



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.37.2016

Data ukończenia: 29 grudnia 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
AR	analiza racjonalizacyjna
ARA-C	cytarabina (arabinozyd cytozyny)
auto-HSCT	autogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego (autologous hematopoietic stem cell transplantation)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BENDA	bendamustyna
BIA/AWB	analiza wpływu na budżet (ang. Budget Impact Analysis)
BR	schemat chemioterapii zawierający bendamustynę i rytuksymab
BSH	Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (British Society for Haematology)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
CHOP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizolon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (chronic lymphocytic leukaemia)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DHA	Danish Health Authority
DHAP	schemat chemioterapii zawierający: deksametazon, cytarabinę i cisplatynę
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (Evidence Based Medicine)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMBT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EMCL	European Mantle Cell Lymphoma Network
EPIC MCL	akronim badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia MCL w Polsce

ESHAP	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metylprednizolon, cytarabinę i cisplatynę
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (European Society for Medical Oncology)
FC	schemat chemioterapii zawierający fludarabinę i cyklofosfamid
FCMR	schemat chemioterapii zawierający fludarabinę, cyklofosfamid, mitoksantron i rytuksymab
FCR	schemat chemioterapii zawierający fludarabinę, cyklofosfamid i rytuksymab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FMR	schemat chemioterapii zawierający fludarabinę, mitoksantron i rytuksymab
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HMRN	brytyjski rejestr Haematological Malignancy Research Network
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
Hyper-CVAD	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, deksametazon, metotreksat i cytarabinę
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, edycja 10
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (interquartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Istotność statystyczna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MCL	mantle cell lymphoma (chłoniak z komórek płaszczca)
MD	różnica średnich (mean difference)
MIPI	Międzynarodowy wskaźnik diagnostyczny w chłoniaku z komórek płaszczca (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	non-Hodgkin lymphomas (chłoniaki nieziarnicze)
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NIPHNO	The Norwegian Institute of Public Health
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NPP	program prowadzony przez wnioskodawcę umożliwiający stosowanie ibrutynibu przed refundacją (Named Patient Program)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCR	schemat chemioterapii zawierający pentostatynę, cyklofosfamid i rytuksymab
PEPC	schemat chemioterapii zawierający prednizon, etopozyd, prokarbazynę i cyklofosfamid
PGBD	Polska Grupa Badawcza Chłoniaków
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie (Periodic Safety Update Report)
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
R-BAC	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, bendamustynę i cytarabinę
R-CHOP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon
R-COP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
R-CVP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę i prednizon
R-DHAP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, deksametazon, cytarabinę, cisplatynę
R-Hyper-CVAD	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, deksametazon, metotreksat i cytarabinę
R-IVAC	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, cytarabinę
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WB	wybór lekarza
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.1.9. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	48

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50
4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	55
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	67
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	67
5.4.	Komentarz Agencji	67
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	70
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	70
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	72
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	82
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	82
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	83
6.4.	Komentarz Agencji	83
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	85
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	87
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	88
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	90
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	92
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	92
12.	Kluczowe informacje i wnioski	93
13.	Źródła.....	98
14.	Załączniki.....	101

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.10.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.397.2016.4.MB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - **Imbruvica (ibrutynib)**, kaps. twarde, 140 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991195144
 - Wnioskowane wskazanie:
 - w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczca (ICD-10: C85.7, C83.1)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.10.2016 r., znak PLA.4600.397.2016.4.MB (data wpływu do AOTMiT 25.10.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją oraz ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Imbruvica (ibrutynib)**, kaps. twarde, 140 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991195144 w ramach programu lekowego „**Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)**”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.11.2016 r., znak OT.4351.37.2016.AgB_KLa_AZa.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.12.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1249.3.2016.MR z dnia 19.12.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2016,
- Analiza kliniczna. Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2016,
- Analiza ekonomiczna. Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka. [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2016,
- Analiza wpływu na budżet. Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2016,
- Analiza racjonalizacyjna. Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2016.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Imbruvica:
 - Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Odpowiedź na pismo PLR.4600.1249.2.2016.MR. [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2016

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde 140 mg, 120 kapsulek, kod EAN 5909991195144
Kod ATC	Kod ATC: L01XE27 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Substancja czynna	Ibrutyn b
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z kryteriami programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczca (ICD-10: C 85.7, C 83.1)”
Dawkowanie	Zalecane dawkowanie to 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę. Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A zwiększają ekspozycję na ibrutynib. Należy zmniejszyć dawkę produktu Imbruvica do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. Należy zmniejszyć dawkę produktu Imbruvica do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4. Należy przerwać stosowanie produktu Imbruvica w razie wystąpienia jakichkolwiek nowych toksyczności niehematologicznych lub ich nasilenia do stopnia ≥ 3 , neutropenii stopnia 3 lub większego z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem Imbruvica w dawce początkowej. W razie ponownego wystąpienia toksyczności, należy zmniejszyć dawkę raz na dobę o jedną kapsułkę (140mg). W razie potrzeby można rozważyć kolejne zmniejszenie dawki o 140mg. Jeśli toksyczności utrzymują się lub nawracają po dwóch zmniejszeniach dawki, należy odstawić ten produkt leczniczy
Droga podania	Doustnie raz na dobę, popijając szklanką wody o tej samej porze dnia. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu Imbruvica razem z sokiem grejfrutowym lub gorzkimi pomarańczami.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ibrutyn b jest silnym, małowiązującym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutyn b tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. B-cell antigen receptor) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro.

Źródło: ChPL Imbruvica

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 [pozwolenie nr EU/1/14/945/001 (90 kapsulek), EU/1/14/945/002 (120 kapsulek)]
---	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Imbruvica w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczca (ang. mantle cell lymphoma, MCL). Produkt Imbruvica w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) Produkt Imbruvica w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Produkt Imbruvica w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.
Status leku sierocego	Tak: decyzja EU/3/13/1115 z 12/03/2013
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe. Lek znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego – opatrzony jest symbolem czarnego trójkąta .

Źródło: ChPL Imbruvica

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie USA substancji czynnej **ibrutynib** (produkt leczniczy **Imbruvica**) 13 listopada 2013 r. we wnioskowanym wskazaniu (chłoniak z komórek płaszczca, MCL).

Źródło: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm374761.htm>

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Rada Przejrzystości działająca przy AOTMiT dnia 8.06.2015 r. wydała opinię nr 122/2015 w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną **bendamustinum hydrochloridum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w której uważa za zasadne objęcie refundacją wspomnianej substancji u chorych na **chłoniaka z komórek płaszczca (C83.1, C85.7)** w I linii leczenia w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczniczych zawierających antracykliny bądź w przypadku wznowy lub progresji choroby po upływie sześciu miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii.

Produkt leczniczy **Imbruvica** był przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu **przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1)**. Rada Przejrzystości działająca przy Agencji dnia 11.04.2016 r. wydała stanowisko nr 36/2016, gdzie uznaje za niezasadne objęcie refundacją rzeczonoego leku w tym wskazaniu ze względu na dużą niepewność dowodów na jego skuteczność. Podobnie, Prezes Agencji w Rekomendacji nr 23/2016 nie zarekomendował objęcia refundacją ibrutynibu w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (C91.1)” z powodu braku wystarczających dowodów naukowych na skuteczność leku.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

--	--

Źródło: wniosek refundacyjny

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie – opis programu lekowego

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczca (ICD-10 C 85.7, C 83.1)”
Schemat dawkowania leku w programie	Zalecana dawka to 560 mg (cztery kapsułki po 140 mg) raz na dobę. Zmiana dawkowania leku powinna być prowadzona zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<u>Kryteria kwalifikacji:</u> Chorzy z chłoniakiem z komórek płaszczca, którzy spełniają poniższe kryteria: 1. brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia; 2. uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwwskazania do jej zastosowania; 3. stan sprawności według WHO 0–2; 4. wiek powyżej 18 r.ż. <u>Badania przy kwalifikacji:</u> 1. morfologia krwi; 2. TK lub MR lub USG lub badanie PET (typ badania do decyzji lekarza); 3. w wybranych przypadkach mielogram lub trepanobiopsja szpiku (do decyzji lekarza); 4. badania biochemiczne (AST, ALT, bilirubina całkowita); 5. EKG.
Kryteria zakończenia udziału w programie lekowym	<u>Kryteria wykluczające udział w programie</u> 1. stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K; 2. ciężkie choroby układu krążenia; 4. aktywne ciężkie zakażenie; 5. ciąża; 6. nadwrażliwość na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą <u>Kryteria zakończenia udziału w programie:</u> 1. progresja choroby w trakcie leczenia; 2. stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z Charakterystyki Produktu Leczniczego; 3. wystąpienie objawów nadwrażliwości na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Czas leczenia w programie lekowym	Leczenie w programie powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z Charakterystyki Produktu Leczniczego.
Monitorowanie leczenia	<u>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia:</u> 1. kontrola morfologii krwi 1 raz w miesiącu 2. badania biochemiczne (aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej) co 3 miesiące 3. TK lub MR lub USG lub badanie PET (typ badania do decyzji lekarza) w trakcie 4. oraz 7. miesiąca leczenia, a następnie w przypadku podejrzenia progresji/nawrotu. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z aktualnymi kryteriami zaproponowanymi przez International Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas.

Źródło: program lekowy uzgodniony „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczca (ICD-10 C 85.7, C 83.1)”

Komentarz analityka AOTMiT:

Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica zaleca monitorowanie **stężenia kreatyniny** w surowicy oraz przeprowadzanie okresowych badań w celu wykrycia **migotania przedsionków**. Odnośnych zapisów brak jest we wnioskowanym programie lekowym. Ponadto, zgodnie z ChPL nie zaleca się podawania produktu Imbruvica pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh), co nie znalazło odzwierciedlenia w kryteriach wykluczenia (ani badaniach przy kwalifikacji). Lek powinien być stosowany zgodnie z specjalnymi ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącymi stosowania określonymi w ChPL.

Badania wykonywane przed włączeniem do programu i związane z monitorowaniem leczenia powinny korelować i **stanowią odzwierciedlenie** kryteriów włączenia i wykluczenia z programu oraz kryteriów zakończenia udziału w programie (np. wśród badań przy kwalifikacji brak jest testu ciążowego, podczas gdy ciąża stanowi przyczynę

wykluczenia z programu). Należy również określić, jakie konkretne wyniki są wymagane (np. jakie wartości badań biochemicznych są wystarczające, aby zakwalifikować pacjenta do programu). Oczekiwane wartości mogłyby odpowiadać normom określonym w badaniach włączonych do analizy klinicznej. Wykonywane badania powinny umożliwiać ponadto monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia oraz sprawdzenie, czy korzyść uzyskiwana w praktyce klinicznej odpowiada zyskom z leczenia wykazanym na podstawie skuteczności eksperymentalnej.

Program przyznaje lekarzom szerokie prawo wyboru co do stosowanych metod diagnostycznych i narzędzi monitorowania (TK lub MR lub USG lub badanie PET), co może generować różnice w podejściu. Przewiduje stosowanie aktualnych kryteriów oceny zaproponowanych przez International Working Group to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (w badaniach włączonych do analizy klinicznej stosowano wcześniejsze kryteria, aktualne na czas badania).

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego („uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwwskazania do jej zastosowania”) zawężają populację docelową w porównaniu z tą określoną przez Charakterystykę Produktu Leczniczego. W ChPL Imbruvica znajduje się zapis, że ibrutynib jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczca (ang. mantle cell lymphoma, MCL). ChPL nie odnosi się do wcześniejszego stosowania bendamustyny. Jak podkreśla wnioskodawca, ograniczenie populacji docelowej do pacjentów leczonych uprzednio bendamustyną lub mających do niej przeciwwskazania wiązało się „przede wszystkim z chęcią ograniczenia rozmiaru budżetu na finansowanie ibrutynibu, a nie wynikało ściśle z przesłanek klinicznych”.

Stan sprawności jest w uzgodnionym programie lekowym oceniany wg skali WHO. Opis skali zamieszczono w tabeli 12. Określenie wymaganego stanu sprawności było zróżnicowane w poszczególnych badaniach włączonych do analizy klinicznej (w badaniu Dreyling 2016: 0-1 wg ECOG, w badaniu Hess 2009: >60 w skali Karnofsky'ego, w badaniu Wang 2013/2015: 0-2 wg ECOG).

W programie lekowym brak jest informacji, czy u pacjentów, którzy zakończyli udział w programie, możliwe jest ponowne zastosowanie ibrutynibu w przypadku nawrotu choroby. Wydaje się, że kwestia ta jest warta doprecyzowania.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczca w przypadku braku odpowiedzi, progresji lub nawrotu choroby po co najmniej jednej linii leczenia, jeżeli uprzednio zastosowano bendamustynę lub wystąpiły przeciwwskazania do jej zastosowania.

Uwagi analityków Agencji do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 3.1.2.2.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej, poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej.

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia w warunkach polskich. [redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Chłoniak z komórek płaszczca (ang. mantle cell lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczca wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 5-6 lat (w zeszłej dekadzie ok. 3 lat).

Aktualnie rozpoznaje się dwa typy MCL o różnym przebiegu, co odzwierciedla ich odmienną patogenezę. Postać klasyczna MCL charakteryzuje się brakiem lub nieznaczną mutacją genu IGHV oraz zajęciem węzłów chłonnych i innych narządów pozawęzłowych. Ten typ MCL może przekształcić się w agresywne postaci blastoidną lub pleomorficzną. Z kolei postać MCL, która odznacza się mutacją w obrębie genu IGVH i zajęciem krwi obwodowej, śledziony, szpiku bądź innych narządów pozawęzłowych, bez zajęcia węzłów chłonnych (ang. *leukemic nonnodal*

MCL) ma charakter indolentny i przebiega zwykle łagodniej, choć również może przekształcić się w formę agresywną. Typ indolentny stanowi ok. 15% rozpoznań wśród wszystkich MCL, a przeżycie pacjentów wynosi zwykle od 5 do 12 lat. Dodatkowo, wyróżnia się również przedinwazyjną postać MCL (ang. *in situ mantle cell neoplasia*; *ISMCM*), odznaczającą się niewielkim ryzykiem klinicznym: powolnym przebiegiem oraz niskim ryzykiem proliferacji.

MCL zwykle rozpoznawany jest późno, w fazie uogólnionego zajęcia węzłów chłonnych, śledziony, szpiku i krwi obwodowej, choć zmiany masywne występują rzadko, a chorzy są w dobrym ogólnym stanie sprawności.

Klasyfikacja

Według klasyfikacji chłoniaków WHO z 2008 r. chłoniaki z komórek płaszczca należą do grupy nowotworów wywodzących się z limfocytów B, zbudowanych z jednorodnych, małych lub średnich komórek z nieregularnym jądrem, które nie tworzą ośrodków rozmnażania oraz naciekają strefę płaszczca wokół ośrodków rozmnażania.

W aktualnej, dziesiątej wersji ICD10 (WHO 2016) chłoniak z komórek płaszczca znajduje się w kategorii chłoniaków niegrudkowych (ang. *non-follicular*) i jest osobną jednostką opisaną w kodzie C83.1. W wersji polskiej z 2008 r. nie występuje jednak termin „chłoniak z komórek płaszczca”, a w kodzie C83.1 opisany jest chłoniak nieziarniczny rozlany (C83) z małych komórek z wpuklonym jądrem (C83.1). Podobnie, w polskiej wersji klasyfikacji w kodzie C85.7 zawarte są inne, określone postacie chłoniaka nieziarniczego: złośliwa (siatkowico-śródnabłonkowa i siatkowica) oraz mikroglioma; w wersji oryginalnej WHO z 2016 r. kod C85.7 obejmuje inne, określone postacie chłoniaków nieziarnicznych, lecz ich nie wyszczególnia, jak wersja polska. Można jedynie przypuszczać, że większość przypadków MCL w Polsce jest klasyfikowana do kodu C85.7, ponieważ tylko w przypadku zaklasyfikowania chorego do tego kodu możliwe jest rozliczenie podania rytuksymabu, który jest często stosowany w rozważanej jednostce chorobowej.

Chłoniak z komórek płaszczca jest sklasyfikowany w rejestrze Orphanet jako choroba rzadka (kod: ORPHA52416).

Epidemiologia

Chłoniak z komórek płaszczca stanowi około 6-9% (są źródła, które podają szerszy przedział: 5-10%) wszystkich chłoniaków nieziarnicznych w krajach Europy Zachodniej. Według różnych źródeł, roczna zapadalność na MCL wynosi 1-2/100 000 do 2-3/100 000 i ma tendencję wzrostową. MCL obserwuje się najczęściej wśród osób w średnim i starszym wieku; mediana w chwili rozpoznania to 68 lat. Choroba częściej występuje u mężczyzn (stosunek zachorowań M:K=3-4:1).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (2010) udział chłoniaków nieziarnicznych w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi ok. 2% u obu płci. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w roku 2010 zarejestrowano ponad 2800 zachorowań na te nowotwory. Przyjmując, że chłoniak z komórek płaszczca stanowi 5-10% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych można oszacować, iż spośród wszystkich zachorowań na NHL w roku 2010, 140-280 osób stanowili pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka z komórek płaszczca. W roku 2012, zarejestrowano 2659 nowych przypadków NHL w Polsce według danych International Agency for Research on Cancer, a zatem liczba nowych zachorowań na MCL wyniosła 133-266.

Na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych nie jest możliwe precyzyjne ustalenie populacji pacjentów w Polsce, którzy mają stanowić adresatów wnioskowanego programu lekowego, tj. chorych, u których stwierdzono brak odpowiedzi, progresję lub nawrót po co najmniej jednej linii leczenia oraz u których w uprzedniej terapii zastosowano bendamustynę lub którzy mają do niej przeciwwskazania.

Rokowanie

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG), a w mniejszym stopniu od oceny stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), ponieważ w momencie rozpoznania u większości chorych stwierdza się stopień III lub IV. W badaniu Hoster 2008 zaobserwowano, że szczególną wartość dla określenia rokowania mają 4 czynniki: wiek, stopień sprawności, aktywność LDH i liczba leukocytów w μl . Na ich bazie powstało narzędzie do określenia rokowania w MCL: indeks MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), który najdokładniej prognozuje rokowanie w MCL. Przeżycie całkowite chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością i jest zależne głównie od kategorii ryzyka według MIPI oraz typu nowotworu. Mediana przeżycia dla wszystkich MCL zawiera się w przedziale 3-7 lat; w przypadku typu indolentnego wzrasta do 5-12 lat.

Rozpoznanie

W chłoniakach nieziarnicznych ostateczne rozpoznanie opiera się wyłącznie na wynikach badania histologicznego całego zmienionego chorobowo węzła chłonnego lub fragmentu zajętego narządu wewnętrznego. W diagnozie MCL wymagane jest użycie metod immunohistochemicznych w celu wykrycia antygenów charakterystycznych

dla dojrzałych limfocytów B. W przypadkach trudnych diagnostycznie, dodatkowo stosuje się badania cytogenetyczne oraz molekularne.

Rozpoznanie uzupełnia się o ocenę stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), określenie czynników rokowniczych (według indeksu MIPI) oraz określenie stanu sprawności (np. według WHO/ECOG) w celu dobrania odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Leczenie

MCL uznaje się za chorobę nieuleczalną, o charakterze nawrotowym, w przebiegu której obserwuje się rozwój oporności, a okresy remisji są coraz krótsze. Nie istnieje powszechnie akceptowany schemat postępowania terapeutycznego.

W przypadku chorych, u których MCL został rozpoznany w stopniu I, dobre efekty daje radioterapia lub radioterapia skojarzona z chemioterapią, niemniej jednak przypadki tak wczesnych rozpoznań zdarzają się bardzo rzadko.

W chorobie zaawansowanej u chorych w dobrym stanie sprawności i poniżej 65 roku życia można rozważyć indukcję remisji za pomocą immunochemioterapii wielolekowej, zawierającej między innymi rytuksymab i cytarabinę, a następnie konsolidację i przeprowadzenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. W przypadku chorych niezakwalifikowanych do przeszczepu, można zastosować schematy wielolekowe, takie jak R-CHOP czy R-Hyper-CVAD. W przypadku pacjentów starszych i/lub w gorszym stanie sprawności, można zastosować mniej obciążający schemat, jak na przykład BR, R-CVP lub rytuksymab w monoterapii.

W przypadku pierwszego i kolejnych nawrotów, leczenie ma charakter paliatywny, a jego celem powinno być zapewnienie pacjentowi jak najwyższej jakości życia. Choć jest możliwe przeprowadzenie allo- lub autoprzeszczepu komórek macierzystych, częściej stosuje się (immuno)chemioterapie, przy czym należy zastosować leki niestosowane w poprzednich liniach, z wyjątkiem rytuksymabu. Leczenie w tej fazie powinno być zindywidualizowane, ponieważ nie ma złotego standardu postępowania w nawrotowym MCL. Należy rozważyć użycie nowych leków bądź udział pacjentów w badaniach klinicznych.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku analizy wystąpiono do NFZ z prośbą o dane na temat liczebności populacji wnioskowanej. W związku z brakiem kodu dedykowanego pacjentom z chłoniakiem z komórek płaszczca w obowiązującej w Polsce wersji klasyfikacji ICD-10 (wersja z 2008 r.) pacjenci z MCL klasyfikowani są do jednego z dwóch kodów: C83.1 lub C85.7.

Zgodnie z odnalezionymi informacjami, aktualna wersja klasyfikacji ICD-10 WHO z 2016 r. posiada kod dedykowany chłoniakowi z komórek płaszczca – „C83.1. Mantle Cell Lymphoma”¹. Jednak w Polsce w ramach kodu C83.1 nie jest możliwe podawanie rytuksymabu, który wchodzi w skład większości schematów chemioterapii podawanych pacjentom z MCL. Podawanie rytuksymabu jest możliwe w przypadku pacjentów klasyfikowanych do kodu C85.7 – wykaz substancji refundowanych w ramach kodów C83.1 i C85.7 przedstawiono w tabeli 7 w Rozdziale 3.5 niniejszej AWA. Na tej podstawie można przypuszczać, że większość chorych z MCL jest klasyfikowana do rozpoznania C 85.7.

Informacje uzyskane z NFZ na temat liczby pacjentów kwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.1 i C85.7 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów kwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.1 i C85.7 leczonych w ramach katalogu chemioterapii wg danych NFZ w latach 2012-2016* [dane NFZ: DGL.036.97.016 2016.12308.PD, tab, 1 i tab, 2]

Rok	liczba pacjentów wg identyfikatora	
	C83.1	C85.7
2012 r.	257	2 540
2013 r.	226	3 098
2014 r.	206	3 712
2015 r.	190	4 258
2016 r.*	134	3 621

¹ ICD-10 Version:2016 <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C83.1> (data dostępu: 21.12.2016 r.)

Nie uzyskano opinii ekspertów, które zostałyby dopuszczone do dalszych prac nad AWA, stąd brak jest danych od ekspertów na temat liczby pacjentów z MCL kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- wyszukiwarki wytycznych klinicznych o międzynarodowym zasięgu: Dynamed, Sumsearch2, Guideline International Network
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, **NICE**
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, **SIGN**
 - National Health and Medical Research Council, **NHMRC**
 - Haute Autorité de Santé, **HAS**
 - Belgian Health Care Knowledge Centre, **KCE**
 - Danish Health Authority, **DHA**
 - The Norwegian Institute of Public Health, **NIPHNO**
 - Prescrire
 - Agency for Healthcare Research and Quality, National Guideline Clearinghouse
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami onkologicznymi, w szczególności MCL:
 - Polska Unia Onkologii, **PUO**
 - Polska Grupa Badawcza Chłoniaków, **PGBD**
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, **PTOK**
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, **PTHiT**
 - European Society for Medical Oncology, **ESMO**
 - National Comprehensive Cancer Network, **NCCN**
 - British Society for Haematology, **BSH**
 - European Group for Blood and Marrow Transplantation, **EMBT**
 - European Mantle Cell Lymphoma Network, **EMCL**

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 16-23.11.2016 r. Uwzględniono jedynie rekomendacje praktyki klinicznej w leczeniu **nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczca**; w jednym przypadku (Prescrire, 2011) uwzględniono szersze wskazanie: indolentne chłoniaki nieziarnicze. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2010, 2015 i 2016, Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dla leków: temsylolimus (2010) i lenalidomid (2015) u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie MCL, nie jest również w stanie wydać rekomendacji dla bendamustyny w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych opornych na rytuksymab (2010), ponieważ producenci leków nie przedstawili dowodów lub wycofywali złożone wnioski o opinie. Monoterapia piksantronem jest rekomendowana w przypadku leczenia dorosłych z nawrotowymi lub opornymi na leczenie, agresywnymi chłoniakami nieziarniczymi z limfocytów B jedynie u pacjentów: uprzednio leczonych rytuksymabem, w III lub IV linii leczenia i w przypadku, gdy producent zaproponuje instrument dzielenia ryzyka. Stosowanie ibrutynibu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka jest w trakcie opiniowania, raport zostanie opublikowany w grudniu 2016 r. Wstępna rekomendacja (Single Technology Appraisal: Committee Papers) z sierpnia 2016 r. jest negatywna.
Haute Autorité de Santé (HAS) 2012 i 2015, Francja	<p>W dokumencie dotyczącym wytycznych postępowania klinicznego u chorych na chłoniaki nieziarnicze wprowadzono podział na chłoniaki agresywne i indolentne, uzależniając sposób leczenia od zakwalifikowania danej jednostki chorobowej do jednej z powyższych grup. Chłoniak z komórek płaszczka nie został zakwalifikowany do żadnej z tych grup, ponieważ wykazuje cechy zarówno chłoniaków agresywnych, jak i indolentnych - postępowanie kliniczne powinno zależeć od stopnia agresywności nowotworu. W związku z tym zaleca się indywidualne, niestandardowe podejście w leczeniu pacjentów z MCL.</p> <p>Aktualizacja dokumentu z 2015 r. wymienia ibrutynib jako lek dopuszczony do stosowania u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka we Francji od października 2014 r. na podstawie wyników badania Wang, 2013 oraz autoryzacji wydanej przez EMA. Jednocześnie HAS zauważa, że kliniczna wartość dodana leku w stosunku do istniejącej praktyki klinicznej jest mała (CAV IV na skali CAV I-V, gdzie CAV V oznacza brak klinicznej wartości dodanej w stosunku do istniejącej praktyki klinicznej).</p>
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013, Polska	<p>Celem leczenia powinno być zapewnienie jak najwyższej jakości życia, nie maksymalnej odpowiedzi terapeutycznej. W przypadku nawrotowego i/lub opornego na leczenie MCL należy stosować programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym, na przykład: DHAP, ESHAP, Hyper-CVAD, bendamustynę lub nukleozydy purynowe (FC, fludarabina, kładrybina).</p> <p>Publikacja wspomina o nowych lekach o udokumentowanej aktywności u chorych na nawrotowego/opornego na leczenie MCL: bortezomib, temsylolimus (inhibitor szlaku mTOR) i lenalidomid.</p> <p>Można rozważyć konsolidację auto-HSCT u osób w dobrym stanie sprawności i w wieku poniżej 65 lat (jeśli procedura nie była wykonana uprzednio). W przypadku nawrotu po auto-HSCT, można rozważyć wykonanie allo-HSCT.</p> <p>Przy kolejnym nawrocie (drugim i następnym) należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii ze względu na niskie prawdopodobieństwo uzyskania dłuższej odpowiedzi klinicznej i dużą toksyczność leczenia.</p> <p>Rekomendacje PTOK nie zawierają odniesienia do ibrutynibu, ponieważ w chwili ich wydania (2013 r.) lek nie był zarejestrowany we wskazaniu MCL.</p>
European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014, Europa	<p>Wybór leczenia zależy od wyników leczenia w poprzednich liniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku wczesnej wznowy (<12-24 miesiące) należy rozważyć podanie schematu, który nie będzie powodował oporności krzyżowej (tj. zawierającego bendamustynę lub Ara-C w wysokich dawkach, na przykład R-BAC po CHOP lub odwrotnie). W przypadkach tych należy rozważyć podawanie schematów niestosowanych uprzednio. Obecnie [2014 – przyp. <i>analitka</i>], temsylolimus jest jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia nawrotowego MCL w Unii Europejskiej na podstawie wyników badania klinicznego. W Stanach Zjednoczonych wśród wszystkich produktów leczniczych zarejestrowanych w tym wskazaniu (bortezomib, ibrutynib i lenalidomid), najwyższe odsetki odpowiedzi obserwowano w przypadku ibrutynibu, niemniej jednak dłuższy okres obserwacji jest niezbędny, aby potwierdzić skuteczność. W przypadku pacjentów leczonych uprzednio schematami zawierającymi przeciwciała, u których osiągnięto remisję dłuższą niż 6-12 miesięcy, należy dodać rytuksymab. W przypadku pacjentów młodych należy rozważyć przeprowadzenie allo-HSCT.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016, Stany Zjednoczone	<p><u>Stopień I oraz II ograniczony:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku, gdy leczeniem I linii była immunochemioterapia z opcjonalną radioterapią, dostępne terapie obejmują: udział w badaniach klinicznych, radioterapię lub leczenie farmakologiczne: bendamustyna ± rytuksymab, bortezomib ± rytuksymab, kładrybina + rytuksymab, FC ± rytuksymab, FCMR, FMR, ibrutynib, lenalidomid ± rytuksymab, PCR, PEPC ± rytuksymab.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku, gdy leczeniem I linii była jedynie radioterapia rozważona powinna być immunochemioterapia z opcjonalnym przeszczepem komórek macierzystych. <p><u>Stopień II zaawansowany oraz III-IV:</u></p> <p>Udział w badaniach klinicznych, radioterapia lub leczenie farmakologiczne: bendamustyna ± rytuksymab, bortezomib ± rytuksymab, kładrybina + rytuksymab, FC ± rytuksymab, FCMR, FMR, ibrutynib, lenalidomid ± rytuksymab, PCR, PEPC ± rytuksymab; można rozważyć przeszczep komórek macierzystych.</p>						
<p>British Society for Haematology (BSH) 2012, Wielka Brytania</p>	<ul style="list-style-type: none"> U młodszych pacjentów, u których wykonano procedurę autologicznego przeszczepu komórek macierzystych krwi obwodowej (PBSCT), należy rozważyć możliwość wykonania przeszczepu allogenicznego. Należy wtedy dążyć do uzyskania odpowiedzi całkowitej, a następnie przeprowadzić przeszczep. U takich pacjentów należy zastosować schemat zawierający cytarabinę w wysokich dawkach. W przypadku niezastosowania procedury autologicznego przeszczepu komórek macierzystych krwi obwodowej (PBSCT) w pierwszej linii leczenia, należy rozważyć opcję konsolidacji leczenia II linii za pomocą przeszczepu autologicznego w przypadku wznowy, pod warunkiem, że pacjent kwalifikuje się do przeszczepu. Jeśli nie można przeprowadzić procedury przeszczepu allogenicznego, należy rozważyć terapię inne od dotychczas stosowanych. Zaleca się polichemioterapie schematami: PEPC, FCR oraz BR. Należy rozważyć terapie zawierające rytuksymab, bortezomib; dane co do skuteczności temsylolimusu są niepewne. Terapie w II i kolejnych liniach z reguły są związane z niższymi odsetkami odpowiedzi całkowitych oraz krótszymi czasami odpowiedzi niż po leczeniu I linii. Ze względu na brak powszechnie uznanego standardu leczenia II linii, zwykle wybór terapii zależy od czynników indywidualnych pacjenta: wieku, rodzaju i wyników leczenia I linii, rezerwy szpikowej oraz przebytych infekcji. 						
<p>Prescrire, Francja, 2010, 2011, 2015</p>	<p>Organizacja <i>Prescrire</i> wydała 3 dokumenty, w których ocenia skuteczność i bezpieczeństwo stosowania konkretnych leków w opornym lub nawracającym chłoniaku z komórek płaszczca: temsylolimusu (2010), bendamustyny (2011) oraz ibrutynibu (2016).</p> <table border="1" data-bbox="352 1111 1445 1417"> <thead> <tr> <th data-bbox="352 1111 687 1155">temsylolimus</th> <th data-bbox="687 1111 1070 1155">bendamustyna</th> <th data-bbox="1070 1111 1445 1155">ibrutynib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="352 1155 687 1417">Opinia negatywna, na podstawie badania Hess, 2009: stosowanie leku wiąże się z dużą toksycznością przy znikomej skuteczności klinicznej i braku wpływu na przeżycie całkowite</td> <td data-bbox="687 1155 1070 1417">Opinia negatywna, wskazująca na brak zadowalającej jakości dowodów naukowych na skuteczność stosowania leku w II linii, u chorych na chłoniaki niezziarnicze indolentne, w tym chłoniaka z komórek płaszczca przy jednoczesnym ryzyku wystąpienia poważnych skutków ubocznych</td> <td data-bbox="1070 1155 1445 1417">Niemożność wydania opinii ze względu na niepewność danych klinicznych; organizacja zauważa, że badanie kliniczne Dreyling 2016, które było w trakcie realizacji podczas wydawania opinii, będzie mogło dostarczyć potrzebnych dowodów.</td> </tr> </tbody> </table>	temsylolimus	bendamustyna	ibrutynib	Opinia negatywna , na podstawie badania Hess, 2009: stosowanie leku wiąże się z dużą toksycznością przy znikomej skuteczności klinicznej i braku wpływu na przeżycie całkowite	Opinia negatywna , wskazująca na brak zadowalającej jakości dowodów naukowych na skuteczność stosowania leku w II linii, u chorych na chłoniaki niezziarnicze indolentne, w tym chłoniaka z komórek płaszczca przy jednoczesnym ryzyku wystąpienia poważnych skutków ubocznych	Niemożność wydania opinii ze względu na niepewność danych klinicznych; organizacja zauważa, że badanie kliniczne Dreyling 2016, które było w trakcie realizacji podczas wydawania opinii, będzie mogło dostarczyć potrzebnych dowodów.
temsylolimus	bendamustyna	ibrutynib					
Opinia negatywna , na podstawie badania Hess, 2009: stosowanie leku wiąże się z dużą toksycznością przy znikomej skuteczności klinicznej i braku wpływu na przeżycie całkowite	Opinia negatywna , wskazująca na brak zadowalającej jakości dowodów naukowych na skuteczność stosowania leku w II linii, u chorych na chłoniaki niezziarnicze indolentne, w tym chłoniaka z komórek płaszczca przy jednoczesnym ryzyku wystąpienia poważnych skutków ubocznych	Niemożność wydania opinii ze względu na niepewność danych klinicznych; organizacja zauważa, że badanie kliniczne Dreyling 2016, które było w trakcie realizacji podczas wydawania opinii, będzie mogło dostarczyć potrzebnych dowodów.					

Najważniejsze wnioski płynące z analizy rekomendacji klinicznych w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczca:

- Nie ma złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczca.
- Zachodzi konieczność zindywidualizowanego podejścia w zależności od stanu chorego. Dopuszczalne są zarówno mono- jak i polichemioterapie, choć częściej wymieniane są polichemioterapie, a monoterapie najczęściej dotyczą leków nowych, nietestowanych w kombinacjach z innymi lekami. Podkreślana jest konieczność doboru leków niestosowanych w poprzednich liniach leczenia (z wyjątkiem rytuksymabu).
- Większość rekomendacji powstała przed zarejestrowaniem ibrutynibu we wskazaniu nawrotowy lub oporny na leczenie MCL przez EMA (październik 2014).
- Rekomendacje, które powstały lub zostały zaktualizowane po październiku 2014 r. wymieniają ibrutynib jako jedną z możliwych opcji terapeutycznych w II i kolejnych liniach leczenia, jednak zaznaczają, że dowody są niepewne i potrzebny jest dłuższy okres obserwacji bądź inne badania, aby wydać bardziej jednoznaczną opinię.

