



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Imbruvica (ibrutynib)
we wskazaniu:
chłoniak z komórek płaszczka

Opracowanie obejmujące
aktualizację wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów
naukowych na potrzebę oceny skuteczności i bezpieczeństwa

Raport nr: OT.4320.18.2018

Data ukończenia: 28 listopada 2018 r.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
AML	ostra białaczka szpikowa
ARA-C	cytarabina (ang. arabinozyd cytozyny)
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation)
auto-HSCT	autogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BR	schemat chemioterapii zawierający bendamustynę i rytuksymab
BSH	Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (British Society for Haematology)
CHOP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizolon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia)
DHAP	schemat chemioterapii zawierający: deksametazon, cytarabinę i cisplatynę
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (European Society for Medical Oncology)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
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
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma)
MIPI	Międzynarodowy wskaźnik diagnostyczny w chłoniaku z komórek płaszczka (ang. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
R	rytuksymab
R-BAC	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, bendamustynę i cytarabinę
R-CHOP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizolon
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
R-DHAP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, deksametazon, cytarabinę, cisplatynę
R-Hyper-CVAD	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, deksametazon, metotreksat i cytarabinę
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
R/R MCL	nawrotowym bądź oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka
SD	stabilna choroba (ang. stable disease)

SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SLL	chłoniak z małych limfocytów (ang. small lymphocytic lymphoma)
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
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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp: 15.11.2018 r.]

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	7
3.1. Technologia oceniana	7
3.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	8
3.3. Wnioskowane wskazanie	8
3.4. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	12
5. Wskazanie dowodów naukowych	15
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	15
5.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	15
5.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa	27
6. Kluczowe informacje i wnioski	31
7. Źródła	35
8. Załączniki	36
8.1. Strategie wyszukiwania publikacji	36
8.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego	38

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)

02.10.2018

i znak pisma zlecającego

ASG.4082.249.2018.KoM

Typ zlecenia: art. 31n ust. 5 ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) – zlecenie dotyczy:

Przygotowania opinii Prezesa AOTMiT oraz opinii Rady Przejrzystości obejmującej ocenę jakości opublikowanych dowodów naukowych oraz siłę interwencji ocenionej w porównaniu do poprzedniej oceny oraz opinii czy dowody te wpływają na wcześniejsze wnioskowanie dla substancji czynnej: ibrutynib, we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka.

Produkt leczniczy:

- Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991195144
-

Do finansowania we wskazaniu:

- chłoniak z komórek płaszczka
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 02.10.2018 r., znak ASG.4082.249.2018.KoM (data wpływu do AOTMiT: 02.10.2018 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 31n ust. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) zlecił przygotowanie opinii Prezesa AOTMiT oraz opinii Rady Przejrzystości obejmującej ocenę jakości opublikowanych dowodów naukowych oraz siłę interwencji ocenionej w porównaniu do poprzedniej oceny oraz opinii czy dowody te wpływają na wcześniejsze wnioskowanie dla substancji czynnej: ibrutynib, we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację analizy klinicznej raportu nr AOTMiT-OT.4351.37.2016 (zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT), na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 1/2017 i rekomendacja Prezesa Agencji nr 1/2017 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)”, w zakresie:

- wytycznych praktyki klinicznej;
- dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Jednocześnie należy mieć na uwadze, że wnioski z analizy efektywności klinicznej powinny być rozważane łącznie z wynikami analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Technologia oceniana

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	Ibrutynib
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	Zalecana dawka w leczeniu MCL to 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę. Leczenie tym produktem 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. Dostosowanie dawki Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutynib. Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu 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 leczniczego 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 (140 mg). W razie potrzeby można rozważyć kolejne zmniejszenie dawki o 140 mg. Jeśli toksyczności utrzymują się lub nawracają po dwóch zmniejszeniach dawki, należy odstawić ten produkt leczniczy.
Sposób podawania	Produkt leczniczy IMBRUVICA należy podawać doustnie raz na dobę popijając szklanką wody o tej samej porze każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu leczniczego IMBRUVICA razem z sokiem grejfrutowym lub gorzkimi pomarańczami
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ibrutynib jest silnym, małowiązującym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib 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.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia

Źródło: ChPL Imbruvica.

3.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	20.10.2014 r., EMA*
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma, MCL</i>). Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL). Produkt leczniczy 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 leczniczy 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 chemioterapii.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego – opatrzony jest symbolem czarnego trójkąta .

Źródło: ChPL Imbruvica

*<https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/imbruvica#product-information-section> [dostęp: 15.11.2018 r.]

3.3. Wnioskowane wskazanie

Tabela 3. 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 płaszczka (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	Kryteria kwalifikacji: Chorzy z chłoniakiem z komórek płaszczka, 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. Badania przy kwalifikacji: 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	Kryteria wykluczające udział w programie 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 Kryteria zakończenia udziału w programie: 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	Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia: 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: AWA Imbruvica Zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT; program lekowy uzgodniony „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C 85.7, C 83.1)”.

Poniżej umieszczono wybrane komentarze analityków dot. stosowania ibrutynibu w omawianym wskazaniu przedstawione w AWA Imbruvica, zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT:

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

„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 płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL). ChPL nie odnosi się do wcześniejszego stosowania bendamustyny.”

