznych dla danego podtypu chłoniaka. [2]</p> <p>[1] Warzocha K, et al., Nowotwory proliferacyjne, W: Interna Szczeklika 2021, Kraków 2021</p> <p>[2] Prochorec-Sobieszek M, Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego, W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok, Tom 2, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.</p>
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Copiktra do stosowania w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z: <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	Duwelisyb jest podwójnym inhibitorem kinazy fosfatydyloinozytolu 3 p110δ (PI3K-δ) oraz PI3K-γ. 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.
Grupa ATC	L01EM04
Status leku sierocego	Nie, C(2021)3735 z dnia 19.05.2021 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) 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. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	2021-05-19
Podmiot odpowiedzialny	Secura Bio Limited 32 Molesworth Street Dublin 2 Ireland

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

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Diagnostyka przy kwalifikacji (na podstawie wytycznych NCCN oraz informacji o inhibitorach PI3K):

- ocena wydolności narządów, w tym szczególnie funkcjonowanie wątroby: poziom sodu, potasu, lipaza, amylaza, ilość białka, kreatyniny, mocznik, ALT, AST, ALP, LDH, bilirubina całkowita;
- badanie PET/CT - w szczególności: klatka piersiowa, brzuch, miednica;
- 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);
- u pacjentów stosujących leczenie przeciwzakrzepowe - oznaczenie INR.

2.2.1.2 Monitorowanie

Zakażenia

Przed rozpoczęciem leczenia duwelisybem należy wyleczyć występujące 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, etrawiryne, 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 Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82) które klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Chłoniak niezziarniczny (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) W Polsce w 2019 roku współczynnik zapadalności w przeliczeniu na 100 tys osób wyniósł 11.0, natomiast chorobowość związana ze wskazaniem Chłoniak niezziarniczny (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) wynosiła odpowiednio 45.6/100 tys. u obu płci.

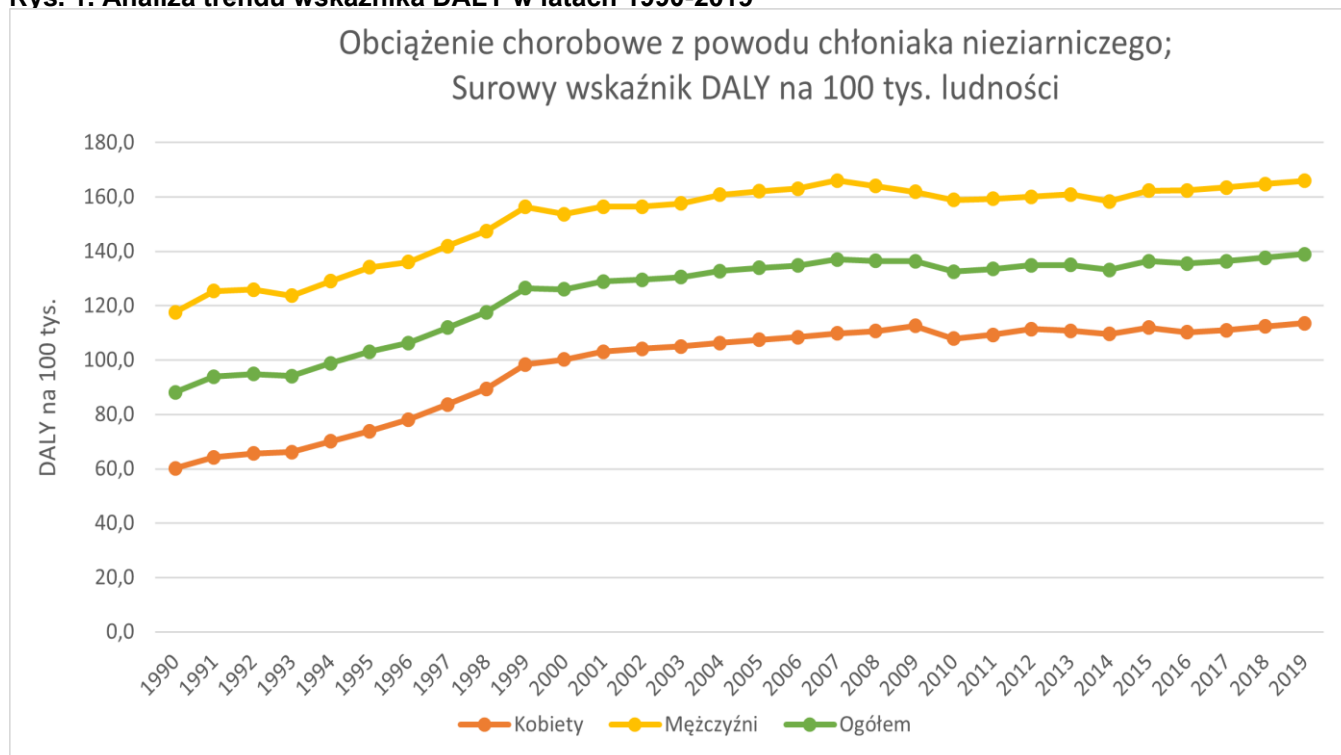
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years,), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 138,90, (117,4 - 163,3)
 - Kobiety: 113,50, (90,5 - 140,2)
 - Mężczyźni: 165,90, (133,4 - 208,0)

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 132,10, (110,9 - 156,1)
 - Kobiety: 107,80, (85,2 - 134,1)
 - Mężczyźni: 157,90, (126,7 - 200,8)