- Większość rekomendacji podkreśla konieczność rozważenia auto- lub allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych w przypadku, gdy stan chorego na to pozwala. **Komentarz analityka:** W rozważanej populacji pacjentów przeszczep nie stanowi alternatywny, ponieważ populację docelową stanowią pacjenci już wcześniej przeleczeni, ze stwierdzonym nawrotem lub opornością.
- Rekomendacje wymieniają rytuksymab jako zalecany składnik chemioterapii nawrotowego lub opornego MCL; najczęściej podawany z bendamustyną, ale też w innych schematach.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, ale opinia ta nie została dopuszczona do dalszych prac ze względu na konflikt interesów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. poz. 110), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce – odpowiednio w rozpoznaniu C83.1 oraz C85.7 – są substancje czynne wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych we kodach ICD-10: C83.1 i C85.7 na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. [<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>]

Refundacja w kodach ICD-10:		Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
C83.1	C85.7				
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym					
X	X	Asparaginasum	Asparaginase	1001.0, Asparaginasum	bezpłatne
X	X	Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord	1115.0, Bendamustyna	bezpłatne
			Bendamustine Actavis		
			Bendamustine Glenmark		
			Bendamustine Intas		
			Bendamustine Sandoz		
			Bendamustine STADA		
		Levact			
X	X	Bleomycin sulphate	Bleomedac	1003.0, Bleomycinum	bezpłatne
X	X	Carboplatinum	Carbomedac	1005.0, Carboplatinum	bezpłatne
			Carboplatin – Ebewe		
			Carboplatin Accord		
			Carboplatin Pfizer		
X	X	Chlorambucilum	Leukeran	1099.0, Chlorambucilum	bezpłatne
X	X	Cisplatinum	Cisplatin Teva	1008.0, Cisplatinum	bezpłatne
			Cisplatin - Ebewe		
			Cisplatinum Accord		
X	X	Cladribinum	Biodribin	1009.0, Cladribinum	bezpłatne
X	X	Cyclophosphamidum	Endoxan	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	bezpłatne
				1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	
X	X	Cytarabinum	Alexan	1011.1, Cytarabinum	bezpłatne
			Cytarabine Kabi		
			Cytosar		

Refundacja w kodach ICD-10:		Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności	
C83.1	C85.7					
X	X	Cytarabinum depocyte	DepoCyte	1011.2, Cytarabinum depocyte	bezpłatne	
X	X	Dacarbazinum	Detimedac	1012.0, Dacarbazinum	bezpłatne	
X	X	Doxorubicinum	Adriblastina PFS	1014.1, Doxorubicinum	bezpłatne	
			Doxorubicin – Ebewe			
			Doxorubicin medac			
			Doxorubicinum Accord			
X	X	Doxorubicinum liposomanum	Myocet	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	bezpłatne	
X	X	Epirubicini hydrochloridum	Epimedac	1015.0, Epirubicinum	bezpłatne	
			Epirubicin – Ebewe			
			Epirubicin Accord			
			Episindan			
			Farmorubicin PFS			
X	X	Etoposidum	Etoposid - Ebewe	1016.0, Etoposidum	bezpłatne	
			Etoposid Actavis			
			Etopozyd Accord			
X	X	Fludarabini phosphas	Fludara Oral	1017.2, Fludarabinum p.o.	bezpłatne	
			Fludarabine Accord	1017.1, Fludarabinum inj		
			Fludarabine Actavis			
			Fludarabine Teva			
X	X	Gemcitabinum	Gemcit	1020.0, Gemcitabinum	bezpłatne	
			Gemcitabine Actavis			
			Gemcitabinum Accord			
			Gemsol			
X	X	Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva	1021.0, Hydroxycarbamidum	bezpłatne	
			Hydroxyurea medac			
-	X	Idarubicin	Zavedos	1022.0, Idarubicinum	bezpłatne	
X	X	Ifosfamidum	Holoxan	1023.0, Ifosfamidum	bezpłatne	
-	X	Interferonum alfa-2A	Roferon-a	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	bezpłatne	
X	X	Melphalanum	Alkeran	1098.0, Melphalanum	bezpłatne	
X	X	Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS	1027.0, Mercaptopurinum	bezpłatne	
X	X	Methotrexatum	Methotrexat – Ebewe	1028.2, Methotrexatum inj.	bezpłatne	
					1028.3, Methotrexatum p.o.	bezpłatne
			Trexan	1028.3, Methotrexatum p.o.	bezpłatne	
X	X	Mitoxantronum	Mitoxantron Accord	1141.0, Mitoxantronum	bezpłatne	
			Mitoxantron-Ebewe			
X	X	Pegasparagasum	Oncaspar	1033.0, Pegasparagasum	bezpłatne	
X	X	Plerixaforum	Mozobil	1126.0, Pleryksafor	bezpłatne	
-	X	Rituximabum	MabThera	1035.0, Rituximabum	bezpłatne	
X	X	Thiotepum	Tepadina	1037.0, Thiotepa	bezpłatne	
X	X	Tioguaninum	Lanvis	1100.0, Tioguaninum	bezpłatne	
X	X	Vinblastinum	Vinblastin-Richter	1040.0, Vinblastinum	bezpłatne	
X	X	Vincristinum	Vincristine Teva	1041.0, Vincristinum	bezpłatne	
			Vincristin-Richter			

Źródło: Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Jako komparator dla ibrutinibu w populacji pacjentów z opornym i nawrotowym MCL, po niepowodzeniu leczenia bendamustyną lub w przypadku przeciwwskazań dla jej zastosowania wnioskodawca wskazał „wybór lekarza”, czyli zbiór terapii możliwych do zastosowania w opisanej populacji pacjentów.

Tabela 8. Komparatory wskazane w AKL wnioskodawcy

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
„wybór lekarza”	<p>„Z uwagi na:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. brak możliwości wyodrębnienia wiodącego schematu leczenia w nawracającym lub opornym na leczenie MCL oraz 2. brak dobrej jakości badań klinicznych dla wstępnie zaproponowanych przez ekspertów komparatorów, 3. biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz 4. wyniki badania dot. realnej praktyki klinicznej w Polsce (EPIC MCL, zbieranie danych – jesień 2015; żaden ze schematów stosowanych powyżej I linii nie osiągnął 10%-towego lub wyższego udziału; oraz 5. wskazania ekspertów klinicznych <p>zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie z tzw. „wybozem lekarza”.”</p>	<p>Wybór zasadny, jednakowoż „wybór lekarza” powinien odzwierciedlać polską praktykę kliniczną. W opinii analityków Agencji komparatorem dla IBR w populacji zgodnej z zapisami wnioskowanego programu lekowego powinny być schematy polichemioterapii, a nie monoterapie (oba rozumiane jako zbiór najczęściej wykorzystywanych terapii wśród pacjentów z populacji docelowej, dla którego wyniki podaje się w sposób uśredniony). Jest to zgodne z zapisami wyszukanych wytycznych klinicznych, publikacji do badań klinicznych oraz innymi danymi literaturowymi.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu stosowanego w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczca. Tym samym wnioskodawca przeprowadził ocenę w populacji szerszej niż wnioskowana do objęcia refundacją, ponieważ do refundacji wymagana będzie uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwwskazania do jej zastosowania.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszczca (MCL), u których nastąpiły: brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia, oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania - w przypadku braku danych dla tak określonej populacji kwalifikowano także badania dla szerszej populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczca (co najmniej II linia leczenia) 	niespełnienie kryteriów włączenia	Wnioskodawca dopuścił włączenie badań dla populacji szerszej niż wnioskowana, tj. z opornym lub nawrotowym MCL, ale bez względu na wcześniejsze przyjmowanie lub przeciwwskazania do bendamustyny. Jeżeli kryteria selekcji dopuszczają, aby włączane badania obejmowały pacjentów spoza populacji docelowej, wskazane byłoby określenie, jaki maksymalny odsetek pacjentów z odbiegającym rozpoznaniem włączony do badania został uznany za dopuszczalny.
Interwencja	ibrutynib stosowany zgodnie z ChPL	brutyn b stosowany niezgodnie z ChPL	Bez uwag.
Komparatory	„wybór lekarza” (ang. investigator’s choice, physician’s choice)	inny komparator, w tym zawierający leki nierefundowane w Polsce	Ograniczenie komparatorów do wyboru lekarza bardzo zawęży zakres przeprowadzonego przeglądu. „Wybór lekarza” można uznać za najlepiej dobrany komparator w rozpatrywanym przypadku, tym niemniej w ocenianym wskazaniu aktualną praktykę kliniczną stanowi szereg interwencji, które mogą stanowić alternatywę dla brutyn bu.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR) - przeżycie wolne od progresji (PFS) - przeżycie całkowite (OS) - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) - bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> - farmakokinetyka - farmakodynamika - doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia 	Wśród punktów końcowych nie wymieniono jakości życia chorych, która jest istotnym klinicznie punktem końcowym. W przypadku nawrotowego lub opornego MCL leczenie ma charakter paliatywny i głównym jego celem jest zapewnienie pacjentowi możliwie najlepszej jakości życia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych - prospektywne, kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji - badania obserwacyjne i opisowe trwające co najmniej 4 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> - badania obserwacyjne i opisowe z okresem obserwacji poniżej 4 tygodni (mała wartość kliniczna wyników) - opisy przypadków - artykuły przeglądowe i poglądowe 	Bez uwag (granica czasowa włączanych badań obserwacyjnych została dobrana arbitralnie, tym niemniej prawdą jest, że krótki okres obserwacji negatywnie wpływa na relewantność uzyskanych wyników).
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> - badania RCT oraz fazy przedłużone badań RCT opublikowane w formie pełnego tekstu - badania obserwacyjne i opisowe opublikowane w formie pełnego tekstu 	<ul style="list-style-type: none"> - badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2011 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) - badania obserwacyjne i opisowe opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, - badania opublikowane w formie listów do redakcji 	Bez uwag (granica czasowa włączanych badań wtórnych została dobrana arbitralnie, tym niemniej prawdą jest, że od 2011 r. zmieniło się dostępne leczenie).
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski	Bez uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych przeprowadzono prawidłowo w bazach:

- MEDLINE (PubMed): 1966 - 13.04.2016 r.;
- EMBASE (Embase.com): 1980 - 13.04.2016 r.,
- oraz Cochrane Library: do 13.04.2016 r.

Powyższe bazy przeszukano również pod kątem badań pierwotnych dla komparatora dnia 18 kwietnia 2016 r.

Przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz raporty oceny technologii medycznych wyszukiwano dodatkowo w bazach Cochrane Database of Systematic Reviews, bazach prowadzonych przez Center for Reviews and Dissemination w Yorku oraz na stronach internetowych agencji zrzeszonych w International Network of Agencies for Health Technology Assessment. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień, rejestrów badań klinicznych oraz wyszukiwarek internetowych.

Analiza przeprowadzonych strategii wyszukiwania wskazuje, że użyto prawidłowych słów kluczowych i operatorów Boole'a. Zmniejszenie czułości strategii może być spowodowane jedynie użyciem filtrów w przypadku wyszukiwania przeprowadzonego dla komparatora (w bazie MEDLINE użyto filtru „Humans”, w bazie EMBASE za pośrednictwem filtrów wykluczono badania nieprzebadane na ludziach, w innym języku niż angielski, francuski, niemiecki i polski oraz nieopublikowane w postaci pełnych tekstów). Zasadniejsze byłoby wykluczenie badań nieopublikowanych w postaci pełnych tekstów bądź opublikowanych w języku innym niż wybrane na etapie selekcji abstraktów zgodnie z kryteriami wykluczenia zamiast w ramach samej strategii wyszukiwania. Co do strategii przeprowadzonej dla komparatora ograniczono się też do leków stosowanych od II linii leczenia, posługując się szeregiem określeń dla nawrotowego/opornego/wcześniej przeleczonego MCL. Nie jest jednak pewne czy wszystkie możliwe synonimy zostały użyte w strategii.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były na początkowym etapie wyszukiwania przez 4 osoby, a następnie przez 2 osoby. W przypadku niezgodności dyskusję prowadzono do osiągnięcia porozumienia.

Analizy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizujące w oparciu o strategię wnioskodawcy. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedynie badanie II fazy Maruyama 2016 dotyczące stosowania ibrutynibu w dawce zgodnej z ChPL wśród pacjentów z opornym i nawrotowym MCL, którzy przyjęli co najmniej 1 wcześniejszą linię leczenia. Badanie w całości dotyczyło populacji azjatyckiej i obejmowało jedynie 16 chorych, dlatego zdecydowano o jego nieuwzględnieniu w analizie.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania RCT III fazy przeprowadzone wśród pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL, w tym jedno badanie porównujące ibrutynib z temsyrolimusem (MCL3001/Dreyling 2016) i jedno badanie porównujące temsyrolimus z „wybozem lekarza” (Hess 2009) wykorzystane do porównania pośredniego.

Dodatkowo, do analizy włączono badanie II fazy Wang 2013/2015 dotyczące pacjentów z opornym i nawrotowym MCL wcześniej leczonych co najmniej jedną linią leczenia.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Dreyling 2016/ RAY [MCL3001]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LLC.</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe (22 kraje w Europie, Ameryce Południowej i Azji, w tym Polska), randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartą</p> <p>Czas obserwacji (miesiące): mediana okresu obserwacji: 20 miesięcy; mediana czasu ekspozycji na ibrutinib: 14,4 miesiąca; mediana czasu ekspozycji na temsyrolimus: 3 miesiące</p> <p>Typ analizy: ITT (analiza skuteczności), mITT – pacjenci którzy (analiza bezpieczeństwa) - przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4 na 5 pkt.</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; diagnoza MCL potwierdzona przez centralne laboratorium diagnostyczne – choroba mierzalna wg kryteriów Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma; co najmniej jedna wcześniejsza linia leczenia zawierająca rytuksymab (jako poszczególne linie leczenia traktowano mono- lub politerapie odseparowane progresją choroby lub okresem bez leczenia przekraczającym 6 miesięcy); udokumentowany nawrót lub progresja choroby po ostatnim leczeniu anty-MCL; status sprawności wg ECOG 0-1; wyniki badań hematologiczne spełniające poniższe normy: <ul style="list-style-type: none"> całkowita liczba neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$ bez podawania czynnika wzrostu; liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ lub $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ przy zajęciu szpiku bez podawania krwi; poziom hemoglobiny $\geq 8\ \text{g/dL}$, bez podawania krwi; wyniki badań biochemicznych spełniające poniższe normy: <ul style="list-style-type: none"> ALAT/AspAT $\leq 3 \times$ górna granica normy; bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (chyba, że podwyższona bilirubina wynika z zespołu Gilberta lub ma podłoże nie-hepatologiczne); stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 2 \times$ górna granica normy; poziom cholesterolu we krwi na czczo $\leq 350\ \text{mg/dL}$; poziom trójglicerydów na czczo $\leq 400\ \text{mg/dL}$. <p>Po zmianie protokołu w lipcu 2014 r. dopuszczono cross-over pacjentów z grupy temsyrolimusu do grupy ibrutinibu w przypadku potwierdzonej przez komitet niezależnych badaczy progresji choroby. Pacjenci otrzymywali ibrutinib do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub zakończenia badania.</p> <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przyjęcie nitrozomocznika w przebiegu ostatnich 6 tygodni przed randomizacją, chemioterapii w przebiegu ostatnich 3 tygodni, przeciwciał w przebiegu ostatnich 4 tygodni, radio- lub immunokoniugatów w przebiegu ostatnich 10 tygodni, radioterapii lub badanych leków w przebiegu ostatnich 3 tygodni albo przejście dużej interwencji chirurgicznej w przebiegu ostatnich 4 tygodni; wcześniejsze przyjmowanie temsyrolimusu, innych inhibitorów mTOR, brutynib oraz innych inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona; chłoniak ośrodkowego układu nerwowego; przejście udaru lub krwotok wewnątrzczaszkowy w przebiegu 6 miesięcy od przyjęcia pierwszej dawki leku; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowity odsetek odpowiedzi przeżycie całkowite (OS) odsetek 1-rocznych przeżyć czas trwania odpowiedzi czas do następnej linii leczenia bezpieczeństwo punkty końcowe zorientowane na pacjenta/jakość życia biomarkery farmakokinetyka poziom zużycia zasobów medycznych

		<ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna lub antagonisty witaminy K bądź leczenie z zastosowaniem silnych inhibitorów CYP3A4/5; zakażenie wirusem HIV, aktywne zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C, niekontrolowana infekcja wymagająca zastosowania antybiotyków. <p>Liczebność populacji: N=280 ibrutynib (dawka 560 mg/dobę; doustnie), n=139 vs temsyrolimus (175 mg dożylnie w dniu 1, 8 oraz 15 w czasie pierwszego cyklu, a następnie 75 mg w dniach 1, 8 oraz 15 każdego z 21-dniowych, kolejnych cykli); n=141</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%): 200 (71%), w tym 74 (53%) z grupy ibrutynibu i 126 (89%) z grupy temsyrolimusu. W grupie ibrutynibu wszyscy zrandomizowani pacjenci (n=139) przyjęli chociaż jedną dawkę leku; 55 osób przerwało leczenie z powodu progresji choroby, 9 z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 z powodu śmierci, 4 wycofało zgodę. W grupie temsyrolimusu 139 z 141 zrandomizowanych pacjentów przyjęło chociaż jedną dawkę leku (1 z pacjentów wycofało zgodę, a u kolejnego wystąpiło zdarzenie niepożądane przed rozpoczęciem leczenia); w trakcie leczenia 58 pacjentów przerwało terapię z powodu progresji choroby, 36 z powodu zdarzeń niepożądanych, 8 z powodu śmierci, 6 z powodu decyzji badacza lub sponsora, 16 wycofało zgodę na udział</p>	
<p>Hess 2009/ OPTIMAL</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe (70 ośrodków w obu Amerykach, Australii, Europie, w tym w Polsce), randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartą</p> <p>Czas obserwacji (miesiące): max. 31 miesięcy (na podstawie krzywej Kaplana-Meier'a dla OS), mediana czasu leczenia: TEM 175/75: 12 tyg. [zakres: 1-97 tyg.]; TEM 175/25: 14 tyg. [zakres: 1-172 tyg.], „wybór lekarza”: 5 tyg. [zakres: 1-35 tyg.]</p> <p>Typ analizy: ITT (analiza skuteczności), mITT – pacjenci którzy (analiza bezpieczeństwa) - przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2 na 5 pkt.</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat; diagnoza MCL potwierdzona na podstawie histologii, immunofenotypu i badania aktywności cykliny D1; przyjęcie od 2 do 7 wcześniejszych linii leczenia, w tym leku alkilującego, antracykliny i rytuksymabu, a w miarę możliwości także przejście przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych; oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące; stan sprawności wg Karnofsky'ego >60; choroba mierzalna; prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego i organów wewnętrznych: <ul style="list-style-type: none"> - bezwzględna liczba neutrofilów \geq 1000/μL; - liczba płytek krwi \geq 75 000/μL lub \geq 50 000/μL jeżeli występuje zajęcie szpiku kostnego; - poziom hemoglobiny \geq 8 g/dL; - stężenie kreatyniny w surowicy \leq 2 x górna granica normy; - AST \leq 3 x górna granica normy lub \leq 5 x górna granica normy w przypadku zajęcia wątroby; - bilirubina całkowita \leq 1,5 x górna granica normy; - poziom cholesterolu we krwi na czczo \leq 350 mg/dL; - poziom trójglicerydów na czczo \leq 400 mg/dL; - inne markery laboratoryjne \leq 2 stopnia zdarzeń niepożądanych wg National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 3.0 (chyba, że związane z zajęciem organu przez chłoniaka). 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowity odsetek odpowiedzi przeżycie całkowite (OS) bezpieczeństwo

		<p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chłoniak ośrodkowego układu nerwowego; • zakażenie wirusem HIV, zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C; • przyjmowanie leczenia antynowotworowego lub przejście dużego zabiegu operacyjnego w przebiegu 3 tygodni przed pierwszym podaniem leku. <p>Liczebność populacji: N= 162 temsyrolimus dożylnie w dawce 175 mg na tydzień przez 3 tyg., a następnie 75 mg na tydzień (175/75), n=54 (ramię wykorzystane do porównania pośredniego) vs temsyrolimus dożylnie w dawce 175 mg na tydzień przez 3 tyg., a następnie 25 mg na tydzień (175/25),; n=54 vs „wybór lekarza”, n=54, ale jeden pacjent wycofał zgodę</p> <p>Na wybór lekarza składały się monoterapie lekami takimi jak: gemcytabina (n=22, 42%), fludarabina dożylnie (n=12, 23%), fludarabina doustnie (n=2, 4%), chlorambucyl doustnie (n=3, 6%), kladrybina dożylnie (n=3, 6%), etopozyd dożylnie (n=3, 6%), cyklofosfamid doustnie (n=2, 4%), talidomid doustnie (n=2, 4%), winblastyna (n=2, 4%), alemtuzumab (n=1, 2%), lenalidomid (n=1, 2%)</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%): 137 (85%), w tym 42 (78%) z grupy TEM 175/75, 43 (80%) z grupy TEM 175/25, 52 (96%) z grupy „wyboru lekarza”. W grupach temsyrolimusu wszyscy zrandomizowani pacjenci przyjęli chociaż jedną dawkę leku; w grupie „wyboru lekarza” 1 z pacjentów wycofał zgodę przed rozpoczęciem leczenia. W grupie TEM 175/75, wykorzystanej do porównania pośredniego, 21 pacjentów przerwało leczenie z powodu progresji choroby, 12 z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 na własną prośbę, 2 z powodu pogorszenia objawów, 2 z innych powodów, 1 na prośbę badacza i 1 z powodu zgonu. W grupie „wyboru lekarza”, spośród pacjentów kontynuujących leczenie po randomizacji, 31 przerwało leczenie z powodu progresji choroby, 6 z powodu zdarzeń niepożądanych, kolejnych 6 na prośbę badacza, po 3 na prośbę pacjenta i z innych przyczyn, 2 z powodu pogorszenia objawów. Nie wystąpił zgon pacjenta.</p>	
<p>Wang 2013/2015 <u>Źródło finansowania:</u> Pharmaceuticals LCC, Jansen Biotech, Edward Crutchfield</p>	<p>Wieloośrodkowe (18 ośrodków – po 9 w USA i w Europie), międzynarodowe badanie II fazy przeprowadzone metodą otwartą</p> <p>Czas obserwacji (miesiące): mediana: 15,3 miesiący [aktualizacja: 26,7 miesiący]</p> <p>Ocena w skali Jadad: nd</p> <p>Hipoteza: nd</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona diagnoza MCL na podstawie nadekspresji cykliny D1 lub translokacji t(11;14); • choroba mierzalna (średnica guza ≥ 2 cm); • oporność/nawrót po co najmniej 1 ale nie więcej niż 5 wcześniejszych liniach leczenia; • status sprawności wg ECOG 0-2; • prawidłowe funkcjonowanie narządów wewnętrznych; • całkowita liczba neutrofilii $\geq 0,75 \times 10^9$ na litr; • liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ na litr chyba, że występuje zajęcie szpiku kostnego. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowity odsetek odpowiedzi zgodnie z kryteriami Revised International Working Group Criteria for NHL (ocenę choroby przeprowadzano z użyciem tomografii komputerowej, biopsji szpiku kostnego oraz pozytonowej tomografii emisyjnej, która była konieczna do potwierdzenia całkowitej odpowiedzi na leczenie) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania odpowiedzi

		<p>Pacjentów podzielono na dwie grupy: pacjentów, którzy wcześniej przyjęli 2 lub więcej cykle bortezomibu (50 chorych) i pacjentów którzy nie przyjmowali wcześniej bortezomibu lub przyjęli mniej niż 2 cykle (65 pacjentów)</p> <p>Liczebność populacji: N= 115, ale tylko 111 przyjęło ≥ 1 dawkę leku i tylko ci pacjenci zostali uwzględnieni w analizie.</p> <p>ibrutinib doustnie w dawce 560 mg dziennie</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%): 65 (58,6%) - spośród tych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, dla krótszego okresu obserwacji. Główne przyczyny przerwania leczenia to: progresja choroby (u 50 pacjentów), zdarzenia niepożądane (u 8 pacjentów), decyzja lekarza (w przypadku 7 chorych).</p> <p>Przy dłuższym okresie obserwacji (publikacja Wang 2015) mediana czasu leczenia wynosiła 8,3 miesiące; 51 pacjentów (46%) leczyło się > rok, 22 (20%) ≥ 2 lat. Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były: progresja choroby (56%), zdarzenia niepożądane (11%), wycofanie zgody (5%) i decyzja lekarza (3%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • przeżycie całkowite (OS) • bezpieczeństwo
--	--	---	--

ITT – typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-To-Treat)

Definicje głównych punktów końcowych analizowanych w badaniach zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Definicje punktów końcowych podlegających ocenie w badaniach

Punkt końcowy	Dreyling 2016	Hess 2009	Wang 2013/2015
OS	Nie podano.	Interwał czasowy pomiędzy randomizacją a śmiercią z jakiegokolwiek przyczyny.	Interwał czasowy pomiędzy pierwszym podaniem leku a śmiercią z jakiegokolwiek przyczyny.
PFS	Interwał czasowy pomiędzy randomizacją a progresją choroby (stwierdzoną przez niezależną komisję) lub datą śmierci, w zależności które z tych zdarzeń wystąpiło wcześniej, bez względu na późniejsze leczenie przeciwnowotworowe. Pacjenci, którzy byli wolni od progresji choroby i żywi byli cenzorowani na czas ostatniej oceny choroby, a pacjenci żywi, dla których brak było danych poza badaniem na etapie baseline byli cenzorowani na czas randomizacji.	Interwał czasowy pomiędzy randomizacją a progresją choroby lub śmiercią z jakiegokolwiek przyczyny (jeśli nastąpiła w przeciągu 4 miesięcy od ostatniej prawidłowej oceny guza), którekolwiek z tych zdarzeń wystąpiło wcześniej. Cenzorowanie przeprowadzono na czas ostatniej prawidłowej oceny guza.	Interwał czasowy pomiędzy pierwszym podaniem leku a progresją choroby lub śmiercią z jakiegokolwiek przyczyny.
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie	Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą i częściową.	Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą, całkowitą niepotwierdzoną oraz częściową, na podstawie niezależnej oceny.	Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą i częściową.

Komentarz analityka AOTMiT:

W badaniach Dreyling 2016 oraz Wang 2013/2015 progresję choroby oceniano na podstawie zaktualizowanych kryteriów Cheson 2007 (obecnie dostępna jest wersja jeszcze bardziej aktualna z 2014 r.), podczas gdy w badaniu Hess 2009 opierano się na kryteriach Cheson 1999 (kryteria Cheson'a zostały wypracowane przez International Working Group dla chłoniaków nieziarniczych). Główna różnica między kryteriami z 1999 a 2007 r. dotyczy określania chorobowych zmian mierzalnych i wiąże się z wprowadzeniem standardu oceny zajęcia węzłów chłonnych przez komórki nowotworowe w oparciu o wyniki badań wykonywane metodą PET-CT (dokładny opis kryteriów Cheson'a z 1999 i 2007 r. znajduje się w tabelach 11 i 12 analizy klinicznej wnioskodawcy). Wynika stąd, że kryteria oceny progresji choroby i odpowiedzi na leczenie stosowane w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego (Dreyling 2016 i Hess 2009) nie są do końca zbieżne.

W odnalezionych badaniach stan sprawności był oceniany wg skali ECOG/WHO oraz skali Karnofsky'ego. Jakość życia mierzono kwestionariuszem FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (a także EQ-5D, dla którego wyników nie opublikowano). Opis zastosowanych skal i kwestionariuszy zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Opis skal i kwestionariuszy zastosowanych w badaniach

Nazwa skali / kwestionariusza (skrót używane w badaniu)	Opis skali/kwestionariusza										
Skala sprawności WHO/ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową, ale stosowana jest też w geriatrici i psychiatrii lub innych ciężkich i przewlekłych chorobach. Według mianownictwa WHO skala ta jest nazywana skalą Zubroda lub skalą Zubroda/ECOG/WHO.										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień sprawności</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność przebywania w łóżku około połowy dnia</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień sprawności	Opis	0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności	1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy	2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność przebywania w łóżku około połowy dnia	3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia
	Stopień sprawności	Opis									
	0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności									
	1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy									
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność przebywania w łóżku około połowy dnia										
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia										

	4	konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku	
	5	zgon	
Skala Karnofsky'ego (KPS)	Skala Karnofsky'ego służy do pomiaru ogólnej aktywności pacjenta onkologicznego; jest to skala procentowa oceniająca w szczególności ogólną wydolność chorego, jak i czynnościowe możliwości chorych poddanych terapii antynowotworowej. Sprawność fizyczna chorych (ocena stopnia funkcjonalnej samodzielności) wyrażona jest jako jedna liczba w skali Karnofsky'ego. Jest to skala kompleksowa, złożona z 11 pytań, suma punktów uzyskanych za wszystkie odpowiedzi mieści się w zakresie od 0–100%, gdzie 0 oznacza zgon a 100% oznacza stan prawidłowy, bez zmian chorobowych. Opis poszczególnych wartości wynikowych w skali Karnofsky'ego umieszczono w poniższej tabeli. Ogółem na ocenę KPS składa się część zwana obiektywną, czyli mierzalne cechy (wielkość guza, oznaczenia biochemiczne, czas trwania remisji czy ogólne przeżycie) oraz część zwana subiektywną (objawy takie jak: ogólna słabość, wymioty, wysypka skórna i ból). [Péus 2013]		
	Stan	Wynik	Opis stanu pacjenta
	A	100 %	Stan prawidłowy, bez skarg, bez zmian chorobowych
	Jest w stanie prowadzić normalną aktywność / pracę. Nie potrzeba specjalnej opieki.	90 %	Pacjent zdolny do normalnej aktywności, bez większych objawów lub symptomów choroby
		80 %	Normalna aktywność, występują objawy i symptomy choroby
		B	70 %
	Niezdolny do pracy. Może mieszkać w domu, jest w stanie zaspokoić większość potrzeb sam. Różny stopień pomocy potrzebny.	60 %	Pacjent potrzebuje okresowo osoby towarzyszącej i często pomocy medycznej
		50 %	Pacjent potrzebuje udziału osoby towarzyszącej i często pomocy medycznej
		C	40 %
	Wymaga pomocy osób trzecich lub hospitalizacji. Objawy chorobowe mogą gwałtownie się nasilać.	30 %	Chory ciężko obezwładniony, wskazana hospitalizacja, jakkolwiek śmierć nie zagraża
20 %		Pacjent bardzo chory, konieczna hospitalizacja, konieczne leczenie podtrzymujące	
10 %		Pacjent umierający, gwałtowna progresja	
0 %		Zgon	
Skala FACT-Lym (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma)	Kwestionariusz składa się z ogólnego kwestionariusza (FACT-G), kwestionariusza specyficznego dla choroby (w tym wypadku LymS, tj. Lymphoma Scale) oraz indeksu wyników badania (ang. trial outcome index, FACT-TOI), który jest sumą wyników dotyczących objawów, stanu fizycznego oraz funkcji. Im wyższa uzyskana punktacja tym lepsza jakość życia chorego. Przyjęto następujące wartości minimalnych istotnych klinicznie różnic dla poszczególnych wyników kwestionariusza FACT-Lym: ogólny wyn k kwestionariusza FACT-Lym: 11,2 (6,5-11,2), TOI: 11 (5,5–11), FACT-G: 7 (3–7), LymS: 5,4 (2,9-5,4) [Harrison 2013].		
Kwestionariusz z EuroQol EQ-5D	Kwestionariusz został opracowany przez wielośrodkiowy i wielodyscyplinarny zespół ekspertów europejskich EuroQol Group w 1987 roku. Jest to szeroko stosowane ogólne, standaryzowane narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS, ang. Visual Analogue Scale) (ocena stanu zdrowia). Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D ocenia się w zakresie od -0,6 do 1, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. [Petryszyn 2015]		

CHARAKTERYSTYKA POPULACJI PACJENTÓW W BADANIACH

W badaniach włączonych do analizy klinicznej (Dreyling 2016, Hess 2009, Wang 2013/2015) uczestniczyli pacjenci z potwierdzoną diagnozą MCL, u których stwierdzono oporność lub wystąpił nawrót choroby po wcześniej stosowanej terapii. Wymagano dobrego stanu sprawności, ale konkretne wymogi w poszczególnych badaniach były zróżnicowane (w badaniu Dreyling 2016 0-1 wg ECOG, w badaniu Hess 2009 > 60 w skali Karnofsky'ego, w badaniu Wang 2013/2015 0-2 wg ECOG – w programie lekowym wymagany jest stan sprawności wg WHO/ECOG 0-2).

W badaniu Dreyling 2016 wymagano aby pacjenci przyjęli co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia zawierającą **rytuksymab**. W badaniu wykorzystanym do porównania pośredniego (Hess 2009) wymagano zaś podania co najmniej 2 wcześniejszych linii terapii, w tym **leku alkilującego, antracykliny i rytuksymabu**. **Brak w badaniach danych o wcześniejszym przyjmowaniu bendamustyny**, której wcześniejszego podania lub przeciwwskazań do jej zastosowania wymaga wnioskowany program lekowy. Badania wykorzystane w porównaniu pośrednim różnią się dość znacznie pod względem liczby wcześniejszych przyjętych przez pacjentów linii terapii – w badaniu Dreyling 2016 średnia liczba wcześniejszych terapii wynosiła 2,2 (SD=1,3); mediana 2,0 (zakres 1-9); 67% pacjentów przyjęło wcześniej 1-2 linie leczenia, 31% 3-5, a 2% >5 (w przypadku ramienia IBR było to odpowiednio 68%, 29% i 2%). W badaniu Hess 2009 uczestniczyli zaś pacjenci bardziej przeleczeni –

mediana wcześniej przyjętych linii terapii wynosiła 3 w grupie TEM i 4 w grupie „wyboru lekarza”, 50% pacjentów przyjęło wcześniej 2-3 linie leczenia, a 50% od 4 do 7 (w grupie „wyboru lekarza” odsetki te wynosiły odpowiednio 39% i 61%). Biorąc pod uwagę, że liczba wcześniej przyjętych terapii świadczy o zaawansowaniu choroby, a MCL jest chorobą o charakterze nawrotowym w przebiegu której obserwuje się rozwój oporności, a okresy remisji są coraz krótsze, wydaje się zasadne uznanie, że **liczba wcześniej przyjętych linii leczenia może rzutować na stwierdzaną skuteczność** (w analizowanym przypadku bardziej przeleczeni pacjenci uczestniczyli w badaniu dotyczącym **komparatora**, co może **wpływać negatywnie na jego wyniki**). Brak jest w badaniu Hess 2009 danych na temat czasu od zakończenia poprzedniej terapii dlatego trudno dokonać porównania pod tym względem. Pacjenci byli podobni pod względem stadium zaawansowania choroby - w badaniu Dreyling 2016 94% (93% w grupie IBR) a w badaniu Hess 2009 97% (94% w grupie „wyboru lekarza”) pacjentów było w III-IV stopniu zaawansowania choroby wg Ann Arbor. Mniejszość stanowili chorzy z agresywnym, blastoidnym typem chłoniaka – 12% (również 12% w ramieniu IBR) w badaniu Dreyling 2016 oraz 8% (7% w ramieniu „wyboru lekarza”) w badaniu Hess 2009. Mediana wieku pacjentów była zbliżona (68 lat w badaniu Dreyling 2016 oraz 67 lat w badaniu Hess 2009, w ramionach IBR – 67 lat wg badania Dreyling 2016 oraz nieco mniej: 64,5 lat w ramieniu „wyboru lekarza” badania Hess 2009). Większość badanych stanowili mężczyźni (ponad 70% w badaniu Dreyling 2016 i ponad 80% w badaniu Hess 2009).