3.4. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu był oceniany przez Agencję (Zlecenie: 204/2016 w BIP AOTMiT). Szczegóły w zakresie analizy klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące leku Imbruvica (ibrutynib) w leczeniu MCL

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 1/2017 z 13 stycznia 2017 r.*</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt. w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne. Brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem. Skuteczność ibrutynibu została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego „z wyborem lekarza” (rozumianym jako zbiór monoterapii) poprzez temsyrolimus. Zasadność wykonania porównania pośredniego w rozważanym przypadku jest ograniczona ze względu na różnice w liczebności i charakterystyce pacjentów uczestniczących w badaniach Dreyling 2016 (ibrutynib vs temsyrolimus) oraz Hess 2009 (temsyrolimus vs „wybór lekarza” rozumiany jako zbiór monoterapii) oraz w kryteriach zastosowanych do oceny uwzględnionych punktów końcowych. Pacjenci przyjmujący temsyrolimus 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). Natomiast można przypuszczać, że z upływem czasu i przy stosowaniu kolejnych linii leczenia uzyskiwane są u chorych coraz gorsze wyniki. Może to wpływać na zaniżenie wyników efektywności klinicznej komparatora.</p> <p>Dodatkowo 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. 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.</p> <p>Porównanie pośrednie ibrutynibu z „wyborem lekarza” wskazuje na skuteczność wnioskowej technologii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia progresji oraz uzyskania odpowiedzi na leczenie. Nie wykazano jednak różnicy istotnej statystycznie dla przeżycia całkowitego.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2017, z 9 stycznia 2017 r.**</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją 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)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy pacjentami leczonymi ibrutynibem (IBR), a temsyrolimusem (TEM) lub IBR, a wyborem lekarza (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.</p> <p>W przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie MCL (ang. Mantle Cell Lymphoma, chłoniak z komórek płaszczka) 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</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>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%).</p> <p>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 badaczka. 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 badaczka: HR=0,19 (95% CI: 0,10; 0,36) i HR: 0,17 (95% CI: 0,10; 0,29).</p> <p>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.</p> <p>Lek znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego – opatrzony jest symbolem czarnego trójkąta.</p> <p>W obu badaniach randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego nie zastosowano metody ślepej próby, przez co obniżeniu uległy punktacje w skali Jadad. Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie ibrutynibu z „wyborem lekarza”. Jedyne badanie randomizowane ibrutynibu zawiera porównanie z temsyrolimusem, 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 „wyborem lekarza” jako komparatorem, tym niemniej monoterapię, 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 nieoparte 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 performace 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 pierwszorzędnym 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

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>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);</p> <ul style="list-style-type: none"> • krótki jest czas obserwacji analizowanych badań (maksymalnie 31 miesięcy).

* http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/REK/RP_1_2017_Imbruvica_MKP.pdf [dostęp: 15.11.2018 r.]

** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/SRP/U_1_1_170109_stanowisko_1_Imbruvica_w_ref.pdf [dostęp: 15.11.2018 r.]

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków dla wcześniejszej oceny leku Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu zawarte są w AWA dla leku Imbruvica w rozdziale: 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy”; 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy” oraz w rozdziale 4.3. „Komentarz Agencji”.

Natomiast uwagi do analizy weryfikacyjnej Agencji przedstawione przez Wnioskodawcę i Komentarz do uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej przedstawione są w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT.

^ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4776-204-2016-zlc> [dostęp: 15.11.2018 r.]

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

Dokonano aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w AWA Imbruvica Zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT. W celu aktualizacji przeszukano następujące źródła:

- wyszukiwarki wytycznych klinicznych o międzynarodowym zasięgu: Dynamed, Sumsearch2, Guideline International Network
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami onkologicznymi, w szczególności MCL:
 - Polska Unia Onkologii, **PUO**
 - Polska Grupa Badawcza Chłoniaków, **PGBC**
 - 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 14-19.11.2018 r. Uwzględniono rekomendacje praktyki klinicznej w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka. Podkreśleniem zaznaczono rekomendację, które dotyczą wskazania z wniosku. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok (Kraj / region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2018 (USA)	<p>Terapia indukcyjna:</p> <p>Agresywna terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ RDHAB (rytuksymab, deksametazon, cytrabina, cisplanylna), RDHAX (rytuksymab, deksametazon, cytrabina, oksaliplanylna), ➢ alternatywnie RCHOP/RDHAP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon / rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon, cytrabina, cisplanylna) immunoterapia wraz z RCHOP, HyperCVAD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon naprzemiennie z wysokimi dawkami metotreksatu i cytrabiny) plus rytuksymab. ➢ inne terapie: bendamustyna + rytuksymab (2 B) <p>Terapia podtrzymująca po ASCT :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ rytuksymab przez 8 tygodni (1) <p>Mniej agresywna terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Preferowana terapia: bendamustyna + rytuksymab, VR-CAP (bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon), RCHOP, lenalidomid + rytuksymab, zmodyfikowany rytuksymab-HyperCVAD u pacjentów w wieku powyżej 65 lat ➢ Inny zalecany schemat: RBAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina) (2 B) <p>Terapia podtrzymująca po mniej agresywnej terapii: rytuksymab co 8 tygodni do progresji lub nietolerancji (1), zmodyfikowanego rytuksymab -HyperCVAD, RCHOP</p> <p><u>II linia terapii:</u></p> <p><u>U pacjentów z krótkim czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię (< oczekiwana mediana PFS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ <u>Preferowane schematy: acalabrutynib, ibrutynib ± rytuksymab, lenalidomid ± rytuksymab, venetoclax,</u> ➢ <u>Inne zalecane schematy: ibrutynib, lenalidomid, rytuksymab (2 B)</u> <p><u>U pacjentów z dłuższym czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię (> oczekiwany mediana PFS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ <u>Preferowane schematy: bendamustyna ± rytuksymab (jeśli wcześniej nie podawano), bortezomib ± rytuksymab</u> ➢ <u>Inne zalecane schematy: małocząsteczkowe inhibitory wymienione powyżej, bendamustyna, bortezomib i rytuksymab (2 B), RCHOP lub VRCAP (jeśli wcześniej nie podawano) (2 B), PEPC (prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid) ± rytuksymab (3)</u>