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



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

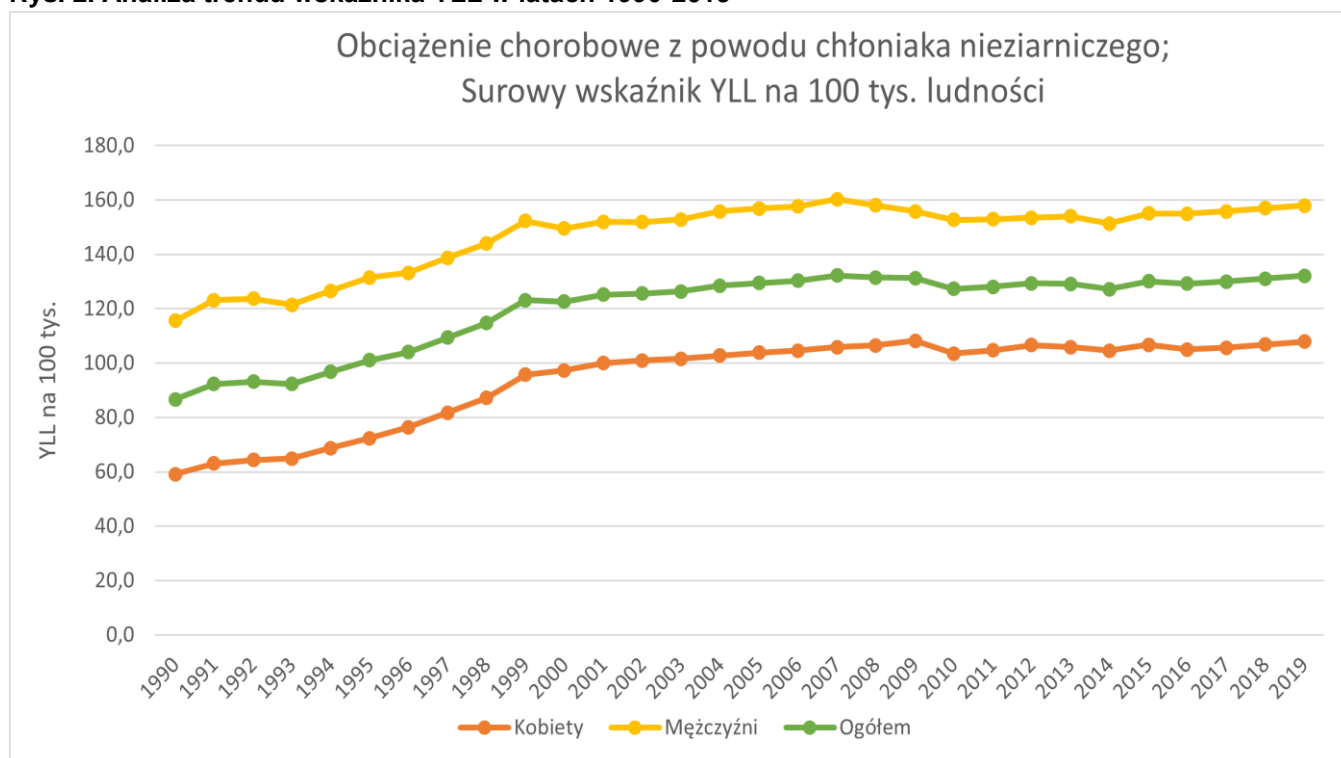


Tabela 2. Wagi niesprawności

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

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

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

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	21380,00	29387,00	50767,00
DALY	22507,30	30878,10	53385,40

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

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: C82

Definicja

Chłoniak grudkowy (FL, ang. Follicular Lymphoma) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (INHL, Indolent Non-Hodgkin Lymphoma). Wywodzi się on z komórek B, które pochodzą z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych, czyli centrocytów (małe lub średnie komórki z wpuklonym jądrem) i centroblastów (duże komórki z 1-3 obwodowo położonymi jąderkami), które przynajmniej częściowo odtwarzają strukturę grudkową.

Epidemiologia

FL jest w USA i Europie Zachodniej najczęstszym chłoniakiem powolnym (20%). Na tych obszarach rocznie zapadalność wynosi 2,2-3,2/100 000. Jest znacznie mniejsza w Europie Wschodniej, Azji i Afryce. Mediana wieku zachorowania wynosi 59-65 lat. Kobiety chorują 1,7 razy częściej od mężczyzn.

Obraz kliniczny

W obrazie klinicznym dominują uogólnione, ezobjaowe powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziony, zajęcie szpiku i krwi obwodowej. Zajęte węzły chłonne mogą okresowo samoistnie się zwiększać i zmniejszać. Znacznie rzadziej występują nacieki pozawęzłowe, w tym w przewodzie pokarmowym, skórze, tkankach miękkich, sutkach i przydatkach oka. Postać zlokalizowaną choroby (I-II stopień) stwierdza się u <25% pacjentów.

Rozpoznanie

Opiera się na stwierdzeniu grudkowego nacieku centrocytów, z obszarami nacieków o charakterze rozlanym, wśród których stwierdza się niewielki odsetek centroblastów. Liczba centroblastów ma znaczenie rokownicze i stanowi podstawę podziału FL na stopnie złośliwości histopatologicznej:

- stopień G1 i G2 (0-15 centroblastów wpw),
- stopień G3 (>15 centroblastów).

Stopień G3 dzieli się na podstawie obecności centrocytów (G3A) lub całkowitego ich zastąpienia przez centroblasty i immunoblasty (G3B). 80-90% przypadków FL zostaje rozpoznanych w stopniu G1 lub G2. Wśród FL w stopniu G3 przeważają postaci G3A (75%). W 60-80% przypadków FL w stopniu G2B i znacznie rzadziej w stopniu G3A występują w tych samych lub innych węzłach chłonnych obszary zajęte przez DLBCL (rozlane nacieki centroblastów). Grudki nowotworowe zawierają też inne komórki charakterystyczne dla ośrodków rozmnażania: grudkowe komórki dendrytyczne, limfocyty T grudkowe i histocyty. Aktywność proliferacyjna Ki-67 jest mała w G1 i G2 (20%).

Cechą charakterystyczną jest także zwiększona ekspresja białek BLC6 i blokującego apoptozę BLC2 (zależna w przypadku BCL2 od typowego zaburzenia cytogenetycznego t(14;18)(q32;q21) lub w rzadkich przypadkach jego wariantów w postaci t(2;18) i t(18;22).

Rokowanie

Chłoniak grudkowy charakteryzuje się wieloletnim przebiegiem choroby, nowotwór postępuje powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia OS w analizach historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. W ~20% przypadków przebieg choroby jest agresywny z krótkotrwałymi okresami remisji, częstymi nawrotami i krótszym przeżyciem.

Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny. U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Osoby dorosłe z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego (FL) po niepowodzeniu terapii co najmniej 2 liniami leczenia systemowego, w tym po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem oraz innej chemioterapii lub radioimmunoterapii.

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.01.2022 r.. Odnaleziono 3 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

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/b-cell.pdf</p>	<p><u>W 3. i kolejnych liniach leczenia sugerowane są niżej wymienione schematy leczenia (dla stopnia I-II):</u></p> <p><i>Inhibitory PI3K:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba oporna/nawrotowa po 2 wcześniejszych liniach leczenia: • kopanlizyb, • duwelisyb, • idelalizyb. • choroba oporna/nawrotowa po 3 wcześniejszych liniach leczenia: • umbralizyb. <p><i>Inhibitory EZH2:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • tazemetostat, • EZH2+ z nawrotową/oporną chorobą po co najmniej 2 liniach leczenia, • z mutacją EZH2 typu dzikiego lub idiopatycznym nawrotem/opornością choroby u pacjentów z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na inne opcje terapeutyczne, <p><i>Terapia anty CD-19 CAR-T:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • axicabtagene ciloleucel. <p><u>U osób starszych i pacjentów w złym stanie zdrowia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • umbralizyb (choroba oporna/nawrotowa po 3 liniach leczenia). <p><u>Pacjenci ze stwierdzoną transformacją histopatologiczną do DLBCL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • axicabtagene ciloleucel, • lisocabtagene maraleucel, • tisagenlecleucel. <p><i>Poziom dowodów: 2a - w oparciu o dowody niższej jakości, jednolity konsensus ekspertów NCCN, że stosowanie interwencji jest zasadne.</i></p>
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2020 Polska</p> <p>http://onkologia.zaleceniamed.pl/pdf/zaleceni</p>	<p>U pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową zalecane są następujące schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioimmunoterapia jak w pierwszej linii leczenia oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m² co 3 mies. przez 2 lata, • bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem (w dawce 1000 mg/m²) co 2 mies x 12, • bendamustyna + rytuksymab,

<p>a PTOK tom2 2.11. %20Chłoniak_grudkowy_200520.pdf</p>	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid ± rytuksymab, • radioimmunoterapia • idelalizyb (w przypadku oporności na rytuksymab i leki alkilujące), • kopanlizyb, duwelisyb (nawrót / oporność po 2 wcześniejszych liniach leczenia), • schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL, • leczenie konsolidujące auto-HSCT lub u wybranych pacjentów allo-HSCT. <p><i>Poziom dowodów: Brak informacji o klasyfikacji dowodów.</i></p>
<p>European Society for Medical Oncology</p> <p>ESMO</p> <p>2020</p> <p>europskie</p> <p>https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008</p>	<p><u>W wytycznych nie wskazano na leczenie z zastosowaniem duwelisybu.</u></p> <p><u>W przypadku chorych z dużym obciążeniem chorobą stopnia III-IV w skali Ann Arbor po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia:</u></p> <p><i>U osób w wieku <65 rż.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunochemioterapia - preferowane osoby z nawrotem po leczeniu rytuksymabem (III,C) • rytuksymab (III, C) • rytuksymab + lenalidomid (II,B) • w wybranych przypadkach: • auto-SCT - wczesny nawrót lub transformacja (II,B), • radioimmunoterapia (III,C), • idelalizyb (III,C), - <i>inhibitor PI3K</i> • allo-SCT (III,C). <p><i>U osób w wieku >65 rż.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunochemioterapia - preferowane osoby z nawrotem po leczeniu rytuksymabem (III,C) • rytuksymab (III, C) • rytuksymab + lenalidomid (II,B) • w wybranych przypadkach: • radioimmunoterapia (III,C), • idelalizyb (III,C). - <i>inhibitor PI3K</i>