Szerszą charakterystykę pacjentów uczestniczących w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (Dreyling 2016 i Hess 2009)

Cecha	Dreyling 2016			Hess 2009			
	Ibrutynib	Temsirolimus	Łącznie	Temsirolimus 175/75	Temsirolimus 175/25	WB	Łącznie
Liczba pacjentów, N	139	141	280	54	54	54	162
Wiek							
mediana	67	68	68	68	68,5	64,5	67
zakres (lub IQR)	(11)	(13)	(13)	44-87	43-85	39-88	39-88
≥ 65 lat	86 (62%)	87 (62%)	173 (62%)				
Płeć, n (%)							
Mężczyźni	100 (72%)	108 (77%)	208 (74%)	46 (85%)	40 (74%)	46 (85%)	132 (81%)
Kobiety	39 (28%)	33 (23%)	72 (36%)	8 (15%)	14 (26%)	8 (15%)	30 (19%)
Skala ECOG, n (%)							
0-1	138 (99%)	139 (99%)	277 (99%)	-	-	-	-
2	1 (1%)	2 (1%)	3 (1%)	-	-	-	-
Stan zaawansowania choroby Ann Arbor, n (%)							
I	3 (2%)	2 (1%)	5 (2%)	-	-	-	-
II	7 (5%)	5 (4%)	12 (4%)	0	2 (4%)	3 (6%)	5 (3%)
III	17 (12%)	14 (10%)	31 (11%)	54 (100%)	52 (96%)	51 (94%)	157 (87%)
IV	112 (81%)	120 (85%)	232 (83%)				
Liczba poprzednich terapii							
mediana	2	2	2	3	3	4	-
zakres	1-9	1-9	1-9	2-7	2-7	2-7	-
średnia (SD)	2,1 (1,4)	2,2 (1,3)	2,2 (1,3)	-	-	-	-
1-2	95 (68%)	93 (66%)	188 (67%)	-	-	-	-
3-5	41 (29%)	45 (32%)	86 (31%)	-	-	-	-
>5	3 (2%)	3 (2%)	6 (2%)	-	-	-	-
2-3	-	-	-	28 (52%)	32 (59%)	21 (39%)	81 (50%)
4-7	-	-	-	26 (48%)	22 (41%)	33 (61%)	81 (50%)
Liczba poprzednich immunoterapii							
1-2	-	-	-	34 (63%)	42 (78%)	36 (67%)	112 (69%)
3-6	-	-	-	19 (35%)	9 (17%)	15 (28%)	43 (27%)
Nie raportowany rodzaj terapii	-	-	-	1 (2%)	3 (6%)	3 (6%)	7 (4%)

Wskaźnik MIPI, n (%)							
Niskie ryzyko	44 (32%)	42 (30%)	86 (31%)	-	-	-	-
Umiarkowane ryzyko	65 (47%)	69 (49%)	134 (48%)	-	-	-	-
Wysokie ryzyko	30 (22%)	30 (21%)	60 (21%)	-	-	-	-
Choroba oporna i/lub nawrotowa, n (%)							
Choroba oporna, n (%)	36 (26%)	47 (33%)	83 (30%)	-	-	-	-
Choroba nawrotowa, n (%)	103 (74%)	94 (67%)	197(70%)	-	-	-	-
Poprzednia terapia, n (%)							
Przeszczep	-	-	-	17 (32%)	15 (28%)	20 (37%)	52 (32%)
Bortezomib	-	-	-	10 (19%)	10 (19%)	17 (31%)	37 (23%)
Zajęcie pozawęzłowe, n (%)							
Szpik kostny	-	-	-	24 (44%)	29 (54%)	21 (39%)	74 (46%)
Rasa, n (%)							
Biali	115 (83%)	129 (91%)	244 (87%)	-	-	-	-
Azjaci	16 (12%)	5 (4%)	21 (8%)	-	-	-	-
Inne, nieznana	8 (6%)	7 (5%)	15 (5%)	-	-	-	-
Czas od diagnozy do randomizacji (mies.)							
średni (SD)	49,98 (42,71)	51,17 (33,60)	50,58 (38,33)	49,6 (10-151)	47,7 (5-216)	48,3 (5-159)	48,5 (5-216)
mediana (IQR)	38,90 (49,02)	46,23 (43,86)	42,56 (45,77)	-	-	-	-
<36 mies.	68 (49%)	58 (41%)	126 (45%)	-	-	-	-
≥ 36 mies.	71 (51%)	83 (59%)	154 (55%)	-	-	-	-
Czas od zakończenia poprzedniej terapii do randomizacji (mies.)							
średni (SD)	15,43 (18,62)	16,34 (20,21)	15,88 (19,41)	-	-	-	-
mediana (IQR)	8,25 (19,78)	7,03 (21,55)	7,23 (20,25)	-	-	-	-
Typ histologiczny, n (%)							
Blastoidny	16 (12%)	17 (12%)	33 (12%)	0	9 (17%)	4 (7%)	13 (8%)
Nieblastoidny	123 (88%)	124 (88%)	247 (88%)	-	-	-	-
Typowy	-	-	-	46 (85%)	35 (65%)	40 (74%)	121 (75%)
Nieznany	-	-	-	8 (15%)	10 (19%)	10 (19%)	28 (17%)
Skala Karnofsky'ego, n (%)							
60 lub 70	-	-	-	10 (19%)	8 (15%)	6 (11%)	24 (15%)
≥ 80	-	-	-	44 (81%)	45 (83%)	48 (89%)	137 (85%)

Nieznane	-	-	-	0	1	0	1
Pierwotna diagnoza, n (%)							
MCL	-	-	-	46 (85%)	45 (83%)	45 (83%)	136 (84%)
NHL	-	-	-	0	3 (6%)	1 (2%)	4 (3%)
Niepotwierdzone MCL	-	-	-	8 (15%)	6 (11%)	8 (15%)	22 (14%)

W dodatkowo uwzględnionym badaniu II fazy Wang 2013/2015 uczestniczyli pacjenci w zbliżonym do innych badań wieku (mediana: 68 lat, zakres: 40-84), w większości mężczyźni: 77%. W zakresie liczby wcześniejszych terapii mediana wynosiła 3 (zakres: 1-5); 55% pacjentów przyjęło 3 lub więcej wcześniejszych linii leczenia. Wcześniej rytuksymab lub schemat leczenia zawierający rytuksymab przyjęło 89% uczestników. Chorobę zaawansowaną, czyli zajęcie szpiku kostnego lub miejsc pozawęzłowych, miało 72% chorych. Szczegółowa charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu Wang 2013/2015 znajduje się w tabeli 9 analizy klinicznej wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W obu badaniach randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego nie zastosowano metody ślepej próby przez co obniżeniu uległy punktacje w skali Jadad (Dreyling 2016: 4 punkty, Hess 2009: 2 punkty). W badaniu Dreyling 2016 ocena skuteczności leczenia wykonywana była przez komisję nieznającą rodzaju terapii, dlatego przyznano punkt w tej kategorii. Punktację badania Hess 2009 dodatkowo obniżono za brak opisu metody randomizacji. W obu badaniach analizy skuteczności wykonano w populacji ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacjach chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Testowano hipotezę typu *superiority*.

Badanie II fazy Wang 2013/2015 dodatkowo włączone do przeglądu jest badaniem niekontrolowanym i tym samym jest badaniem o niższej wiarygodności niż badania III fazy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie ibrutynibu z „wyborem lekarza”. Jedyne badanie randomizowane ibrutynibu zawiera porównanie z temsrolimusem, który nie został wybrany komparatorem z uwagi na brak jego refundacji w Polsce. Pomimo braku badań porównujących bezpośrednio ibrutynib i „wybór lekarza”, zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie (...).”

Podobieństwo populacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim warunkuje wiarygodność wyników tego porównania. Do obu badań (Dreyling 2016 i Hess 2009) kwalifikowano dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym MCL, po uprzednio zastosowanej immunochemioterapii i w dobrym stanie klinicznym (według skali ECOG, skali Karnofsky'ego). Znaczna większość chorych w obu badaniach charakteryzowała się III/IV stopniem zaawansowania choroby. Obie populacje odróżniała przede wszystkim liczebność poszczególnych ramion (141 chorych leczonych ibrutynibem vs. 53 chorych leczonych „wyborem lekarza”). Ponadto, pacjenci w badaniu Hess 2009 otrzymali wcześniej większą liczbę terapii (mediana liczby poprzednich terapii: 2 (1-9) vs. 3/4 (2-7)). Z kolei w badaniu Dreyling 2016 nieco większa liczba pacjentów miała blastoidny typ histologiczny chłoniaka, który przez ekspertów traktowany jest jako gorzej rokujący.

Czynnikiem różniącym oba badania zakwalifikowane do porównania pośredniego są wykorzystywane wytyczne kryteriów oceny odpowiedzi. W badaniu Dreyling 2016 odpowiedź na leczenie oceniano wg kryteriów Cheson 2007, natomiast w badaniu Hess 2009 na podstawie starszej wersji kryteriów - Cheson 1999. Różnice w obu wytycznych polegają głównie na różnych metodach oceny zajęcia węzłów chłonnych. Wytyczne Cheson 1999 uwzględniają także możliwość uzyskania całkowitej niepotwierdzonej odpowiedzi na leczenie (CRu), jednak w badaniu Hess 2009 nie odnotowano chorych z CRu, zatem nie ma to wpływu na porównanie obu badań.

W badaniu Hess 2009 „wybór lekarza” (IC) określa zbiór możliwych do zastosowania przez lekarza monoterapii (gemcytabina, fludarabina, chlorambucyl, kładrybina, etopozyd, cyklofosfamid, talidomid, winblastyna, alemtuzumab, lenalidomid). W znaczącej większości są to substancje refundowane w Polsce we wskazaniu MCL (w grupie WB znajduje się nier refundowany alemtuzumab oraz lenalidomid, jednak stanowią jedynie 4-procentowy udział grupy). Substancje te są składnikami wielu ze stosowanych w Polsce schematów leczenia w nawracającym lub opornym na leczenie MCL. Eksperti wskazują, że forma monoterapii nie powinna wpływać na aktywność biologiczną tych substancji leczniczych, tzn. że skuteczność tej samej substancji w formie monoterapii lub schematu leczenia jest taka sama.

Ograniczeniem analizy jest również brak badań klinicznych dokładnie spełniających kryteria określone we wskazaniu refundacyjnym (zapis o populacji uprzednio leczonej bendamustyną lub mającej do niej przeciwwskazania). Charakterystyka populacji docelowej, określonej w proponowanym programie lekowym, wiąże się ze wskazywaną przez ekspertów klinicznych niezaspokojoną potrzebą medyczną polegającą na braku wiodącej ścieżki terapeutycznej u pacjentów, u których zastosowano już leczenie zawierające bendamustynę. Należy przy tym podkreślić, że zapis wskazania refundacyjnego nie odnosi się w zamierzeniu wnioskodawcy do innej (lepszey) skuteczności leczenia ibrutynibem niż wynikająca z zapisu wskazania rejestracyjnego (dorośli

pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie MCL). W związku z faktem, iż populacje w odnalezionych badaniach klinicznych odnoszą się do wskazania z ChPL i pokrywają populację określoną w zapisie wskazania refundacyjnego (populacja określona wskazaniem refundacyjnym może być traktowana jako subpopulacja populacji wynikającej z ChPL), zdecydowano się na włączenie tych badań do przeglądu systematycznego.”

Komentarz i dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- **populacja** badana jest **szersza** od wnioskowanej do objęcia refundacją co rzutuje na wiarygodność zewnętrzną, tj. możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji w której lek będzie stosowany. Wyszukane przez wnioskodawcę badania pierwotne nie donoszą o wcześniejszym stosowaniu u włączonych do nich pacjentów bendamustyny, czego wymaga wnioskowany program lekowy (lub przeciwwskazań do przyjmowania tego leku). Charakterystyki badań włączonych do analizy nie wskazują, aby chociaż u jakiegoś odsetka badanych stosowano bendamustynę przed rozpoczęciem podawania technologii wnioskowanej lub jej komparatorów, a tym samym nie dostarczono dowodów na efektywność leku wnioskowanego w ocenianej populacji pacjentów;
- **brak** jest badania RCT **bezpośrednio** porównującego lek wnioskowany do objęcia refundacją z właściwym komparatorem, tj. technologią stanowiącą aktualną praktykę kliniczną w Polsce;
- przeprowadzone **porównanie pośrednie** zestawia ibrutynib z „wybozem lekarza” jako komparatorem, tym niemniej **monoterapie**, które składają się na „wybór lekarza” w badaniu Hess 2009 nie odzwierciedlają praktyki klinicznej w Polsce (w tym określonej przez samego wnioskodawcę). Wytyczne na temat leczenia chłoniaka z komórek płaszczka oraz eksperci kliniczni, do których zgłosił się wnioskodawca z prośbą o opinię, jednoznacznie wskazują, że technologiami opcjonalnymi dla technologii wnioskowanej w tej jednostce chorobowej są zazwyczaj różne schematy polichemioterapii. Analiza kliniczna wnioskodawcy dostarcza natomiast wyników porównania ibrutynibu do (tylko) monoterapii poszczególnymi lekami chemioterapeutycznymi (w populacji szerszej niż wnioskowana). Jednocześnie niepoparte wiarygodnymi dowodami jest twierdzenie wnioskodawcy jakoby „uwzględnienie w ramach komparatora monoterapii, mimo iż wytyczne oraz odnalezione badania wskazują na zastosowanie w nawrotach MCL terapii złożonych, nie powinno wiązać się z różnicami w aktywności biologicznej substancji leczniczych, a co za tym idzie nie powinno wpływać na wyniki kliniczne owych substancji (zarówno podejście oparte na monoterapiach jak i na schematach złożonych jest w nawrotowym bądź opornym na leczenie MCL równie mało skuteczne).”;
- porównanie pośrednie przeprowadzono mimo różnic w **liczebności** oraz **charakterystyce populacji** uczestniczącej w badaniach Dreyling 2016 oraz Hess 2009 oraz różnic w **kryteriach oceny** analizowanych punktów końcowych. Przede wszystkim w badaniu Hess 2009 uczestniczyli pacjenci bardziej przeleczeni niż w badaniu Dreyling 2016. Ze względu na wiedzę o przebiegu MCL wiadomo, że z upływem czasu i przy stosowaniu kolejnych linii leczenia uzyskiwane są u chorych coraz gorsze wyniki. Może to wpływać na **zaniżenie wyników komparatora**. Na możliwość takiego wpływu wskazuje również fakt, że wykazana skuteczność temsyrolimusu była niższa w badaniu Hess 2009 niż Dreyling 2016;
- badania Dreyling 2016 oraz Hess 2009 są badaniami niezaślepienymi, co stwarza ryzyko **performance i measurement bias** (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów i pomiarem wyników w związku ze znajomością interwencji). Measurement bias ograniczono ponieważ dostępna jest również ocena niezależnej komisji;
- wynik odnośnie przeżycia całkowitego (które nie było pierwszorzędowym punktem końcowym) może być zaburzony przez **cross-over** pacjentów dopuszczony po zmianie protokołu badania Dreyling 2016. Dodatkowo, na przeżycie po progresji choroby na IBR lub TEM mogło wpływać przyjmowanie kolejnych linii leczenia. Kolejną linię terapii przeciwnowotworowej otrzymało 31,7% pacjentów z grupy IBR (60% tych pacjentów, którzy mieli progresję bądź zmarli) oraz 58,2% pacjentów z grupy TEM (74% tych pacjentów, którzy doświadczyli progresji bądź zmarli);
- krótki jest czas obserwacji analizowanych badań (maksymalnie 31 miesięcy);
- nie opublikowano danych dotyczących jakości życia chorych mierzonej EQ-5D w badaniu Dreyling 2016. Brak jest danych o jakości życia chorych z badania Hess 2009 (w związku z tym brak jest jakichkolwiek danych porównawczych w tym zakresie);
- brak jest danych na podstawie których można by wnioskować co dzieje się z pacjentem po odstawieniu leczenia ibrutynibem i jak stosowanie leku wpływa na oporność chorych.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Porównanie pośrednie (ibrutynib vs. „wybór lekarza”) wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (1997) dla oceny miar względnych oraz metodę Buchera zaadoptowaną przez Songa (2003) do oceny miar bezwzględnych. Zastosowanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (temsyrolimus) wynikało z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio ibrutynib z „wybozem lekarza”.

Wiarygodność porównania pośredniego jest niższa niż bezpośredniego, a zasadność jego wykonania w rozważanym przypadku jest ograniczona ze względu na różnice w liczebności i charakterystyce pacjentów uczestniczących w badaniach Dreyling 2016 oraz Hess 2009 oraz w kryteriach zastosowanych do oceny uwzględnionych punktów końcowych. Przede wszystkim w badaniu Hess 2009 uczestniczyli pacjenci bardziej przeleczeni niż w badaniu Dreyling 2016. Ze względu na wiedzę o przebiegu MCL wiadomo, że z upływem czasu i przy stosowaniu kolejnych linii leczenia uzyskiwane są u chorych coraz gorsze wyniki. Może to wpływać na **zaniżenie wyników komparatora**. Na możliwość takiego wpływu wskazuje również fakt, że wykazana skuteczność temsyrolimusu była niższa w badaniu Hess 2009 niż Dreyling 2016. Pacjenci przyjmujący TEM w badaniu Hess 2009 otrzymali więcej wcześniejszych linii leczenia (52% przyjęło 2-3 linie leczenia, 48% 4 do 7) niż w badaniu Dreyling 2016 (66% przyjęło 1-2 linie leczenia, 32% 3-5 i 2% >5).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących IBR z wybranym komparatorem, tj. WB w populacji pacjentów z opornym i nawrotowym MCL po niepowodzeniu leczenia bendamustyną lub w przypadku przeciwwskazań do jej zastosowania. Jedynym badaniem RCT porównującym IBR z aktywnym leczeniem jest badanie Dreyling 2016 porównujące IBR bezpośrednio z TEM w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. z opornym i nawrotowym MCL, ale bez względu na wcześniejsze przyjmowanie bendamustyny/przeciwwskazania do jej stosowania. Zidentyfikowane dowody naukowe nie odpowiadają zatem ściśle rozpatrywanej populacji pacjentów. Ponadto, TEM nie jest prawidłowym komparatorem dla IBR, ponieważ w Polsce nie jest refundowany w ocenianej populacji chorych ani nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej. Z tego względu przeprowadzono porównanie pośrednie z WB przez wspólny komparator (TEM) w oparciu o badania Dreyling 2016 oraz Hess 2009.

Zaobserwowano dość istotne różnice w parametrach populacyjnych pomiędzy badaniami wykorzystanymi w porównaniu pośrednim, zwłaszcza w zakresie liczby wcześniej przyjmowanych terapii (patrz rozdział 4.1.3.2. oraz 4.1.4.), dlatego wyniki porównania pośredniego powinny być interpretowane ze szczególną ostrożnością.

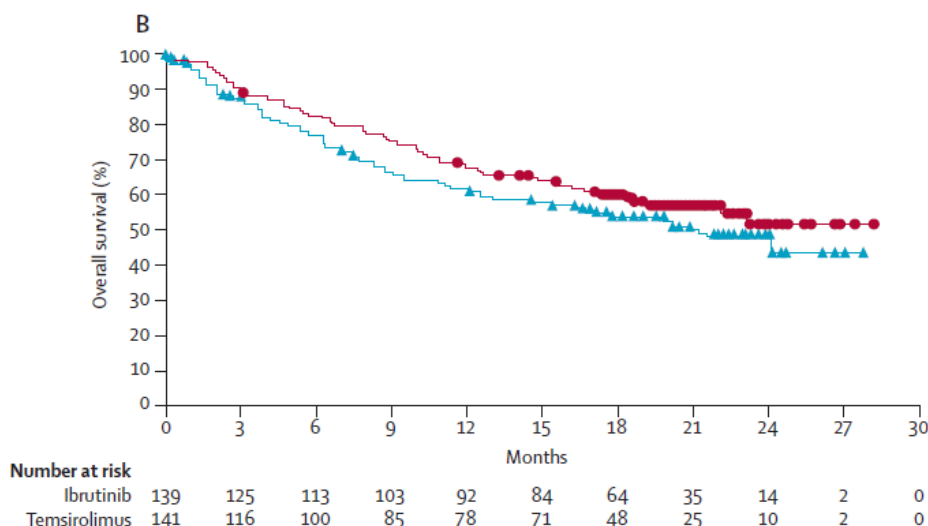
Jako informację dodatkową w analizie uwzględniono wyniki niekontrolowanego badania II fazy Wang 2013/2015.

- **Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)**

W badaniach uwzględnionych w analizie wnioskodawcy przeżycie całkowite było drugorzędowym punktem końcowym.

W badaniu Dreyling 2016, przy medianie okresu obserwacji równej 20 miesięcy, zmarło 59 pacjentów (42%) w grupie IBR i 63 (45%) pacjentów w grupie TEM. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie pacjentów stosujących IBR, natomiast w grupie pacjentów stosujących TEM wyniosła 21,3 miesiąca². Przeżycie całkowite **nie różniło się** istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami przyjmującymi IBR vs TEM (HR=0,76 [95% CI: 0,53; 1,09]; p=0,1324) w populacji ITT. Wpływ na wynik mogło mieć wykonanie procedury cross-over u 32 (23%) pacjentów z grupy TEM, którzy po progresji lub wystąpieniu zdarzeń niepożądanych uniemożliwiających dalsze leczenie TEM rozpoczęli leczenie IBR w ramach kolejnej linii.

² Nie podano przedziału ufności.



Rycina 1. Porównanie bezpośrednio ibrutinib vs. temsirolimus: OS (na podstawie Dreyling 2016)

Również na podstawie porównania pośredniego **nie wykazano istotnej statystycznie** różnicy w przeżyciu całkowitym pacjentów przyjmujących IBR w porównaniu do pacjentów leczonych WB (dla maksymalnego czasu obserwacji w badaniu Hess 2009 wynoszącego 24 miesiące HR=0,59 [95% CI: 0,31; 1,1]; dla maksymalnego czasu obserwacji w badaniu Hess 2009 wynoszącego 31 miesięcy HR=0,61 [95% CI: 0,34; 1,1]).

W badaniu II fazy (Wang 2015) mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych IBR wynosiła 22,5 miesiąca (95% CI: 13,7; nie osiągnięto).

Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w badaniach Dreyling 2016, Wang 2015 oraz w porównaniu pośrednim badań Dreyling 2016 i Hess 2009

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Przeżycie całkowite (mediana); OS	HR (95% CI)	Istotność statystyczna
Dreyling 2016 IBR N=139 TEM N=141	nie podano	nie osiągnięto 21,3 m-ca	0,76 (0,53; 1,09)	NIE
Porównanie pośrednie IBR N=139 WB N=54	Dreyling 2016: nie podano Hess 2009: 24 m-ce	nie osiągnięto 9,5 m-ca	0,59 (0,31; 1,1)	NIE
IBR=139 WB N= 54	Dreyling 2016: nie podano Hess 2009: 24 m-ce	nie osiągnięto 9,7 m-ca	0,61 (0,34; 1,1)	NIE
Wang 2015 IBR N=111	26,7 m-ca	22,5 m-ca (95% CI: 13,7; nie osiągnięto)	-	-

• Jakość życia

W badaniu Dreyling 2016 do pomiaru parametrów związanych z jakością życia i nasileniem symptomów choroby użyto kwestionariusza FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma. Analizowanym parametrem była istotna klinicznie poprawa i pogorszenie w zakresie symptomów choroby. Pojęcie istotności klinicznej zdefiniowano jako co najmniej 5-punktową różnicę w oszacowaniu nasilenia symptomów choroby w porównaniu do oszacowania na początku badania. W literaturze (Harrison 2013) odnaleziono inne wartości minimalnych istotnych klinicznie różnic dla poszczególnych wyników FACT-Lym: ogólny wynik kwestionariusza FACT-Lym: 11,2 (6,5-11,2), TOI: 11 (5,5–11), FACT-G: 7 (3–7), LymS: 5,4 (2,9-5,4), dlatego przyjęte założenie można uznać za kontrowersyjne.

W grupie osób leczonych IBR większy odsetek pacjentów uzyskał klinicznie istotną poprawę w zakresie symptomów choroby niż w grupie osób leczonych TEM (62% i 35%), a mediana czasu do uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie symptomów choroby była krótsza (odpowiednio dla grup IBR i TEM: 6,3 (IQR nie do oszacowania) i 57,3 tygodnia (IQR = 101,4); **HR=2,19 [95% CI: 1,52; 3,14; p<0,0001]**). Jednocześnie, mniejszy odsetek pacjentów leczonych IBR doświadczył istotnego klinicznie pogorszenia objawów choroby

(odpowiednio dla grup IBR i TEM: 27% i 52%) i następowało to później, niż w przypadku osób leczonych TEM (nie osiągnięto i 9,7 tygodnia, **HR=0,27 [95% CI: 0,18; 0,41; p<0,0001]**).

W badaniu Hess 2009 jakość życia nie była oceniana, zatem zmienna ta nie znalazła się w porównaniu pośrednim. Podobnie, jakość życia nie była oceniana w badaniu Wang 2015.

Tabela 15. Czas do uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie symptomów choroby w badaniu Dreyling 2016

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Czas do uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie symptomów choroby	HR (95% CI)	Istotność statystyczna
Dreyling 2016 IBR N=139 TEM N=141	nie podano	6,3 tyg. 57,3 tyg.	2,19 (1,52; 3,14)	TAK p<0,0001

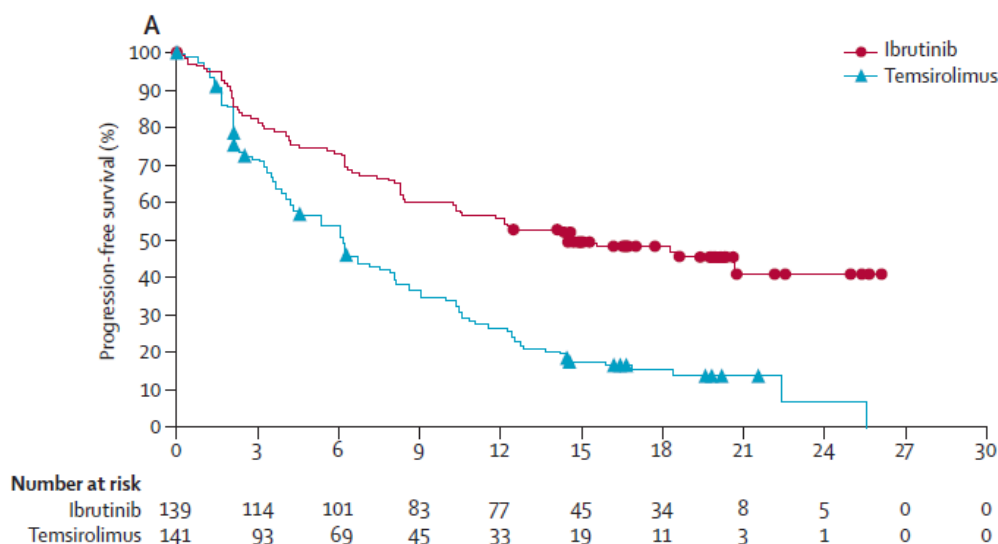
Tabela 16. Czas do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia w zakresie symptomów choroby w badaniu Dreyling 2016

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Czas do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia w zakresie symptomów choroby	HR (95% CI)	Istotność statystyczna
Dreyling 2016 IBR N=139 TEM N=141	nie podano	nie osiągnięto 9,7 tyg.	0,27 (0,18; 0,41)	TAK p<0,0001

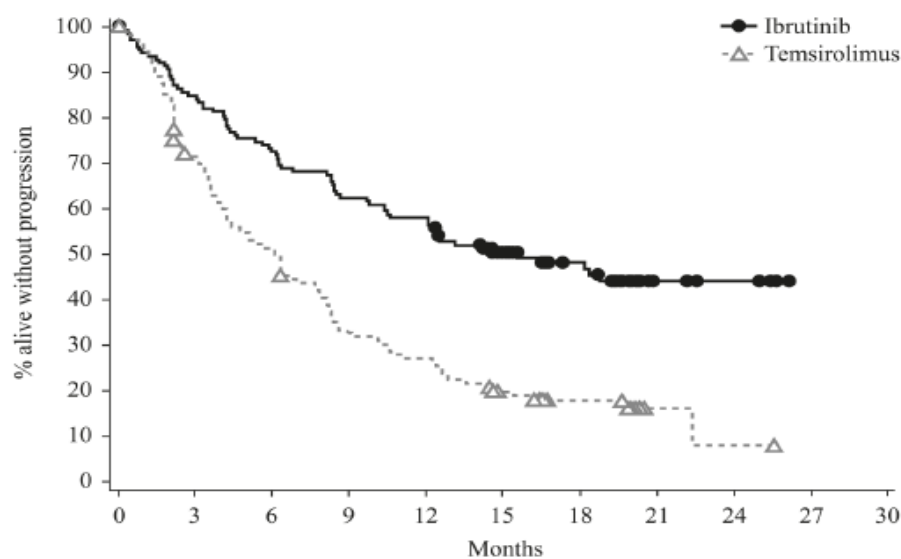
- **Przeżycie do progresji choroby (ang. progression free survival, PFS)**

W badaniu Dreyling 2016 przeżycie do progresji choroby, zdefiniowane jako czas pomiędzy randomizacją a progresją choroby, ocenianą przez niezależną komisję, bądź śmiercią pacjenta, jeżeli nastąpi wcześniej, było pierwszorzędnym punktem końcowym.

Mediana przeżycia do progresji choroby wynosiła 14,6 miesiąca (95% CI: 10,4; nie oszacowano) w grupie pacjentów stosujących IBR w porównaniu do 6,2 miesiąca (95% CI: 4,2; 7,9) w grupie pacjentów stosujących TEM, co przełożyło się na obniżenie ryzyka progresji w grupie IBR o 57% w stosunku do grupy TEM (**HR=0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]; p< 0,0001**). W przypadku oceny progresji przez badacza, wyniki były prawie identyczne: mediana przeżycia do progresji choroby wyniosła 15,6 miesiąca (95% CI: 10,6; nie oszacowano) w grupie pacjentów stosujących IBR i 6,2 miesiąca (95% CI: 4,2; 7,8) w grupie pacjentów stosujących TEM (**HR=0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]**).



Rycina 2. Porównanie bezpośrednio ibrutinib vs. temsirolimus: PFS oceniany przez niezależną komisję (na podstawie Dreyling 2016)



Rycina 3. Porównanie bezpośrednie ibrutinib vs. temsirolimus: PFS oceniany przez badaczy (na podstawie załącznika do publikacji Dreyling 2016).

W porównaniu pośrednim w zakresie przeżycia do progresji choroby uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami leczonymi IBR i WB na korzyść IBR, zarówno w przypadku progresji ocenianej przez niezależną komisję, jak i badacza: **HR=0,19 (95% CI: 0,10; 0,36)** i **HR: 0,17 (95% CI: 0,10; 0,29)**.

W badaniu II fazy (Wang, 2015), po 26,7 miesiącach obserwacji mediana przeżycia do progresji wyniosła 13 miesięcy (95% CI: 7; 17,5).

Tabela 17. Wyniki w zakresie przeżycia do progresji choroby (PFS) ocenianego przez badacza w badaniach Dreyling 2016, Wang 2015 oraz w porównaniu pośrednim badań Dreyling 2016 i Hess 2009

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Czas przeżycia do progresji choroby (PFS) oceniany przez badacza (95% CI)	HR (95% CI)	Istotność statystyczna
Dreyling 2016 IBR N=139 TEM N=141	20 miesięcy	15,6 m-ca (10,6; nie oszacowano) 6,2 m-ca (4,2; 7,8)	0,43 (0,32; 0,58)	TAK p<0,0001
porównanie pośrednie IBR N=139 WB N=54	Dreyling 2016: 20 m-cy Hess 2009: nie podano	15,6 m-ca (10,6; nie oszacowano) 1,8 m-ca (1,6; 2)	0,17 (0,10; 0,29)	TAK
Wang 2015 * IBR N=111	26,7 miesiąca	13 (7; 17,5) m-cy	-	-

* brak informacji, czy PFS był oceniany przez niezależną komisję, czy badacza.

Tabela 18. Wyniki w zakresie przeżycia do progresji choroby (PFS) ocenianego przez niezależną komisję w badaniu Dreyling 2016 oraz w porównaniu pośrednim badań Dreyling 2016 i Hess 2009

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Czas przeżycia do progresji choroby (PFS) oceniany przez niezależną komisję (95% CI)	HR (95% CI)	Istotność statystyczna
Dreyling 2016 IBR N=139 TEM N=141	20 miesięcy	14,6 m-ca (10,4; nie oszacowano) 6,2 m-ca (4,2; 7,9)	0,43 (0,32; 0,58)	TAK p<0,0001
porównanie pośrednie IBR N=139 WB N=54	Dreyling 2016: 20 m-cy Hess 2009: nie podano	14,6 m-ca (10,4; nie oszacowano) 1,9 m-ca (1,6; 2,5)	0,19 (0,10; 0,36)	TAK

- **Odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate, ORR) oraz odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi na leczenie (ang. complete response, CR; partial response, PR):**

W badaniu Dreyling 2016 odsetek odpowiedzi na leczenie był jednym z drugorzędowych punktów końcowych.

W grupie leczonej IBR, ORR oceniany przez niezależną komisję wyniósł 72% (n=100) w porównaniu do 40% (n=57) w grupie leczonej TEM; różnica ta była istotna statystycznie (**31,5% [95% CI: 20,5; 42,5]; p<0,0001**). Podobnie, różnica pomiędzy grupami w odsetku odpowiedzi na leczenie ocenianym przez badacza wyniosła 30,9% i była istotna statystycznie (grupa IBR i TEM, odpowiednio: **77%** (n=107) i **46%** (n=65); **95% CI dla różnicy: 20,1; 41,7; OR=4,38 [95% CI 2,53; 7,57]**).

Odsetek osób, które uzyskały odpowiedź całkowitą w grupie IBR wyniósł 19% wobec 1% w grupie osób leczonych TEM. Szansa uzyskania odpowiedzi całkowitej była istotnie wyższa w grupie osób leczonych IBR w porównaniu do osób leczonych TEM (**OR: 3,98; [95% CI 2,38; 6,65]**).

W badaniu Wang 2015 zarówno ORR, jak i CR były zbliżone do wartości uzyskanych w badaniu Dreyling 2016: ORR szacowany przez badacza wyniósł 67% (95% CI: 57,1%; 75,3%), natomiast CR wyniósł 23% (95% CI: 15,1%; 31,4%). Dokładne wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19. Wyniki w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz całkowitej (CR) i częściowej (PR) odpowiedzi na leczenie w badaniach Dreyling 2016, Wang 2015 oraz w porównaniu pośrednim badań Dreyling 2016 i Hess 2009

Badanie (publikacja)	IBR		KOMPARATOR		WYNIK (95% CI)	IS
	%	N	%	N		
• Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) ocenianej przez badacza						
Wang 2015	67	111	-	-	-	-
Dreyling 2016	77	139	TEM: 46	141	Różnica: 30,9% (20,1; 41,7)	TAK; p<0,0001
• Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) ocenianej przez niezależną komisję						
Dreyling 2016	72	139	TEM: 40	141	Różnica: 31,5% (20,5; 42,5)	TAK; p<0,0001
Porównanie pośrednie	77	139	WB: 2	54	OR= 60,27 (7,08; 513,4)	TAK
• Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) ocenianej przez badacza						
Wang 2015	23	111	-	-	-	-
• Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) ocenianej przez niezależną komisję						
Dreyling 2016	19	139	TEM: 1	141	OR=3,98 (2,38; 6,65)	TAK
Porównanie pośrednie	19	139	WB: 2	54	OR=15,99 (0,67; 380,48)	NIE
• Odsetek częściowej odpowiedzi (PR) na leczenie ocenianej przez badacza						
Wang 2015	44	111	-	-	-	-
• Odsetek częściowej odpowiedzi (PR) na leczenie ocenianej niezależną komisję						
Dreyling 2016	53	113	TEM: 39	139	OR=1,78 (1,11;2,86)	TAK
Porównanie pośrednie	53	113	WB: 0	53	OR=51,29 (2,83; 930,74)	TAK

- **Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR) i czas trwania leczenia**

W badaniu Dreyling 2016 mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta w grupie IBR, a w grupie TEM wyniosła 7 miesięcy (4,2-9,9 [IQR: 10,9]). Mediana czasu trwania leczenia była wyższa w grupie IBR (14,4 miesiąca; IQR 15,1) w porównaniu z grupą TEM (3 miesiące; IQR 7,6).

W badaniu Hess 2009 czas trwania leczenia był dłuższy w grupie pacjentów leczonych TEM (12 tygodni) w porównaniu z wyborem lekarza (5 tygodni). Czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 7,1 miesiąca w grupie TEM, a w grupie WB oszacowanie czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie zostało podane.

W badaniu Wang 2015 mediana czasu odpowiedzi na leczenie wyniosła 17,5 miesiąca (95% CI: 14,9; nie osiągnięto) i była niezależna od czynników ryzyka i charakterystyki pacjentów, zaś mediana czasu leczenia wyniosła 8,3 miesiąca.