Organizacja, rok (Kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej. Kategoria dowodów: 1: W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A: W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
<p>BSH 2018 (Wielka Brytania)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów we wczesnym stadium MCL (stadium 1A lub 2A) zalecana jest radioterapia. (1B) • Dodanie rytuksymabu do schematu chemioterapii znacząco poprawia wyniki. Rytuksymab (R) należy zatem włączyć do schematu chemioterapii w I linii leczenia MCL. (1B) • Pacjenci, u których nie można wykonać ASCT, powinni otrzymywać chemoterapię. Najlepsze rezultaty daje schemat R-CHOP (rytuksymab + cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), a następnie rytuksymab podtrzymująco, jednak R-bendamustyna jest skuteczna i ma bardziej korzystny profil bezpieczeństwa (1B). • Młodzi, relatywnie zdrowi pacjenci powinni otrzymywać rytuksymab w schemacie zawierającym wysoka dawkę cytarabiny, aby zyskać możliwość zakwalifikowania do ASCT po pierwszej remisji (1B). • Nie zaleca się stosowania rytuksymabu w monoterapii (1A). <p>Leczenie podtrzymujące rytuksymabem zalecane jest u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po chemioterapii R, którzy nie kwalifikują się do autoprzeszczepu (1B).</p> <p>ASCT należy uznać za terapię pierwszego rzutu u wszystkich pacjentów. Pacjentów w wieku powyżej 60 lat należy dokładnie ocenić pod względem możliwości zakwalifikowania do ASCT.(1A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASCT najprawdopodobniej przyniesie największą korzyść tym pacjentom, którzy osiągnęli całkowitą remisję. (1A) • Leczenie podtrzymujące rytuksymabem zaleca się po ASCT u pacjentów leczonych terapiami indukcyjnymi. (1A) • AlloSCT może być skuteczny u pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po ASCT. (1B) <p><u>W przypadku nawrotu choroby brak jest standardowego podejścia terapeutycznego. Indywidualizowane podejście do pacjenta powinno zostać wdrożone w oparciu o wiek, choroby współistniejące, stan sprawności i odpowiedź na leczenie i AE (1B)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ibrutynib w monoterapii stanowi jedną z opcji leczenia pacjentów z nawrotami choroby i jest najbardziej aktywnym lekiem w przypadku nawrotów (1A)</u> • <u>Alternatywne schematy chemioterapii w stosunku do zastosowanych w 1 linii leczenia (1A).</u> • <u>Rytuksymab podawany w skojarzeniu z chemioterapią (1A).</u> • <u>Aktywność nowych leków zwiększa się przy jednoczesnym podawaniu rytuksymabu (1B)</u> • <u>Istnieje niewiele dowodów potwierdzających rolę rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym po leczeniu nawrotowym.</u> <p>1A - Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, 1B - Silna rekomendacja, dowody średniej jakości, 1C - Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości, 2A - Słaba rekomendacja, dowody wysokiej jakości, 2B - Słaba rekomendacja, dowody średniej jakości, 2C - Słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości</p>
<p>ESMO 2017 (Europa)</p>	<p>Wybór leczenia MCL zależy od stadium choroby, wieku pacjenta:</p> <p>U pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą należy rozważyć: chemioterapię bądź radioterapię.</p> <p>W zaawansowanych stadiach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Młodszy pacjenci < 65 roku życia: schematy zawierające wysokie dawki cytarabiny (HD-AraC), rytuksymab plus cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon (R-CHOP) oraz rytuksymab (2 C), a następnie autologiczną transplatację (ASCT) (2 D). Rytuksymab dla tych pacjentów jest rekomendowany jako leczenie podtrzymujące (1 A). - Pacjenci > 65 roku życia: konwencjonalna immunochemoterapia (np. rytuksymab plus cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon - RCHOP), rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon z bortezomibem (VR-CAP), bendamustyna i rytuksymab (BR), rytuksymab, bendamustyna i cytarabina (R-BAC) (1 B). Rytuksymabu dla tych pacjentów jest rekomendowany jako leczenie podtrzymujące (2 B). <p><u>W przypadku nawrotu choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Należy rozważyć ukierunkowane leczenie takie jak: ibrutynib, lenalidomid bądź temsyrolimus i bortezomib, które mogą być połączone z chemioterapią. Rekomendacje wskazują, że zastosowanie ibrutynibu pozwala na uzyskanie najwyższych wskaźników odpowiedzi na leczenie i w niektórych przypadkach długotrwałe remisje.</u> • <u>W przypadku młodych pacjentów należy rozważyć allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (alloSCT) (3 B)</u> • <u>bądź udział w badaniach klinicznych</u> <p>Poziomy dowodów: 1 Dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności, 2 Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością, 3 Perspektywiczne badania kohortowe, 4 Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne, 5 Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p>Stopnie rekomendacji</p>

Organizacja, rok (Kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	A Zdecydowanie zaleca się, mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane, C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przewyższają ryzyka lub wad, D Umiarkowane dowody dot. skuteczności, na ogół niezalecane.