Podsumowanie

W odnalezionych wytycznych NCCN oraz PTOK wskazano na zasadność stosowania duwelisybu u pacjentów z chłoniakiem grudkowym po co najmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia zakończonych niepowodzeniem. W przypadku wytycznych ESMO zalecenia takiego nie odnaleziono, w ramach publikacji zaznaczono możliwość stosowania innych inhibitorów PI3K - idelalizyb (wskazany bezpośrednio) oraz kopanlizyb (wskazany w ramach dyskusji, lek wskazany w ramach wytycznych PTOK).

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Technologia nie była wcześniej 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 rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią: cyklofosfamid + fludarabina, bendamustyna, doksorubicyna + winkrystyna + prednizon (CHOP), cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon (CVP), idelalizyb, obinutuzumab, radioimmunoterapia, allo-SCT.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych chemioimmunoterapia - rytuksymab/obinutuzumab + bendamustyna, CHOP, CVP, lenalidomid ± rytuksymab, radioimmunoterapia (ibrytumomab tiuksetan - NICE), idelalizyb, kopanlizyb, auto-/allo-HSCT, umbralizyb, tazemetostat, CD-19 CAR-T (axicabtagene ciloleucel, lisocabtagene maraleucel, tisagenlecleucel)
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego rytuksymab w monoterapii lub skojarzeniu z+:CHOP,CVP,mitoksantron + chlorambucyl + prednizon

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:

- rytuksymab (kat. CHT 01-2022, C.51),
- cyklofosfamid (kat. CHT 01-2022, C.13),
- winkrystyna (kat. CHT 01-2022, C.61),
- doksorubicyna (kat. CHT 01-2022, C.20),
- prednizon (kat. APT 01-2022 - Encorton),
- bendamustyna (kat. CHT 01-2022, C.67) - *w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia:*
 - *oporności na rytuksymab lub*
 - *wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub*
 - *przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii.*
- fludarabina (kat. CHT 01-2022, C.25),
- obinutuzumab (kat. PL 01-2022. B.12)

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Spośród wymienionych wyżej opcji terapeutycznych stwierdzono brak inhibitorów PI3K (tj. idelalizyb, umbralizyb, kopanlizyb), które są zbieżne z analizowanym duwelisybem.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku analizowanej populacji możliwe jest stosowanie krzyżowe immunochemioterapii lub leczenia rytuksymabem/obinutuzumabem, szczególnie w populacji z późnym nawrotem/progresją choroby. W przypadku braku możliwości stosowania leczenia immunologicznego (w szczególności rytuksymabu) nie ma aktualnie terapii finansowanej ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.

W związku z powyższym duwelisyb stosowany w ramach monoterapii mógłby stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę w ocenianej populacji.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych KRN (<http://onkologia.org.pl/raporty/>), publikacji Nowotwory złośliwe w Polsce 2019 [KRN], dostępnych danych NFZ wykorzystanych w podobnych wskazaniach - obinutuzumab Analiza Weryfikacyjna Agencji dla leku Gazyvaro (OT.4321.24.2017), oraz <https://statystyki.nfz.gov.pl/>

Liczebność populacji chorych na chłoniaka grudkowego szacuje się na ok. 2 tys osób. (OT.4321.24.2017).

Zgodnie z informacjami pozyskanymi z NFZ liczba osób, które stosują immunoterapię (rytuksymab lub obinutuzumab) w ramach programu lekowego B12 - leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (do 2019 rytuksymab, od 2020 obinutuzumab oraz pacjenci kontynuujący leczenie rytuksymabem) w programie w latach 2017-2020 wynosiła odpowiednio 2161, 1468, 1258, 1247 stosujących rytuksymab dożylnie (rozpoczęcie leczenia, w przypadku dawki podtrzymującej możliwe podawanie podskórne, stąd wskazano jak powyżej, w 2017 roku nie było możliwości podania podskórnego) oraz 236 osób stosujących obinutuzumab. Należy zaznaczyć, iż wcześniejsze brzmienie programu lekowego B12 powodowało, iż kwalifikowali się do niego również pacjenci z rozlanymi chłoniakami z dużych komórek B, co w istotny sposób zaburza wnioskowanie dotyczące tej populacji w kontekście stosowania rytuksymabu (takie ograniczenie nie jest związane z obinutuzumabem).

Na przestrzeni roku 2020 obserwowano dynamiczny wzrost liczby pacjentów włączanych do programu (od 19 osób w styczniu do 141 aktywnie leczonych w grudniu). Należy mieć na uwadze, iż stwierdzono zahamowanie liczby włączanych pacjentów w miesiącach czerwiec-sierpień oraz październik-listopada, co może być związane z równoległe obecną pandemią COVID-19. Zgodnie z krótkim horyzontem obserwacji oraz brakiem równowagi rynkowej, a także możliwym stosowaniem obinutuzumabu w pierwszej linii leczenia (brak informacji o % udziale).

W ramach cytowanej analizy weryfikacyjnej Agencji prof. Jan Walewski wskazał, iż w przypadku włączenia do refundacji idelalazybu (leku podobnej klasy i mechanizmu działania, zgodnie z NCCN zalecany w 3 linii na równi z duwelisybem), mogłoby z niego skorzystać ok. 50% populacji docelowej (tj chorych po niepowodzeniu leczenia chemioterapią skojarzoną z rytuksymabem). Populacja ta dotyczy pacjentów chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby. W analizie wskazano, iż liczebność populacji docelowej wyniesie ok. 100 osób (jako 100% rynku) co zgodnie z przedstawionymi danymi z NFZ jest wartością niedoszacowaną, choć należy mieć na uwadze możliwość stosowania leku w pierwszej linii leczenia (mimo istnienia innych, podobnie skutecznych schematów leczenia w tej linii).

Oszacowania przedstawiono w założeniu konserwatywnym, tj :

- liczebność populacji leczonej rocznie oszacowano na podstawie liczby aktualnie leczonych chemioterapią z zastosowaniem schematów zawierających rytuksymab w latach 2017-2020 - w założeniu przyjęto iż liczba osób stosujących leczenie z zastosowaniem chemioterapii skojarzonej z rytuksymabem wynosi ok. 85% liczby pacjentów, z tego przyjęto iż 30% (na podstawie danych epidemiologicznych) to chorzy z FL - 450 osób.
- nowe przypadki C82 rocznie - dane KRN za 2019 rok,
- liczba nowych przypadków C82 (trend liniowy wzrostowy ($y=17,7x+292,07$, $R^2 = 0,842$) w latach kolejnych (przyrost ok. 3,5% r/r),
- liczba populacji docelowej, tj liczba chorych leczonych z zastosowaniem duwelisybu - jako osoby po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem immunoterapii określono na ok. 25% nowych przypadków (na podstawie odpowiedzi na leczenie (ORR) i czasu trwania do następnej terapii (TTNT) wyników głównych badania [GADOLIN](#) oraz [wyników z dłuższym follow-up](#) dla obinutuzumabu, a także w odnalezionej publikacji dla rytuksymabu w 2 linii leczenia ([PRIMA](#)). ok. 116 pacjentów w roku 2019 i ok. 144 w roku 2024.