Tabela 20. Czas trwania leczenia i czas trwania odpowiedzi na leczenie (*duration od response, DOR*) w badaniach Dreyling 2016 i Wang 2015

Badanie (publikacja)	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana)	Czas trwania leczenia (mediana)
Dreyling 2016 IBR N=139 TEM N=141	Nie osiągnięta 7 miesięcy	14,4 miesiąca 3 miesiące
Hess 2009 TEM N=54 WB N=53	7,1 miesiąca Nie podano	12 tygodni 5 tygodni
Wang 2015 IBR N=111	17,5 miesiąca	8,3 miesiąca

- Powody przerwania leczenia**

W badaniu Dreyling 2016 74 pacjentów (53%) z grupy IBR przerwało terapię. W przypadku 55 pacjentów (40%) powodem przerwania leczenia była progresja choroby. Innymi powodami przerwania terapii były: zdarzenia niepożądane w przypadku 9 pacjentów (6%), odmowa leczenia przez pacjenta lub decyzja badacza w przypadku 4 pacjentów (3%) oraz zgon (6 pacjentów, 4%).

W grupie pacjentów leczonych TEM 124 (88%) przerwało leczenie podczas trwania badania. Głównymi powodami przerwania leczenia były progresja choroby (58 pacjentów [41%]) oraz zdarzenia niepożądane (36 pacjentów [26%]). 16 pacjentów (11%) odmówiło dalszego leczenia w trakcie terapii, w przypadku 6 pacjentów (4%) decyzją badacza lub sponsora badanie zostało przerwane. 8 pacjentów (6%) zmarło podczas trwania badania, przed przerwaniem leczenia z innego powodu.

W badaniu Wang 2015 głównym powodem przerwania leczenia była progresja choroby (56% pacjentów). Innymi powodami przerwania leczenia były: zdarzenia niepożądane (11%), wycofanie zgody na udział w badaniu (5%) i decyzja lekarza (3%). 18 pacjentów (16%) zmarło w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki ibrutynibu.

Tabela 21. Przyczyny przerwania leczenia w badaniach Dreyling 2016 i Wang 2015

Badanie (publikacja)	Progresja choroby n (%)	Zdarzenia niepożądane n (%)	Odmowa leczenia przez badacza/ sponsora n(%)	Wycofanie zgody na udział w badaniu n (%)	Zgon n (%)	Ogółem n (%)
Dreyling 2016 IBR N=139 TEM N=141	55 (40%) 58 (41%)	9 (6%) 36 (26%)	4 (3%)* 6 (4%)	4 (3%)* 16 (11%)	6 (4%) 8 (6%)	74 (53%) 124 (88%)
Wang 2015 IBR N=111	bd (56%)	bd (11%)	bd (3%)	bd (5%)	18 (16%)**	bd

* Wyniki podane łącznie dla odmowy udziału w badaniu przez badacza oraz wycofania zgody na udział w badaniu

** Zgony do 30 dni po podaniu ostatniej dawki ibrutynibu

4.2.1.9. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Dreyling 2016 populację objętą analizą bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. W obu ramionach badania było to 139 pacjentów. Ogółem, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 99% pacjentów w obu ramionach badania. Ze względu na działania niepożądane badanie przerwało 9 (6%) pacjentów z ramienia IBR i 36 (26%) z ramienia TEM.

Odsetek **zgonów** w trakcie leczenia, do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki był wyższy w grupie osób leczonych **IBR** (17%) niż TEM (11%), natomiast zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi w pierwszych 6 miesiącach leczenia zdarzały się częściej w grupie TEM (8%) niż IBR (6%). Podobnie, zdarzenia niepożądane co najmniej trzeciego stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych TEM (87%) niż IBR (68%). Najczęstszą przyczyną śmierci w grupie IBR była progresja, a TEM zdarzenia niepożądane.

W badaniu Hess 2009 odsetek pacjentów, u których doszło do zdarzeń niepożądanych co najmniej trzeciego stopnia leczonych WB wyniósł 68%.

W badaniu II fazy Wang 2015 odsetek zgonów w trakcie leczenia, do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku był podobny do odsetka obserwowanego w ramieniu IBR badania Dreyling 2016 i wyniósł 16%.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie leczenia)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie, N	Liczba pacjentów, n (%)
zgony (ogółem, w trakcie leczenia, do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku)	Ibrutynib	Dreyling 2016 N=139	24 (17%)
		Wang 2015	18 (16%)
	Temsirolimus	Dreyling 2016 N=139	15 (11%)
	zgony (w wyniku zdarzeń niepożądanych, w pierwszych 6 miesiącach leczenia)	Ibrutynib	Dreyling 2016 N=139
Temsirolimus		Dreyling 2016 N=139	11 (8%)
zdarzenia niepożądane (ogółem)	Ibrutynib	Dreyling 2016 N=139	138 (99%)
	Temsirolimus	Dreyling 2016 N=139	138 (99%)
zdarzenia niepożądane (stopień \geq 3)	Ibrutynib	Dreyling 2016 N=139	94 (68%)
	Temsirolimus	Dreyling 2016 N=139	121 (87%)
		Hess 2009 N=54 ³	bd (89%)
	Wybór lekarza	Hess 2009 N=53	bd (68%)
przerwanie leczenia w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Ibrutynib	Dreyling 2016 N=139	9 (6%)
		Wang 2015	bd (11%)
	Temsirolimus	Dreyling 2016 N=139	36 (26%)
		Hess 2009 N=54	bd (12%)
	Wybór lekarza	Hess 2009 N=53	bd (6%)

W badaniu Dreyling 2016 wśród pacjentów przyjmujących IBR zaobserwowano trzy rodzaje szczególnie częstych (występujących u co najmniej 20% pacjentów) zdarzeń niepożądanych, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących TEM, zdarzeń niepożądanych dotyczących co najmniej 20% pacjentów było więcej. W grupie IBR były to biegunka (n=40, 29%), kaszel oraz zmęczenie (n=31, 22%, dla obu zdarzeń), z kolei w grupie TEM trombocytopenia (n=78, 56%), anemia (n=60, 43%), biegunka (n=43, 31%), zmęczenie (n=40, 29%), neutropenia (n=36, 26%), krwawienie z nosa (n=33, 24%), kaszel (n=31, 22%), obrzęk obwodowy (n=31, 22%), nudności (n=30, 22%), podwyższona temperatura ciała (n=29, 21%) oraz zapalenie jamy ustnej (n=29, 21%).

Wyróżniono kilka zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu klinicznym: migotanie przedsionków co najmniej trzeciego stopnia, wystąpienie innego nowotworu złośliwego oraz duże krwawienie, zdefiniowane jako każde krwawienie co najmniej 3. stopnia, każde krwawienie raportowane jako „ciężkie zdarzenie niepożądane” oraz każde krwawienie zlokalizowane w centralnym układzie nerwowym. Migotanie przedsionków co najmniej trzeciego stopnia zaobserwowano u pięciu (4%) pacjentów przyjmujących IBR i dwóch (1%) przyjmujących TEM. Duże krwawienie wystąpiło u 14 (10%) pacjentów z grupy IBR i 9 (6%) z grupy TEM. Inne zmiany nowotworowe o charakterze złośliwym wystąpiły u pięciu (4%) pacjentów z ramienia IBR i czterech (3%) z ramienia TEM.

W grupie TEM u 43% pacjentów (60 osób) doszło do redukcji dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych. W grupie IBR odsetek ten był mniejszy i wyniósł 4% (5 pacjentów).

W badaniu Hess 2009 u co najmniej 20% pacjentów leczonych WB zaobserwowano następujące zdarzenia niepożądane: anemia (43%), obrzęk obwodowy (40%), leukopenia (40%), podwyższona temperatura ciała (30%), duszności (28%), astenia (26%) i nudności (21%).

Porównanie pomiędzy IBR a WB w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykonano na podstawie danych o częstości występowania poszczególnych zdarzeń rejestrowanych w obu badaniach użytych do przeprowadzenia porównania pośredniego. Różnice w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami leczonymi IBR i WB były istotne statystycznie dla dwóch rodzajów zdarzeń: neutropenii oraz biegunki. Szansa wystąpienia neutropenii była niższa w grupie pacjentów leczonych IBR niż w grupie pacjentów leczonych WB (**OR=0,26 [95% CI: 0,09; 0,71]**), natomiast szansa wystąpienia biegunki była wyższa w grupie osób leczonych IBR w porównaniu do osób leczonych WB (**OR=6,91 [95% CI: 2,11; 22,64]**).

³ Pacjenci leczeni schematem TEM 175 mg + 75 mg; stopień 3 lub 4

W zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych co najmniej trzeciego stopnia, zarówno poszczególnych, raportowanych w obu badaniach, jak i ogółem nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami IBR i WB w porównaniu pośrednim.

W badaniu Wang 2015 najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była biegunka (54%). Innymi zdarzeniami niepożądanymi, zaobserwowanymi u co najmniej 30% pacjentów były: zmęczenie (50%), nudności (33%), duszności (32%), zaparcia (29%); zaś zdarzeniami występującymi u co najmniej 20% pacjentów były zapalenia górnych dróg oddechowych, obrzęki obwodowe, wymioty, spadek apetytu oraz kaszel. Zdarzenia związane z krwawieniem każdego stopnia wystąpiły u 50% pacjentów, z czego 6% doświadczyło krwawienia co najmniej trzeciego stopnia. Migotanie przedsionków zaobserwowano u 12 (11%) pacjentów, z czego 7 (6%) było zdarzeniami trzeciego stopnia. U 5 (5%) pacjentów wystąpiły inne nowotwory złośliwe, zaś u jednego pacjenta wystąpił zespół rozpadu guza.

Poza krwawieniami, migotaniem przedsionków i zespołem rozpadu guza, w badaniu Wang 2015 zaobserwowano następujące zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia: zapalenie płuc (8%), zapalenie dróg moczowych (4%), zapalenie tkanki łącznej (3%), krwimocz (2%) oraz krwiak podtwardówkowy (2%).

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań – zdarzenia niepożądane hematologiczne oraz związane z krwawieniami. Wyłuszczone wyniki dotyczące $\geq 20\%$ pacjentów

Niedokrwistość (ogółem)	brutyn b	Dreyling 2016 N=139	18% (25)
		Wang 2015 N=111	18% (bd)
	temsylolimus	Dreyling 2015 N=139	43% (60)
		Hess 2009 N=54	52% (bd)
wybór lekarza	Hess 2009 N=53	43% (bd)	
Małopłytkowość (ogółem)	brutyn b	Dreyling 2016 N=139	18% (25)
		Wang 2015 N=111	22% (bd)
	temsylolimus	Dreyling 2016 N=139	56% (78)
		Hess 2009 N=54	72% (bd)
wybór lekarza	Hess 2009 N=53	53% (bd)	
Neutropenia (ogółem)	brutyn b	Dreyling 2016 N=139	16% (22)
		Wang 2015 N=111	19% (bd)
	temsylolimus	Dreyling 2015 N=139	26% (36)
		Hess 2009 N=54	24% (bd)
wybór lekarza	Hess 2009 N=53	40% (bd)	
Neutropenia (stopień ≥ 3)	brutyn b	Dreyling 2016 N=139	13% (18)
		Wang 2015 N=111	17% (bd)
	temsylolimus	Dreyling 2015 N=139	17% (23)
		Hess 2009 N=54	15% (bd)
wybór lekarza	Hess 2009 N=53	26% (bd)	
Leukopenia (ogółem)	brutyn b	Dreyling 2016 N=139	bd (bd)
		Wang 2015 N=111	bd (bd)
	temsylolimus	Dreyling 2016 N=139	bd (bd)
		Hess 2009 N=54	15% (bd)
wybór lekarza	Hess 2009 N=53	40% (bd)	
Krwawienie z nosa	brutyn b	Dreyling 2016 N=139	9% (12)
		Wang 2015 N=111	11% (bd)
	temsylolimus	Dreyling 2016 N=139	24% (33)
		Hess 2009 N=54	35% (bd)
wybór lekarza	Hess 2009 N=53	6% (bd)	
Duże krwawienie	brutyn b	Dreyling 2016 N=139	10% (14)
		Wang 2015 N=111	bd% (14)
	temsylolimus	Dreyling 2016 N=139	6% (9)
		Hess 2009 N=54	bd (bd)
wybór lekarza	Hess 2009 N=53	bd (bd)	

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań – zdarzenia niepożądane niehematologiczne. Wyfuszczono wyniki dotyczące $\geq 20\%$ pacjentów

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie, N	Liczba pacjentów, % (n)
Biegunka (ogółem)	ibrutynib	Dreyling 2016 N=139	29% (40)
		Wang 2015 N=111	54% (bd)
	temsyrolimus	Dreyling 2016 N=139	31% (43)
		Hess 2009 N=54	44% (bd)
	wybór lekarza	Hess 2009 N=53	9% (bd)
	Kaszel (ogółem)	ibrutynib	Dreyling 2016 N=139
Wang 2015 N=111			20-29% (bd)
temsyrolimus		Dreyling 2016 N=139	22% (31)
		Hess 2009 N=54	26% (bd)
wybór lekarza		Hess 2009 N=53	9% (bd)
Zmęczenie (ogółem)⁴		ibrutynib	Dreyling 2016 N=139
	Wang 2015 N=111		50% (bd)
	temsyrolimus	Dreyling 2016 N=139	29% (40)
		Hess 2009 N=54	63% (bd)
	wybór lekarza	Hess 2009 N=53	26% (bd)
	Gorączka (ogółem)	ibrutynib	Dreyling 2016 N=139
Wang 2015 N=111			10-19% (bd)
temsyrolimus		Dreyling 2016 N=139	21% (29)
		Hess 2009 N=54	39% (bd)
wybór lekarza		Hess 2009 N=53	30% (bd)
Nudności (ogółem)		ibrutynib	Dreyling 2016 N=139
	Wang 2015 N=111		33% (bd)
	temsyrolimus	Dreyling 2016 N=139	22% (30)
		Hess 2009 N=54	26% (bd)
	wybór lekarza	Hess 2009 N=53	21% (bd)
	Obrzęk obwodowy	ibrutynib	Dreyling 2016 N=139
Wang 2015 N=111			20-29% (bd)
temsyrolimus		Dreyling 2016 N=139	22% (31)
		Hess 2009 N=54	22% (bd)
wybór lekarza		Hess 2009 N=53	15% (bd)
Migotanie przedsionków		ibrutynib	Dreyling 2016 N=139
	Wang 2015 N=111		12 (11%)
	temsyrolimus	Dreyling 2016 N=139	bd (bd)
		Hess 2009 N=54	bd (bd)
	wybór lekarza	Hess 2009 N=53	bd (bd)
	Migotanie przedsionków (stopień ≥ 3)	ibrutynib	Dreyling 2016 N=139
Wang 2015 N=111			6% (7)
temsyrolimus		Dreyling 2016 N=139	1% (2)
		Hess 2009 N=54	bd (bd)
wybór lekarza		Hess 2009 N=53	bd (bd)
Infekcje (ogółem)		ibrutyn b	Dreyling 2016 N=139
	Wang 2015 N=111		78% (bd)
	temsyrolimus	Dreyling 2016 N=139	bd (bd)

⁴ W badaniu Hess 2009 występuje termin „asthenia”, natomiast w badaniu Dreyling 2016 i Wang 2013/2015 występuje termin „fatigue”; oba zostały przetłumaczone jako „zmęczenie”

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie, N	Liczba pacjentów, % (n)
		Hess 2009 N=54	28% (bd)
	wybór lekarza	Hess 2009 N=53	9% (bd)
Wysypka	ibrutynib	Dreyling 2016 N=139	bd (bd)
		Wang 2015 N=111	10-19% (bd)
	temsyrolimus	Dreyling 2016 N=139	bd (bd)
		Hess 2009 N=54	35% (bd)
wybór lekarza	Hess 2009 N=53	9% (bd)	
Duszności	ibrutynib	Dreyling 2016 N=139	bd (bd)
		Wang 2015 N=111	30-39% (bd)
	temsyrolimus	Dreyling 2016 N=139	bd (bd)
		Hess 2009 N=54	19% (bd)
wybór lekarza	Hess 2009 N=53	28% (bd)	
Bóle brzucha	ibrutynib	Dreyling 2016 N=139	bd (bd)
		Wang 2015 N=111	10-19% (bd)
	temsyrolimus	Dreyling 2016 N=139	bd (bd)
		Hess 2009 N=54	20% (bd)
wybór lekarza	Hess 2009 N=53	15% (bd)	
Obniżony apetyt	ibrutynib	Dreyling 2016 N=139	bd (bd)
		Wang 2015 N=111	20-29% (bd)
	temsyrolimus	Dreyling 2016 N=139	bd (bd)
		Hess 2009 N=54	37% (bd)
wybór lekarza	Hess 2009 N=53	15% (bd)	

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Produkt Imbruvica opatrzony jest symbolem **czarnego trójkąta**, co oznacza, że znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego ze względu na niedostępność pełnej informacji dotyczącej bezpieczeństwa leku w momencie jego rejestracji.

Dla produktu Imbruvica utworzono plan zarządzania ryzykiem, aby zwiększyć bezpieczeństwo stosowania leku.

W części dotyczącej wskazania MCL plan opiera się jedynie na badaniu Wang 2015, ponieważ było to jedyne dostępne badanie kliniczne ibrutynibu w czasie opracowywania dokumentu.

Obszary niepewności co do skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu dotyczyły braku informacji o działaniu leku, pochodzących z badań klinicznych porównujących ibrutynib z innym lekiem, a także braku informacji na temat działania leku wśród określonych subpopulacji pacjentów, cierpiących również na inne schorzenia, na przykład wirusowe zapalenie wątroby, ciężkie choroby wątroby, ciężkie choroby nerek i ciężkie choroby serca.

Zidentyfikowano następujące rodzaje zagrożeń związanych z używaniem leku Imbruvica oraz sposoby minimalizowania ryzyka:

- **leukostaza:** należy monitorować morfologię krwi, a w przypadku wystąpienia objawów leukostazy, niezwłocznie rozpocząć leczenie szpitalne.
- **krwotoki:** należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów przyjmujących leki mogące zwiększać ryzyko krwawienia, na przykład aspirynę, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwzakrzepowe (np. warfarynę), oraz suplementy diety o podobnym działaniu, na przykład olej rybi, witaminę E, siemię lniane.

Dodatkowo, zidentyfikowano potencjalne zagrożenia związane z używaniem leku Imbruvica:

- **interakcje z innymi lekami:** w trakcie terapii lekiem Imbruvica nie należy spożywać ani pić soków z grejpfrutów i owoców gorzkich pomarańczy (ang. *Seville oranges*), nie należy również spożywać dziurawca w żadnej formie.
- **niedokrwistość (anemia):** należy regularnie wykonywać morfologię krwi i rozważyć przerwanie leczenia, jeśli pojawi się anemia.
- **neutropenia:** należy regularnie wykonywać morfologię krwi i rozważyć przerwanie leczenia w przypadku neutropenii.
- **trombocytopenia:** należy regularnie wykonywać morfologię krwi i rozważyć przerwanie leczenia w przypadku trombocytopenii.
- **infekcje:** należy regularnie wykonywać morfologię krwi. W przypadku pojawienia się infekcji należy rozważyć przerwanie podawania ibrutynibu i włączyć odpowiednie leczenie przeciwniektoryjne.
- **zaburzenie rytmu serca:** należy wdrożyć odpowiednie leczenie.
- **ciężkie zaburzenia pracy przewodu pokarmowego:** zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia nudności, wymiotów i biegunk.
- **inne nowotwory złośliwe:** ograniczanie podawania innych leków, mogących zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego.
- **reakcje alergiczne:** w przypadku podejrzenia bądź wystąpienia reakcji alergicznej na lek Imbruvica lub substancje pomocnicze należy przerwać leczenie.
- **działania teratogenne:** kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować efektywną metodę antykoncepcji.
- **zespół rozpadu guza:** w przypadku wystąpienia zespołu rozpadu guza należy jak najszybciej rozpocząć odpowiednie leczenie.
- **choroby oczu:** zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia chorób oczu u osób starszych, wystawionych na działanie promieni słonecznych, palących papierosy oraz spożywających alkohol.
- **niewydolność nerek:** zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów starszych, z innymi współwystępującymi czynnikami ryzyka (na przykład cukrzyca, nadciśnienie, choroby serca, rodzinne występowanie chorób nerek, grupa etniczna, choroby autoimmunologiczne, zakażenia, kamienie nerkowe, zatory w dolnych odcinkach dróg moczowych oraz zażywanie leków mogących zwiększać ryzyko wystąpienia chorób nerek).
- **nadciśnienie:** zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia, szczególnie u osób starszych.
- **stosowanie u dzieci:** brak informacji na temat stosowania leku u dzieci.
- **stosowanie podczas karmienia piersią:** brak informacji, czy lek Imbruvica przechodzi do mleka matki, zatem nie należy karmić piersią podczas stosowania leku.
- **stosowanie u pacjentów z ciężkimi chorobami serca:** brak informacji na temat stosowania leku wśród pacjentów z ciężkimi chorobami serca. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Imbruvica u tych pacjentów.
- **stosowanie u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek:** należy monitorować stan pacjentów, u których rozpoznano ciężkie choroby nerek.
- **stosowanie u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby:** należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Imbruvica wśród pacjentów z chorobami wątroby o średnim nasileniu i nie stosować leku u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby.
- **stosowanie długoterminowe (>2 lata):** brak informacji na temat skutków długotrwałego stosowania leku.

Aby zgromadzić więcej informacji na temat działań niepożądanych leku i jego stosowania w populacjach pacjentów z innymi współwystępującymi chorobami zaplanowano przeprowadzenie następujących badań klinicznych do końca 2020 roku:

- 10 badań dotyczących interakcji ibrutynibu z innymi lekami,
- 3 badania 2. i 3. fazy u pacjentów z MCL, mające ocenić ogólny profil bezpieczeństwa leku,
- 4 badania 2. i 3. fazy u pacjentów z CLL, mające ocenić ogólny profil bezpieczeństwa leku,
- 2 badania dotyczące związku ibrutynibu z podwyższonym ryzykiem krwawienia,
- 1 badanie dotyczące stosowania leku wśród pacjentów z chorobami nerek,
- 1 badanie dotyczące stosowania leku wśród pacjentów z nieregularnym rytmem serca,
- 2 badania dotyczące długotrwałego stosowania ibrutynibu (>2 lat),
- 2 badania na zwierzętach dotyczące kancerogenezy i farmakokinetyki.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 981 pacjentów przyjmujących produkt Imbruvica w trzech badaniach klinicznych 2 fazy i czterech randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni na MCL w badaniach klinicznych otrzymywali produkt Imbruvica w dawce 560 mg raz na dobę a pacjenci leczeni na CLL lub WM w badaniach klinicznych otrzymywali produkt Imbruvica w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt Imbruvica do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były biegunka, neutropenia, krwotok (np. siniaki), bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności, wysypka i gorączka. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 5\%$) były neutropenia, zapalenie płuc, trombocytopenia i gorączka neutropeniczna.

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne działań niepożądanych ibrutynibu.

Tabela 25. Częstość występowania działań niepożądanych leku (ADR) stwierdzona w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc* Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych Zapalenie zatok* Zakażenie skóry*	Posocznica* Zakażenie dróg moczowych
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	-	Rak skóry niebędący czerniakiem* Rak podstawnokomórkowy Rak kolczystokomórkowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Małopłytkowość	Neutropenia z gorączką Leukocytoza Limfocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	-	Śródmiąższowa choroba płuc*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Zespół rozpadu guza Hiperurykemia
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	-	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	-	Migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok* Siniaczenie*	Krwiak podtwardówkowy Krwawienie z nosa Wybroczyny Nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Zapalenie jamy ustnej* Nudności Zaparcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Pokrzywka Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów Skurcze mięśniowe Ból mięśniowo-szkieletowy*	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Obrzęk obwodowy	-

*obejmuje wiele terminów działań niepożądanych

Źródło: ChPL Imbruvica

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

• Zdarzenia związane z krwawieniem

Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych produktem Imbruvica, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości. Obejmowały one niewielkie zdarzenia krwotoczne takie jak uraz, krwawienie z nosa i wybroczyny; i duże zdarzenia krwotoczne, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwiomocz.

Pacjenci wymagający zastosowania warfaryny lub innych antagonistów witaminy K byli wykluczani z uczestnictwa w badaniach fazy 2 i 3 produktu Imbruvica. Nie należy stosować warfaryny ani innych antagonistów witaminy K

jednocześnie z produktem Imbruvica. Należy unikać stosowania suplementów takich jak olej rybi i witamina E. Stosowanie produktu Imbruvica u pacjentów wymagających innych leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi może zwiększać ryzyko krwawienia i należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania terapii przeciwzakrzepowej. Nie badano pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną.

Należy wstrzymać stosowanie produktu Imbruvica przez co najmniej 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym w zależności od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia.

- **Leukostaza**

Stwierdzono kilka przypadków leukostazy u pacjentów leczonych produktem Imbruvica. Duża liczba krążących limfocytów (> 400 000/ μ l) może powodować zwiększone ryzyko. Należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania produktu Imbruvica. Należy dokładnie obserwować pacjentów. W razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające obejmujące nawodnienie i (lub) leczenie cytoredukcyjne.

- **Zakażenia**

U pacjentów leczonych produktem Imbruvica stwierdzano zakażenia (w tym posocznicę, posocznicę neutropeniczną, zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze). Niektóre z tych zakażeń skutkowało hospitalizacją i śmiercią. U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia gorączki, neutropenii i zakażenia i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwinfekcyjne.

- **Cytopenie**

U pacjentów leczonych produktem Imbruvica stwierdzano związane z leczeniem cytopenie stopnia 3. lub 4. (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Należy badać morfologię krwi raz w miesiącu.

- **Śródmiąższowa choroba płuc**

U pacjentów leczonych produktem Imbruvica zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Należy obserwować pacjentów, czy nie występują objawy płucne wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc. W razie wystąpienia objawów należy przerwać stosowanie produktu Imbruvica i zastosować odpowiednie leczenie śródmiąższowej choroby płuc. Jeśli objawy będą utrzymywać się, należy ocenić ryzyko i korzyści terapii produktem Imbruvica i zastosować zalecenia dotyczące modyfikacji dawki.

- **Migotanie/trzepotanie przedsionków**

U pacjentów leczonych produktem Imbruvica stwierdzano migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków, szczególnie u pacjentów z sercowymi czynnikami ryzyka, ostrymi zakażeniami i migotaniem przedsionków w wywiadzie. Należy okresowo badać wszystkich pacjentów w celu wykrycia migotania przedsionków. Pacjentów, u których wystąpią objawy niemierności lub duszność po raz pierwszy należy zdiagnozować klinicznie i w razie potrzeby wykonać elektrokardiogram (EKG).

U pacjentów z wcześniej występującym migotaniem przedsionków wymagających leczenia przeciwzakrzepowego, należy rozważyć alternatywne leczenie do produktu Imbruvica. U pacjentów, u których wystąpi migotanie przedsionków podczas terapii produktem Imbruvica należy dokonać szczegółowej oceny ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów z wysokim ryzykiem oraz gdy nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia do produktu Imbruvica, należy rozważyć dokładnie kontrolowane leczenie przeciwzakrzepowe.

- **Zespół rozpadu guza**

Podczas leczenia produktem Imbruvica stwierdzano występowanie zespołu rozpadu guza. Pacjentom z dużym obciążeniem nowotworem przed leczeniem zagraża wystąpienie zespołu rozpadu guza. Należy dokładnie obserwować pacjentów i stosować odpowiednie środki ostrożności.

- **Rak skóry niebędący czerniakiem**

Raki skóry niebędące czerniakiem zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem Imbruvica niż u pacjentów otrzymujących komparatory w zbiorczych porównawczych randomizowanych badaniach fazy 3. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia raka skóry niebędącego czerniakiem.

- **Wpływ na odstęp QT**

W badaniu fazy 2, oceny EKG wykazały, że produkt IMBRUVICA wywoływał łagodne skrócenie odstępu QTcF (średnio 7,5 ms). Chociaż mechanizm tego odkrycia i wpływ na bezpieczeństwo nie są znane, należy dokonać oceny klinicznej czy zalecać ibrutynib pacjentom zagrożonym dalszym skróceniem odstępu QTc (np. zespół wrodzonego krótkiego odstępu QT lub u pacjentów z tym zespołem w wywiadzie rodzinnym).

- **Interakcje lekowe**

Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z produktem Imbruvica może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ibrutynib a tym samym zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności. Jednakże, jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na produkt Imbruvica a tym samym do braku skuteczności leczenia. Należy unikać, jeśli tylko to możliwe jednoczesnego stosowania produktu Imbruvica z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami/induktorami CYP3A4, a jednoczesne stosowanie należy rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają znacznie nad ryzykiem. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu Imbruvica, jeśli musi być zastosowany inhibitor CYP3A4. W przypadku konieczności stosowania induktora CYP3A4 należy uważnie monitorować pacjentów w celu wykrycia utraty skuteczności produktu Imbruvica.

- **Kobiety w wieku rozrodczym**

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania produktu Imbruvica.

Komunikaty FDA, URPL

Komunikaty ze strony FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)

Na stronie FDA odnaleziono trzy komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Imbruvica:

- Styczeń 2015: informacje o ryzyku wystąpienia krwotoków (raportowano przypadki krwawień, które zakończyły się zgonem) oraz zespołu rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*, TLS) podczas terapii ibrutynibem
- Maj 2016: informacje o zarejestrowanych działaniach niepożądanych: zaburzenia wątrobowo-żółciowe, w tym niewydolność wątroby, zespół rozpadu guza oraz szok anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka
- Czerwiec 2016: informacje o zarejestrowanych działaniach niepożądanych: śródmiąższowe choroby płuc.

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm433426.htm>

- **Komunikaty ze strony URPL**

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ibrutynib.

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania RCT III fazy przeprowadzone wśród pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL, w tym jedno badanie porównujące ibrutynib z temsyrolimusem (MCL3001: Dreyling 2016) i jedno badanie porównujące temsyrolimus z „wyboiem lekarza” (Hess 2009). Oba badania wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego ibrutynibu z wyborem lekarza poprzez wspólny komparator - temsyrolimus.

Dodatkowo, do analizy włączono badanie II fazy Wang 2013/2015 dotyczące pacjentów z opornym i/lub nawrotowym MCL, wcześniej leczonych co najmniej jedną linią leczenia.

Badana populacja była szersza od wnioskowanej do objęcia refundacją, co rzutuje na wiarygodność zewnętrzną, tj. możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, w której lek będzie stosowany. Zgodnie z załączonym programem lekowym do refundacji ibrutynibu w MCL wymagana będzie uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwwskazania do jej zastosowania, niemniej jednak badania włączone do analizy wnioskodawcy przeprowadzone zostały wśród pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL, ale bez względu na wcześniejsze przyjmowanie lub przeciwwskazania do benadmustyny. Co więcej, w badaniu Dreyling 2016 wymagano, aby pacjenci przyjęli co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia zawierającą rytuksymab. W badaniu wykorzystanym do porównania pośredniego (Hess 2009) wymagano zaś podania co najmniej 2 wcześniejszych linii terapii, w tym leku alkilującego, antracykliny i rytuksymabu.

Populacje, wśród których przeprowadzono badania użyte w analizie wnioskodawcy różniły się także między sobą, co mogło wpłynąć na jakość i wiarygodność samego porównania pośredniego. Populacje badań Dreyling 2016 oraz Hess 2009 odróżniała przede wszystkim **liczebność poszczególnych ramion** (141 chorych leczonych ibrutynibem vs. 53 chorych leczonych „wyborem lekarza”) oraz **liczba wcześniej przyjętych przez pacjentów linii terapii**. W badaniu Dreyling 2016 średnia liczba wcześniejszych terapii wynosiła 2,2 (SD=1,3); mediana 2,0 (zakres 1-9); 67% pacjentów przyjęło wcześniej 1-2 linii leczenia, 31% 3-5, a 2% >5 (w przypadku ramienia IBR było to odpowiednio 68%, 29% i 2%), w badaniu Hess 2009 uczestniczyli zaś pacjenci bardziej przelecczeni – mediana wcześniej przyjętych linii terapii wynosiła 3 w grupie TEM i 4 w grupie „wyboru lekarza”, 50% pacjentów przyjęło wcześniej 2-3 linii leczenia, a 50% od 4 do 7 (w grupie „wyboru lekarza” odsetki te wynosiły odpowiednio 39% i 61%). Biorąc pod uwagę, że liczba wcześniej przyjętych terapii świadczy o zaawansowaniu choroby, a MCL jest chorobą o charakterze nawrotowym, w przebiegu której obserwuje się rozwój oporności, a okresy remisji są coraz krótsze, wydaje się zasadne uznanie, że liczba wcześniej przyjętych linii leczenia może rzutować na stwierdzaną skuteczność (w analizowanym przypadku bardziej przelecczeni pacjenci uczestniczyli w badaniu dotyczącym komparatora, co może wpływać negatywnie na jego wyniki). Dodatkowo, czynnikiem różniącym oba badania zakwalifikowane do porównania pośredniego były wykorzystywane **wytyczne kryteriów oceny odpowiedzi**.

Użyty **komparator („wybór lekarza”)** zawęża zakres przeprowadzonego przeglądu. „Wybór lekarza” można uznać za najlepiej dobrany komparator w rozpatrywanym przypadku, tym niemniej w ocenianym wskazaniu aktualną praktykę kliniczną stanowi szereg interwencji, które mogą stanowić alternatywę dla ibrutynibu. Co więcej, w użytym badaniu Hess 2009 na „wybór lekarza” składały się **jedynie monoterapie**, co nie odzwierciedla aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, gdzie w leczeniu MCL w II i kolejnych liniach używane są zazwyczaj polichemioterapie.

Wyniki

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy pacjentami leczonymi IBR a TEM lub IBR a WB w porównaniu pośrednim (IBR vs. TEM w badaniu Dreyling 2016 HR=0,76 [95% CI: 0,53; 1,09]; p=0,1324; IBR vs. WB HR=0,59 [95% CI: 0,31; 1,1] dla max. czasu obserwacji wynoszącego 24 miesiące i HR=0,61 [95% CI: 0,34; 1,1] dla max. czasu obserwacji wynoszącego 31 miesięcy). W badaniu Dreyling 2016 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie IBR, a w grupie TEM wynosiła 21,3 miesiąca (przedziału ufności nie podano). **Przeżycie całkowite** było drugorzędowym punktem końcowym wszystkich przytoczonych badań.

W badaniu II fazy Wang 2015 mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych IBR wynosiła 22,5 miesiąca (95% CI: 13,7; nie osiągnięto).

Żadne z badań użytych w analizie wnioskodawcy **nie zawierało wyników dotyczących bezpośrednio jakości życia pacjentów**, mimo że jest ona istotnym klinicznie punktem końcowym. W przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie MCL leczenie ma charakter paliatywny i głównym jego celem jest zapewnienie pacjentowi możliwie najlepszej jakości życia, zatem analiza zmian w jakości życia pacjentów jest istotnym czynnikiem mogącym mieć wpływ na ostateczną ocenę wnioskowanej technologii medycznej. Jedynie badanie Dreyling 2016 zawierało wyniki pomiaru parametrów mogących pośrednio wskazywać na jakość życia: badano **istotną klinicznie poprawę i pogorszenie w zakresie symptomów choroby**, mierzone na podstawie **kwestionariusza FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma**. Pojęcie istotności klinicznej zdefiniowano jako co najmniej 5-punktową różnicę w oszacowaniu nasilenia symptomów choroby w porównaniu do oszacowania na początku badania. Wyniki wskazywały, iż stosowanie IBR wiązało się z szybszym uzyskaniem istotnej klinicznie poprawy w zakresie symptomów choroby oraz wolniejszym pogorszeniem jej objawów w porównaniu do TEM. Wyniki te były istotne statystycznie: **mediana czasu do uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie symptomów choroby** odpowiednio dla grup IBR i TEM wyniosła **6,3** (IQR nie do oszacowania) i **57,3 tygodnia** (IQR=101,4), **HR=2,19 (95% CI: 1,52; 3,14; p<0,0001)**; **mediany czasu do pogorszenia objawów choroby nie osiągnięto w grupie IBR vs. 9,7 tygodnia w grupie TEM [(HR=0,27 [95% CI: 0,18; 0,41; p<0,0001])**. W porównaniu z pacjentami leczonymi TEM, wyższy odsetek pacjentów z grupy IBR doświadczył poprawy (62% vs 35%) i mniejszy odsetek pogorszenia objawów choroby w czasie badania (27% vs 52%).