Na potrzeby niniejszego raportu, dokonano aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej stosowania leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)” – aktualizacja raportu nr AOTMiT-OT.4351.37.2016, zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT.

W rekomendacjach zawartych w raporcie z 2016 roku, opublikowanych przed zarejestrowaniem przez EMA (październik 2014) ibrutynibu we wskazaniu oporny lub nawrotowy chłoniak z komórek płaszczka (R/R MCL), wymienia się ibrutynib jako jedną z możliwych opcji terapeutycznych w II i kolejnych liniach leczenia. Jednocześnie autorzy rekomendacji zaznaczają, że dowody są wątpliwej jakości i potrzebny jest dłuższy okres obserwacji bądź inne badania, potrzebne w celu wydania jednoznacznej opinii nt. stosowania ocenianego leku. W rekomendacjach zalecano rytuksymab (podawany najczęściej z bendamustyną lub w innych schematach) jako składnik chemioterapii nawrotowego lub opornego MCL. Ponadto podkreśla się konieczność dostosowania leczenia do stanu chorego, wcześniej przebytego leczenia i wieku.

W wyniku aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej stosowania ibrutynib we wskazaniu R/R MCL, odnaleziono trzy rekomendacje, opublikowane po 2016 roku: NCCN 2018 (USA); BSH 2018 (Wielka Brytania); ESMO 2017 (Europa).

W rekomendacjach opublikowanych po 2016 r. ibrutynib również jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w ramach drugiej linii terapii R/R MCL. Rekomendacje w większości zaleceń są spójne z opisanymi w raporcie nr AOTMiT-OT.4351.37.2016 – ibrutynib stosowany w monoterapii jako jedna z opcji terapeutycznych (BSH 2018 ESMO 2017, NCCN 2018).

W rekomendacjach NCCN z 2018 roku dodatkowo zaznaczono, że stosowanie ibrutynibu w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem jest jedną z preferowanych opcji w leczeniu R/R MCL u pacjentów z krótkim czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię (< oczekiwana mediana PFS).

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów pierwotnych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, w dniu 4 października 2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library.

Analizę kliniczną dotyczącą skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania ww. technologii medycznej opracowano w oparciu o przegląd systematyczny oraz z terminem odcięcia dla publikacji dowodów naukowych na dacie rekomendacji Prezesa AOTMiT z dnia 13 stycznia 2018 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 8. Zastosowano kwerendy dotyczące jednostki chorobowej i interwencji. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka. Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci cierpiący na: <ul style="list-style-type: none"> opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Imbruvica (ibrutynib) w monoterapii, zgodnie z ChPL	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparator	Dowolny W przypadku braku dowodów porównujących interwencję z aktywnym leczeniem dopuszczano możliwość porównania z placebo lub BSC.	Nie zdefiniowano
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Nie zdefiniowano
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane badania poglądowe i przeglądowe niesystematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano

5.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 8 badań spełniające kryteria kwalifikacji do przeglądu, w tym: 3 badania wtórne i 5 badań pierwotnych.

Badania wtórne:

- O'Brien 2018** – przegląd niesystematyczny 4 RCT (Resonate, Resonate-2, Helios, Ray) dotyczący oceny profilu bezpieczeństwa ibrutynibu u pacjentów wcześniej nieleczonych/leczonych z R/R MCL, CLL, SLL.
- Rule 2017** – przegląd niesystematyczny 3 RCT (PCYC-1104, SPARK i RAY) dotyczący oceny skuteczności ibrutynibu u pacjentów z R/R MCL.
- Yun 2016** – przegląd systematyczny 4 RCT (NCT015787072, NCT017224873, NCT016110904, NCT016460215) porównujących ibrutynib z chemioterapią (CTx), przeciwciałem monoklonalnym (mAb) lub ich kombinacją w celu ocena ryzyka migotania / trzepotania przedsionków oraz krwawień związanych z leczeniem ibrutynibem u pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Badania pierwotne:

- Broccoli 2018** – obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe badanie dotyczące oceny skuteczności ibrutynibu u pacjentów z MCL.

- **Goyal 2018** - retrospektywna analiza kohortowa oceniająca wybór najczęstszych schematów leczenia (w tym imbrutynib stosowany w monoterapii), zdarzeń niepożądanych u pacjentów z MCL.
- **Rule 2018*** – kontynuacja (3 letni follow-up) RCT Dreyling 2016 / RAY [MCL3001] w którym porównano efektywność ibrutynibu z temsyrolimusem u pacjentów z R/R MCL.
- **Epperla 2017** – retrospektywne badanie kohortowe oceniające efektywność ibrutynib u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL.
- **Hess 2017** – ocena jakości życia pacjentów leczonych ibrutynibem w stosunku do pacjentów leczonych temsyrolimusem, wyniki z RCT RAY.