-
- wyniki oszacowań przedstawiono dla 2 lat- roku 2023 oraz 2024, zakładając iż pacjenci będą włączani do programu konsekwentnie w równej liczbie miesięcznej, z założeniem trwania leczenia zgodnym z PFS z badania DYNAMO, tj. 9,5 mies. ($144/12 = 12$ os./mies.)
 - dolna i górna granica oszacowań wynosi 20% odchylenia od wartości szacowanej.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 464

Liczba osób leczonych rocznie: 450

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 144, (115 - 173)

Szacowana populacja w pierwszym roku: 72, (58 - 87)

Szacowana populacja w drugim roku: 112, (90 - 134)

4.1.3. Oszacowania w okresie stabilnym

Oszacowanie w okresie stabilnym jest silnie determinowane skutecznością (rodzajem i czasem trwania odpowiedzi) leczenia we wcześniejszych liniach terapeutycznych. Zgodnie z przyjętymi założeniami liczba pacjentów leczonych z zastosowaniem duwelisybu w okresie stabilnym wyniesie ok. 112 pacjentów rocznie.

Należy mieć dodatkowo na uwadze przyrost liczby pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego (również stan zdrowia determinujący konieczność aktywnego leczenia) oraz możliwość refundacji nowych substancji czynnych w ocenianym wskazaniu, które mogą zmienić strukturę rynku.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Przeprowadzone oszacowanie liczby populacji, która mogłaby skorzystać z leczenia duwelisybem po co najmniej 2 terapiach układowych wykazało, iż docelowa grupa osób objętych leczeniem wyniosłaby do 150 osób rocznie. Przyjęte założenia oraz niepewność dotycząca przyszłego udziału rynkowego (wpływ refundacji obinutuzumamu), a także jakość danych źródłowych i potencjalne nowe substancje stosowane w analizowanym wskazaniu (np. idelalizyb) wpływają na ograniczenie wnioskowania z przeprowadzonych oszacowań.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących duwelisyb we wskazaniu chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82) 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 2. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82)	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 1 badanie pierwotne (DYNAMO). Charakterystykę badania włączonego do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><u>Typ:</u> Prospektywne badanie fazy 2</p> <p><u>Akronim:</u> DYNAMO / Flinn 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Infinity Pharmaceuticals Verastem Oncology 	<p><u>liczba ośrodków (wielo/ jednoośrodkowe):</u> wieloośrodkowe (56)</p> <p><u>liczba ramion:</u> 1</p> <p><u>randomizacja:</u> brak</p> <p><u>zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>typ hipotezy:</u> brak</p> <p><u>okres obserwacji:</u> <i>Okres włączania pacjentów do badania: 06.2013-10.2015 r.</i></p> <p><u>Czas odcięcia danych:</u> 05.2018 r.</p> <p><u>inne informacje:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek - 18 lat i więcej, rozpoznanie chłoniaka grudkowego (FL), chłoniaka limfocytowego z małych komórek (SLL, ang. <i>small cell lymphoma</i>) lub chłoniaka strefy brzeżnej (MZL, ang. <i>marginal zone lymphoma</i>) - śledzionowego, węzłowego lub pozawęzłowego, choroba mierzalna radiologicznie (co najmniej 1,5 cm w dowolnym wymiarze), choroba oporna na leczenie rytuksymabem (w monoterapii lub terapii skojarzonej) oraz chemioterapię lub radioimmunoterapię. co najmniej jedna linia leczenia z zastosowaniem analogu puryn lub środków a kilujących, ECOG 0-2, odpowiednia wydolność nerek (poziom kreatyniny <2 górnego limitu normy [ULN]), oraz wątroby (poziom bilirubiny całkowitej <1,5 ULN). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z FL stopnia IIIB, obecność transformacji histopatologicznej do chłoniaka agresywnego, wcześniejsze leczenie inhibitorami PI3K lub inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), zakażenie (wcześniejsze lub obecne trwające, a także choroba przewlekła) wirusem HIV, HBV, HCV, trwające długoterminowo leczenie z zastosowaniem immunosupresantów, brak możliwości stosowania profilaktyki przeciw PJP, HSV, HZV <p><u>Liczba pacjentów ogółem:</u> 129</p> <p><u>w grupie interwencji:</u> 129, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> FL - 83, SLL - 28, MZL - 18 <p><u>w grupie komparatora:</u> -</p>	<p><u>Interwencja:</u> Copiktra (duwelisyb) Duwelisyb stosowany w monoterapii w cyklach trwających 28 dni - do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalne j toksyczności lub śmierci.</p> <p><u>Komparator:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie niezależnego komitetu monitorującego (IRC).</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR).

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

- [A Safety and Efficacy Study of Duvelisib in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma](#) - w trakcie;
- [Duvelisib Maintenance After Autologous Stem Cell Transplant in T-Cell and Indolent B-Cell Lymphomas](#) - w trakcie;
- [Study Evaluating Duvelisib in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory Lymphoma](#) - zakończone, publikacja [Izutzu 2020](#) (7 pacjentów, w tym 4 z FL);
- [A Long-term, Continued Treatment and Follow-up Study in Subjects With Hematologic Malignancies Treated With Duvelisib \(IPI-145\)](#) - zakończone, brak publikacji;
- [Duvelisib and Nivolumab in Treating Patients With Richter Syndrome or Transformed Follicular Lymphoma](#) - w trakcie;
- [A Phase 2 Study Comparing 2 Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Subjects With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. \(TEMPO\)](#) - w trakcie, brak pełnej publikacji, odnaleziono wyłącznie abstrakt konferencyjny [Vorobyev 2021](#);
- [Acalabrutinib and Duvelisib for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma](#) - w trakcie;
- [A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab or Obinutuzumab in Subjects With Previously Untreated CD20+ Follicular Lymphoma \(CONTEMPO\)](#) - badanie fazy 1/2 - wyniki opublikowane na [clinicaltrials.com](#);
- [Study of Duvelisib in Combination With Rituximab vs Rituximab in Subjects With Previously Treated Follicular Lymphoma](#) - (DYNAMO + R) badanie fazy 3, zakończone z bardzo małą liczbą zrekrutowanych osób (13). Wyniki opisano na [clinicaltrials.com](#);
- [Study of IPI-145 in Combination With Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Hematologic Malignancies](#) - zakończone, brak wyników;

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 DYNAMO

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

Tabela 7 Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	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?	Nie

Wynik: 6/8

Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania rejestracyjnego DYNAMO oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 6/8 pkt. Przeprowadzono analizę wyników w podgrupach dla głównego PK, natomiast nie przedstawiono takiej analizy dla wyników drugorzędowych, szczególnie istotnych dla celów niniejszej analizy. Nie wskazano również informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania.