Przeżycie do progresji choroby oceniane zarówno przez niezależną komisję, jak i badaczka było pierwszorzędnym punktem końcowym badania Dreyling 2016. Wykazano istotną statystycznie różnicę w przeżyciu do progresji choroby pomiędzy grupami IBR a TEM - ryzyko progresji zostało obniżone o 57% w grupie IBR w stosunku do grupy TEM (**HR=0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]; p<0,0001**), a mediany czasu do progresji choroby

wyniosły w obu grupach odpowiednio 14,6 miesiąca (95% CI: 10,4; nie oszacowano) i 6,2 miesiąca (95% CI: 4,2; 7,9) w przypadku oceny progresji przez niezależną komisję i 15,6 miesiąca (95% CI: 10,6; nie oszacowano) i 6,2 miesiąca (95% CI: 4,2; 7,8) w przypadku oceny progresji przez badacza. Podobnie, w porównaniu pośrednim w zakresie przeżycia do progresji choroby uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami leczonymi IBR i WB na korzyść IBR, zarówno w przypadku progresji ocenianej przez niezależną komisję, jak i badacza: **HR=0,19 (95% CI: 0,10; 0,36)** i **HR: 0,17 (95% CI: 0,10; 0,29)**.

Ogółem, **zdarzenia niepożądane** wystąpiły u 99% pacjentów w obu ramionach badania Dreyling 2016. Odsetek **zgonów** w trakcie leczenia, do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki był wyższy w grupie osób leczonych **IBR** (17%) niż TEM (11%), natomiast zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi w pierwszych 6 miesiącach leczenia zdarzały się częściej w grupie TEM (8%) niż IBR (6%). Podobnie, zdarzenia niepożądane co najmniej trzeciego stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych TEM (87%) niż IBR (68%). Najczęstszą przyczyną śmierci w grupie IBR była progresja, a TEM zdarzenia niepożądane.

Ze względu na zdarzenia niepożądane badanie przerwało 9 (6%) pacjentów z ramienia IBR i 36 (26%) z ramienia TEM.

Porównanie pomiędzy IBR a WB w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykonano na podstawie danych o częstości występowania poszczególnych zdarzeń rejestrowanych w obu badaniach użytych do przeprowadzenia porównania pośredniego. Różnice w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami leczonymi IBR i WB były istotne statystycznie dla dwóch rodzajów zdarzeń: **neutropenii** oraz **biegunki**. Szansa wystąpienia neutropenii była niższa w grupie pacjentów leczonych IBR niż w grupie pacjentów leczonych WB (**OR=0,26 [95% CI: 0,09; 0,71]**), natomiast szansa wystąpienia biegunki była wyższa w grupie osób leczonych IBR w porównaniu do osób leczonych WB (**OR=6,91 [95% CI: 2,11; 22,64]**).

Analiza danych z badań Dreyling 2016 oraz Wang 2013/2015 wykazała, że zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez co najmniej 20% pacjentów były: **biegunka, kaszel, zmęczenie, nudności, duszności, zaparcia, zapalenia górnych dróg oddechowych, obrzęki odwodowe, wymioty oraz spadek apetytu**.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena kosztowej użyteczności stosowania produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w leczeniu pacjentów z opornym lub nawracającym chłoniakiem z komórek płaszczca (MCL) w ramach zaproponowanego programu lekowego.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

Ibrutynib (IRB) porównywano z „wyborem lekarza” (WB), czyli zbiorem różnych interwencji, którego wyniki ustalono jako średnią wyników tych interwencji, zarówno w aspekcie klinicznym, jak i kosztowym. W rozpatrywanym przypadku jest to postępowanie o tyle zasadne, że zarówno wytyczne kliniczne, jak i odnalezione w toku przeglądu systematycznego badania, a także badanie obserwacyjne retrospektywne EPIC MCL przeprowadzone przez wnioskodawcę w wybranych ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z MCL w Polsce, wskazują na brak jednego schematu terapeutycznego zalecanego do stosowania w rozważanej populacji. W praktyce u pacjentów chorych na MCL na poszczególnych liniach leczenia, w tym na tych będących przedmiotem niniejszej AWA, tj. co najmniej II, stosuje się wiele różnych terapii, przy czym najczęściej są to politerapie (szczegóły – patrz rozdział 3.4.1. i 3.4.2. niniejszej AWA).

Jednocześnie zauważyć należy, że w analizie ekonomicznej wnioskodawcy „wybór lekarza” ma efektywność kliniczną określoną w oparciu o porównanie pośrednie ibrutynibu z monoterapiami stosowanymi w badaniu Hess 2009 (patrz rozdział 4.2. niniejszej AWA), podczas gdy jego koszty oszacowano jako średnią ważoną (częstością stosowania na podstawie badania EPIC MCL) w przeważającej mierze politerapii stanowiących aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Zatem **komparator w analizie wnioskodawcy w aspekcie efektywności klinicznej jest zbiorem monoterapii, a kosztów – zazwyczaj politerapii.**

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

15-letni, co oznacza, że w przypadku rozpatrywanego wskazania jest dożywotni.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

Model

Wnioskodawca dostarczył model zbudowany na bazie krzywych przeżycia (ang. area under the curve, AUC) ze śledzeniem czasu przebywania w stanie po progresji. Model wykonano w programie Microsoft Excel na potrzeby rynku holenderskiego i dostosowano do warunków polskich. Wyróżniono w nim 3 główne stany zdrowia: stan „przed progresją”, stan „po progresji” oraz stan absorbujący – „zgon”. Ponadto, wyodrębniono w ramach stanu „przed progresją”: brak odpowiedzi na leczenie i odpowiedź na leczenie, a w ramach stanu „po progresji”: kolejną linię leczenia i leczenie objawowe. Stany różnią się kosztami i (w większości) użytecznościami. W modelu określenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie pozwala zróżnicować koszty, co jest zgodne z opiniami ekspertów, do których zwrócił się wnioskodawca. Z kolei wystąpienie odpowiedzi na leczenie nie ma wpływu na użyteczności, zgodnie z wynikami pomiaru użyteczności w badaniu Dreyling 2016.

Przyjęto długość cyklu wynoszącą 4 tygodnie. Model uwzględnia korektę połowy cyklu.

Pacjenci wchodzą do modelu w stanie braku odpowiedzi na poprzednie leczenie (tj. zastosowane przed IBR lub WB). Ze stanu „przed progresją” na IBR lub WB pacjenci mogą przejść do stanu „po progresji”, zgodnie z krzywą PFS, i rozpocząć kolejną linię leczenia lub leczenie objawowe. Prawdopodobieństwo otrzymania kolejnej linii leczenia, tj. odsetek pacjentów korzystających z takiej linii, wnioskodawca oszacował w oparciu o wyniki badania EPIC MCL. Wystąpienie progresji u pacjenta na kolejnej linii leczenia powoduje przejście do leczenia objawowego. Wg analizy ekonomicznej leczenie objawowe to regularne kontrolowanie stanu pacjenta, przetoczenia krwinek czerwonych i płytek, podanie immunoglobulin, czynników G-CSF, zgodnie z częstością określoną przez ekspertów. W każdym momencie może wystąpić zgon pacjenta.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów w zakresie wieku (68 lat) oraz odsetka mężczyzn (74%) zaczerpnięto z publikacji do badania Dreyling 2016, a w zakresie masy i powierzchni ciała pacjentów, ze względu na niedostępność w przedmiotowym opracowaniu, z danych przekazanych wraz z modelem, a pochodzących, wg zapewnień wnioskodawcy, z powyższego badania (77,3 kg i 1,87 m², odpowiednio).

Efektywność kliniczna

Podstawowym źródłem danych o efektywności klinicznej IBR względem „wyboru lekarza” było przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie dwóch RCT: Dreyling 2016 (ibrutynib vs temsyrolimus) oraz Hess 2009 (temsyrolimus vs „wybór lekarza”) (szczegóły – patrz rozdział 4.2.). Na „wybór lekarza” badania Hess 2009 składały się monoterapie refundowanymi w Polsce w rozważanym wskazaniu: gemcytabiną, fludarabiną, chlorambucylem, kladybiną, etopozydem, cyklofosfamidem i winblastyną oraz nierefundowanymi: talidomidem, alemtuzumabem i lenalinomidem, przy czym większość pacjentów stosowała monoterapię gemcytabiną (42%) oraz fludarabiną (27%). Wybór poszczególnych leków w badaniu był ograniczony jego protokołem.

Uwzględnione w modelu wartości obejmowały parametry dotyczące OS, PFS, czasu trwania leczenia, a także odpowiedzi na leczenie oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W zakresie modelowania OS oraz PFS dla IBR wykorzystano modele parametryczne o rozkładzie wykładniczym dopasowane do dostępnych danych z badania Dreyling 2016. Następnie, korzystając z HR wyznaczonego na podstawie porównania pośredniego IBR vs WB, wyznaczono analogiczne krzywe dla WB. Czas trwania leczenia IBR uznano za tożsamy z jego PFS (wobec czego w modelu określony jest na podstawie krzywej parametrycznej dla PFS tego leku). Z kolei maksymalny czas leczenia WB – 24 tygodnie – określono na podstawie dawkowania schematów politerapii, tj. RCHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon), RCOP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), RDHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna), RIVAC (rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, cytarabina), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) oraz monoterapii bendamustyną, uznanych na podstawie badania EPIC MCL za składowe komparatora w aspekcie kosztowym. Opisy tych dawkowań pobierano z publikacji do badań wykorzystujących poszczególne schematy lub innych źródeł niewłączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy i niekoniecznie odnoszących się do leczenia MCL.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, tj. odpowiedzią ogółem, całkowitą, częściową, oraz bez odpowiedzi na leczenie, dla IBR został określony na podstawie badania Dreyling 2016, a dla WB na podstawie odpowiedniej wartości odsetka dla IBR i OR z porównania pośredniego.

W obu publikacjach – Dreyling 2016 i Hess 2009 – raportowano zdarzenia niepożądane występujące u min. 20% pacjentów i w modelu uwzględniono zdarzenia 3 lub 4 stopnia występujące u takiego odsetka chorych. Dodatkowo, uwzględniono AE 3 lub 4 stopnia objęte szczególnym monitorowaniem w badaniu Dreyling 2016 – krwawienia oraz migotanie przedsionków.

W modelu umożliwiono stosowanie jednej kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu IBR lub WB. Kolejna linia w modelu ma wpływ na PFS, ale nie OS. Do określenia schematów wykorzystywanych w jej ramach wykorzystano dane z badania EPIC MCL i w ten sposób wskazano na

Nie różnicowano odsetka pacjentów stosujących kolejną linię leczenia ze względu na zastosowaną wcześniej terapię. W modelu pacjenci stosujący leczenie objawowe zamiast kolejnej linii żyją tyle samo, co pacjenci na kolejnej linii leczenia. Różnica między tymi grupami to dodatkowe QALY związane z okresem PFS na kolejnej linii leczenia.

Krzywą dla PFS na kolejnej linii leczenia oszacowano na podstawie danych z ramienia „wyboru lekarza” badania Hess 2009. Metodyka ekstrapolacji krzywej z badania była taka sama, jak w przypadku krzywej PFS dla IBR z badania Dreyling 2016.

Przeżycie na leczeniu objawowym liczone jest poprzez odjęcie od przeżycia po progresji (PPS) przeżycia bez progresji na kolejnej linii leczenia.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty proponowanego programu lekowego, w tym koszty IBR oraz diagnostyki i monitorowania, koszty schematów chemioterapii, tj. leków i ich podania, leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnej linii leczenia i opieki terminalnej.

Zużycie zasobów w modelu zróżnicowano w zależności od:

- wystąpienia i poziomu odpowiedzi na leczenie w okresie przed progresją w czasie: całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie oraz choroby stabilnej,
- stosowanego leczenia po progresji w okresie: PFS na kolejnej linii oraz leczenia objawowego.

Wyznaczenie przedmiotowego zużycia przeprowadzono w oparciu o wyniki ankiet skierowanych przez wnioskodawcę do 3 ekspertów.

W ramach kosztów jednostkowych wyodrębniono koszty porady ambulatoryjnej oraz hospitalizacji niezwiązanych z podaniem chemioterapii oraz zdarzeniami niepożądanymi, przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, przetoczenie płytek krwi, podanie czynników G-CSF niezwiązane z zdarzeniami niepożądanymi leków oraz leczenie przetoczeniami immunoglobulin.

Koszt IBR został oszacowany na podstawie informacji wskazanych we wniosku refundacyjnym oraz umowie podziału ryzyka (dla wariantu bez i z RSS, odpowiednio), natomiast koszty diagnostyki i monitorowania w proponowanym dla niego programie – biorąc pod uwagę analogiczne koszty kilku już funkcjonujących programów lekowych dedykowanych nowotworom hematologicznym (koszt ten skalkulowano wyznaczając ich medianę). Koszty składowych WB oraz składowych kolejnej linii leczenia, liczone jako średnie ważone odsetkiem pacjentów je stosujących wg wyników badania EPIC MCL, zostały oszacowane na podstawie danych opublikowanych w obwieszczeniu MZ aktualnym na czas złożenia wniosku dla IBR. Dawkowanie w w/w składowych określono na podstawie badań lub innych źródeł niewłączonych do analizy klinicznej i niekoniecznie odnoszących się do populacji z MCL.

Pozostałe koszty szacowano głównie na podstawie dostępnych zarządzeń Prezesa NFZ, statystyk JGP, informatora o umowach NFZ, obwieszczenia MZ aktualnego na czas złożenia wniosku i odpowiednich komunikatów DGL, a także opinii ekspertów (m.in. w zakresie odsetka pacjentów, którzy wymagają danej procedury/leku w przypadku wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego).

Użyteczności stanów zdrowia

W czasie trwania badania Dreyling 2016 jakość życia pacjentów mierzona była z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D, jakkolwiek wyniki tych pomiarów nie zostały jak dotąd opublikowane. Analiza użyteczności, na podstawie wyników EQ-5D, została wykonana przez twórców modelu z wykorzystaniem danych niezagregowanych pacjentów w/w badania. Wg zapisów analizy, użyteczność na wejściu do modelu (użyteczność bazowa) została oszacowana na podstawie danych z obu ramion badania Dreyling 2016 przed rozpoczęciem przez pacjentów leczenia ocenianymi w nim terapiami i wyniosła 0,73. Ponieważ, jak informuje wnioskodawca, w badaniu Dreyling 2016 zaobserwowano lepszą jakość życia u pacjentów przyjmujących ibrutynib w stosunku do komparatora, w modelu zaimplementowano zwiększenie użyteczności w grupie stosującej ibrutynib (zmiana ta wyniosła +0,049, a tym samym w czasie PFS na leczeniu ibrutynibem użyteczność wynosi 0,779). Nie zarejestrowano natomiast zmiany istotnej statystycznie w ramieniu komparatora, tym samym użyteczność zarejestrowana na początku badania w grupie komparatora nie zmienia się w całym okresie PFS.

Ze względu na brak wystarczających danych z badania Dreyling 2016, wartości użyteczności dla **stanu po progresji** i dla PFS na kolejnej linii leczenia oraz zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyznaczono na podstawie odnalezionych w literaturze publikacji przedstawiających wyniki u populacji zbliżonej do analizowanej.

W tabeli poniżej zebrano najważniejsze parametry modelu wnioskodawcy.

Tabela 26. Najistotniejsze parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Charakterystyka pacjentów	Mediana wieku: 68 lat Odsetek mężczyzn: 74%	Badanie Dreyling 2016
	Średnia masa ciała: 77,3 kg Średnia powierzchnia ciała: 1,87 m ²	Dane nieopublikowane, wg zapewnień wnioskodawcy pochodzące z badania Dreyling 2016
Efektywność kliniczna	HR dla PFS IBR vs WB: 0,19 (95% CI: 0,10; 0,36) HR dla OS IBR vs WB: 0,61 (95% CI: 0,34; 1,1)	Porównanie pośrednie IBR vs WB (badanie Dreyling 2016 vs Hess 2009)
	Maksymalny czas leczenia IBR = PFS dla IBR	Badanie Dreyling 2016
	Maksymalny czas leczenia WB = 24 tyg.	Badanie EPIC MCL, badania lub inne źródła niewłączone do analizy klinicznej i niekoniecznie odnoszące się do populacji z MCL
	Ryzyko zgonu przed wystąpieniem progresji (na cykl): [redacted]	Szacowania własne wnioskodawcy
	ORR dla IBR: 71,9%, w tym CR: 18,7%, PR: 53,2%; bez ORR: 28,1%	Badanie Dreyling 2016
	ORR dla WB: 4,1%, w tym CR: 1,4%, PR: 2,2%; bez ORR: 95,1%	Na podstawie odpowiedniej wartości odsetka dla IBR i OR z porównania pośredniego
	Odsetek pacjentów korzystający z kolejnej linii leczenia: [redacted]	Badanie EPIC MCL
	AE 3-4 stopnia u >20% pacjentów	Dla IBR – badanie Dreyling 2016, dla WB – badanie Hess 2009
Koszty IBR	Bez RSS: [redacted]	Dane z wniosku refundacyjnego
	Z RSS: [redacted]	Umowa podziału ryzyka
Składowe komparatora	Bendamustyna [redacted] RCHOP [redacted] RCOP [redacted] RDHAP [redacted] RIVAC [redacted] DHAP [redacted]	Badanie EPIC MCL
Składowe kolejnej linii leczenia	[redacted]	
Użyteczność	Bazowa: 0,73 (SE: 0,228)	Szacowania własne wnioskodawcy, dane nieopublikowane z badania Dreyling 2016
	W PFS na leczeniu IBR: 0,779 (zmiana: +0,049 (SE: 0,016))	
	Po progresji: 0,463 (SE: 0,046) (zmiana: -0,267)	Badanie Doorduijn 2005
	W PFS na kolejnej linii: 0,483 (SE: 0,048) (zmiana: + 0,020)	Badanie Beustrien 2010
	Zmniejszenie z powodu AE (tab. 25 AE wnioskodawcy)	Badanie Beustrien 2010, Tolley 2013 lub, przy braku danych dla danego AE, przyjęto jak największą wartość (tj. zazwyczaj przypisaną infekcji wg Tolley 2013)

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej, które są bardzo zbliżone do tych z perspektywy NFZ.

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez / z RSS

Parametr	IBR	WB
Koszt leczenia [zł]	795 876 [redacted]	66 928
Koszt inkrementalny [zł]	728 948 [redacted]	
Efekt [QALY]	1,80	0,87
Efekt inkrementalny [QALY]	0,92	

Parametr	IBR	WB
ICUR [zł/QALY]	789 185 /	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ibrutynibu w miejsce „wyboru lekarza” jest droższe i przynosi większe korzyści wyrażone w jednostkach QALY. Oszacowany ICUR dla porównania IBR vs WB wyniósł ok. 790 tys. zł w wariancie bez RSS i [] zł w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego ibrutynib **nie jest technologią kosztowo-użyteczną**.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Imbruvica, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji⁵, wynosi z perspektywy wspólnej **6 278,21 zł** w wariancie bez RSS i [] zł w wariancie z RSS i tylko nieznacznie różni się od analogicznych wartości z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość progowa jest znacznie niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku ([] zł).

W opinii analityków Agencji analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w rozważanym wskazaniu (brak badań bezpośrednio porównujących IBR z WB), w związku z czym **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wezwany do uzupełnień zgodnie z Rozporządzeniem w spr. minimalnych wymagań, wnioskodawca wykonał analizę zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tj. wyznaczył cenę maksymalną. W tym celu wyznaczył współczynnik CUR dla IBR oraz dla WB i wyznaczył wartość urzędowej ceny zbytu IBR przy zrównaniu tych współczynników. Tak wyznaczona cena maksymalna wynosi z perspektywy wspólnej **4 339,31 zł** w wariancie bez RSS i [] zł w wariancie z RSS i tylko nieznacznie różni się od analogicznych wartości z perspektywy NFZ.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Podsumowanie założeń przetestowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28. Podsumowanie założeń deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy

Zmieniony parametr	Wartość/ założenie w analizie podstawowej	Wartość/ założenie w analizie wrażliwości
Horyzont czasowy analizy	15 lat	10 lat
PFS – rozkład do ekstrapolacji krzywej	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem wykładniczym biorąc pod uwagę czynniki statystyczne, wizualną ocenę krzywej oraz kliniczne prawdopodobieństwo rozkładu.	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z najlepiej dopasowanym rozkładem biorąc pod uwagę tylko kryteria statystyczne, tj. rozkładem log-normalnym.
OS – rozkład do ekstrapolacji krzywej	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem wykładniczym biorąc pod uwagę czynniki statystyczne, wizualną ocenę krzywej oraz kliniczne prawdopodobieństwo rozkładu.	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z najlepiej dopasowanym rozkładem biorąc pod uwagę tylko kryteria statystyczne, tj. rozkładem log-normalnym.
OS – sposób szacowania	Bezpośrednio wyliczane OS	OS jako suma PFS i PPS, gdzie PPS na podstawie danych z ramienia IBR badania Dreyling 2016 – krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem wykładniczym. W scenariuszu tym zakłada się, że PPS jest taki sam dla IBR i komparatora, tym samym różnica obserwowana dla OS będzie wynikała z różnicy w PFS.

⁵ 125 955 zł (próg aktualny na czas złożenia wniosku).

Stopy dyskontowe	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
		0% dla kosztów i efektów zdrowotnych
		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
Odsetek pacjentów przechodzących na kolejną linię leczenia		83,1% wg wnioskodawcy zgodnie z wynikami badania Dreyling 2016 dla ramienia IBR
Koszt kolejnej linii leczenia (poprzez udziały schematów w leczeniu)		Najdroższy – 100%
		Najtańszy – 100%
Koszty rutynowej opieki medycznej	Mediana dla zużycia zasobów podanych przez ekspertów w ankiecie	Największa podana przez ekspertów wartość dla zużycia zasobów (tab. 91 AE wnioskodawcy)
		Najmniejsza podana przez ekspertów wartość dla zużycia zasobów (tab. 91 AE wnioskodawcy)
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji	-36,6% według Doordu jn 2005. Wartość po progresji 0,463.	-12,82% według Beusterien 2009. Wartość po progresji 0,636.
Zdarzenia niepożądane	Występują z częstością określoną przez dane z badania Hess 2009 i Dreyling 2016.	Pominięcie zdarzeń niepożądanych w modelu (częstość zdarzeń wynosząca 0).

Deterministyczna jednokierunkowa analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że w perspektywie wspólnej w scenariuszu bez RSS **największe zwiększenie wartości ICUR** – o 9,1 % – zachodzi, **gdy do modelu zastosowanie mają użyteczności pochodzące z badania Beusterien 2009**. Mniejsze wzrosty współczynnika mają miejsce przy uwzględnieniu stopy dyskontowej na poziomie 5% dla kosztów i efektów – o 4,6% oraz przy skróceniu horyzontu analizy do 10 lat – o 2,5%. Jeszcze mniejsze wzrosty, tj. poniżej 0,5%, zaobserwowano przy przyjęciu w ramach kosztu rutynowej opieki medycznej największej wartości wskazanej przez ekspertów wnioskodawcy, ustaleniu kosztu kolejnej linii leczenia na podstawie schematu COP oraz pominięciu zdarzeń niepożądanych. Bardzo zbliżone wyniki uzyskano w scenariuszu z RSS.

Z kolei w perspektywie wspólnej w scenariuszu bez RSS największy spadek ICUR – o ok. 24% – można zaobserwować przy modelowaniu krzywej OS z zastosowaniem rozkładu log-normalnego. Mniejsze spadki współczynnika mają miejsce przy szacowaniu OS jako sumy PFS i PPS – o 14,1%, przy uwzględnieniu stopy dyskontowej na poziomie 5% dla kosztów i 0% efektów – o 10,7%, przy modelowaniu krzywej PFS z zastosowaniem rozkładu log-normalnego – o 6,9% oraz przy uwzględnieniu stopy dyskontowej na poziomie 0% dla kosztów i efektów – o 1,8%. Jeszcze mniejsze spadki, tj. poniżej 0,51%, zaobserwowano przy ustaleniu kosztu kolejnej linii leczenia na podstawie schematu RIVAC, przy przyjęciu odsetka pacjentów na kolejnej linii leczenia za ramieniem IBR z badania Dreyling 2016 oraz uwzględnieniu w ramach kosztu rutynowej opieki medycznej najmniejszej wartości wskazanej przez ekspertów wnioskodawcy. Bardzo zbliżone wyniki uzyskano w scenariuszu z RSS.

Podobne wyniki uzyskano w perspektywie NFZ, zarówno bez, jak i z RSS.

Z kolei podsumowanie parametrów poddanych analizie probabilistycznej przedstawia tabela poniżej. Każda analiza uwzględniała 150 powtórzeń.

Tabela 29. Parametry poddane analizie probabilistycznej

Parametr	Rozkład
PFS dla IBR	Macierz kowariancyjna
OS dla IBR	Macierz kowariancyjna
PFS na kolejnej linii	Macierz kowariancyjna
Koszt podania leków	Rozkład gamma
Koszt opieki rutynowej	Rozkład gamma
Koszt terminalny	Rozkład gamma
Koszt zdarzeń niepożądanych	Rozkład gamma
Użyteczność bazowa i w czasie PFS	Rozkład beta
Zmniejszanie użyteczności wynikające z progresji	Rozkład beta
Zwiększenie użyteczności wynikające z PFS na kolejnej linii leczenia	Rozkład beta
Zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych	Rozkład beta

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że przy przyjętym progu użyteczności kosztowej⁶ prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii w każdej z perspektyw, zarówno w scenariuszu bez, jak i z RSS, wynosi 0%. Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności ibrutynibu osiąga 50% dopiero przy gotowości do płacenia wynoszącej nieco poniżej 600 tys. zł.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Zauważyć jednak należy, że ze względu na brak badań nad IBR w populacji zgodnej z zapisami wnioskowanego programu lekowego oraz brak porównania z właściwym komparatorem, cel analizy ekonomicznej nie został zrealizowany (patrz również rozdział 5.3.2.).
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Analogicznie jak w komentarzu powyżej – populacja została określona zgodnie z wnioskiem, jednak ze względu na brak badań dla populacji zdefiniowanej zapisami wnioskowanego programu lekowego, populacja poddana ocenie w analizie ekonomicznej nie jest zgodna z populacją zgodną z zapisami w/w programu (patrz również rozdział 5.3.2.).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W opinii analityków Agencji właściwszym komparatorem dla IBR w populacji zgodnej z zapisami wnioskowanego programu lekowego powinny być schematy polichemioterapii , a nie monoterapie (oba rozumiane jako zbiór najczęściej wykorzystywanych terapii wśród pacjentów z populacji docelowej, dla którego wyniki podaje się w sposób uśredniony). Jest to zgodne z zapisami wyszukanych wytycznych klinicznych oraz publikacji do badań klinicznych (patrz również rozdział 3.6. niniejszej AWA). Na taki wybór komparatorów wskazują także jasno wyniki badania przeprowadzonego przez samego wnioskodawcę – EPIC MCL. W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wyniki skuteczności i bezpieczeństwa komparatora wzięto z porównania pośredniego IBR vs „wybór lekarza”, na który składał się zbiór monoterapii, jakkolwiek w modelu czas ich stosowania został określony na podstawie maksymalnego czasu stosowania (wynikającego z dawkowania) wybranych na podstawie badania EPIC MCL politerapii. Z kolei koszty komparatora wyliczono tak, jakby był zbiorem politerapii, a nie monoterapii. W efektach inkrementalnych niniejszej analizy prowadzić to może do zaniżenia różnic kosztów i zawyżenia różnic efektów wyrażonych w QALY. Konsekwencją tego jest najprawdopodobniej zaniżony współczynnik ICUR (patrz również rozdział 5.3.1.).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Aczkolwiek wyniki analizy z perspektywy wspólnej tylko nieznacznie różnią się od wyników z perspektywy płatnika.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Patrz rozdział 4. niniejszej AWA.

⁶ 125 955 zł

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Aczkolwiek wydaje się, że może być za długi i w związku z tym wprowadzać dodatkowe niepewności. Zauważyć należy, że irlandzka agencja HTA oceniająca już analogiczny wniosek zasugerowała skrócenie horyzontu czasowego analizy do 10 lat. Skrócony horyzont był testowany przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/?	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono, poza wyszukanyymi w ramach powyższego, również dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Bez uwag.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Jednym z podstawowych ograniczeń, jeśli chodzi o założenia modelu ekonomicznego wnioskodawcy, jest **przyjęcie**, że wyniki dotyczące efektywności klinicznej wykazanej w badaniach dotyczących populacji **szerszej** niż wnioskowana mają zastosowanie do populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym, tj. wcześniej leczonej bendamustyną lub z przeciwwskazaniami do jej zastosowania. Szczegóły odnośnie danych wejściowych do modelu w przedmiotowym zakresie przedstawia rozdział poniżej.

Kolejnym, **istotnym zastrzeżeniem modelu wnioskodawcy jest zrównanie w nim efektów klinicznych poli- i monoterapii pacjentów z populacji docelowej**. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej, wyszukane badania kliniczne oraz wyniki badania EPIC MCL przeprowadzonego przez samego wnioskodawcę, najczęściej w leczeniu populacji pacjentów z nawrotowym/ opornym MCL stosuje się różnego rodzaju schematy polichemioterapii. Natomiast wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie ibrutynibu z komparatorem – zbiorem różnych monoterapii określonych mianem „wyboru lekarza”. Przyjął bowiem, wbrew w/w źródłom, że efekty leczenia poli- i monoterapią są podobne/ równie mało skuteczne. Szczegóły odnośnie danych, na których wnioskodawca oparł swoje założenie w przedmiotowym zakresie, przedstawia rozdział poniżej.

Następnie, duże **zastrzeżenia budzi samo przeprowadzenie porównania pośredniego** ibrutynibu ze zbiorem monoterapii, tj. „wyborem lekarza”. Szczegóły na temat danych wejściowych do modelu w przedmiotowym zakresie przedstawia rozdział poniżej.

Jak wskazano powyżej, w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wyniki względnej efektywności klinicznej ibrutynibu vs „wybór lekarza” zaczerpnięto z porównania pośredniego, przy czym w modelu czas stosowania „wyboru lekarza” został określony na podstawie maksymalnego czasu stosowania (wynikającego z dawkowania) wybranych na podstawie badania EPIC MCL politerapii najczęściej wykorzystywanych w leczeniu populacji docelowej. Następnie, koszty komparatora wyliczono tak, jakby był zbiorem politerapii, a nie monoterapii. Takie postępowanie, wg wnioskodawcy, miało za zadanie zapewnić jak największą zbieżność założeń analizy ekonomicznej z praktyką kliniczną stosowaną w Polsce. Jakkolwiek, w efektach **inkrementalnych** prowadzić to może do **zaniżenia różnic kosztów i zawyżenia różnic efektów wyrażonych w QALY**. W odniesieniu do tego pierwszego, w badaniu Hess 2009, z którego wzięto dane dla „wyboru lekarza”, najczęściej w jego skład wchodziły dość tanie gemcytabina oraz fludarabina, z kolei schematy politerapii wskazane przez wnioskodawcę jako najczęściej stosowane w Polsce mają w swoim składzie dość drogi rytuksymab. Co do drugiego, nawet przyjmując brak różnic w efektach między poli- a monoterapią w rozważanej populacji chorych, na co nie ma żadnych dowodów, należy zauważyć i jasno zaznaczyć, że populacja badania Dreyling 2016, z którego wzięto dane dla ibrutynibu, nie była tożsama pod względem cech klinicznych z populacją badania Hess 2009, co zostało szeroko opisane w rozdziale 4.1.3. niniejszej AWA i dodatkowo w rozdziale poniżej, i co przełożyło się prawdopodobnie na lepsze wyniki dla ibrutynibu w porównaniu pośrednim między tymi badaniami. **Konsekwencją tego jest najprawdopodobniej zaniżony współczynnik ICUR.**

Pewne zastrzeżenia wzbudzać może sam **skład komparatora ibrutynibu ustalony w oparciu o wyniki badania EPIC MCL**: bendamustyna i schemat RCHOP, każde, w RCOP, w RDHAP i w RIVAC i DHAP, każde. Jednakże, zgodnie z wynikami badania EPIC MCL powyższe nie odzwierciedla prawdziwego składu komparatora rozumianego jako zbiór politerapii – bendamustyna i RCHOP mają po udziałów, RCOP – RDHAP a RIVAC i DHAP po przy czym bo udział ma tzw. „inny” komparator (np. str. 63 Raportu badania EPIC MCL). Zatem, w ramach analizy ekonomicznej w rzeczywistości wnioskodawca uwzględnił tylko te terapie, które w rozważanej populacji miały ponad udziały i pominął terapie określane jako „inne”, a następnie, chociaż tego nie opisał, przekalkulował wybrane terapie tak, aby razem stanowiły 100% (przy zachowaniu proporcji). Jest to pewne **uproszczenie** konieczne wobec tak znacznej mnogości stosowanych sposobów leczenia pacjentów z MCL, co potwierdzają dostępne źródła, jednak trudno uznać, aby w ten sposób ustalony komparator w aspektach kosztowych stanowił odzwierciedlenie chociaż tych **najczęściej** wykorzystywanych w leczeniu populacji docelowej terapii, tj. stosowanych u powyżej 50% pacjentów. Dodatkowo nie jest jasne, z jakiego powodu w składzie przedmiotowych terapii wnioskodawca uwzględnił bendamustynę, skoro pacjenci kwalifikujący się do proponowanego programu lekowego powinni być już nią wcześniej leczeni lub wykazywać przeciwwskazania do jej stosowania. Z klinicznego punktu widzenia takie założenie wydaje się niezasadne, m.in. w sytuacji, gdy w wyniku wcześniej zastosowanej bendamustyny pacjent wykazał niezadawalającą odpowiedź lub upłynął krótki czas od odpowiedzi na nią a nawrotem choroby.

Inne zastrzeżenia analityków Agencji odnośnie założeń modelu wnioskodawcy:

- zauważyć należy, że nie przedstawiono danych na temat jakości życia pacjentów z badania Hess 2009, wobec czego w modelu wnioskodawcy przyjęto, że jakość życia określona w badaniu Dreyling 2016 odpowiada jakości życia w badaniu Hess 2009, jeśli chodzi o wyniki komparatora, tj. „wyboru lekarza”. Stanowi to duże uproszczenie.
- w modelu założono, że „wartości użyteczności: bazowej, zmniejszenia użyteczności wynikającego z progresji, zwiększenia użyteczności wynikającego z PFS na kolejnej linii leczenia nie zależą od stosowanej terapii”, co stanowi pewne uproszczenie.
- w modelu „założono, że kolejna linia leczenia nie wpływa na przeżycie całkowite pacjentów. Stąd też pacjenci stosujący BSC zamiast kolejnej linii leczenia żyją tyle samo co pacjenci na kolejnej linii leczenia. Różnica pomiędzy tymi grupami to dodatkowe QALY związane z okresem PFS na kolejnej linii leczenia. Decyzja o braku wpływu kolejnej linii leczenia na przeżycie całkowite wynikała z kilku czynników:
 - pacjenci w modelu to grupa leczona intensywnie, tj. kilka wcześniejszych linii leczenia, co oznacza małe prawdopodobieństwo uzyskania skuteczności kolejnej linii pod względem przeżycia całkowitego;
 - po wielokrotnym niepowodzeniu (kilka linii) leczenie pacjenta skupia się raczej na poprawie jakości życia i kontroli objawów choroby niż wydłużaniu życia;
 - brak opublikowanych badań, które wskazywałyby na poprawę przeżycia całkowitego dla kolejnej linii leczenia w populacji z intensywnym leczeniem w wywiadzie (brak badań dwuramiennych);
 - celem analizy jest porównanie ibrutynibu z komparatorami. Z uwagi, że wszyscy pacjenci otrzymujący kolejną linię terapii są leczeni w ten sam sposób bez względu na wcześniejszą linię leczenia, takie założenie nie powinno wprowadzać błędów do wyników analizy”.