* - W AWA Imbruvica Zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT włączono pierwotne badanie RCT III fazy Ray (Dreyling 2016) przeprowadzone wśród pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL porównujące ibrutynib z temsyrolimusem

Poniżej przedstawiono wykaz badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej

Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Dowody wtórne			
O'Brien 2018 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Pharmacyclics LLC, an AbbVie Company, and Janssen Research & Development	Przegląd niesystematyczny 4 RCT (Resonate, Resonate-2, Helios, Ray). Cel: charakterystyka profilu bezpieczeństwa ibrutynibu. Interwencja: ibrutynib N=756 Komparator: pozostałe terapie stosowane u włączonych pacjentów, N=749	Pacjenci z badań: Resonate, Resonate-2, Helios, Ray Resonate: dorośli pacjenci z CLL / SLL wymagających leczenia, którzy otrzymali >1 linię leczenia przed badaniem. Resonate-2: pacjenci < 65 lat z CLL / SLL uprzednio nieleczeni wymagających leczenia. Helios: dorośli pacjenci z CLL / SLL wymagający leczenia, którzy otrzymali uprzednio >1 terapię ogólnoustrojową. Ray: dorośli pacjenci z MCL, którzy otrzymali ≥1 terapię przed chemioterapią zawierającą rytuksymab.	Ocena profilu bezpieczeństwa
Rule 2017 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Janssen Research & Development	Przegląd niesystematyczny 3 RCT (PCYC-1104, SPARK i RAY) Cel: analiza wpływu ibrutynibu na odpowiedź na leczenie. Interwencja: ibrutynib w dawce 560 mg monoterapii. Mediana okresu obserwacji: 24 miesiące	Pacjenci z R/R MCL SPARK – pacjenci uprzednio leczeni rytuksymabem i bortezomibem RAY – pacjenci uprzednio leczeni rytuksymabem. PCYC-1104, n = 111; SPARK, n= 120; RAY, n = 139)	Ocena skuteczności leczenia: OS, PFS, ORR, CR.
Yun 2016 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> stypendium doktoranckie z Fundacji Mayo oraz grant naukowy Bressler Alpert Society z Uniwersytetu Arizona.	Przegląd systematyczny 4 RCT (NCT015787072, NCT017224873, NCT016110904, NCT016460215) Cel: ocena ryzyka migotania / trzepotania przedsionków oraz krwawienia związanego z leczeniem ibrutynibem u pacjentów z nowotworami hematologicznymi w porównaniu do chemioterapii (CTx). Przeszukano bazy PubMed, EMBASE, Cochrane z datą odcięcia 15 maja 2016 r. Interwencja: 758 pacjentów było leczonych ibrutynibem (n=469) lub schematem ibrutynib+bendamustyna+rytuksymab (n=289), Komparator: 751 przyjmowało odpowiednio ofatumumab (n=191), chlorambucyl (n=132), bendamustyna+rytuksymab (n=289), lub temsyrolimus (n=139)	Pacjenci z CLL/SLL i MCL. Łącznie w badaniach uczestniczyło 1 518 pacjentów z CLL/SLL (n=1 238) lub MCL (n=280) Analizie bezpieczeństwa poddano 1 509 pacjentów z CLL/SLL (n=1 231) lub MCL (n=278).	I rzędowe punkty końcowe: poważne migotanie / trzepotanie przedsionków oraz krwawienia II rzędowe punkty końcowe: wszystkie rodzaje migotań / trzepotań przedsionków oraz krwawień.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Dowody pierwotne			
Broccoli 2018 <u>Źródło finansowania:</u> JANSSEN-CILAG	Cel: ocena zastosowania ibrutinibu u pacjentów z MCL Rodzaj badania: obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe badanie przeprowadzone we Włoszech u pacjentów leczonych ibrutinibem poza badaniami klinicznymi. Interwencja: ibrutinib 560mg dziennie	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z nawrotowym / opornym na leczenie MCL, którzy otrzymali ibrutinib poprzez Program Pacjenta (Named Patient Programs, NPP).	I rządowe punkty końcowe: ORR i CR; II rządowe punkty końcowe OS, PFS, przeżycie wolne od choroby (DFS), czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz jakiegokolwiek rodzaj AEs występujących podczas i blisko po leczeniu.
Goyal 2018 <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca	Retrospektywna analiza kohortowa. Cel: ocena wyboru schematów leczenia, zdarzeń niepożądanych u pacjentów z MCL, zarejestrowanych w komercyjnej amerykańskiej bazie danych. Interwencja: farmakologiczne metody leczenia MCL Interwencja: bendamustyna (odsetek osób stosujących lek): bendamustyna /rytuksymab (41,1%), rytuksymab /cyklofosfamid / doksorubicyna /winkrystyna (RCHOP) (26,7%), monoterapia rytuksymabem (20,4%) i monoterapia ibrutinibem (14,2%).	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z pierwszą diagnozą MCL w okresie 1 lipca 2012 r. - 30 czerwca 2015 r. -18 lat - 12 miesięcy przed rekrutacją na leczenie (ogólnoustrojowe i / lub SCT) z powodu MCL N = 783 pacjentów z MCL (mediana wieku 65 lat).	Ocena skuteczności terapii i bezpieczeństwa stosowania
Rule 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development	Badanie jest kontynuacją (3 letni follow-up) RCT <u>Dreyling 2016/ RAY [MCL3001]:</u> <u>Dreyling 2016/ RAY [MCL3001]:</u> Wieloośrodkowe, międzynarodowe (22 kraje w Europie, Ameryce Południowej i Azji, w tym Polska), randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartą Typ analizy: ITT (analiza skuteczności), mITT – pacjenci którzy (analiza bezpieczeństwa) - przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku Ocena w skali Jadad: 4 na 5 pkt. Hipoteza: <i>superiority</i>	Kryteria włączenia do badania Dreyling 2016/ RAY [MCL3001]: •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 hematologiczne spełniające poniższe normy: - całkowita liczba neutrofilii ≥ 1000/mm ³ bez podawania czynnika wzrostu; - liczba płytek krwi ≥ 75 000/mm ³ lub ≥ 50 000/mm ³ przy zajęciu szpiku bez podawania krwi; - poziom hemoglobiny ≥ 8 g/dL, bez podawania krwi; •wyniki badań biochemicznych spełniające poniższe normy: - ALAT/AspAT ≤ 3 x górna granica normy; - bilirubina całkowita ≤ 1,5 x górna granica normy (chyba, że podwyższona bilirubina wynika z zespołu Gilberta lub ma podłoże nie-hepatologiczne); - stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 2 x górna granica normy;	<u>Pierwszorzędowy:</u> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <u>Pozostałe:</u> • 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.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>- poziom cholesterolu we krwi na czczo \leq 350 mg/dL; - poziom trójglicerydów na czczo \leq 400 mg/dL.</p> <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>Liczebność populacji (Dreyling 2016/ RAY [MCL3001]): N=280 ibrutinib (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>Epperla 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak</p>	<p>Cel badania: ocena efektywności ibrutinibu u pacjentów z R/R MCL</p> <p>Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe.</p> <p>Interwencja: ibrutinib</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Dorośli pacjenci z nawrotowym / opornym na leczenie MCL, którzy byli leczeni ibrutinibem w okresie od listopada 2013 r. do grudnia 2015 r.</p> <p>N=97 (odpowiadający na leczenie, n=63, nieodpowiadający na leczenie n=34).</p>	<p>I rzędowe punkty końcowe: ocena ORR, DOR, PFS, OS</p> <p>II rzędowe punkty końcowe: zbadanie wpływu wcześniejszego przeszczepienia komórek hematopoetycznych (HCT) na uzyskanie odpowiedzi podczas leczenia ibrutinibem, określenie czynników prognostycznych dla OS i PFS oraz ocena przeżycia po niepowodzeniu terapii ibrutinibem.</p>
<p>Hess 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development.</p>	<p>Cel badania: ocena jakości życia u pacjentów z R/R MCL leczonych ibrutinibem</p> <p>Wyniki pochodzą z badania RAY (Dreyling 2016), dotyczą porównywania jakości życia pacjentów leczonych ibrutinibem w stosunku do pacjentów leczonych temsyrolimusem</p>	<p>Pacjenci z nawrotowym / opornym na leczenie MCL biorący udział w badaniu RAY.</p> <p>Liczba pacjentów: 253 (ibrutinib, n=130, temsyrolimus, n=123).</p>	<p>Ocena: objawów, samopoczucia, stanu zdrowia i jakości życia pacjentów.</p> <p>Użyte narzędzia: kwestionariusz FACT-Lym i EQ-5D-5L.</p>