5.4.2. Opis komparatora

-

5.4.3. Opis punktów końcowych

- ORR - zdefiniowany jako wystąpienie remisji całkowitej (CR) lub częściowej (PR) zgodnie z [kryteriami IWG](#).
- PFS - czas od pierwszego podania duwelisybu do wystąpienia progresji choroby lub śmierci,
- DOR - czas od pierwszego rozpoznania najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) do pierwszego rozpoznania progresji choroby (PD) lub śmierci,
- OS - czas od pierwszego podania duwelisybu do śmierci,
- TTR - czas od pierwszego podania duwelisybu do pierwszego potwierdzenia skuteczności leczenia.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

W ramach publikacji nie przedstawiono wyników dla subpopulacji objętej wyłącznie wskazaniem chłoniak grudkowy (ICD-10: C82) dla PFS, OS, DOR, TTR.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

W związku z typem badania (jednoramiennie) nie jest możliwe odniesienie się do innej substancji/schematu stosowanego w ramach porównania pośredniego lub do wyników grupy leczonej równolegle z grupą stosującą duwelisyb w ocenianej populacji. Brak oszacowania dot. analizowanej subpopulacji (pacjentów z chłoniakiem grudkowym) dla punktów końcowych innych niż odpowiedź na leczenie (ORR) w sposób znaczący zmniejsza wiarygodność przedstawionych wyników.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Przedstawione w publikacji wyniki nie pozwalają na modelowanie danych wyłącznie dla grupy z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego.

Nie przedstawiono analizy względem komparatora (innej refundowanej technologii/BSC/placebo), co nie pozwala na określenie LYG z zastosowanej technologii względem technologii aktualnie dostępnych.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie DYNAMO

Badanie DYNAMO było badaniem wielośrodkowym, prospektywnym, jednoramiennym typu otwartego. Jakość oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 6/8 pkt. Odjęto 1 punkt za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów oraz 1 punkt za brak analizy wyników w podgrupach.

Przedstawiona w analizie publikacja pozwala w sposób ograniczony przedstawić skuteczność leczenia z zastosowaniem duwelisybu u pacjentów z chłoniakiem grudkowym po niepowodzeniu leczenia we wcześniejszych liniach. Brak porównania z grupą kontrolną wpływa negatywnie na wnioskowanie.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

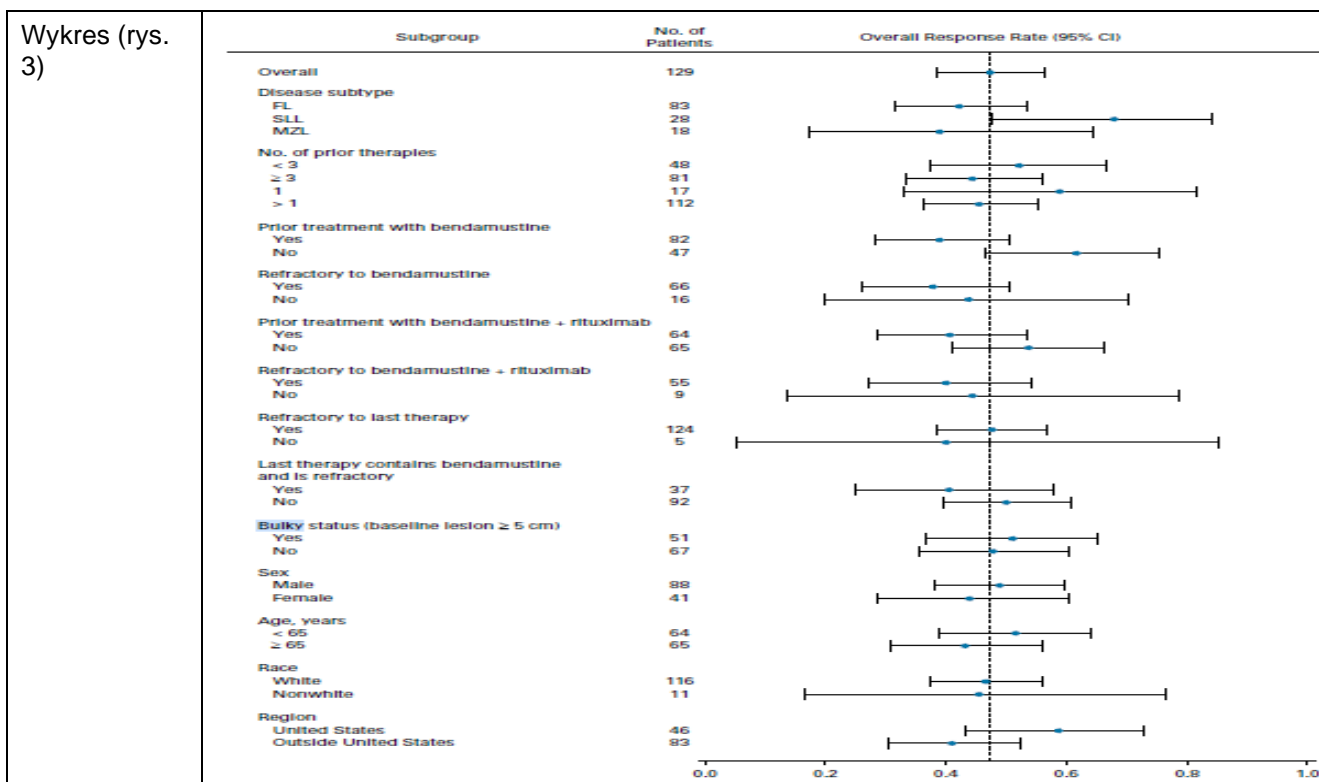
W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Tabela 8. Wyniki badania włączonego do przeglądu

Badanie 1	DYNAMO / Flinn, 2019
Punkt końcowy 1 (ORR w populacji łącznej w ocenie badaczy)	
Charakterystyka populacji	<p><u>UWAGA</u> Przedstawione poniżej dane dot. charakterystyki populacji dotyczą całej analizowanej populacji (full analysis set), ponieważ brak jest informacji dotyczących konkretnych subpopulacji z rozpoznaniem FL, SLL oraz MZL.</p> <p>Dane demograficzne i charakterystyka choroby, N=129 (%):</p> <ul style="list-style-type: none">• wiek (lata) - 65 (mediana, zakres: 30-90),• rasa:<ul style="list-style-type: none">○ biała - 116 (89,9),○ czarna - 6 (4,7),○ azjatycka - 1 (0,8),○ rdzenna amerykańska - 1 (0,8),○ inna - 1 (0,8),○ nieznana - 4 (3,1).• płeć:<ul style="list-style-type: none">○ mężczyzn - 88 (68,2),○ kobiet - 41 (31,8).• czas od rozpoznania NHL (mies.) - 54,15 (mediana, zakres: 3,9-324),• stopień zaawansowania choroby w momencie włączenia (nie wskazano, prawdopodobnie w skali Ann Arbor):<ul style="list-style-type: none">○ I-II - 19 (14,7),○ III-IV - 109 (84,5),○ brak danych - 1 (0,8).• Stan zdrowia (ECOG):<ul style="list-style-type: none">○ 0-1 - 122 (94,6)○ 2 - 7 (5,4).• rozpoznanie histopatologiczne:<ul style="list-style-type: none">○ SLL - 28 (21,7),○ MZL - 18 (14,0),○ pozawęzłowy - 9 (6,9),○ śledzionowy - 5 (3,8),○ węzłowy - 4 (3,1),○ grudkowy - 83 (64,3).• poziom (ocena) ryzyka ekspansji choroby w skali FLIPI:<ul style="list-style-type: none">○ niskie (0-1) - 11 (13,3),○ średnie (2) - 17 (20,5),○ wysokie (>2) - 54 (65,1),○ brak danych - 1 (1,2).