Jakkolwiek, zauważyć należy, że pacjenci w modelu to niekoniecznie grupa intensywnie przeleczona – np. w badaniu Dreyling 2016 mediana wcześniejszych linii wynosiła 2 (zakres 1 – 9); program lekowy wymaga jedynie wcześniejszego przyjęcia bendamustyny (wprawdzie bendamustyna jest podawana po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, ale jej podawanie jest możliwe w I linii w przypadku przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny). Co do podnoszonego braku badań donoszących o poprawie długości życia na kolejnej linii, brak jest również takich, które wskazywałyby na takie samo przeżycie dla kolejnych linii leczenia. Nie jest również pewne, że wszyscy pacjenci w praktyce otrzymujący kolejną linię są leczeni w ten sam sposób – zazwyczaj wcześniejsza terapia, tj. jej skład i odpowiedź na nią pacjenta – wpływa na dalsze decyzje terapeutyczne. Powyższe założenie jest zatem dość niepewne.

- w modelu „założono, że kolejna linia leczenia ma takie samo PFS bez względu na wcześniejsze leczenie. PFS dla kolejnej linii leczenia określono na podstawie PFS dla ramienia z terapią wybraną przez lekarza (badanie Hess 2009). Wykorzystano badanie Hess 2009 z uwagi na podobieństwo populacji z populacją badania ibrutynibu. Dodatkowo grupa z terapią wybraną przez lekarza powinna odzwierciedlać dobrze zróżnicowanie decyzji terapeutycznych w grupie intensywnie wcześniej leczonej oraz wpływ tych decyzji na PFS. (...)” Powyższe podejście wnioskodawcy – o braku różnic w PFS bez względu na wcześniejsze leczenie – jest upraszczające, ponieważ nie przedstawił on na to odpowiednich dowodów, a argumenty, na podstawie których wnioskodawca wykorzystał do określenia PFS dla kolejnej linii leczenia wyniki z ramienia wyboru

lekarza badania Hess 2009, również nie są właściwe – jak wskazano w rozdziale 4.1.3. oraz poniższym niniejszej AWA, populacja badania Hess 2009 była bardziej przeleczona niż populacja badania Dreyling 2016. Nie ma też pewności, czy jest zbieżna z tą, która będzie się kwalifikować do proponowanego programu lekowego. Nie ma także pewności, czy grupa wyboru lekarza badania Hess 2009 rzeczywiście odzwierciedla i będzie dobrze odzwierciedlać zróżnicowanie decyzji terapeutycznych w grupie pacjentów intensywnie przeleczonych, ponieważ zgodnie z zapisami publikacji do tego badania, leki stosowane w grupie „wyboru lekarza” były określone w protokole badania lub stanowiły leczenie dodatkowe wcześniej, tj. prospektywnie zatwierdzone („*these single agents were protocol specified or prospectively approved additions*”). Nie były zatem wybierane dowolnie przez badaczy w trakcie badania, w zależności od preferencji jego lub pacjenta.

- zgodnie z założeniami modelu „wystąpienie odpowiedzi na leczenie nie miało wpływu na użyteczność stanu zdrowia zgodnie z wynikami analizy pomiarów użyteczności w badaniu Dreyling 2016”, co z klinicznego punktu widzenia wydaje się zastanawiające, również wg wnioskodawcy. Jak zauważono w rozdziale poniżej, analitycy Agencji nie mieli dostępu do odpowiednich danych to potwierdzających – wyniki jakości życia nie zostały jak dotąd opublikowane, a jak wskazuje wnioskodawca, wartości użyteczności zostały oszacowane przez twórców modelu w oparciu o wyniki pomiarów jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D z w/w badania.
- zgodnie z twierdzeniem wnioskodawcy, „użyteczności zostały oszacowane poprzez wykorzystanie zestawu wag dla populacji brytyjskiej wyznaczonych metodą handlowania czasem”, zatem niereprezentatywnej dla populacji polskiej.
- w modelu horyzont analizy został podzielony na 4-tygodniowe cykle, przy czym długość cyklu wynika z długości cykli schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu MCL (28 dni): [redacted] Jakkolwiek zauważyć należy, że przede wszystkim ani [redacted] nie są komparatorami dla ibrutynibu stosowanego ciągle do progresji, a co do [redacted] – zastrzeżenia wobec niej są takie, jak przedstawiono powyżej. Schematy te pojawiają się natomiast jako składowe kolejnej linii leczenia, co do której analitycy Agencji przedstawili zastrzeżenia w rozdziale poniżej.

Ponadto, zgodnie z obecnie obowiązującymi Wytycznymi HTA AOTMiT z sierpnia 2016, analiza ekonomiczna nie powinna się opierać o parametry, w odniesieniu do których nie wykazano istotnej statystycznie przewagi jednej terapii nad drugą, w czasie gdy model wnioskodawcy oparty jest m.in. o takie wyniki HR dla OS z porównania pośredniego ibrutynibu vs „wybór lekarza”. Jakkolwiek, na czas składania przez wnioskodawcę wniosku refundacyjnego – czerwiec 2016 – wytyczne powyższe nie miały jeszcze zastosowania.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Jednym z głównych ograniczeń danych wejściowych do modelu ekonomicznego wnioskodawcy jest fakt, iż wykorzystane w nim parametry dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanego leku pochodzą z badania Dreyling 2016, co do którego nie ma pewności, czy pacjenci przed jego rozpoczęciem stosowali bendamustynę lub mieli przeciwwskazania do jej stosowania zgodnie z wymogami proponowanego programu lekowego – analiza tekstu publikacji do w/w badania nie dostarcza informacji, żeby u przynajmniej jakiegoś odsetka osób w nim uczestniczących bendamustyna jako terapia poprzedzająca była stosowana lub nie mogła być stosowana z powodu przeciwwskazań. W związku z powyższym wnioskodawca został wezwany do uzupełnień zgodnie z Rozporządzeniem w spr. minimalnych wymagań i przyznał, że „**ograniczenie populacji docelowej do pacjentów leczonych uprzednio bendamustyną lub mających do niej przeciwwskazania** wiązało się przede wszystkim z chęcią ograniczenia rozmiaru budżetu na finansowanie ibrutynibu, a **nie wynikało ściśle z przesłanek klinicznych.**”

Jak wskazano w rozdziale powyżej, wnioskodawca **nie przeprowadził również porównania ibrutynibu z właściwym komparatorem**. Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie ibrutynibu ze zbiorem różnych monoterapii określonych mianem „wyboru lekarza” przyjmując, że efekty leczenia poli- i monoterapią są podobne/ równie mało skuteczne. Powoływał się przy tym na wypowiedzi ekspertów, do których zgłosił się z prośbą o opinie, nie przedstawił jednak Agencji żadnych dokumentów dowodzących takich wypowiedzi wraz ze wskazaniem danych osobowych osób w ten sposób wypowiadających się.

Dodatkowo, **z klinicznego punktu widzenia zastrzeżenia budzi samo przeprowadzenie porównania pośredniego między badaniem Dreyling 2016 a Hess 2009**, dostarczającym danych dla zbioru w/w monoterapii – „wyboru lekarza”, ze względu na m.in. fakt, że populacja badania Hess 2009 była, jak wynika z charakterystyki wejściowej pacjentów w nim uczestniczących, bardziej przeleczona niż populacja badania Dreyling 2016 i w związku z tym cechowała się gorszymi rokowaniami. Ponadto, uwagę zwraca duża dysproporcja liczebności populacji obu badań – w badaniu Dreyling 2016 w ramieniu ibrutynibu uczestniczyło prawie 3-krotnie

więcej osób, niż w badaniu Hess 2009 w ramieniu monoterapii. Ostatecznie, w odniesieniu do PFS i odpowiedzi na leczenie uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść ibrutynibu, jakkolwiek widoczne są bardzo szerokie przedziały ufności dla wyników odpowiedzi. Te i inne rozbieżności obu badań zostały szeroko omówione w rozdziale 4.1.3.

Warto jednocześnie nadmienić, że nie tylko w badaniu Dreyling 2016, ale też **Hess 2009 nie ma informacji o wcześniejszym stosowaniu u pacjentów w nim uczestniczących bendamustyny jako terapii poprzedzającej lub o pacjentach z przeciwwskazaniami do jej stosowania.**

Należy również podkreślić, że model ekonomiczny wnioskodawcy wykorzystuje m.in. wyniki porównania pośredniego badania Dreyling 2016 oraz Hess 2009 w zakresie OS i PFS (krzywe Kaplana – Meiera OS i PFS dla komparatora zostały określone na podstawie uzyskanego w wyniku tego porównania HR między ibrutynibem a „wyborem lekarza”). Zatem krzywe OS i PFS komparatora mają ten sam kształt, co analogiczne krzywe ibrutynibu, co jest typowe w tego typu szacowaniach, jednak nie musi odzwierciedlać rzeczywistego przebiegu krzywych przeżyć.

Ze względu na krótki czas obserwacji w badaniu Dreyling 2016 (krzywe Kaplana – Meiera tego badania wskazują na maksymalnie ok. 27 miesięcy od randomizacji) dane z niego pochodzące dla PFS i OS ekstrapolowano poprzez dopasowanie krzywej parametrycznej o rozkładzie wykładniczym. Wnioskodawca rozpatrywał również inne rozkłady o bardzo podobnych do wykładniczych parametrach dopasowania do krzywych uzyskanych w badaniu, jednak ze względu na bardziej prawdopodobny klinicznie przebieg to właśnie rozkład wykładniczy został ostatecznie wybrany. Należy jednak wskazać, że negatywnie na wiarygodność ekstrapolacji wpływa fakt, że **krzywe PFS oraz OS wyznaczone przy znacznej ilości danych uciętych.** Jeśli chodzi o krzywą PFS, cenzorowanie danych w ramieniu ibrutynibu badania Dreyling 2016 rozpoczęło się od 12, a nasiliło się około 14 miesiąca od wejścia do badania i występowało często i częściej, niż w analogicznej krzywej dla ramienia komparatora w tym badaniu – temsyrolimusu. Z kolei w odniesieniu do krzywej OS w ramieniu ibrutynibu cenzorowanie danych nasiliło się ok. 17 miesiąca, przy czym wcześniej było dość rzadkie, jakkolwiek, w przeciwieństwie do krzywych PFS, tutaj w ramieniu temsyrolimusu było dość podobnie jak w ramieniu ibrutynibu, z tym że cenzorowanie rozpoczęło się z większym nasileniem wcześniej – około 16 miesiąca. W publikacji do przedmiotowego badania nie wyjaśniono dokładnie przyczyn cenzorowania, wiadomo natomiast, że po medianie obserwacji 20 miesięcy 23% pacjentów z grupy temsyrolimusu po wykazaniu progresji przeszło na stosowanie ibrutynibu. Tym samym oszacowania skuteczności klinicznej tej substancji w oparciu o krzywe PFS i OS, a w konsekwencji HR dla tych parametrów w porównaniu pośrednim z „wyborem lekarza”, obarczone są niepewnością.

Zastrzeżenia również wzbudzają ograniczone w modelu dane o bezpieczeństwie zarówno ibrutynibu, jak i „wyboru lekarza”, co wynika z przedstawienia w publikacjach do badań Dreyling 2016 i Hess 2009 tylko tych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u min. 20% pacjentów (dodatkowo, uwzględniono AE 3 lub 4 stopnia objęte szczególnym monitorowaniem w badaniu Dreyling 2016 – krwawienia oraz migotanie przedsionków).

Z kilku względów problematyczne są także wyniki pomiarów jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D u pacjentów w badaniu Dreyling 2016, a co za tym idzie – użyteczności. Przede wszystkim, do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA wyniki w/w pomiarów jakości życia nie zostały opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej, wobec czego analitycy Agencji nie mają możliwości weryfikacji zaprezentowanych przez wnioskodawcę danych. Ponadto, jak zaznacza sam wnioskodawca, „pomiar EQ-5D były wykonywane w określonych punktach czasowych, a nie w powiązaniu z wystąpieniem zdarzenia”, zatem niekoniecznie w momentach korelujących z wystąpieniem progresji, zdarzenia niepożądanego czy ogólnie – pogorszenia lub poprawienia stanu pacjenta. Dodatkowo, z opisu przedstawionego przez wnioskodawcę wynika, że jakość życia mierzona była dość rzadko, szczególnie w późniejszym czasie od rozpoczęcia badania – „dane w badaniu Dreyling 2016 były zbierane w momencie włączenia do badania, co 3 tygodnie do 21 tygodnia, co 9 tygodni do 57 tygodnia, a następnie co 24 tygodnie”. Z czasem też w pomiarach tych uczestniczyło coraz mniej osób.

Ostatecznie, „w badaniu Dreyling 2016 zostały wykonane **pomiary EQ-5D, które pozwoliły na oszacowanie użyteczności dla stanu bazowego oraz PFS na leczeniu ibrutynibem. Z uwagi na metodykę zbierania danych nie było możliwe określenie użyteczności dla pozostałych stanów z modelu, tj. stanu po progresji, stanu PFS na kolejnej linii leczenia oraz zmniejszenia użyteczności po wystąpieniu działań niepożądanych.**” Ponadto, w ramach przeglądu systematycznego „**nie odnaleziono badań użyteczności dla populacji pacjentów z MCL dla stanów występujących w modelu**”, z tego względu posłużono się badaniami w zbliżonej populacji pacjentów. W konsekwencji, wartość użyteczności po progresji ustalono w oparciu o wyniki badania Doorduijn 2005, które zostało przeprowadzone wśród pacjentów holenderskich z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym w stadium od II do IV leczonych schematem CHOP lub CHOP plus filgastrim w latach 1996 – 1999. Z kolei wartości użyteczności w stanie PFS na kolejnej linii leczenia wzięto z badania Beusterien 2010, w którym raportowano użyteczności w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, przy czym

uczestnicy badania rekrutowani byli do niego z populacji ogólnej w Anglii i Szkocji w marcu 2009 roku i zastosowano u nich metodę loterii. W odniesieniu do określenia zmniejszonej użyteczności wynikającej ze zdarzeń niepożądanych, wnioskodawca posłużył się dwoma publikacjami – wcześniej wykorzystaną pracą Beusterien 2010 oraz dodatkowo, w przypadku braku odpowiednich danych, badaniem Tolley 2013. W tym ostatnim, podobnie jak w badaniu Beusterien 2010, raportowano użyteczności w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, przy czym uczestnicy badania rekrutowani byli do niego z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii i zastosowano u nich metodę handlowania czasem. Zatem, w wykorzystanych badaniach stosowano różne metody pomiaru użyteczności, a populacje były niepolskie. Ponadto, badanie Doorduijn 2005 było prowadzone dawno i w związku z tym może nie w pełni oddawać obecną rzeczywistość leczenia agresywnych chłoniaków, do których też może, ale nie zawsze musi należeć nawrotowy/ oporny MCL.

W odniesieniu do efektów zmniejszonej użyteczności wynikającej z efektów ubocznych terapii, „na potrzeby modelu przyjęto, że zmniejszenie wynikające z działań niepożądanych będzie trwało 14 dni. (...)” Jakkolwiek, wnioskodawca nie wyjaśnił, na jakiej podstawie przyjął, że zmniejszenie użyteczności z powodu efektów ubocznych terapii będzie trwało właśnie 14 dni, a zmiany tego czasu nie przetestował w ramach analizy wrażliwości.

Ponadto, ze względu na brak opinii ekspertów, do których zwrócili się analitycy Agencji, nie było możliwości zweryfikowania wyników badania EPIC MCL przeprowadzonego przez wnioskodawcę, na podstawie którego to badania ustalono wiele założeń modelu.

Inne zastrzeżenia analityków Agencji do danych wejściowych:

- wg autorów modelu „schematy najczęściej stosowane w kolejnej linii leczenia określono na podstawie danych z badania EPIC MCL”, jakkolwiek analitycy Agencji nie odnaleźli w dokumencie przedstawiającym raport z powyższego badania danych sugerujących wskazany skład.
- w modelu „czas na leczeniu (ibrutynibem – przyp. aut.) jest określony na podstawie krzywej parametrycznej ekstrapolowanej zgodnie z rozkładem wykładniczym dla PFS. Zgodnie z wynikami badania Dreyling 2016 czas na leczeniu jest prawie identyczny jak czas wolny od progresji. Tylko kilku pacjentów zaprzestało leczenia przed wystąpieniem progresji. Przyjęte założenie pozwala uprościć model (...)”. Zauważyć jednak należy, że zgodnie z danymi zawartymi w publikacji Dreyling 2016 na 139 pacjentów, którzy weszli do ramienia ibrutynibu tego badania, 13 zrezygnowało w czasie z udziału w nim z przyczyn innych niż progresja (9 z powodu zdarzeń niepożądanych i 4 z powodu odmowy dalszego udziału), a 6 zmarło, zatem łącznie 19 osób zaprzestało leczenia wnioskowanym lekiem. Jakkolwiek, przyjęcie, że czas na leczeniu ibrutynibem był zbliżony z jego PFS nie stanowi znacznego ograniczenia i stanowi podejście konserwatywne.
- „w modelu ryzyko zgonu podczas PFS było stałe w czasie” i wg wnioskodawcy „ryzyko zostało oszacowane na podstawie danych z badania Dreyling 2016. Wynikiem oszacowania jest ryzyko zgonu w cyklu wynoszące [] dla ibrutynibu oraz [] dla temsyrolimusu. W badaniu Hess 2009 nie odnaleziono informacji o ryzyku zgonu przed wystąpieniem progresji, tym samym nie było możliwe określenie tego ryzyka dla wyboru lekarza. Stąd też wartość ryzyka w ramieniu komparatora przyjęto na takim samym poziomie jak w ramieniu ibrutynibu.” Jakkolwiek, w treści publikacji badania Dreyling 2016 analitycy Agencji nie odnaleźli informacji o ryzyku zgonu w czasie PFS, wobec czego nie są w stanie zweryfikować poprawności powyższych.
- wg autorów modelu „w badaniu Dreyling 2016 zebrano informację o odsetku pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po niepowodzeniu badanej terapii. Odsetek pacjentów korzystających z kolejnej linii leczenia w ramieniu ibrutynibu badania Dreyling 2016 wyniósł 83,1%.” Jednakże, analiza publikacji Dreyling 2016 nie wskazuje na tak wysoki odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po ibrutynibie – mówi bowiem o 32% takich osób. W analizie podstawowej w odniesieniu do prawdopodobieństwa otrzymania kolejnej linii wnioskodawca wprowadził wartość [] na podstawie wyników badania EPIC MCL, co jest wartością nie różniącą się znacznie od powyższej, wskazanej przez analityków Agencji. Jakkolwiek, w kolejnym kroku wnioskodawca stwierdził, że „(...) różnica pomiędzy ibrutynibem a temsyrolimusem w badaniu Dreyling 2016 nie była znacząca, przez co stosowana interwencja nie wpływała na wystąpienie kolejnej linii leczenia. Z tego względu podjęto decyzję o nieróżnicowaniu odsetka pacjentów stosujących kolejną linię leczenia od zastosowanej terapii.” I w tym przypadku analiza tekstu badania Dreyling 2016 wskazuje, że wnioskodawca nie powołuje się na właściwe dane – jego autorzy informują, że kolejna terapia przeciwnowotworowa była zastosowana u 58% pacjentów z ramienia temsyrolimusu i u 32% pacjentów (jak opisano powyżej) z ramienia ibrutynibu, co trudno uznać za brak znaczących różnic. Zastosowane w modelu wnioskodawcy podejście o braku różnic w prawdopodobieństwie otrzymania kolejnej linii między ibrutynibem a jego komparatorem jest uproszczeniem nieoddającym wyników badania Dreyling 2016.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadził walidację wewnętrzną, zewnętrzną i ocenę konwergencji.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe i informuje, że walidacja ta nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Analitycy Agencji również przeprowadzili weryfikację modelu poprzez wstawienie wartości zerowych w wybrane komórki, np. dotyczące ceny wnioskowanej technologii, i również w przedmiotowym zakresie nie stwierdzili nieprawidłowości.

W odniesieniu do walidacji konwergencji wnioskodawca poinformował o podjęciu próby takiej walidacji, jednak nie przeprowadzono jej ze względu na fakt, że w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dla IBR w leczeniu MCL.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przeprowadził porównanie krzywych OS i PFS ekstrapolowanych na podstawie wyników badania Dreyling 2016 z wynikami krzywych tych parametrów zaczerpniętych z badania Wang 2013/2015 (w badaniu tym została osiągnięta mediana OS dla IBR). Krzywą Kaplana-Meiera z badania Wang 2013/2015 szczytano za pomocą odpowiedniej aplikacji i naniesiono na wykres z krzywą OS i PFS wykorzystywaną w modelu w scenariuszu podstawowym. Wg wnioskodawcy, „porównanie krzywej z badania Wang 2013 oraz krzywej ekstrapolowanej na podstawie badania Dreyling 2016 wskazuje na właściwy przebieg (nachylenie) krzywej ekstrapolowanej zwłaszcza w kontekście dłuższej obserwacji pacjentów, która ma zasadniczy wpływ na modelowanie pacjentów w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej”. Z opinia tą, szczególnie w odniesieniu do krzywej PFS, nie do końca zgadzają się analitycy Agencji – ta z badania Wang 2013 jest bardziej zbliżona do osi Y niż ta ekstrapolowana na podstawie badania Dreyling 2016 (w mniejszym zakresie to samo ma zastosowanie do krzywej OS).

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Zastrzeżenia może budzić fakt niekiedy małej czytelności modelu ze względu na nieusunięcie z niego wartości/ parametrów wykorzystywanych przez wnioskodawcę w innych krajach w celu uzyskania refundacji wnioskowanej technologii.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono szacowania ceny progowej w związku z obowiązującym od listopada br. nowym progami opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynoszącym 130 002 zł. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Imbruvica, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości w/w progę, wynosi z perspektywy wspólnej **6 437,41 zł** w wariantcie bez RSS i [REDACTED] zł w wariantcie z RSS i tylko nieznacznie różni się od analogicznych wartości z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość progowa jest nadal znacznie niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku ([REDACTED] zł).

Jak wskazano wcześniej, wezwany do uzupełnień zgodnie z Rozporządzeniem w spr. minimalnych wymagań, wnioskodawca wykonał analizę zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tj. wyznaczył cenę maksymalną. W tym celu wyznaczył CUR dla IBR oraz dla WB, a następnie wartość urzędowej ceny zbytu IBR w przypadku zrównania uzyskanych wartości CUR.

Analitycy Agencji przeprowadzili własne dodatkowe przeliczenia ceny maksymalnej poprzez zrównanie **kosztów** całkowitych stosowania IBR do kosztów całkowitych stosowania WB (zamiast zrównania CURów). W perspektywie wspólnej wartość urzędowej ceny zbytu IBR, przy której koszt całkowity jego stosowania zrównuje się do całkowitego kosztu stosowania WB wynosi w wariantcie bez RSS 1 429,55 zł, a w wariantcie z RSS – [REDACTED].

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-żyteczności przeprowadzoną z perspektywy zarówno NFZ, jak i wspólnej NFZ i pacjenta, w 15-letnim (tj. dożywotnym) horyzoncie czasowym, w której porównał ibrutynib z „wybozem lekarza”, czyli zbiorem różnych interwencji, którego wyniki ustalono jako średnią wyników tych interwencji, zarówno w aspekcie klinicznym, jak i kosztowym. W rozpatrywanym przypadku jest to postępowanie o tyle zasadne, że zarówno wytyczne kliniczne, jak i odnalezione w toku przeglądu systematycznego badania, a także badanie obserwacyjne retrospektywne EPIC MCL przeprowadzone przez wnioskodawcę w wybranych

ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z MCL w Polsce, wskazują na brak jednego schematu terapeutycznego zalecanego do stosowania w rozważanej populacji. W praktyce u pacjentów chorych na MCL na poszczególnych liniach leczenia, w tym na tych będących przedmiotem niniejszej AWA, tj. powyżej II, stosuje się wiele różnych terapii, przy czym najczęściej są to politerapie.

Jednocześnie zauważyć należy, że w analizie ekonomicznej wnioskodawcy „wybór lekarza” ma efektywność kliniczną określoną w oparciu o porównanie pośrednie ibrutynibu z monoterapiami stosowanymi w badaniu Hess 2009, podczas gdy jego koszty oszacowano jako średnią ważoną (częstością stosowania na podstawie badania EPIC MCL) w przeważającej mierze politerapii stanowiących aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Zatem **komparator w analizie wnioskodawcy w aspekcie efektywności klinicznej jest zbiorem monoterapii, a kosztów – zazwyczaj politerapii.**

Jednym z podstawowych ograniczeń, jeśli chodzi o założenia modelu ekonomicznego wnioskodawcy, jest **przyjęcie**, że wyniki dotyczące efektywności klinicznej wykazanej w badaniach dotyczących populacji **szerszej** niż wnioskowana mają zastosowanie do populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym, tj. wcześniej leczonej bendamustyną lub z przeciwwskazaniami do jej zastosowania. Kolejnym, **istotnym zastrzeżeniem modelu wnioskodawcy jest zrównanie w nim efektów klinicznych poli- i monoterapii pacjentów z populacji docelowej.** Następnie, duże **zastrzeżenia budzi samo przeprowadzenie porównania pośredniego** ibrutynibu ze zbiorem monoterapii, tj. „wyborem lekarza”. Szczegóły na temat zostały szeroko opisane m.in. w rozdziale 4.1.3. niniejszej AWA. Pewne zastrzeżenia wzbudzać może sam skład komparatora ibrutynibu ustalony w oparciu o wyniki badania EPIC MCL. Te i inne ograniczenia, zarówno założeń modelu wnioskodawcy, jak i samych danych wejściowych, sprawiają, że uzyskane w analizie wyniki obarczone są dużą niepewnością. W tym miejscu warto zauważyć, że w większości rekomendacji refundacyjnych wydanych przez agencje HTA innych krajów pojawia się odniesienie do niskiej efektywności kosztowej leku w porównaniu do efektów zdrowotnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ibrutynibu w miejsce „wyboru lekarza” jest droższe i przynosi większe korzyści wyrażone w jednostkach QALY. Oszacowany ICUR dla porównania IBR vs WB wyniósł ok. 790 tys. zł w wariancie bez RSS i ok. [redacted] zł w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego ibrutynib nie jest technologią kosztowo-użyteczną.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Imbruvica, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, aktualnego na czas opracowywania przez wnioskodawcę analizy (125 955 zł), wynosi z perspektywy wspólnej **6 278,21 zł** w wariancie bez RSS i [redacted] zł w wariancie z RSS i tylko nieznacznie różni się od analogicznych wartości z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość progowa jest znacznie niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku ([redacted] zł).

W opinii analityków Agencji analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w rozważanym wskazaniu (brak badań bezpośrednio porównujących IBR z WB), w związku z czym **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Wezwany do uzupełnień zgodnie z Rozporządzeniem w spr. minimalnych wymagań, wnioskodawca wykonał analizę zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tj. wyznaczył cenę maksymalną. W tym celu wyznaczył współczynnik CUR dla IBR oraz dla WB i wyznaczył wartość urzędowej ceny zbytu IBR przy zrównaniu tych współczynników. Tak wyznaczona cena maksymalna wynosi z perspektywy wspólnej **4 339,31 zł** w wariancie bez RSS i [redacted] zł w wariancie z RSS i tylko nieznacznie różni się od analogicznych wartości z perspektywy NFZ.

Analitycy Agencji przeprowadzili własne szacowania ceny progowej w związku z obowiązującym od listopada br. nowym progiem opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (130 002 zł). Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Imbruvica, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości w/w progu, wynosi z perspektywy wspólnej **6 437,41 zł** w wariancie bez RSS i [redacted] zł w wariancie z RSS i tylko nieznacznie różni się od analogicznych wartości z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość progowa jest nadal znacznie niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku ([redacted] zł).

Analitycy Agencji przeprowadzili także własne dodatkowe przeliczenia ceny maksymalnej poprzez zrównanie **kosztów** całkowitych stosowania IBR do kosztów całkowitych stosowania WB (zamiast zrównania CURów). W perspektywie wspólnej wartość urzędowej ceny zbytu IBR, przy której koszt całkowity jego stosowania zrównuje się do całkowitego kosztu stosowania WB wynosi w wariancie bez RSS 1 429,55 zł, a w wariancie z RSS – [redacted].

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL), u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia, oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny, lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Zidentyfikowane koszty ponoszone przez pacjentów (koszty steroidów stosowanych w ramach schematów lekowych takich jak np.: RCHOP, RIVAC) są nieznaczne dlatego nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Horizont czasowy

5-letni.

Koszty

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono koszty nabycia oraz podania leków (ibrutynibu oraz schematów chemioterapii), a także koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** - brak refundacji preparatu Imbruvica, natomiast w związku z brakiem ustalonej ścieżki terapeutycznej dla pacjentów z MCL po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia (w tym bendamustyny, chyba że występują przeciwwskazania do jej zastosowania) chorzy będą otrzymywać najlepszą dostępną terapię („wybór lekarza” – w ramach BIA wybrano 6 schematów leczenia: bendamustyna, RCHOP, RCOP, RDHAP, RIVAC i DHAP).

Komentarz analityka AOTMiT:

Pewne wątpliwości budzi fakt, iż w skład „wyboru lekarza”, który został wybrany jako komparator dla ibrutynibu w populacji chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka, u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny (lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania) wchodzi bendamustyna. Teoretycznie możliwe jest ponowne zastosowanie u chorych z MCL wcześniej użytego leku, nawet jeśli następnie wystąpiła progresja choroby, jednak ze względu na zawężenie populacji docelowej w sposób opisany w programie lekowym bendamustyny nie należałoby traktować jako komparatora dla ibrutynibu.

Należy też zwrócić uwagę, że brak jest precyzyjnych i jednoznacznych danych dotyczących terapii aktualnie stosowanych w populacji docelowej (w ramach najlepszej dostępnej terapii/„wyboru lekarza”).

Z danych NFZ wynika, że najczęściej stosowanymi w leczeniu pacjentów (zaklasyfikowanych do kodów ICD-10: C83.1 i C85.7) w 2015 r. substancjami były: **rytuksymab** (prawie 3 tys. pacjentów), ondansetron (przeszło 2 tys.

pacjentów), cyklofosfamid (niecałe 2 tys. pacjentów), winkrystyna (przeszło tysiąc pacjentów) oraz doksorubicyna (przeszło tysiąc pacjentów). Nie ma możliwości wyodrębnienia wśród tych pacjentów chorych z MCL, dla których zgodnie ze stosowaną w Polsce wersją klasyfikacji ICD-10 brak jest wyodrębnionego specyficznego kodu.

- **scenariusz nowy** – pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia, oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny, lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania, będą (w **pewnym odsetku**) otrzymywali **ibrutynib** w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C 85.7, C 83.1)”.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziale 6.1.2. „Dane wejściowe do modelu”.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowany produkt ma utworzyć nową grupę limitową, w której sam będzie wyznaczać podstawę limitu finansowania.

Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym:

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

„W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie danych wejściowych i wyników Analizy ekonomicznej. Tym samym ograniczenia zidentyfikowane w ramach Analizy ekonomicznej dotyczące wykorzystanych parametrów dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem analizy jest brak szczegółowych danych na temat chorobowości i zapadalności na MCL w Polsce. Do oszacowania populacji wykorzystano najbardziej wiarygodne współczynniki chorobowości i zapadalności, dane z polskich rejestrów nowotworowych oraz opinie ekspertów.”

Ograniczenia danych według analityków AOTMiT:

- Brak danych pozwalających jednoznacznie oszacować liczbę pacjentów, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego – tj. populację chorych z MCL, u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem **bendamustyny** lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania.
- Pewne wątpliwości budzi fakt, iż w skład „wyboru lekarza”, który został wybrany jako komparator dla ibrutynibu w populacji chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka, u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny (lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania) wchodzi bendamustyna. Z klinicznego punktu widzenia takie założenie wydaje się niezasadne, m.in. w sytuacji, gdy w wyniku wcześniej zastosowanej bendamustyny pacjent wykazał niezadawalającą odpowiedź lub upłynął krótki czas od odpowiedzi na nią a nawrotem choroby.
- Wnioskodawca oparł swoje założenia dotyczące m.in. liczby pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka czy schematów stosowanych w ramach „wyboru lekarza” na wynikach **badania EPIC MCL**. Do badania EPIC MCL kwalifikowani byli pacjenci leczeni lub pozostający pod obserwacją w ośrodków hematologicznych w Polsce. Kryterium włączenia natomiast **nie było** niepowodzenie lub przeciwwskazania do terapii bendamustyną (co stanowi populację docelową z wniosku).

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż dopiero [] zmianie uległa praktyka kliniczna leczenia pacjentów z MCL (związana ze zmianą refundacji części leków refundowanych w MCL) – bendamustyna, która zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego ma stanowić terapię poprzedzającą stosowanie ibrutynibu, została wprowadzona do refundacji w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu „leczenie chłoniaków z komórek płaszczka w przypadku wystąpienia wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub przeciwwskazań do podawania schematów leczenia

zawierających antracykliny – leczenie I linii” w lipcu 2015 r. (wcześniej bendamustyna refundowana była w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarnicznych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 83, C 85, C 88.0”).

- Brak możliwości dokładnego określenia składu terapii wchodzących w zakres „wyboru lekarza”. Wybór schematów chemioterapii wchodzących w skład „wyboru lekarza” nie jest zgodny pomiędzy analizami. W analizie klinicznej komparatorem w badaniu Hess 2009 są monochemioterapie, natomiast w BIA i AE (zgodnie z wynikami badania EPIC MCL) są to przeważnie polichemioterapie - bendamustyna, RCHOP, RCOP, RDHAP, RIVAC i DHAP.
- Pewne zastrzeżenia wzbudzać może sam **skład komparatora ibrutynibu ustalony w oparciu o wyniki badania EPIC MCL**: [redacted] bendamustyna i schemat RCHOP, każde, [redacted] RCOP [redacted] RDHAP [redacted] RIVAC i DHAP, każde. Jednakże, zgodnie z wynikami badania EPIC MCL powyższe nie odzwierciedla prawdziwego składu komparatora rozumianego jako zbiór politerapii – bendamustyna i RCHOP mają po [redacted] udziałów, RCOP [redacted] RDHAP [redacted] a RIVAC i DHAP po [redacted] przy czym największy, bo [redacted] udział ma tzw. „inne” komparator (np. str. 63 Raportu badania EPIC MCL). Zatem, w ramach analizy wpływu na budżet (oraz ekonomicznej) w rzeczywistości wnioskodawca uwzględnił tylko te terapie, które w rozważanej populacji miały ponad [redacted] udziały i pominął terapie określone jako „inne”, a następnie przekalkulował wybrane terapie tak, aby razem stanowiły 100% (przy zachowaniu proporcji). Jest to pewne **uproszczenie** konieczne wobec tak znacznej mnogości stosowanych sposobów leczenia pacjentów z MCL, co potwierdzają dostępne źródła, jednak trudno uznać, aby w ten sposób ustalony komparator w aspektach kosztowych stanowił odzwierciedlenie chociaż tych **najczęściej** wykorzystywanych w leczeniu populacji docelowej terapii, tj. stosowanych u powyżej 50% pacjentów.
- Brak jednoznacznej informacji czy w populacji pacjentów, którzy według wnioskodawcy będą leczeni ibrutynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego zostali uwzględnieni pacjenci z MCL, którzy są aktualnie leczeni ibrutynibem w ramach NPP (ang. Named Patient Program) - programu prowadzonego przez wnioskodawcę umożliwiającego stosowanie ibrutynibu przed wprowadzeniem go do refundacji.
- Brak uzasadnienia pominięcia kosztów leczenia działań niepożądanych w ramach analizy wpływu na budżet, szczególnie biorąc pod uwagę uwzględnienie tego kosztu w analizie ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczca (MCL), u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania.

Za źródła danych w BIA wnioskodawcy posłużyły: światowe badania epidemiologiczne, dane z brytyjskiego rejestru Haematological Malignancy Research Network (HMRN), dane z badania klinicznego dotyczącego ibrutynibu [Dreyling 2016], dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), opinie polskich ekspertów, wyniki polskiego badania EPIC MCL oraz katalogi Narodowego Funduszu Zdrowia.

W celu określenia liczby pacjentów z MCL spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów aktualnie leczonych, którzy wejdą do programu linowo w ciągu pierwszych dwóch lat (na bazie chorobowości) oraz liczbę pacjentów „nowo zdiagnozowanych”, którzy będą wchodzić do PL od pierwszego roku trwania programu (na bazie zapadalności). Do oszacowania liczby pacjentów w populacji docelowej wykorzystano opinie 5 ekspertów klinicznych, na bazie których określono m.in. odsetek pacjentów leczonych w danej linii. Dalsze szacowania były przeprowadzane oddzielnie dla pacjentów z każdej linii leczenia.