DOR- czas trwania odpowiedzi na leczenie, ORR- całkowity odsetek odpowiedzi, CR-całkowita odpowiedź na leczenie, DFS-przeżycie wolne od choroby, PFS- czas wolny od progresji choroby, OS- przeżycie całkowite, PR-częściowa remisja, SD- stabilna choroba, CLL- przewlekła białaczka limfatyczna, SLL chłoniak z małych limfocytów, MCL- chłoniaka z komórek płaszczka

Ocena skuteczności

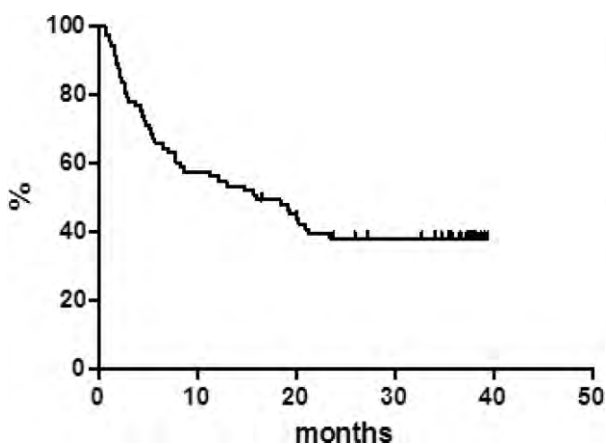
Broccoli 2018

Do analizy włączono 77 pacjentów. Mediana wieku w momencie rozpoznania choroby wynosiła 65,2 lat (34,6-81,3 lat). Czternastu pacjentów (18,2%) miało objawy systemowe w punkcie początkowym badania; stadium zaawansowane (tj. III lub IV) występowało u 69 (89,6%) pacjentów. Średnia liczba wcześniejszych schematów leczenia związanych z chłoniakiem wynosiła 3 (zakres 1-10), w tym chemioterapia wysokodawkowa i autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT) u 27 (35%) pacjentów. Dwadzieścia jeden (27,3%) pacjentów otrzymywało już bortezomib, 8 (10,4%), temsyrolimus i 25 (32,5%) lenalidomid. Wszyscy pacjenci otrzymywali ibrutinib przez 6 cykli (mediana, zakres 1-20).