	<ul style="list-style-type: none"> • Podwyższony poziom LDH na początku obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> ○ tak - 86 (66,7), ○ nie - 42 (32,6), ○ brak danych - 1 (0,8). • liczba wcześniejszych linii leczenia przeciwnowotworowego - 3 (mediana, zakres 1-18), • czas od zakończenia ostatniej terapii przeciwnowotworowej (mies.) - 3,5 (mediana, zakres: 0-121), • terapie stosowane we wcześniejszych liniach: <ul style="list-style-type: none"> ○ rytuksymab - 129 (100), ○ leki alkilujące/analogi puryn - 129 (100), ○ leki alkilujące - 127 (98,4), ○ skojarzenie rytuksymabu i leków alkilujących - 122 (94,6), ○ bendamustyna - 82 (63,6), ○ antracykliny - 78 (60,5), ○ rytuksymab + bendamustyna - 64 (49,6), ○ R-CHOP - 48 (37,2). • choroba oporna na leczenie ostatnim stosowanym lekiem/schematem - 124 (96,1), • choroba oporna na 2 lub więcej schematy leczenia - 99 (76,7%), <p>choroba typu <i>bulku</i> (zmiana o długości ≥ 5 cm w największym wymiarze) na początku obserwacji - 51 (39,5).</p>
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odpowiedź na leczenie (ORR) w przypadku populacji łącznej (n=129) w ocenie badaczy [%]
Parametr	Inny
Typ parametru	ORR
Parametr interwencja	59,7000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	50,7000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	68,2000

Komentarz	W tym: CR - 4 (3,1%), PR - 73 (56,6%), SD - 38 (29,5%).
Punkt końcowy 2 (ORR w populacji łącznej w ocenie IRC)	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odpowiedź na leczenie (ORR) w przypadku populacji łącznej (n=129) w ocenie niezależnego komitetu monitorującego (IRC) [%]
Parametr	Inny
Typ parametru	ORR
Parametr interwencja	47,3000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	38,4000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	56,3000



Komentarz W tym: CR - 2 (1,6%), PR - 59 (45,7%), SD = 42 (32,6%), PD - 18 (14%), nieznany - 7 (5,4%), brak obecności choroby* - 1 os.
 * W ocenie IRC wskazano na brak obecności choroby w momencie włączenia do leczenia oraz brak oceny progresji choroby u 1 pacjenta z pojedynczą zmianą pozawęzłową (nosogardłową), ocenioną przez badaczy jako remisja całkowita.
 W ramach wykresu przedstawiono wyniki analizy podgrup zgodnie z pierwotną stratyfikacją.

Punkt końcowy 3 (PFS w ocenie IRC w populacji łącznej)

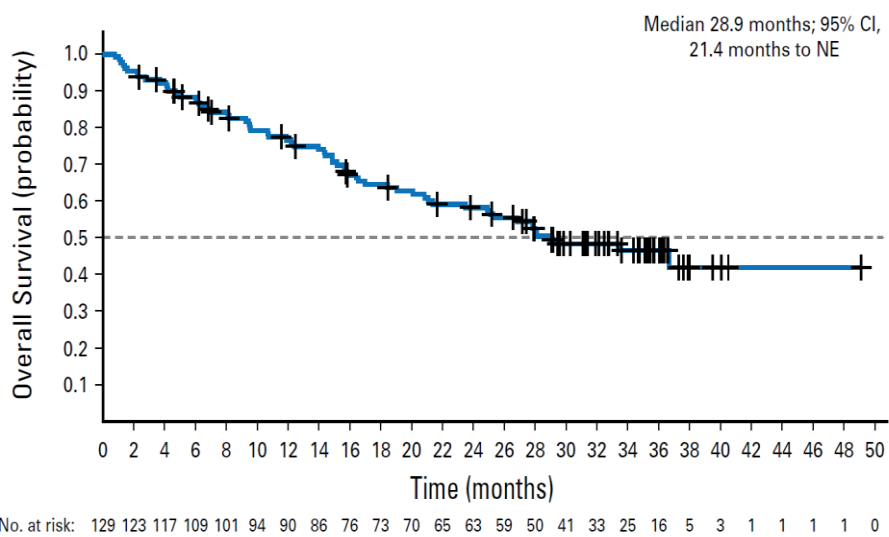
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie IRC - mediana [mies.]
Parametr	Inny
Typ parametru	mediana PFS
Parametr interwencja	9,5000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	8,1000

Przedział ufności (95%CI) - górna granica	11,8000
Wykres Kaplana-Meiera (rys. 4)	<p>B</p> <p>Median, 9.5 months; 95% CI, 8.1 to 11.8 months</p> <p>No. at risk: 129 94 72 62 58 41 25 20 14 12 11 10 8 8 2 2 1 1 1 1 1 1 0</p>
Punkt końcowy 4 (ORR w populacji z FL w ocenie IRC)	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	ORR w populacji z FL (n=83) w ocenie IRC [%]
Parametr	Inny
Typ parametru	ORR
Parametr interwencja	42,2000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	31,4000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	53,5000
Komentarz	W tym: CR - 1 (1,2%), PR - 34 (41%), SD - 29 (34,9%), PD - 14 (16,9), nieznan - 5 (6%)
Punkt końcowy 5 (TTR w populacji łącznej)	

Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Czas od pierwszego podania duwelisybu do pierwszego potwierdzenia skuteczności leczenia (TTR) [mies.]
Parametr	Inny
Typ parametru	mediana TTR
Parametr interwencja	1,8700
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1,4000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	11,7000
Punkt końcowy 6 (OS w ocenie IRC w populacji łącznej)	
Kategoria punktów końcowych	przeżycie
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Przeżycie całkowite (OS) w ocenie IRC [mies.]
Parametr	Inny
Typ parametru	mediana OS
Parametr interwencja	28,9000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	21,4000

Wykres
Kapłana-
Meiera (rys.
5)

C



6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

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

Badanie DYNAMO

Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym łącznie (pow. 20% pacjentów) oraz zdarzeniami stopnia ≥ 3 (pow. 10% pacjentów) w całej ocenianej populacji (N=129).

Liczba pacjentów (%) ze zdarzeniem niepożądanym łącznie - 128 (99,2), w tym:

- biegunka - 63 (48,8)
- mdłości - 38 (29,5)
- neutropenia - 37 (28,7)
- zmęczenie - 36 (27,9)
- kaszel - 35 (27,1)
- anemia - 34 (26,4)
- gorączka - 32 (24,8).
- **gorączka neutropeniczna - 12 (9,3)**

Liczba pacjentów (%) ze zdarzeniem niepożądanym stopnia ≥ 3 - 114 (88,4), w tym:

- neutropenia - 32 (24,8)
- biegunka - 19 (14,7)
- anemia - 19 (14,7)
- małopłytkowość - 15 (11,6)
- **gorączka neutropeniczna - 12 (9,3)**

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Przedstawiona analiza wskazuje na aktywność duwelisybu w ocenianym wskazaniu. Należy nadmienić, iż przedstawione wyniki pochodzą z badania fazy 2, natomiast grupa docelowa (tj. osoby z chłoniakiem grudkowym) stanowiły ok. 64% ocenianej kohorty. Wykazano odpowiedź na leczenie w przypadku ok. 42% pacjentów (razem z pacjentami stabilnymi, tj. brak progresji dla ok. 77% pacjentów). Wyniki dot. PFS, OS, DOR przedstawiono w publikacji dla populacji łącznej, w związku z czym ocena tych punktów końcowych w kontekście wyłącznie pacjentów z FL jest wątpliwa. Analiza przedstawiona w ramach dokumentu EPAR w ocenianej kohorcie wskazała, iż wyniki PFS, OS i DOR są podobne do całej kohorty, należy jednak nadmienić, iż zgodnie z informacją przedstawioną w cytowanym dokumencie założono dla populacji generalnej wskaźnika ORR hipotezy badawcze: $H_0 \leq 30\%$, $H_1 \geq 45\%$, (dolna granica przedziału dla FL - 31,4), natomiast wnioskowanie dotyczące populacji z chłoniakiem grudkowym nie opierało się na określonych wymaganiach co do określonego punktu końcowego, zgodnie z cytatem (EPAR):

The applicant defined as the null hypothesis an ORR equal or below 30 % responders. However, the alternative hypothesis is ORR equal or larger than 45 %. It could be understood that the applicant would aim to ORR around 45 % but any response rate larger than 30 % would be considered successful. Furthermore, the applicant did not specify whether the 30 % limit should be crossed by the estimate or the lower bound of the confidence interval. The applicant clarified that the study was to be considered successful if the p-value for a 1-sided exact binomial test was significant at the 0.025 level, which would be generally consistent with a lower bound of a two-sided 95% CI that exceeds 30%. Initially the ORR was expected to be $\geq 55\%$: "A sample size of approximately 120 iNHL subjects with at least 100 FL subjects with an expected ORR of 55% will have 2-sided, 95% confidence bounds of 45.7%-64.1% when the exact binomial method is employed. These bounds about the ORR are thought to adequately characterise the clinical activity of IPI-145 in this patient population" (Initial protocol April 2, 2013 page 21/80).