Skumulowane wyniki dla każdego pytania z badania ankietowego, w którym wzięło udział ww. 5 ekspertów klinicznych z zakresu hematologii [redacted]

[redacted] przedstawiono w Tab. 11 BIA wnioskodawcy. Wyniki prezentowane są w formie median i średnich. Ze względu na dużą rozbieżność w odpowiedziach na poszczególne pytania w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet do szacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, wykorzystano mediany (przedstawione w tabeli 32 niniejszej AWA). Wpływ średnich wartości z uzyskanych odpowiedzi na wyniki analizy wpływu na budżet testowano w **analizie wrażliwości**.

Szczegółowe wartości poszczególnych parametrów przyjętych w BIA wnioskodawcy przedstawiono w tabeli 32.

Komentarz analityka AOTMiT:

W związku z brakiem w polskiej klasyfikacji ICD-10 kodu przypisanego wyłącznie do chłoniaka z komórek płaszczka (MCL)^[1] nie jest możliwa szczegółowa weryfikacja liczby pacjentów, którzy potencjalnie kwalifikowaliby się do wnioskowanego programu lekowego na podstawie danych NFZ. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego pacjenci z MCL będą kwalifikowani do jednego z dwóch kodów ICD-10: C83.1 lub C85.7. Jednak **do tych kodów są też kwalifikowani pacjenci z innymi rozpoznaniami**. Biorąc pod uwagę refundację bendamustyny, której wcześniejszego zastosowania wymaga oceniany program lekowy (chyba, że występują przeciwwskazania do jej stosowania), zgodnie z zapisami aktualnego Obwieszczenia MZ [Obw. MZ z 25.10.2016 r., Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. poz. 110] bendamustyna jest refundowana w obydwu z ww. kodów z podziałem na dwie grupy chorych:

1. pacjenci z **powolnym przebiegiem chłoniaka nieziarniczego (NHL)** opornym na rytuksymab lub w przypadku wystąpienia wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii;
2. pacjenci z **chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL)** w przypadku wystąpienia wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii.

Z powodu braku opinii eksperckiej (lub jakichkolwiek innych danych) nie jest jednak możliwe określenie jaki procent pacjentów kwalifikowanych do danych kodów posiada rozpoznanie MCL, a jaki NHL o wolnym przebiegu. Kwestia ta jest dodatkowo komplikowana przez fakt, że zasady refundacji bendamustyny zmieniły się w 2015 r.

Przy szacowaniu populacji docelowej w BIA wnioskodawcy pominięto kryterium „wiek powyżej 18 r.ż.". Wnioskodawca uzasadnił takie uproszczenie danymi ze Stanów Zjednoczonych, zgodnie z którymi zachorowalność poniżej 50 r.ż. określono na poziomie 0,07 (na 100 000 mieszkańców) [Zhou 2008] oraz danymi z badania EPIC MCL, w którym nie wzięli udziału pacjenci poniżej 40 r.ż. [badanie EPIC MCL ██████████].

Komentarz analityka AOTMiT:

Zgodnie z otrzymanymi z NFZ danymi wśród pacjentów zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.1 w latach 2012-2016 było ok. 10 osób niepełnoletnich, a w przypadku kodu C85.7 – przeszło 100. Niemożliwe jest stwierdzenie czy niepełnoletni pacjenci mieli postawioną diagnozę MCL czy innego chłoniaka NHL.

Aktualnie wnioskodawca prowadzi program umożliwiający dostęp pacjentów do leczenia ibrutynibem (NPP - ang. Named Patient Program). Zgodnie z danymi podanymi przez wnioskodawcę o liczbie opakowań dostarczonych pacjentom w ramach programu NPP w pierwszym kwartale 2016 roku oszacowano, że obecnie leczonych ibrutynibem jest ok. ████████ pacjentów.

Do obliczeń przyjęto założenie, że opakowania zawierające 90 kaps. dostarczane są pacjentom chorym na CLL, a opakowania zawierające 120 kaps. pacjentom chorym na MCL. Przyjmując powyższe założenie jedno opakowanie, zgodnie z dawkowaniem z ChPL, wystarcza na miesiąc terapii (30 dni), czyli w ciągu kwartału jeden pacjent potrzebuje 3 opakowań produktu Imbruvica.

Tabela 31. Oszacowanie populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Kwartał	Opakowania 140 mg, 90 kaps.	Pacjenci z CLL	Opakowania 140 mg, 120 kaps.	Pacjenci z MCL	Łącznie
Q1 2016	██████	██████	██████	██████	██████

Komentarz analityka AOTMiT:

Brak jednoznacznej informacji czy w populacji pacjentów, którzy według wnioskodawcy będą leczeni ibrutynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego zostali uwzględnieni pacjenci z MCL, którzy są aktualnie leczeni ibrutynibem w ramach NPP.

Koszty

^[1] Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Wydanie 2008. <http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> (dostęp 12.12.2016 r.)

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty generowane w okresie do wystąpienia progresji choroby zarówno dla pacjentów leczonych ibrutynibem jak i pacjentów leczonych wyborem lekarza. Jest to związane z uwzględnieniem w modelu wpływu na budżet wyłącznie stanu przed progresją (stan, w którym pacjenci otrzymują ibrutynib lub chemioterapię). W modelu nie różnicowano różnych stanów zdrowotnych pacjentów. Ponadto w przypadku pacjentów leczonych ibrutynibem progresja choroby stanowi kryterium wykluczenia z programu.

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono koszty nabycia oraz podania leków (ibrutynibu oraz schematów chemioterapii), koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.

W chwili obecnej nie jest znana wycena diagnostyki w zaproponowanym przez wnioskodawcę programie lekowym. Koszt diagnostyki w programie dedykowanym MCL oszacowano biorąc pod uwagę koszty diagnostyki w obecnie istniejących programach lekowych dla nowotworów hematologicznych.

Komentarz analityka AOTMiT:

Diagnostyka zaproponowana we wnioskowanym programie lekowym może okazać się niewystarczająca (brak jest np. badań, których wykonanie zalecane jest w ChPL Imbruvica).

Dawkowanie leków w schematach chemioterapii ustalono na podstawie opublikowanych badań klinicznych (dokładny opis w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w Rozdziale 2.5.2. Koszty schematów chemioterapii). Oszacowania średniej dawki dobowej leków podawanych w ramach schematu chemioterapii na pacjenta przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną.

W tabeli poniżej zebrano główne parametry wejściowe do modelu.

Tabela 32. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr	Wartość wprowadzona do kalkulatora BIA		Źródło
Populacja docelowa			
Liczba chorych na MCL w Polsce – oszacowana na podstawie: współczynnika 10-letniej chorobowości w Wielkiej Brytanii (3,1/100 tys. mieszkańców) / danych z raportu Orphanet 2016 (3,5/100 tys. mieszkańców) oraz populacji Polski (38 478 602)	1 193 (wariant podstawowy i minimalny)		Współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w UK: rejestr HMRN; raport Orphanet 2016, populacja Polski: GUS 2015
	1 347 (wariant maksymalny)		
Prognozowany wzrost zapadalności na MCL w Polsce w latach 2006-2016	20,1%		Oszacowanie na podstawie danych KRN dotyczących wzrostu zapadalności na NHL w latach 2006-2013 [KRN 2013]
Zapadalność roczna na MCL w Polsce	294 (wariant podstawowy)		Oszacowanie na podstawie: liczby nowych przypadków MCL w roku 2006 [Gałązka 2007] w Polsce oraz prognozowanego wzrostu zapadalności [KRN 2013]
	245 (wariant minimalny)		Gałązka 2007 - dane KRN Układu Limfatycznego
	350 (wariant maksymalny)		oszacowanie na podstawie współczynnika rocznej zapadalności na MCL z rejestru HMRN (0,9/100 tys.)
Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi liniami	Linia leczenia	Wartość	wyniki z badania EPIC MCL
	I		
	II		

	III			
	IV			
	V			
Odsetki pacjentów stosujących bendamustynę w danej linii leczenia	Linia leczenia	Wartość		wyniki ankiety przeprowadzonej przez Wnioskodawcę wśród 5 ekspertów** (mediana)
	I			
	II			
	III			
	IV			
	V			
Odsetek pacjentów z przeciwskazaniem do stosowania bendamustyny w danej linii leczenia	Linia leczenia	Wartość		
	I			
	II			
	III			
	IV			
	V			
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności 0-2 wg WHO w danej linii leczenia	Linia leczenia	Wartość		
	I			
	II			
	III			
	IV			
	V			
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, leczonych daną linią leczenia, stosujących wcześniej bendamustynę lub z przeciwskazaniem do jej stosowania, oraz ze stanem sprawności wg WHO 0-2, którzy przystąpią do kolejnej linii leczenia w stosunku do poprzedniej linii	Linia leczenia	Wartość		dane z badania EPIC MCL (wyniki dla całej kohorty włączonej do badania)
	I			
	II			
	III			
	IV			
	V			
	VI			
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, kwalifikujących się do programu lekowego po danej linii leczenia, którzy faktycznie otrzymają brutyn b	Linia leczenia	Wartość	Wartość (sc. maksymalny)	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów** (mediana) wartości użyte w sc. maksymalnym – założenia wnioskodawcy
	I			
	II			
	III			
	IV			
	V i kolejne linie			
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, którzy przystąpią do poszczególnych linii leczenia w stosunku do całkowitej liczby zdiagnozowanych pacjentów w danym roku	Linia leczenia	Wartość		dane z badania EPIC MCL (wyniki dla całej kohorty włączonej do badania).
	I			
	II			
	III			
	IV			
	V			
	VI			
Terapie lekowe aktualnie stosowane przez pacjentów (wybór lekarza)	Schemat leczenia	Odsetek pacjentów stosujących dany schemat leczenia		oszacowano z uwzględnieniem proporcji między terapiami obserwowanej w badaniu EPIC MCL
	BENDA			
	RCHOP			
	RCOP			
	RDHAP			
	RIVAC			

	DHAP						
Szybkość wchodzenia pacjentów do programu lekowego (uwzględniono wyłącznie w scenariuszu nowym)							
Szybkość wchodzenia pacjentów aktualnie leczonych do programu lekowego	12,5% aktualnie leczonych pacjentów na kwartał przez 2 pierwsze lata trwania PL		założenie własne wnioskodawcy - stała szybkość wchodzenia pacjentów do PL w ciągu 2 pierwszych lat trwania programu				
Szybkość wchodzenia nowo diagnozowanych pacjentów w jednym roku, spełniających kryteria kwalifikacji, do programu lekowego	Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji, którzy rozpoczynają daną linię leczenia w ramach PL (%)					wyniki badania EPIC MCL (dane dotyczące czasu rozpoczęcia danej linii leczenia od momentu zdiagnozowania choroby)	
	Linia leczenia	1. rok PL	2. rok PL	3. rok PL	4. rok PL		5. rok PL
	II						
	III						
	IV						
	V						
VI							
Koszty NFZ ponoszone na pacjentów leczonych najlepszą dostępną terapią							
Średnia masa i powierzchnia ciała pacjentów chorych na MCL	Średnia masa ciała pacjentów: 77,3 kg Średnia powierzchnia ciała pacjentów: 1,87 m ²		Dreyling 2016				
Koszty terapii lekowych	Schemat leczenia	Roczny koszt leków (zł)	Roczny koszty podania (zł)	Dawkowanie schematów leczenia zaczerpnięto z piśmiennictwa (analiza wnioskodawcy BIA, Tab. 29), koszt podania schematów oszacowano z uwzględnieniem danych z raportu AOTM nr: AOTM-OT-0394/2011.			
	BENDA	14 428	3 744				
	RCHOP	76 042	2 912				
	RCOP	73 506	2 912				
	RDHAP	44 646	4 992				
	RIVAC	77 314	12 220				
	DHAP	8 640	4 992				
Średnia ważona	49 383	4 853					
Inne koszty medyczne (rutynowa opieka nad pacjentami chorymi na MCL uwzględniająca wizyty ambulatoryjne)	Średni koszt w przeliczeniu na cykl: 1 072,94 zł		zaczepnięte z modelu ekonomicznego				
	Średni roczny koszt: 13 986,51 zł						
Koszty NFZ ponoszone na pacjentów leczonych ibrutynibem (uwzględniono wyłącznie w scenariuszu nowym)							
Koszt leku Imbruvica		Cena hurtowa opakowania	Średni roczny koszt terapii (zł)	dane od zleceniodawcy			
	bez RSS						
	z RSS						
Liczba porad ambulatoryjnych w roku w ramach PL	12		oszacowanie wnioskodawcy przy założeniu 12 porad ambulatoryjnych w roku (zgodnie z zapisem w projekcie PL, który określa konieczność wykonywania morfologii krwi raz w miesiącu)*				
Koszt porad ambulatoryjnych w PL	Średni roczny koszt porad ambulatoryjnych: 1 248 zł Średni miesięczny koszt porad ambulatoryjnych: 104 zł						
Koszt diagnostyki w PL	Średni koszt roczny: 3 210 zł Średni koszt miesięczny: 267,50 zł		oszacowanie wnioskodawcy jako mediana kosztów diagnostyki istniejących programów lekowych dla nowotworów hematologicznych*				
Inne koszty medyczne poza PL (rutynowa opieka nad pacjentami chorymi na MCL)	Średni roczny koszt rutynowej opieki poza PL: 5 851,79 zł		zaczepnięte z modelu ekonomicznego				
	Średni koszt w przeliczeniu na cykl: 448,90 zł						

* oszacowanie dla wartości 1 punktu wynoszącej 52 zł

**

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawione są wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie bez RSS oraz z RSS.

Wariant podstawowy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji - wariant podstawowy.

Populacja	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 193	1 193	1 193	1 193	1 193
w tym: leczeni bendamustyną lub z przeciwwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem wg WHO 0-2	■	■	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym*	0	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	■	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku (pacjentolata terapii) w scenariuszu nowym**	■	■	■	■	■

* wnioskodawca nie uwzględnił pacjentów aktualnie przyjmujących ibrutynib w ramach NPP (ang. Named Patient Program) - programu prowadzonego przez wnioskodawcę umożliwiającego stosowanie ibrutynibu przed wprowadzeniem go do refundacji

** nie ma jednoznacznej informacji czy wnioskodawca uwzględnił w ramach scenariusza nowego pacjentów aktualnie przyjmujących ibrutynib w ramach NPP

Według oszacowań wnioskodawcy w chwili obecnej w Polsce na chłoniaka z komórek płaszczca chorują ok. 1 193 osoby, wśród których kryteria kwalifikacji do PL spełnia ok. ■ osób. Zdaniem ankietowanych przez Wnioskodawcę ekspertów, nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do PL otrzymają leczenie ibrutynibem w programie. W związku z czym w BIA wnioskodawcy oszacowano, że z ww. grupy (■ pacjentów) ■ otrzyma ibrutynib w ramach wnioskowanego programu lekowego. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, w momencie wprowadzenia programu lekowego, ww. aktualnie leczeni pacjenci (oszacowanie na bazie **chorobowości**) będą wchodzić do PL liniowo na przestrzeni 2 kolejnych lat (w każdym z ośmiu kwartałów odsetek pacjentów aktualnie leczonych, wchodzących do programu będzie taki sam i wyniesie 12,5%).

Jednocześnie już od 1. roku trwania programu będą do niego wchodzić „nowo zdiagnozowani” pacjenci, spełniający kryteria kwalifikacji (oszacowanie na bazie **zapadalności**). Rokrocznie diagnozowanych będzie ok. ■ nowych chorych z MCL, z których kryteria włączenia do PL spełnią ■ osoby, z czego ■ będzie otrzymywać ibrutynib w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W efekcie, w kolejnych latach trwania programu wejdzie do niego: ■, ■, ■, ■ i ■ pacjentów. Rozkład pacjentów wchodzących do PL w kolejnych latach z wyszczególnieniem roku diagnozy MCL przedstawiono na rycinie poniżej.



Rycina 4. Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego w pierwszych 5 latach trwania programu, z wyszczególnieniem roku zdiagnozowania MCL. [BIA Wnioskodawcy]

Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) wyniesie w kolejnych latach trwania programu: ■, ■, ■, ■ i ■. Największe zapotrzebowanie na ibrutynib obserwowane będzie w 2. i 3. roku trwania programu lekowego, po czym nieznacznie zmaleje.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ (wariant podstawowy)

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Scenariusz istniejący					
Wybór lekarza (zł) (razem)	18 934 002	18 934 002	18 934 002	18 934 002	18 934 002
Koszty leków (zł)	13 705 485	13 705 485	13 705 485	13 705 485	13 705 485
Koszty podania leków (zł)	1 346 767	1 346 767	1 346 767	1 346 767	1 346 767
Inne koszty medyczne (zł)	3 881 750	3 881 750	3 881 750	3 881 750	3 881 750
Ibrutynib (zł) (razem)	0	0	0	0	0
Koszty leków (zł)	0	0	0	0	0
Koszty podania leków (zł)	0	0	0	0	0
Koszt porad ambulatoryjnych	0	0	0	0	0
Koszt diagnostyki	0	0	0	0	0
Inne koszty medyczne	0	0	0	0	0
Koszty całkowite (zł)	18 934 002	18 934 002	18 934 002	18 934 002	18 934 002
Scenariusz nowy*					
Wybór lekarza (zł) (razem)	13 680 912	7 199 827	7 063 383	8 700 709	9 178 263
Koszty leków (zł)	9 903 006	5 211 636	5 112 870	6 298 058	6 643 738
Koszty podania leków (zł)	973 117	512 120	502 415	618 877	652 846
Inne koszty medyczne (zł)	2 804 789	1 476 071	1 448 098	1 783 774	1 881 679
Ibrutynib (zł) (razem)	■ / ■	■ / ■	■ / ■	■ / ■	■ / ■
Koszty leków (zł)	■ / ■	■ / ■	■ / ■	■ / ■	■ / ■
Koszty podania leków (zł)	0	0	0	0	0
Koszt porad ambulatoryjnych	96 096	214 656	217 152	187 200	178 464
Koszt diagnostyki	247 167	552 113	558 533	481 494	459 024
Inne koszty medyczne	450 588	1 006 508	1 018 211	877 769	836 806
Koszty całkowite (zł)	■ / ■	■ / ■	■ / ■	■ / ■	■ / ■
Koszty inkrementalne*					
Wybór lekarza (zł) (razem)	-5 253 090	-11 734 175	-11 870 619	-10 233 292	-9 755 738
Koszty leków (zł)	-3 802 479	-8 493 850	-8 592 615	-7 407 427	-7 061 747
Koszty podania leków (zł)	-373 650	-834 646	-844 352	-727 889	-693 921
Inne koszty medyczne (zł)	-1 076 961	-2 405 679	-2 433 652	-2 097 976	-2 000 070
Ibrutynib (zł) (razem)	■ / ■	■ / ■	■ / ■	■ / ■	■ / ■
Koszty leków (zł)	■ / ■	■ / ■	■ / ■	■ / ■	■ / ■
Koszty podania leków (zł)	0	0	0	0	0
Koszt porad ambulatoryjnych	96 096	214 656	217 152	187 200	178 464
Koszt diagnostyki	247 167	552 113	558 533	481 494	459 024

Inne koszty medyczne	450 588	1 006 508	1 018 211	877 769	836 806
Koszty całkowite (zł)	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████

* bez RSS / z RSS

Wydatki NFZ na ibrutynib (koszty samego leku) będą rosnąć od ok. ██████ mln zł w 1. roku trwania programu lekowego, do maksymalnie ok. ██████ mln zł w 3. roku. W 4. i 5. roku programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. ██████ mln zł i ok. ██████ mln zł. Natomiast przy wariacie uwzględniającym RSS wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok. ██████ mln zł w 1. roku trwania programu do ok. ██████ mln zł w 3. roku. W 4. i 5. roku programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. ██████ mln zł i ok. ██████ mln zł.

Analiza inkrementalna wariantu podstawowego wykazała, że sumarycznie wydatki NFZ wzrosną od ok. ██████ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ██████ mln zł w 3. roku. W 4. i 5. roku programu lekowego wydatki inkrementalne NFZ będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. ██████ mln zł i ok. ██████ mln zł (wariant bez RSS). Natomiast przy wariacie uwzględniającym RSS – wzrost wydatków wynosi od ok. ██████ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ██████ mln zł w 3. roku. W dwóch kolejnych latach wydatki inkrementalne NFZ będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. ██████ mln zł i ok. ██████ mln zł.

Warianty skrajne

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (warianty skrajne)

Populacja	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Wariant minimalny					
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 193	1 193	1 193	1 193	1 193
w tym: leczeni bendamustyną lub z przeciwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem wg WHO 0-2	████	████	████	████	████
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym*	0	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	████	████	████	████	████
Średnia liczba leczonych brutenem na przestrzeni roku (pacjentolata terapii) w scenariuszu nowym**	████	████	████	████	████
Wariant maksymalny					
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 347	1 347	1 347	1 347	1 347
w tym: leczeni bendamustyną lub z przeciwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem wg WHO 0-2	████	████	████	████	████
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym*	0	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	████	████	████	████	████
Średnia liczba leczonych brutenem na przestrzeni roku (pacjentolata terapii) w scenariuszu nowym**	████	████	████	████	████

* wnioskodawca nie uwzględnił pacjentów aktualnie przyjmujących ibrutynib w ramach NPP (ang. Named Patient Program) - programu prowadzonego przez wnioskodawcę umożliwiającego stosowanie brutenem przed wprowadzeniem go do refundacji

** nie ma jednoznacznej informacji czy wnioskodawca uwzględnił w ramach scenariusza nowego pacjentów aktualnie przyjmujących ibrutynib w ramach NPP

W porównaniu do wariantu podstawowego w którym przyjęto, że zapadalność na MCL wynosi ██████ przypadków rocznie, wariant minimalny zakłada – ██████ przypadków, a maksymalny – ██████. W wariacie maksymalnym przyjęto, że chorobowość MCL w Polsce wynosi **1 347** osób, natomiast w podstawowym i minimalnym – **1 193**.

W wariantach skrajnych, tak jak w podstawowym, założono, że pacjenci aktualnie leczeni będą wchodzić do PL liniowo na przestrzeni 2 kolejnych lat (w każdym z ośmiu kwartałów odsetek pacjentów wchodzących do programu

wyniesie 12,5%) – w wariantcie minimalnym aktualnie leczonym pacjentów będzie [redacted], natomiast w maksymalnym [redacted].

W efekcie, w kolejnych latach trwania programu wejdzie do niego: w wariantcie minimalnym – [redacted], natomiast w maksymalnym – [redacted] pacjentów.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ (warianty skrajne)

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Wariant minimalny					
Scenariusz nowy*					
Wybór lekarza (zł) (razem)	13 817 356	7 609 159	7 745 603	9 587 594	10 201 593
Koszty leków (zł)	10 001 772	5 507 933	5 606 699	6 940 035	7 384 481
Koszty podania leków (zł)	982 822	541 236	550 941	681 961	725 635
Inne koszty medyczne (zł)	2 832 762	1 559 990	1 587 963	1 965 598	2 091 477
Ibrutynib (zł) (razem)	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]
Koszty leków (zł)	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]
Koszty podania leków (zł)	0	0	0	0	0
Koszt porad ambulatoryjnych	93 600	207 168	204 672	170 976	159 744
Koszt diagnostyki	240 747	532 853	526 433	439 765	410 875
Inne koszty medyczne	438 884	971 397	959 694	801 695	749 029
Koszty całkowite (zł)	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]
Koszty inkrementalne*					
Wybór lekarza (zł) (razem)	-5 116 646	-11 324 843	-11 188 399	-9 346 408	-8 732 409
Koszty leków (zł)	-3 703 714	-8 197 553	-8 098 787	-6 765 450	-6 321 004
Koszty podania leków (zł)	-363 945	-805 531	-795 826	-664 806	-621 132
Inne koszty medyczne (zł)	-1 048 988	-2 321 760	-2 293 787	-1 916 151	-1 790 273
Ibrutynib (zł) (razem)	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]
Koszty leków (zł)	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]
Koszty podania leków (zł)	0	0	0	0	0
Koszt porad ambulatoryjnych	93 600	207 168	204 672	170 976	159 744
Koszt diagnostyki	240 747	532 853	526 433	439 765	410 875
Inne koszty medyczne	438 884	971 397	959 694	801 695	749 029
Koszty całkowite (zł)	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]
Wariant maksymalny					
Scenariusz nowy*					
Wybór lekarza (zł) (razem)	15 442 814	8 074 843	7 938 400	9 780 392	10 394 389
Koszty leków (zł)	11 178 369	5 845 021	5 746 256	7 079 592	7 524 038
Koszty podania leków (zł)	1 098 440	574 360	564 655	695 675	739 348
Inne koszty medyczne (zł)	3 166 005	1 655 462	1 627 489	2 005 125	2 131 003
Ibrutynib (zł) (razem)	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]

Koszty leków (zł)	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████
Koszty podania leków (zł)	0	0	0	0	0
Koszt porad ambulatoryjnych	108 576	243 360	245 856	212 160	200 928
Koszt diagnostyki	279 267	625 942	632 362	545 693	516 804
Inne koszty medyczne	509 106	1 141 099	1 152 803	994 804	942 138
Koszty całkowite (zł)	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████
Koszty inkrementalne*					
Wybór lekarza (zł) (razem)	-5 935 310	-13 303 280	-13 439 724	-11 597 731	-10 983 734
Koszty leków (zł)	-4 296 308	-9 629 655	-9 728 421	-8 395 084	-7 950 638
Koszty podania leków (zł)	-422 176	-946 256	-955 961	-824 941	-781 268
Inne koszty medyczne (zł)	-1 216 826	-2 727 369	-2 755 342	-2 377 706	-2 251 828
Ibrutynib (zł) (razem)	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████
Koszty leków (zł)	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████
Koszty podania leków (zł)	0	0	0	0	0
Koszt porad ambulatoryjnych	108 576	243 360	245 856	212 160	200 928
Koszt diagnostyki	279 267	625 942	632 362	545 693	516 804
Inne koszty medyczne	509 106	1 141 099	1 152 803	994 804	942 138
Koszty całkowite (zł)	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████	██████ / ██████

* bez RSS / z RSS

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu spowodują **wzrost kosztów dla budżetu**:

- w wariantcie minimalnym: od ok. ██████ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ██████ mln zł w 2. roku (wariant bez RSS) / od ok. ██████ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ██████ mln zł w 2. roku (wariant z RSS);

- w wariantcie maksymalnym: od ok. ██████ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ██████ mln zł w 3. roku (wariant bez RSS) / od ok. ██████ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ██████ mln zł w 2. roku (wariant z RSS).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK / ?	Ze względu na brak precyzyjnych i jednoznacznych danych trudno wiarygodnie oszacować wiekość populacji docelowej. Wnioskodawca wykorzystał dane z badania EPIC MCL (przeprowadzonego w ██████ ośrodkach leczących pacjentów z MCL w Polsce) oraz opinii ekspertów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Koszt substancji (wchodzących w skład schematów chemioterapii uwzględnionych w „wyborze lekarza”) zostały określone ważnym udziałem opakowań leków zrefundowanych w okresie 03.2015-02.2016 r.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W analizie wnioskodawcy oparto się o opinie ankietowanych ekspertów. Trudno prognozować strukturę rynku ze względu na wielość schematów stosowanych w leczeniu MCL, dużą dynamikę choroby i zmiany w refundacji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Terapie wchodzące w skład wybranego jako komparator „wyboru lekarza” nie są spójne między analizą kliniczną a AE i BIA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskodawca określił wielkość dostaw leku, w przypadku objęcia go refundacją na [] opakowań w 2017 roku, [] opakowań w roku 2018 i [] opakowań w roku 2019 - co odpowiada 3-letniemu horyzontowi analizy, natomiast analiza wpływu na budżet ma 5-letni horyzont. Oceniany lek nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych dlatego brak jest danych odnośnie aktualnej jego sprzedaży – lek nierefundowany, brak wydatków NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Patrz wyżej.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku do spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości. Wyniki przedstawiono w Rozdziale 6.3.2.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Analizy nie odnaleźli błędów w strukturze modelu, można więc założyć, że niepewność wyników niniejszej analizy związana jest z niepewnością danych wejściowych do modelu.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany sposobu analizy uzyskanych odpowiedzi z ankiety wykonanej przez wnioskodawcę dot. aktualnej praktyki leczenia MCL w Polsce, przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych ([]), na wyniki analizy BIA. W głównej analizie uwzględniono mediany z uzyskanych odpowiedzi natomiast w analizie wrażliwości wartości średnie. Ocenę wpływu użycia średnich wyników z ankiet przeprowadzono wyłącznie dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego). Inne założenia przyjęte w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości nie różnią się od założeń głównej analizy wpływu na budżet.

Tabela 38. Skumulowane wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 polskich ekspertów

Linie leczenia MCL w Polsce	Jaki odsetek pacjentów w n-tej linii leczenia MCL w Polsce stosuje bendamustynę w monoterapii lub leczeniu skojarzonym?	Jaki odsetek pacjentów w n-tej linii leczenia MCL w Polsce posiada przeciwwskazania do stosowania bendamustyny (czy to w monoterapii, czy to w leczeniu skojarzonym)?	Jaki odsetek pacjentów w n-tej linii leczenia MCL w Polsce klasyfikuje się jako stan sprawności według WHO 0–2?	Czy na etapie danej linii leczenia MCL, wśród pacjentów, którzy teoretycznie będą kwalifikowali się do programu lekowego Imbruvica, faktycznie wszyscy będą dostawali Imbruvica?
1. linia leczenia				
2. linia leczenia				
3. linia leczenia				
4. linia leczenia				
5. i kolejne linie				

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, iż zmiana wartości parametrów uzyskanych z ankiety z median na średnie powoduje zmniejszenie kosztu refundacji ibrutynibu o ok. 12-14% w ciągu roku.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonano obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet była ocena obciążeń budżetowych NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wnioskowanej populacji.

Populację docelową stanowią pacjenci z MCL, u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 5-letnim horyzoncie czasowym. W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** - brak refundacji preparatu Imbruvica, natomiast w związku z brakiem ustalonej ścieżki terapeutycznej dla pacjentów z MCL po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia (w tym bendamustyny, chyba że występują przeciwwskazania do jej zastosowania), chorzy będą otrzymywać najlepszą dostępną terapię („wybór lekarza” – w ramach BIA wybrano 6 schematów leczenia: bendamustyna, RCHOP, RCOP, RDHAP, RIVAC i DHAP).
- **scenariusz nowy** – pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczca (MCL), u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia, oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny, lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania będą (w pewnym odsetku) otrzymywali **ibrutynib** w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczca (ICD-10: C 85.7, C 83.1)”.

W BIA uwzględniono koszty nabycia oraz podania leków, a także koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowany produkt ma utworzyć nową grupę limitową, w której sam będzie wyznaczać podstawę limitu finansowania.

Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym:

Głównym źródłem niepewności wyników jest niepewność związana z szacowaniem wielkości populacji docelowej. Szacowania przeprowadzone przez autorów BIA wnioskodawcy opierały się o dane otrzymane z opinii ekspertów oraz badania EPIC MCL. Z powodu braku w polskiej klasyfikacji kodu ICD-10 dedykowanego dla MCL, niemożliwe jest zweryfikowanie z danymi NFZ. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z wyborem schematów chemioterapii, które zostały zaliczone do „wyboru lekarza” (komparatora).

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Wydatki NFZ na ibrutynib (koszty samego leku) będą rosnąć od ok. [] mln zł w 1. roku trwania programu lekowego, do maksymalnie ok. [] mln zł w 3. roku. W 4. i 5. roku programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. [] mln zł i ok. [] mln zł. Natomiast przy wariacie uwzględniającym RSS wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok. [] mln zł w 1. roku trwania programu do ok. [] mln zł w 3. roku. W 4. i 5. roku programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. [] mln zł i ok. [] mln zł.

Analiza inkrementalna scenariusza:

- podstawowego wykazała, że sumarycznie wydatki NFZ wzrosną od ok. [] mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. [] mln zł w 3. roku (wariant bez RSS). Natomiast przy wariacie uwzględniającym RSS – wzrost wydatków wyniesie od ok. [] mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. [] mln zł w 3. roku;

- minimalnego wykazała wzrost wydatków od ok. [] mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. [] mln zł w 2. roku (wariant bez RSS) / od ok. [] mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. [] mln zł w 2. roku (wariant z RSS);

- maksymalnego wykazała wzrost wydatków od ok. [] mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. [] mln zł w 3. roku (wariant bez RSS) / od ok. [] mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. [] mln zł w 2. roku (wariant z RSS).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego (NFZ) towarzyszącemu objęciu refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w ramach proponowanego programu lekowego.

Autorzy AR wnioskodawcy rozpatrywali założenie odnośnie redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. W niniejszej analizie oszacowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu, rytuksymabu i etanerceptu.

Wybór leków uwzględnionych w analizie wynika z wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla wymienionych substancji, co daje możliwość wprowadzenia odpowiedników. Wymienione leki są stosowane w ramach programu lekowego lub chemioterapii, w związku z czym są refundowane w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie limitu finansowania nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy refundacyjnej. Zgodnie z ustawą refundacyjną w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu podstawą limitu w grupie limitowej jest cena hurtowa za DDD tego odpowiednika, a urzędowa cena zbytu z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych lub chemioterapii (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem analizy.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego, analogicznego dla horyzontu analizy wpływu na system opieki zdrowotnej (BIA), tj. dla 5-letniego horyzontu czasowego.

Tabela 39. Koszty refundacji trastuzumabu, rytuksymabu, etanerceptu w latach 2013-2015 roku.

Substancja czynna	Refundacja 2013 [zł]	Refundacja 2014 [zł]		Refundacja 2015 [zł]
		01.01-30.06	01.07-31.12	
Trastuzumab*	228 057 048	116 973 006	136 941 857	279 444 448
Rytuksymab	167 937 759	185 147 100		201 611 266
Etanercept	84 471 699	84 735 126		81 433 324

* po korekcie wynikającej z obniżki o 0,8% ceny zbytu netto preparatu Herceptin w obwieszczeniu obowiązującym od lipca 2014 względem poprzednich obwieszczeń.

W scenariuszu minimalnym przyjęto, że koszty refundacji leku ulegną redukcji o 25% w stosunku do najniższej z kwot przedstawionych w tabeli powyżej, a w scenariuszu maksymalnym założono 25% redukcję najwyższej z kwot przedstawionych w tabeli powyżej. Dodatkowo wykonano korektę uwzględniającą obniżenie ceny zbytu netto preparatu Herceptin obowiązujące od lipca 2014 roku. Oszacowaną wartość redukcji kosztów refundacji zawiera tabela poniżej.

Tabela 40. Roczna wielkość uwolnionych środków finansowych w związku z realizacją zaproponowanych rozwiązań (szacunki na podstawie danych z lat 2013-2015).

Zaproponowane rozwiązanie	Wartość [zł]	
	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Wprowadzenie pierwszego odpowiednika dla trastuzumabu*	56 558 148	69 861 112
Wprowadzenie pierwszego odpowiednika dla rytuksymabu	41 984 440	50 402 817
Wprowadzenie pierwszego odpowiednika dla etanerceptu	20 358 331	21 183 782
Łącznie (na rok)	118 900 919	141 447 711

* po korekcie wynikającej z obniżki o 0,8% ceny zbytu netto preparatu Herceptin w obwieszczeniu obowiązującym od lipca 2014 względem poprzednich obwieszczeń.

Według obliczeń autorów wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w BIA wnioskodawcy. Łączny wzrost kosztów

w 5-letnim horyzoncie czasowym BIA, w wariancie podstawowym bez RSS oszacowano na [redacted] (w wariancie maksymalnym bez RSS: [redacted]), natomiast uwolnione w tym horyzoncie zasoby, w związku z wprowadzeniem zaproponowanych w AR rozwiązań, oszacowano na od 594,5 mln zł (scenariusz minimalny AR) do 707,24 mln zł (scenariusz maksymalny AR).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków Agencji do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 3.1.2.2.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka 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>
- 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>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 29-30.11.2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego **Imbruvica/ibrutynib**. W wyniku wyszukiwania odnaleziono **pięć rekomendacji pozytywnych, jedną rekomendację negatywną; w dwóch przypadkach rekomendacja nie mogła zostać wydana**, gdyż producent leku nie złożył wniosku o wydanie opinii i objęcie refundacją (Walia) oraz ze względu na brak dowodów dotyczących skuteczności leku w populacji osób, u których temsyrolimus nie jest optymalną opcją terapeutyczną (Niemcy). NICE jest w trakcie opracowywania stanowiska w sprawie, a przewidywana data publikacji rekomendacji to grudzień 2016 r.