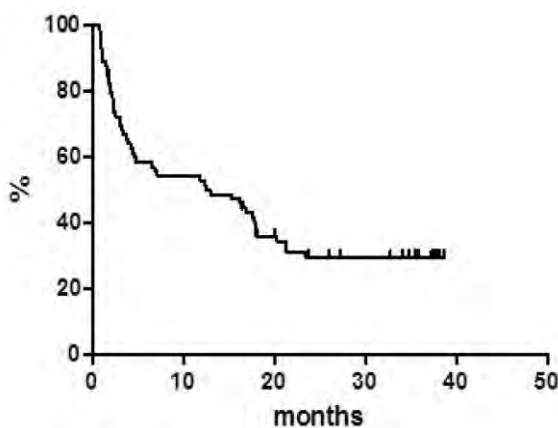
Wśród 77 pacjentów 14 (18,2%) uzyskało CR, 14 (18,2%), PR z ORR 36,4%; wśród pozostałych pacjentów 8 (10,4%) miało stabilną chorobę (SD), u 41 (53,3%) wystąpiła progresja choroby (PD). Spośród 37 pacjentów opornych na uprzednie leczenie 3 (8,1%) osiągnęło CR, i 2 (5,4%) osiągnęło PR z ORR 13,5%; w podgrupie 17 pacjentów, którzy byli oporni na ostatnią linię leczenia 4 (23,5%) osiągnęło CR i 3 (17,6%) PR z ORR 50,1%. Nie

zaobserwowano różnic w wynikach między pacjentami opornymi na leczenie, a pacjentami z nawrotem choroby po ostatniej terapii przed ibrutynibem. Ilość poprzednich terapii nie wpływa na odpowiedź na leczenie i wyniki pacjentów.

Po 40 miesiącach terapii całkowite przeżycie wyniosło 37,8%, a przeżycie bez progresji 30%; czas przeżycia bez choroby wynosił 78,6% po 48 miesiącach: 11/14 pacjentów nadal było w stanie CR podczas ostatniej obserwacji, z medianą DoR wynosząca 36 miesięcy (Rys. 1 i 2 poniżej).



Rysunek 1. Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych ibrutynibem



Rysunek 2. PFS u pacjentów leczonych ibrutynibem

Wnioski autorów

Ibrutynib to ważna opcja terapeutyczna w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie MCL.

Goyal 2018

W badaniu poddano ocenie schematy leczenia stosowane u 783 pacjentów z MCL (mediana wieku 65 lat). Wśród pacjentów otrzymujących leczenie ogólnoustrojowe (n = 457), najczęstszymi schematami leczenia były bendamustyna / rytuksymab (BR) (41,1%), rytuksymab / cyklofosfamid / doksorubicyna / winkrystyna (RCHOP) (26,7%), monoterapia rytuksymabem (20,4%) i monoterapia ibrutynibem (14,2%).

We wszystkich kolejnych liniach terapeutycznych monoterapia rytuksymabem (w tym leczenie podtrzymujące) była najczęściej stosowanym schematem (22% w drugiej linii, 29% w trzeciej i czwartej linii), a następnie monoterapia ibrutynibem. W przypadku najczęściej stosowanych schematów mediana czasu trwania leczenia wynosiła: ibrutynib w monoterapii, 6,1 miesiąca (43% pacjentów nadal pozostawało w trakcie leczenia po zakończeniu obserwacji); BR- 5,6 miesiąca; RCHOP -4,3 miesiąca i monoterapia rytuksymabem - 2,4 miesiąca.

Wnioski autorów

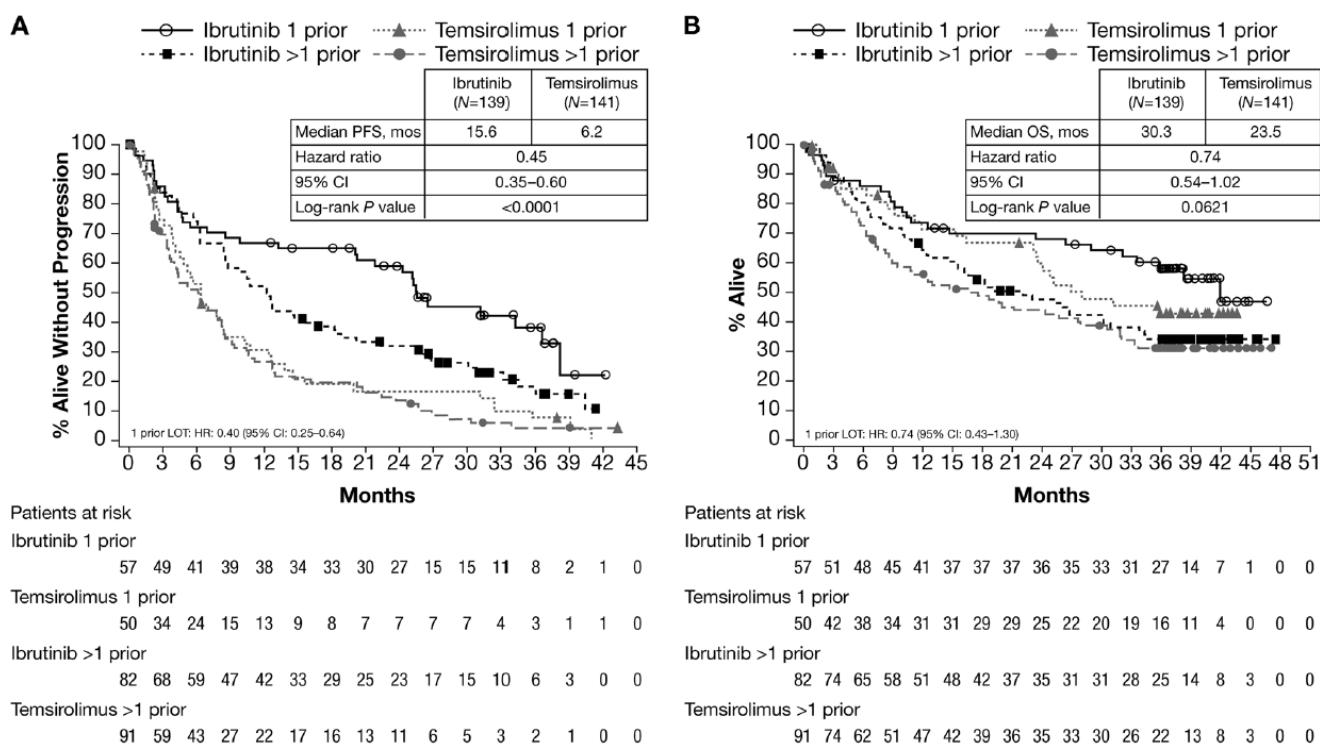
Badanie wykazało, że chemioimmunoterapia w szczególności BR, jest najczęstszym wyborem w początkowym leczeniu pacjentów z MCL. Po rytuksymabie najczęściej stosowaną terapią był ibrutynib. Niewielu pacjentów otrzymywało terapię oparte na lenalidomidzie lub bortezomibie w okresie badania.