The applicant clarified that there were no assumptions specified regarding the ORR for the FL population. In the protocol v3 (3 Nov 2015), the null hypothesis was changed to ORR $\leq 30\%$ against the alternative ORR $\geq 45\%$ and the number of FL patients to be included changed from 100 to 80. The applicant explained that the sample size was changed based on the accrual pattern

Oszacowania dla ww. punktów końcowych przedstawione w EPAR:

- DOR- 10 mies. (mediana, 95%CI: 4,5-21,9),
- PFS - 8,3 mies. (mediana, 95%CI: 5,3-11,6),
- OS - 28 mies. (mediana, 95%CI: 20,8-NE),
- TTR - 1,91 mies. (mediana, 95%CI: 1,6-11,7)

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 ramach raportu przedstawiono część wyników wynikających z oszacowania średniej długości przeżycia całkowitego osób włączonych do badania Flinn 2019 estymowane w dłuższym horyzoncie obserwacji. Przedstawiono również oszacowanie kosztu stosowania leku w przeliczeniu na 1 pacjenta w perspektywie rocznej

7.1.2 Dane wejściowe

Dane dotyczące przeżycia całkowitego pochodzą z publikacji, dla której nie wydzielono wyników OS grupy pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), natomiast modelowanie kosztów na podstawie danych dla populacji ogółem generowałoby błędne wyniki oszacowań (różnice w raportowanych wynikach dla pacjentów z FL, SLL i MZL w zakresie ORR). W związku z tym ograniczeniem odstąpiono od modelowania kosztowej efektywności/kosztoużyteczności terapii.

Przedstawiono wyniki kosztu stosowania substancji w przeliczeniu na 1 pacjenta w perspektywie rocznej.

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]	[dn]	[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 [redacted] Brak zróżnicowania 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.

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*) w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*).
- 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 jednoramienne 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*) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia (*ang. restricted mean survival time, RMST*).

Etapy procesu

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 badania

Ograniczony średni czas przeżycia oraz medianowy czas przeżycia w horyzoncie badania został oszacowany przy wykorzystaniu pakietu *survminer*(0.4.9).

4. Wyniki procesu analitycznego

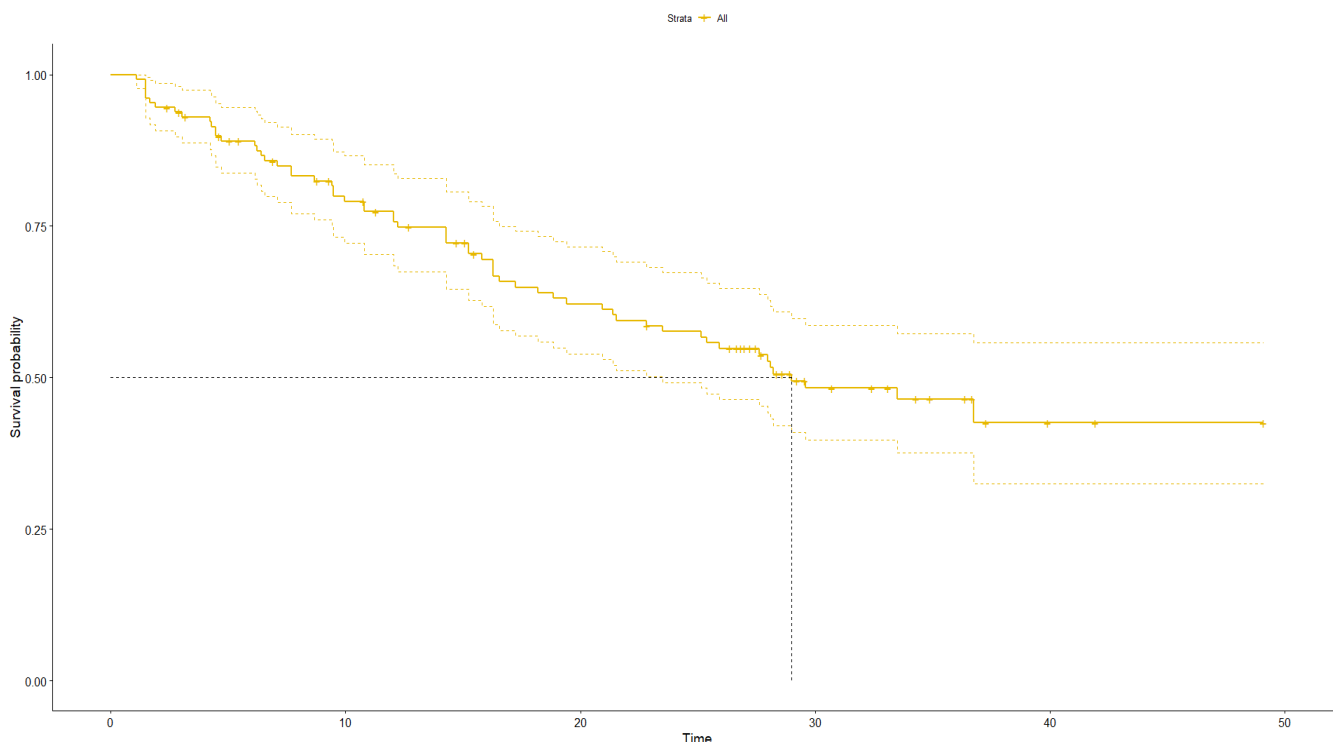
Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (*arm 0*) wraz z błędem standardowym (SE)
- krzywe przeżycia całkowitego (OS) Kapłana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz medianą OS oznaczoną przerywaną linią.

7.3.2. Wyniki

Tabela 11. Ocena niezaspokojonej potrzeby pacjentów

Wyniki - Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	
średni wiek pacjentów*	65,0000
horyzont czasowy badania [lata]	5,0000
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej	
Średnia	17,0000
minimum/95% CI - dolna granica	
maksimum/95% CI - górna granica	
Przewidywane lata życia – oceniana technologia lekowa	
Średnia	2,5000
minimum/95% CI - dolna granica	
maksimum/95% CI - górna granica	
Przewidywane lata życia – komparator	
Średnia	
minimum/95% CI - dolna granica	
maksimum/95% CI - górna granica	
Utracone lata życia – oceniana technologia lekowa	
Średnia	15,5000
minimum/95% CI - dolna granica	
maksimum/95% CI - górna granica	
Utracone lata życia – komparator	
Średnia	
minimum/95% CI - dolna granica	
maksimum/95% CI - górna granica	
Procent uzyskanych lat życia w stosunku do populacji generalnej	
Średnia	
minimum/95% CI - dolna granica	
maksimum/95% CI - górna granica	



*W polu średni wiek przedstawiono medianę z badania Flinn 2019

Średnia liczba lat przeżycia - zgodnie z tablicami przeżycia GUS <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-tablicy-sredniego-dalszego-trwania-zycia-kobiet-i-mezczyzn,285,9.html> wynosi 204 miesiące, tj. 17 lat. Jest to wartość zgodna z przyjętym założeniem odcięcia danych populacyjnych w przypadku ryzyka zgonu 10%, tj. w wieku 82 lat. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>

Przewidywane lata życia – oceniana technologia lekowa: na podstawie oszacowania RMST ze zrekonstruowanej krzywej KM (30,14 mies.)