Rekomendacje pozytywne opierają się w przeważającej mierze na wynikach badania Dreyling 2016, z powołaniem na sugerowaną przez to badanie wyższość ibrutynibu nad temsyrolimusem w zakresie PFS oraz akceptowalne nasilenie zdarzeń niepożądanych. Jednocześnie, w większości rekomendacji pojawia się odniesienie do niskiej efektywności kosztowej leku w porównaniu do efektów zdrowotnych, co jest też powodem jednej rekomendacji negatywnej (Irlandia). W dwóch przypadkach wskazano warunki objęcia refundacją, obejmujące zwiększenie efektywności kosztowej leku. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka (MCL)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Wielka Brytania 2016	Nawrotowy lub oporny na leczenie MCL	Stosowanie ibrutynibu w leczeniu nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszczka jest w trakcie opiniowania ; raport zostanie opublikowany w grudniu 2016 r. Obecnie dostępna wersja Appraisal Consultation Document z sierpnia 2016 r. jest negatywna .
Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja 2016	Nawrotowy lub oporny na leczenie MCL	Rekomendacja pozytywna: lek może być stosowany w NHS Scotland w ramach terapii paliatywnych (ang. <i>end of life therapies</i>) i leków na choroby ultrazadkie, na podstawie badania klinicznego Dreyling 2016, gdzie PFS wśród pacjentów leczonych ibrutynibem był znacząco dłuższy w porównaniu z pacjentami leczonymi temsyrolimusem. Uwzględniono instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>PAS – Patient Access Scheme</i>).
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Walia 2016	Nawrotowy lub oporny na leczenie MCL	Brak rekomendacji: lek nie jest zalecany do stosowania w ramach NHS Wales, ponieważ producent nie złożył wniosku o wydanie opinii i objęcie refundacją. W przypadku wydania opinii przez NICE bądź w przypadku złożenia wniosku, zalecenie to zostanie zweryfikowane.
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), Irlandia 2015	Nawrotowy lub oporny na leczenie MCL	Rekomendacja negatywna: lek nie jest efektywny kosztowo przy cenie zaproponowanej przez producenta.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Niemcy 2016	Nawrotowy lub oporny na leczenie MCL	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacja pozytywna dla populacji pacjentów, u których temsyrolimus stanowi optymalną, opartą o czynniki indywidualne opcję terapeutyczną: lek posiada znaczącą wartość dodaną wobec dotychczas stosowanych terapii. • Brak rekomendacji dla pacjentów, dla których temsyrolimus nie jest optymalną opcją terapeutyczną: brak dowodów na wartość dodaną leku wobec dotychczas stosowanych terapii w tej grupie pacjentów.
Haute Autorité de Santé (HAS), Francja 2015	Nawrotowy lub oporny na leczenie MCL	Rekomendacja pozytywna: brutyn b w monoterapii wykazuje niewielką przewagę w skuteczności w stosunku do innych leków, niemniej jednak jest rekomendowany i zalecana jest jego refundacja. Rekomendacja oparta jest jedynie na obiecujących wynikach badania II fazy Wang 2013.
Canadian Agency for Drugs and Technology for Health (CADTH), Kanada 2016	Nawrotowy lub oporny na leczenie MCL	Rekomendacja pozytywna warunkowa: w badaniu MCL3001 (Dreyling 2016) uzyskano znaczący wzrost PFS w porównaniu do temsyrolimusu przy średnim nasileniu zdarzeń niepożądanych oraz poprawie jakości życia. Niemniej jednak, w świetle dużej niepewności efektów zdrowotnych w odniesieniu do populacji Kanady, gdzie temsyrolimus nie jest stosowany w rozpatrywanym wskazaniu, należy podnieść efektywność kosztową leku do akceptowalnego poziomu. Ibrutynib powinien być stosowany jedynie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym do progresji choroby lub znacznego nasilenia działań niepożądanych.
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), Nowa Zelandia 2015	Nawrotowy lub oporny na leczenie MCL u pacjentów, u których nastąpiła progresja w ciągu 24 miesięcy po allo-HSCT, chemioterapii lub immunochemioterapii	Rekomendacja pozytywna, low priority: pacjenci z nawrotowym/opornym na leczenie MCL mają ograniczone opcje terapeutyczne, w związku z czym ibrutynib stanowi rozszerzenie repertuaru dostępnych leków, lecz dane co do jego skuteczności i bezpieczeństwa w populacji nowozelandzkiej są niepewne. Opinia została oparta na badaniu II fazy Wang 2013 oraz niepublikowanych wówczas, wstępnych wynikach badania MCL3001/Dreyling 2016. Podkreślono zbyt wysoką cenę leku, która powoduje brak użyteczności kosztowej.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Brak	Tak
Belgia	100%	Pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczca leczeni w ramach drugiej linii	Tak
Bułgaria	Na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	-	-
Chorwacja	-	-	-
Cypr	100%	Refundowany w ramach przetargów	Nie
Czechy	100%	Refundacja indywidualna	Nie
Dania	100%	Brak	Nie
Estonia	Na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	-	-
Finlandia	Na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	-	-
Francja	100%	Refundacja indywidualna w ramach programu wczesnego dostępu (ATU)	Nie
Grecja	100%	Brak	Nie
Hiszpania	100%	Brak	Nie
Holandia	100%	Brak	Nie
Irlandia	Na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	-	-
Islandia	100%	Oporna i nawrotowa przewlekła białaczka limfocytowa oraz pacjenci wysokiego ryzyka (del17p) z przewlekłą białaczką limfocytową wcześniej nieleczeni	Nie
Liechtenstein	100%	Pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczca leczeni w ramach drugiej linii	Nie
Litwa	Na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	-	-
Luksemburg	100%	Brak	Nie
Łotwa	Na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	-	-
Malta	Na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	-	-
Niemcy	100%	Brak	Nie
Norwegia	100%	Oporna i nawrotowa przewlekła białaczka limfocytowa oraz pacjenci wysokiego ryzyka (del17p) z przewlekłą białaczką limfocytową wcześniej nieleczeni	Nie
Portugalia	Produkt nier refundowany	-	-
Rumunia	Produkt nier refundowany	-	-
Słowacja	100%	Refundacja indywidualna	Tak
Słowenia	100%	Pacjenci z opornym i nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczca	Tak
Szwajcaria	100%	Pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczca leczeni w ramach drugiej linii	Nie
Szwecja	100%	Oporna i nawrotowa przewlekła białaczka limfocytowa oraz pacjenci wysokiego ryzyka (del17p) z przewlekłą białaczką limfocytową wcześniej nieleczeni	Nie
Węgry	100%	Refundacja indywidualna	Nie

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Wielka Brytania	100%	Pacjenci z opornym i nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka	Tak
Włochy	100%	Brak	Tak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę wnioskowany produkt jest finansowany w ocenianym wskazaniu w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Najczęstsze ograniczenia refundacji to zawężenie stosowania do II linii, refundacja indywidualna lub w ramach przetargów. W niektórych krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, ale opinia nie została dopuszczona do dalszych prac ze względu na konflikt interesów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991195144** w ramach programu lekowego „**ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)**” wpłynął do AOTMiT dnia 25.10.2016 r., pismem znak: PLA.4600.397.2016.4.MB, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Chłoniak z komórek płaszczka (*ang. mantle cell lymphoma, MCL*) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarnicznych (*ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL*). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 5-6 lat (w zeszłej dekadzie ok. 3 lata).

Chłoniak z komórek płaszczka stanowi około 6-9% (są źródła, które podają szerszy przedział: 5-10%) wszystkich chłoniaków nieziarnicznych w krajach Europy Zachodniej. Według różnych źródeł, roczna zapadalność na MCL wynosi 1-2/100000 do 2-3/100000 i ma tendencję wzrostową. MCL obserwuje się najczęściej wśród osób w średnim i starszym wieku; mediana w chwili rozpoznania to 68 lat. Choroba częściej występuje u mężczyzn (stosunek zachorowań M:K=3-4:1).

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla ibrutynibu w populacji pacjentów z opornym i nawrotowym MCL, po niepowodzeniu leczenia bendamustyną lub w przypadku przeciwwskazań dla jej zastosowania wnioskodawca wskazał „wybór lekarza”, czyli zbiór terapii możliwych do zastosowania w opisanej populacji pacjentów. W odnalezionym badaniu klinicznym, na którym oparto analizę (Hess 2009) na „wybór lekarza” składały się jednak monoterapie, podczas gdy w praktyce klinicznej w Polsce częściej stosowane są polichemioterapie.

Analitycy AOTMiT uznają, że „wybór lekarza” to poprawnie dobrany komparator, niemniej jednak powinien on lepiej odzwierciedlać polską praktykę kliniczną. W opinii analityków Agencji komparatorem dla IBR w populacji zgodnej z zapisami wnioskowanego programu lekowego powinny być schematy polichemioterapii, a nie monoterapie (oba rozumiane jako zbiór najczęściej wykorzystywanych terapii wśród pacjentów z populacji docelowej, dla którego wyniki podaje się w sposób uśredniony). Jest to zgodne z zapisami wyszukanych wytycznych klinicznych, publikacji do badań klinicznych oraz opiniami ekspertów.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania RCT III fazy przeprowadzone wśród pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL, w tym jedno badanie porównujące ibrutynib z temsyrolimusem (MCL3001: Dreyling 2016) i jedno badanie porównujące temsyrolimus z „wybozem lekarza” (Hess 2009). Oba badania wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego ibrutynibu z wyborem lekarza poprzez wspólny komparator - temsyrolimus.

Dodatkowo, do analizy włączono badanie II fazy Wang 2013/2015 dotyczące pacjentów z opornym i/lub nawrotowym MCL, wcześniej leczonych co najmniej jedną linią leczenia.

Badana populacja była szersza od wnioskowanej do objęcia refundacją, co rzutuje na wiarygodność zewnętrzną, tj. możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, w której lek będzie stosowany. Zgodnie z załączonym programem lekowym do refundacji ibrutynibu w MCL wymagana będzie uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwwskazania do jej zastosowania, niemniej jednak badania włączone do analizy wnioskodawcy przeprowadzone zostały wśród pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL, ale bez względu na wcześniejsze przyjmowanie lub przeciwwskazania do bendamustyny. Co więcej, w badaniu Dreyling 2016 wymagano, aby pacjenci przyjęli co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia zawierającą rytuksymab. W badaniu wykorzystanym do porównania pośredniego (Hess 2009) wymagano zaś podania co najmniej 2 wcześniejszych linii terapii, w tym leku alkilującego, antracykliny i rytuksymabu.

Populacje, wśród których przeprowadzono badania użyte w analizie wnioskodawcy różniły się także między sobą, co mogło wpłynąć na jakość i wiarygodność samego porównania pośredniego. Populacje badań Dreyling 2016 oraz Hess 2009 odróżniała przede wszystkim **liczebność poszczególnych ramion** (141 chorych leczonych ibrutynibem vs. 53 chorych leczonych „wyborem lekarza”) oraz **liczba wcześniej przyjętych przez pacjentów linii terapii**. W badaniu Dreyling 2016 średnia liczba wcześniejszych terapii wynosiła 2,2 (SD=1,3); mediana 2,0 (zakres 1-9); 67% pacjentów przyjęło wcześniej 1-2 linie leczenia, 31% 3-5, a 2% >5 (w przypadku ramienia IBR było to odpowiednio 68%, 29% i 2%), w badaniu Hess 2009 uczestniczyli zaś pacjenci bardziej przelecczeni – mediana wcześniej przyjętych linii terapii wynosiła 3 w grupie TEM i 4 w grupie „wyboru lekarza”, 50% pacjentów przyjęło wcześniej 2-3 linie leczenia, a 50% od 4 do 7 (w grupie „wyboru lekarza” odsetki te wynosiły odpowiednio 39% i 61%). Biorąc pod uwagę, że liczba wcześniej przyjętych terapii świadczy o zaawansowaniu choroby, a MCL jest chorobą o charakterze nawrotowym, w przebiegu której obserwuje się rozwój oporności, a okresy remisji są coraz krótsze, wydaje się zasadne uznanie, że liczba wcześniej przyjętych linii leczenia może rzutować na stwierdzaną skuteczność (w analizowanym przypadku bardziej przelecczeni pacjenci uczestniczyli w badaniu dotyczącym komparatora, co może wpływać negatywnie na jego wyniki). Dodatkowo, czynnikiem różniącym oba badania zakwalifikowane do porównania pośredniego były wykorzystywane **wytyczne kryteriów oceny odpowiedzi**.

Użyty **komparator („wybór lekarza”)** zawęża zakres przeprowadzonego przeglądu. „Wybór lekarza” można uznać za najlepiej dobrany komparator w rozpatrywanym przypadku, tym niemniej w ocenianym wskazaniu aktualną praktykę kliniczną stanowi szereg interwencji, które mogą stanowić alternatywę dla ibrutynibu. Co więcej, w użytym badaniu Hess 2009 na „wybór lekarza” składały się **jedynie monoterapie**, co nie odzwierciedla aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, gdzie w leczeniu MCL w II i kolejnych liniach używane są zazwyczaj polichemioterapie.

Wyniki

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy pacjentami leczonymi IBR a TEM lub IBR a WB w porównaniu pośrednim (IBR vs. TEM w badaniu Dreyling 2016 HR=0,76 [95% CI: 0,53; 1,09]; p=0,1324; IBR vs. WB HR=0,59 [95% CI: 0,31; 1,1] dla max. czasu obserwacji wynoszącego 24 miesiące i HR=0,61 [95% CI: 0,34; 1,1] dla max. czasu obserwacji wynoszącego 31 miesięcy). W badaniu Dreyling 2016 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie IBR, a w grupie TEM wynosiła 21,3 miesiąca (przedziału ufności nie podano). **Przeżycie całkowite** było drugorzędowym punktem końcowym wszystkich przytoczonych badań.

W badaniu II fazy Wang 2015 mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych IBR wynosiła 22,5 miesiąca (95% CI: 13,7; nie osiągnięto).

Żadne z badań użytych w analizie wnioskodawcy **nie zawierało wyników dotyczących bezpośrednio jakości życia pacjentów**, mimo że jest ona istotnym klinicznie punktem końcowym. W przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie MCL leczenie ma charakter paliatywny i głównym jego celem jest zapewnienie pacjentowi możliwie najlepszej jakości życia, zatem analiza zmian w jakości życia pacjentów jest istotnym czynnikiem mogącym mieć wpływ na ostateczną ocenę wnioskowanej technologii medycznej. Jedynie badanie Dreyling 2016 zawierało wyniki pomiaru parametrów mogących pośrednio wskazywać na jakość życia: badano **istotną klinicznie poprawę i pogorszenie w zakresie symptomów choroby**, mierzone na podstawie **kwestionariusza FACT-Lym**: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma. Pojęcie istotności klinicznej zdefiniowano jako co najmniej 5-punktową różnicę w oszacowaniu nasilenia symptomów choroby w porównaniu do oszacowania na początku badania. Wyniki wskazywały, iż stosowanie IBR wiązało się z szybszym uzyskaniem istotnej klinicznie poprawy w zakresie symptomów choroby oraz wolniejszym pogorszeniem jej objawów w porównaniu do TEM. Wyniki te były istotne statystycznie: **mediana czasu do uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie symptomów choroby** odpowiednio dla grup IBR i TEM wyniosła **6,3** (IQR nie do oszacowania) i **57,3 tygodnia** (IQR=101,4), **HR=2,19 (95% CI: 1,52; 3,14; p<0,0001)**; **mediany czasu do pogorszenia objawów choroby nie osiągnięto w grupie IBR vs. 9,7 tygodnia w grupie TEM [(HR=0,27 [95% CI: 0,18; 0,41; p<0,0001])**. W porównaniu z pacjentami leczonymi TEM, wyższy odsetek pacjentów z grupy IBR doświadczył poprawy (62% vs 35%) i mniejszy odsetek pogorszenia objawów choroby w czasie badania (27% vs 52%).

Przeżycie do progresji choroby oceniane zarówno przez niezależną komisję, jak i badaczka było pierwszorzędnym punktem końcowym badania Dreyling 2016. Wykazano istotną statystycznie różnicę w przeżyciu do progresji choroby pomiędzy grupami IBR a TEM - ryzyko progresji zostało obniżone o 57% w grupie IBR w stosunku do grupy TEM (**HR=0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]; p<0,0001**), a mediany czasu do progresji

choroby wyniosły w obu grupach odpowiednio 14,6 miesiąca (95% CI: 10,4; nie oszacowano) i 6,2 miesiąca (95% CI: 4,2; 7,9) w przypadku oceny progresji przez niezależną komisję i 15,6 miesiąca (95% CI: 10,6; nie oszacowano) i 6,2 miesiąca (95% CI: 4,2; 7,8) w przypadku oceny progresji przez badacza. Podobnie, w porównaniu pośrednim w zakresie przeżycia do progresji choroby uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami leczonymi IBR i WB na korzyść IBR, zarówno w przypadku progresji ocenianej przez niezależną komisję, jak i badacza: **HR=0,19 (95% CI: 0,10; 0,36)** i **HR: 0,17 (95% CI: 0,10; 0,29)**.

Analiza bezpieczeństwa

Ogółem, **zdarzenia niepożądane** wystąpiły u 99% pacjentów w obu ramionach badania Dreyling 2016. Odsetek **zgonów** w trakcie leczenia, do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki był wyższy w grupie osób leczonych **IBR** (17%) niż TEM (11%), natomiast zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi w pierwszych 6 miesiącach leczenia zdarzały się częściej w grupie TEM (8%) niż IBR (6%). Podobnie, zdarzenia niepożądane co najmniej trzeciego stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych TEM (87%) niż IBR (68%). Najczęstszą przyczyną śmierci w grupie IBR była progresja, a TEM zdarzenia niepożądane.

Ze względu na zdarzenia niepożądane badanie przerwało 9 (6%) pacjentów z ramienia IBR i 36 (26%) z ramienia TEM.

Porównanie pomiędzy IBR a WB w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykonano na podstawie danych o częstości występowania poszczególnych zdarzeń rejestrowanych w obu badaniach użytych do przeprowadzenia porównania pośredniego. Różnice w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami leczonymi IBR i WB były istotne statystycznie dla dwóch rodzajów zdarzeń: **neutropenii** oraz **biegunki**. Szansa wystąpienia neutropenii była niższa w grupie pacjentów leczonych IBR niż w grupie pacjentów leczonych WB (**OR=0,26 [95% CI: 0,09; 0,71]**), natomiast szansa wystąpienia biegunki była wyższa w grupie osób leczonych IBR w porównaniu do osób leczonych WB (**OR=6,91 [95% CI: 2,11; 22,64]**).

Analiza danych z badań Dreyling 2016 oraz Wang 2013/2015 wykazała, że zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez co najmniej 20% pacjentów były: **biegunka, kaszel, zmęczenie, nudności, duszności, zaparcia, zapalenia górnych dróg oddechowych, obrzęki odwodowe, wymioty oraz spadek apetytu**.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności przeprowadzoną z perspektywy zarówno NFZ, jak i wspólnej NFZ i pacjenta, w 15-letnim (tj. dożywotnym) horyzoncie czasowym, w której porównał ibrutynib z „wyborem lekarza”, czyli zbiorem różnych interwencji, którego wyniki ustalono jako średnią wyników tych interwencji, zarówno w aspekcie klinicznym, jak i kosztowym. W rozpatrywanym przypadku jest to postępowanie o tyle zasadne, że zarówno wytyczne kliniczne, jak i odnalezione w toku przeglądu systematycznego badania, a także badanie obserwacyjne retrospektywne EPIC MCL przeprowadzone przez wnioskodawcę w wybranych ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z MCL w Polsce, wskazują na brak jednego schematu terapeutycznego zalecanego do stosowania w rozważanej populacji. W praktyce u pacjentów chorych na MCL na poszczególnych liniach leczenia, w tym na tych będących przedmiotem niniejszej AWA, tj. powyżej II, stosuje się wiele różnych terapii, przy czym najczęściej są to politerapie.

Jednocześnie zauważyć należy, że w analizie ekonomicznej wnioskodawcy „wybór lekarza” ma efektywność kliniczną określoną w oparciu o porównanie pośrednie ibrutynibu z monoterapiami stosowanymi w badaniu Hess 2009, podczas gdy jego koszty oszacowano jako średnią ważoną (częstością stosowania na podstawie badania EPIC MCL) w przeważającej mierze politerapii stanowiących aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Zatem **komparator w analizie wnioskodawcy w aspekcie efektywności klinicznej jest zbiorem monoterapii, a kosztów – zazwyczaj politerapii**.

Jednym z podstawowych ograniczeń, jeśli chodzi o założenia modelu ekonomicznego wnioskodawcy, jest **przyjęcie**, że wyniki dotyczące efektywności klinicznej wykazanej w badaniach dotyczących populacji **szerszej** niż wnioskowana mają zastosowanie do populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym, tj. wcześniej leczonej bendamustyną lub z przeciwwskazaniami do jej zastosowania. Kolejnym, **istotnym zastrzeżeniem modelu wnioskodawcy jest zrównanie w nim efektów klinicznych poli- i monoterapii pacjentów z populacją docelowej**. Następnie, duże **zastrzeżenia budzi samo przeprowadzenie porównania pośredniego** ibrutynibu ze zbiorem monoterapii, tj. „wyborem lekarza”. Pewne zastrzeżenia wzbudzać może sam skład komparatora ibrutynibu ustalony w oparciu o wyniki badania EPIC MCL. Te i inne ograniczenia, zarówno założeń modelu wnioskodawcy, jak i samych danych wejściowych, sprawiają, że uzyskane w analizie wyniki obarczone są dużą niepewnością. Warto również zaznaczyć, że większości rekomendacji refundacyjnych wydanych przez agencje HTA innych krajów pojawia się odniesienie do niskiej efektywności kosztowej leku w porównaniu do efektów zdrowotnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ibrutynibu w miejsce „wyboru lekarza” jest droższe i przynosi większe korzyści wyrażone w jednostkach QALY. Oszacowany ICUR dla porównania IBR vs WB wyniósł ok. 790 tys. zł w wariantcie bez RSS i ok. [redacted] zł w wariantcie z RSS. Wartość ta znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego ibrutynib nie jest technologią kosztowo-użyteczną.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Imbruvica, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, aktualnego na czas opracowywania przez wnioskodawcę analizy (125 955 zł), wynosi z perspektywy wspólnej **6 278,21 zł** w wariantcie bez RSS i [redacted] zł w wariantcie z RSS i tylko nieznacznie różni się od analogicznych wartości z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość progowa jest znacznie niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku ([redacted] zł).

W opinii analityków Agencji analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w rozważanym wskazaniu (brak badań bezpośrednio porównujących IBR z WB), w związku z czym **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wezwany do uzupełnień zgodnie z Rozporządzeniem w spr. minimalnych wymagań, wnioskodawca wykonał analizę zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tj. wyznaczył cenę maksymalną. W tym celu wyznaczył współczynnik CUR dla IBR oraz dla WB i wyznaczył wartość urzędowej ceny zbytu IBR przy zrównaniu tych współczynników. Tak wyznaczona cena maksymalna wynosi z perspektywy wspólnej **4 339,31 zł** w wariantcie bez RSS i [redacted] zł w wariantcie z RSS i tylko nieznacznie różni się od analogicznych wartości z perspektywy NFZ.

Analitycy Agencji przeprowadzili własne szacowania ceny progowej w związku z obowiązującym od listopada br. nowym progiem opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (130 002 zł). Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Imbruvica, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości w/w progu, wynosi z perspektywy wspólnej **6 437,41 zł** w wariantcie bez RSS i [redacted] zł w wariantcie z RSS i tylko nieznacznie różni się od analogicznych wartości z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość progowa jest nadal znacznie niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku ([redacted] zł).

Analitycy Agencji przeprowadzili także własne dodatkowe przeliczenia ceny maksymalnej poprzez zrównanie **kosztów** całkowitych stosowania IBR do kosztów całkowitych stosowania WB (zamiast zrównania CURów). W perspektywie wspólnej wartość urzędowej ceny zbytu IBR, przy której koszt całkowity jego stosowania zrównuje się do całkowitego kosztu stosowania WB wynosi w wariantcie bez RSS 1 429,55 zł, a w wariantcie z RSS – [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wydatki NFZ na ibrutynib (koszty samego leku) będą rosły od ok. [redacted] mln zł w 1. roku trwania programu lekowego, do maksymalnie ok. [redacted] mln zł w 3. roku. W 4. i 5. roku programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. [redacted] mln zł i ok. [redacted] mln zł. Natomiast przy wariantcie uwzględniającym RSS wydatki na ibrutynib będą rosły od ok. [redacted] mln zł w 1. roku trwania programu do ok. [redacted] mln zł w 3. roku. W 4. i 5. roku programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. [redacted] mln zł i ok. [redacted] mln zł.

Analiza inkrementalna scenariusza:

- podstawowego wykazała, że sumarycznie wydatki NFZ wzrosną od ok. [redacted] mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. [redacted] mln zł w 3. roku (wariant bez RSS). Natomiast przy wariantcie uwzględniającym RSS – wzrost wydatków wyniesie od ok. [redacted] mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. [redacted] mln zł w 3. roku;

- minimalnego wykazała wzrost wydatków od ok. [redacted] mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. [redacted] mln zł w 2. roku (wariant bez RSS) / od ok. [redacted] mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. [redacted] mln zł w 2. roku (wariant z RSS);

- maksymalnego wykazała wzrost wydatków od ok. [redacted] mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. [redacted] mln zł w 3. roku (wariant bez RSS) / od ok. [redacted] mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. [redacted] mln zł w 2. roku (wariant z RSS).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz Rozdział 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono **pięć rekomendacji pozytywnych, jedną rekomendację negatywną** (z powodu braku kosztowej efektywności leku); **w dwóch przypadkach rekomendacja nie mogła zostać wydana**, gdyż producent leku nie złożył wniosku o wydanie opinii i objęcie refundacją (Walia) oraz ze względu na brak dowodów dotyczących skuteczności leku w populacji osób, u których temsyrolimus nie jest optymalną opcją terapeutyczną (Niemcy). NICE jest w trakcie opracowywania stanowiska w sprawie, a przewidywana data publikacji rekomendacji to grudzień 2016 r.

13. Źródła

Problem decyzyjny i problem zdrowotny	
Fernández 2010	Fernández, V., Salamero, O., Espinet, B., Solé, F., Royo, C., Navarro, A., et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. <i>Cancer research</i> , 2010: 70(4), 1408-1418.
Harrison 2013	Harrison, C. N., Mesa, R. A., Kiladjan, J. J., Al-Ali, H. K., Gisslinger, H., Knoops, L., Copley-Merriman, C. et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitin b versus best available therapy. <i>British Journal of Haematology</i> 2013: 162(2), 229-239.
Hoster 2008	Hoster, E., et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. <i>Blood</i> 2008: 111(2), 558-565.
KRN 2010	Chłoniak nie-Hodgkina C82-C85 (2010). Krajowy Rejestr Nowotworów http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/ (data dostępu: 05.12.2016)
Orphanet 2010	Mantle cell lymphoma (2010). Expert reviewer: dr Vincent Ribrag. Orphanet. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10693&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mcl&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Mantle-cell-lymphoma&title=Mantle-cell-lymphoma&search=Disease_Search_Simple (data dostępu: 05.12.2016)
Péus 2013	Péus, D., Newcomb, N. i Hofer, S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. <i>BMC medical informatics and decision making</i> 2013: 13(1), 1.
Swerdlow 2016	Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. <i>Blood</i> 2016: 127(20), 2375-2390.
Szymczyk 2010	Szymczyk, M. i Walewski, J. Chłoniak z komórek płaszczca-współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. <i>Hematologia</i> 2010: 1(4), 330-341.
Walewski 2013	Walewski, J. Chłoniak z komórek płaszczca u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii w wysokich dawkach. 2013
Warzocha 2015	Warzocha, K. Chłoniaki niezziarnicze. W: Gajewski P. et al. (red.) <i>Interna Szczeklika</i> , Kraków: Medycyna Praktyczna, 2015
WHO 2008	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Tom I. Wydanie 2008. (2009). World Health Organization; wydawca wersji polskiej: Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (2012)
WHO 2016	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10 th Revision (2016). World Health Organization. http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en (data dostępu: 5.12.2016)
Analiza kliniczna	
Dreyling 2016	Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> 2016;387:770-778.
Hess 2009	Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2009 Aug 10;27(23):3822-9.
Maruyama 2016	Maruyama, D., Nagai, H., Fukuhara, N., Kitano, T., Ishikawa, T., Shibayama, H. et al. Efficacy and safety of ibrutinib in Japanese patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. <i>Cancer Science</i> 2016. doi: 10.1111/cas.13076 (data dostępu: 28.12.2016)
Wang 2015	Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. <i>Blood</i> . 2015 Aug 6;126(6):739-45.
Wang 2013	Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. <i>N Engl J Med</i> . 2013 Aug 8;369(6):507-16. Epub 2013 Jun 19.
Rekomendacje kliniczne	
BSH 2012	McKay, P., Leach, M., Jackson, R., Cook, G., i Rule, S. (2012). Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> 2012, 159(4), 405-426. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12046/full (data dostępu: 29.11.2016)
EMBT i EMCL 2015	Robinson, S., Dreger, P., Caballero, D., Corradini, P., Geisler, C., Ghilmini, M. et al. (2015). The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. <i>Leukemia</i> 29(2), 464-473. http://www.nature.com/leu/journal/v29/n2/abs/leu2014223a.html (data dostępu: 29.11.2016)
ESMO 2014	Dreyling, M., Geisler, C., Hermine, O., Kluijn-Nelemans, H. C., Le Gouill, S., Rule, S., Shpilberg, O., Walewski, J., i Ladetto, M. (2014). Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> , 25 (suppl 3): iii83-iii92 http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Mantle-Cell-Lymphoma (data dostępu: 29.11.2016)
HAS 2012	Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte: HAS, 2012 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald_30_guide_inh_final_web_2012-06-11_13-25-17_16.pdf (data dostępu: 29.11.2016)

	Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte: HAS, 2015 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/ald_30_lap_inh_web.pdf (data dostępu: 29.11.2016)
NCCN 2016	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 3.2016 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf (data dostępu: 29.11.2016)
NICE 2010; 2014; 2016	Temsirolimus for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma (terminated appraisal): NICE, 2010 https://www.nice.org.uk/Guidance/TA207 (data dostępu: 29.11.2016) Bendamustine for the treatment of indolent (low-grade) non-Hodgkin's lymphoma that is refractory to rituximab (terminated appraisal): NICE, 2010 https://www.nice.org.uk/Guidance/TA206 (data dostępu: 29.11.2016) Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma: NICE, 2014 https://www.nice.org.uk/Guidance/TA306 (data dostępu: 29.11.2016) Lymphoma (mantle cell, relapsed, refractory) – ibrutinib [ID753] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag497 (data dostępu: 29.11.2016)
PRESCRIRE 2010, 2011, 2016	Temsirolimus et lymphome du manteaux (Torisel). Trop toxique, trop peu efficace: Prescrire 2010 file:///C:/Users/z.stawiarska/Downloads/temsirolimus_et_lymphome_du_manteau_-_Torisel_-_Trop_toxique,_trop_peu_efficace%20(1).pdf (data dostępu: 29.11.2016) Bendamustine. Levact. Des données insuffisantes ou dépassées: Prescrire 2011 file:///C:/Users/z.stawiarska/Downloads/bendamustine_-_Levact_-_Des_donnees_insuffisantes_ou_depassees%20(1).pdf (data dostępu: 29.11.2016) Leucémie lymphoïde chronique et lymphome à cellules du manteau, en rechute: effet incertain sur la survie: Prescrire 2016 file:///C:/Users/z.stawiarska/Downloads/ibrutinib_-_Imbruvica_-_Leucemie_lymphoide_chronique_et_lymphome_a_cellules_du_manteau,_en_rechute_-_effet_incertain_sur_la_survie%20(2).pdf (data dostępu: 29.11.2016)
PTOK 2013	Walewski, J. Chłoniak z komórek płaszczca. W: Krzakowski, M., Warzocha, K. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom II. Gdańsk: Via Medica, 2013 http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_chloniak_z_kom_paszczca.pdf (data dostępu: 29.11.2016)

Rekomendacje refundacyjne

AWMSG 2016	Ibrutinib (Imbruvica®). Reference number 2199. Appraisal information. Ibrutinib (Imbruvica) 140 mg hard capsule. Publication date: 10/06/2016: AWMSG, 2016 http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2199 (data dostępu 30.11.2016)
CADTH 2016	Imbruvica for Mantle Cell Lymphoma (relapsed/refractory): CADTH, 2016 https://www.cadth.ca/imbruvica-mantle-cell-lymphoma-relapsedrefractory (data dostępu: 30.11.2016)
HAS 2016	Imbruvica (ibrutinib), inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK): HAS, 2015 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2049868/fr/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk?xtmc=&xtr=2 (data dostępu: 30.11.2016)
IQWiG 2016	[A16-04] Ibrutinib - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V: IQWiG, 2016 https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-04-brutinib-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-7200.html (data dostępu: 30.11.2016)
NCPE 2016	Ibrutinib (Imbruvica®) for MCL. NCPE: 2015 http://www.ncpe.ie/drugs/ibrutinib-imbruvica-for-mcl/ (data dostępu: 30.11.2016)
NICE 2016	Lymphoma (mantle cell, relapsed, refractory) – ibrutinib [ID753] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag497 (data dostępu: 29.11.2016)
PHARMAC 2015	PTAC minutes held on 5 & 6 November 2015 (minutes for web publishing) https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2015-11.pdf (data dostępu: 30.11.2016)
SMC 2016	Ibrutinib (Imbruvica) MCL: SMC, 2016 https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1150_16_ibrutinib_Imbruvica_MCL/ibrutinib_Imbruvica_MCL (data dostępu: 30.11.2016)

Analiza wpływu na budżet

AOTM-OT-0394/2011	AOTM. MabCampath (alemtuzumab) leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, luty 2011. Raport Nr: AOTM-OT-0394/2011.
EPIC MCL	
Gałązka 2007	Gałązka K, Szpor J, Maryniak R, et al. Incidence of lymphomas in Poland. The National Register Data for 2006. Pol J Pathol 2007, 58, 3, 199–206. http://www.poljpathol.cm-uj.krakow.pl/07_3/06-gal.pdf
GUS 2015	GUS. Rocznik Demograficzny 2015. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2015,3,9.html [data dostępu: 12.12.2016]

KRN 2013	Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor [data dostępu: 12.12.2016].
Obw MZ 25.10.2016 r.	Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110)
Orphanet 2016	Raport o chorobowości chorób rzadkich, Orphanet 2016 http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
rejestr HMRN	Haematological Malignancy Research Network (HMRN), dane na stronie internetowej https://www.hmrn.org/Statistics/disorders/27 [data dostępu: 12.12.2016 r.].
Zhou 2008	Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. Cancer. 2008 Aug 15;113(4):791-8.
Analiza ekonomiczna	
Beusterien 2010	Beusterien KM, Davies J, Leach M et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. Health Qual Life Outcomes 2010;8:50.
Doorduyn 2005	Doorduyn J, Buijt I, Holt B, Steijaert M, Uyl-de Groot C, Sonneveld P. Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy. Eur J Haematol. 2005 Aug;75(2):116-23.
Tolley 2013	Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. Eur J Health Econ 2013;14:749-759.

14. Załączniki

- Analiza problemu decyzyjnego. Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). [REDACTED]
[REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.,
Warszawa 2016,
- Analiza kliniczna. Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). [REDACTED]
[REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną
odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2016,
- Analiza ekonomiczna. Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka. [REDACTED]
[REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną
odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2016,
- Analiza wpływu na budżet. Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). [REDACTED]
[REDACTED] HealthQuest Spółka z
ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2016,
- Analiza racjonalizacyjna. Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). [REDACTED]
[REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.
k., Warszawa 2016.
- Uzupelnienie do raportu HTA dla leku Imbruvica:
 - Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Odpowiedź na pismo
PLR.4600.1249.2.2016.MR. [REDACTED]
[REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2016