Podsumowanie

W związku z ograniczeniami przedstawionymi w rozdziale odstąpiono od przedstawiania wyników ICER/ICUR ze względu na brak wystarczających 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 [redacted], tj. dzienny koszt terapii duwelisybem wynosi [redacted].

Koszt roczny stosowania duwelisybu przypadający na 1 osobę (przy założeniu compliance = 100%) wynosi [redacted].

Przy założeniu stosowania duwelisybu do progresji choroby koszt leczenia 1 pacjenta wyniesie [redacted] (przy założeniu, że mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji wynosi, zgodnie z wynikami badania, 9,5 miesięcy).

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 Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82) przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 28.01.2022 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku strategii wyszukiwania.

Podsumowanie

Nie odnaleziono analiz HTA dla ocenianej technologii.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence NICE 2022 Brytyjskie https://www.nice.org.uk/guidance/ta717	Chłoniak grudkowy po co najmniej 2 liniach leczenia systemowego.	w trakcie	Ocena duwelisybu w tym wskazaniu została zawieszona ze względu na brak danych od podmiotu odpowiedzialnego.

Podsumowanie

Nie odnaleziono dokumentów rekomendacji refundacyjnych dotyczących analizowanej technologii. Odnaleziono wzmiankę dot. oceny technologii i możliwości jej refundowania w NICE, natomiast jest to ocena niezakończona.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z ograniczeniami przedstawionymi w rozdziale odstąpiono od przedstawiania wyników ICER/ICUR ze względu na brak wystarczających 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 [redacted], tj. dzienny koszt terapii duwelisybem wynosi [redacted].

Koszt roczny stosowania duwelisybu przypadający na 1 osobę (przy założeniu compliance = 100%) wynosi [redacted].

Przy założeniu stosowania duwelisybu do progresji choroby koszt leczenia 1 pacjenta wyniesie [redacted] (przy założeniu, że mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji wynosi, zgodnie z wynikami badania, 9,5 miesięcy).

Przy założeniu szacowanej populacji w roku 1. i 2. na odpowiednio 72 (58 - 87) i 112 (90 - 134) pacjentów wpływ na budżet w horyzoncie 2 lat wyniesie odpowiednio [redacted] przy założeniu stosowania leku przez 12 mies., natomiast w przypadku stosowania leku zgodnie z medianą z badania - [redacted].

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

Badanie włączone do analizy, stanowiące podstawę rejestracji przez EMA w ocenianym wskazaniu (tj. leczenie chłoniaka grudkowego po niepowodzeniu co najmniej 2 wcześniejszych terapii układowych) stanowi bardzo ograniczone źródło danych dla celów oceny skuteczności terapii. Cytując za EPAR:

The data for the follicular lymphoma indication is based on a single-arm trial: All in all, there are limitations with respect to the presented data for FL in a single arm study with ORR as primary endpoint. An RCT would have been preferred even though it is acknowledged that at study initiation a suitable effective comparator was not readily available. Randomised Study 327 is currently under discussion with the prospect of obtaining CHMP Scientific advice; results will be reported post-authorisation in line with a CHMP recommendation.

W publikacji Flinn 2019 przedstawiono wyniki dla grupy z rozpoznaniem chłoniaka ziarniczego wyłącznie dla głównego punktu końcowego, tj. ORR. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), czasu trwania odpowiedzi (DOR) przedstawiono łącznie. Zgodnie w EPAR:

Generally, the numbers are too small to conclude anything from the subgroup analyses. Future studies may elucidate if there is a difference between efficacy in patients having received prior therapy with bendamustine or not, which is the subgroup with the largest difference between ORRs.

Oszacowania dla ww. punktów końcowych przedstawione w EPAR:

- DOR- 10 mies. (mediana, 95%CI: 4,5-21,9),
- PFS - 8,3 mies. (mediana, 95%CI: 5,3-11,6),
- OS - 28 mies. (mediana, 95%CI: 20,8-NE),
- TTR - 1,91 mies. (mediana, 95%CI: 1,6-11,7)

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na clinicaltrials.gov badanie DYNAMO prowadzone było w USA oraz Europie, natomiast w publikacji Flinn 2019 wskazano, iż 90% pacjentów było rasy białej.

W związku z powyższym możliwe jest przeniesienie wnioskowania dot. wyników na grunt polski.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej warunkowane są szeregiem założeń, na które wpływają dodatkowo źródła danych pozyskanych dla celów analizy. Przedstawiona liczebność populacji może nie odwzorowywać rzeczywistego zapotrzebowania w zakresie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Nie przeprowadzono oszacowań dot. kosztowej efektywności / kosztowej użyteczności terapii (odpowiednio ICER/ICUR). Przedstawione dane kliniczne nie pozwalają na rzetelne oszacowanie tych wskaźników.

Przedstawiono oszacowanie dotyczące kosztu stosowania leku Copiktra (duwelisyb) w przypadku 1 pacjenta w horyzoncie rocznym i oczekiwanym (tj. do progresji choroby na podstawie mediany z badania Flinn 2019).

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie przeprowadzono oszacowań dot. kosztowej efektywności / kosztowej użyteczności terapii (odpowiednio ICER/ICUR). Przedstawione dane kliniczne nie pozwalają na rzetelne oszacowanie tych wskaźników.

Przedstawiono oszacowanie dotyczące kosztu stosowania leku Copiktra (duwelisyb) w przypadku 1 pacjenta w horyzoncie rocznym i oczekiwanym (tj. do progresji choroby na podstawie mediany z badania Flinn 2019).

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 możliwość stosowania w monoterapii.

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

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z chłoniakiem grudkowym opornym na leczenie po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach terapii układowej, u których nie można zastosować (ze względu na oporność/ przeciwwskazania) innych schematów terapeutycznych, w szczególności opartych o przeciwciała monoklonalne – rytuksymab i obinutuzumab.

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 – 42,2% + (95%CI: 31,4-53,5)
- DOR - 10 mies. + (mediana, 95%CI: 4,5-21,9),
- PFS - 8,3 mies. + (mediana, 95%CI: 5,3-11,6),
- OS - 28 mies. + (mediana, 95%CI: 20,8-NE).

10. PIŚMIENICTWO

Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Badania pierwotne i wtórne	
Flinn 2019	Flinn I, Miller C, Ardeszna K, Tetreault S, Assouline S, Mayer J et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(11):912-922.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NCCN 2021	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
ESMO 2020	Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino S et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021;32(3):298-308.
PTOK 2020	Lech-Marańda E., Chłoniak grudkowy, W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok
Pozostałe publikacje	
Copiktra_ChPL 2021	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/copiktra-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 31.01.2022 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
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).
Copiktra_EPAR 2021	https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/copiktra-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 31.01.2022r.]
AWA Gazyvaro	Analiza weryfikacyjna Agencji - Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)” [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 publikacji naukowych

[Otwórz](#)