Rule 2018

Badanie Rule 2018 jest to follow-up badania RAY. W okresie obserwacji wynoszącym 38,7 miesiący (mediana) 33 pacjentów (24%) z grupy ibrutynibu i żaden pacjent z grupy temsirolimus pozostali w grupie przydzielonej podczas randomizacji. W badaniu przejście (crossover) do grupy pacjentów leczonych ibrutynibem z grupy leczonej temsirolimusem było dozwolone w przypadku potwierdzonej progresji choroby. Pięćdziesięciu pięciu pacjentów z grupy temsirolimus rozpoczęło leczenie ibrutynibem w trakcie trwania badania (42 było włączonych do badania, 13 otrzymywało ibrutynib poza badaniem). Progresja lub nawrót choroby był najczęstszym powodem przerwania leczenia w obu grupach (ibrutynib 78 pacjentów [56%], temsirolimus 66 pacjentów [47%]). Mediana PFS pozostała istotnie dłuższa dla ibrutynibu niż temsirolimusu (15,6 vs 6,2 miesiąca, HR=0,45 [95% CI 0,35-0,60], p <0,0001); co było spójne z wynikami analizy pochodzącej z głównego badania. Mediana PFS dla ibrutynibu była znacznie dłuższa w stosunku do temsirolimusu, niezależnie od liczby wcześniejszych linii leczenia, a różnica mediany PFS między pacjentami leczonymi ibrutynibem a temsirolimusem była największa u osób, które otrzymały wcześniej 1 linię leczenia w porównaniu z osobami które były uprzednio leczone więcej niż jedną terapią (1 poprzednia linia; 25,4 vs 6,2 miesiąca, HR=0,40 [95% CI 0,25-0,64]; > 1 linii; 12,1 vs 6,0 miesiący, HR=0,53 [95% CI 0,38-0,73] (analiza post-hoc).

W momencie ostatecznej analizy zmarło 77 pacjentów, (55%) w grupie ibrutynibu i 83 (59%) w grupie leczonej temsyrolimusem, (30,3 vs 23,5 miesiąca; HR=0,74 [95% CI 0,54-1,02]; p = 0,0621). Mediana OS była dłuższa dla ibrutynibu niż temsyrolimusu, niezależnie od zakresu wcześniejszego leczenia. Jednakże, podobnie jak w przypadku PFS, zaobserwowano bardziej wyraźną różnicę w OS pomiędzy leczeniem ibrutynibem i temsyrolimusem u tych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej tylko jedną linię leczenia (1 wcześniejsza linia; 42,1 vs. 27,0 miesiący, HR=0,74 [95% CI 0,43-1,30]; > 1 linia; 22,1 vs 17,0 miesiący, HR=0,86 [95% CI 0,59-1,25]).

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w follow-up był zgodny z analizą pierwotną (77% dla ibrutynibu vs. 47% dla temsyrolimusu, OR=4,27 [95% CI 2,47-7,39], p <0,0001), większy odsetek pacjentów otrzymujących ibrutynib osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR) (23%) aniżeli pacjentów otrzymujących temsyrolimus (3%). Wyniki ORR dla ibrutynibu były podobne, niezależnie od zakresu wcześniejszego leczenia (75% vs 78% odpowiednio dla pacjentów stosujących 1 linię leczenia i pacjentów leczonych więcej niż 1 linią leczenia). Jednakże częstość występowania CR była dwukrotnie wyższa u pacjentów leczonych ibrutynibem, którzy otrzymali tylko 1 wcześniejszą terapię, niż u pacjentów, którzy otrzymali więcej niż 1 linię leczenia: 33% vs 16%. Całkowity średni czas trwania odpowiedzi (DOR) wyniósł 23,1 miesiąca (95% CI 16,2-28,1) dla ibrutynibu i 6,3 miesiąca (95% CI 4,7-8,6) dla temsyrolimusu.



Rysunek 2. Skuteczność leczenia w 3-letnim follow up badania RAY: A-przeżycie wolne od progresji choroby dla ibrutynibu i temsyrolimusu według wcześniejszej linii leczenia; B przeżycie całkowite dla ibrutynibu i temsyrolimusu według wcześniejszej linii leczenia.

Wnioski autorów

Długoterminowa obserwacja pacjentów z badania RAY potwierdziła wcześniejsze wyniki wykazujące statystycznie istotną przewagę ibrutynibu nad temsyrolimusem (w stosunku do ORR i PFS) u pacjentów z R/R MCL. Otrzymane wyniki podkreślają znaczącą rolę ibrutynibu w leczeniu pacjentów z MCL uprzednio nieskutecznie leczonych innymi terapiami.

Epperla 2017

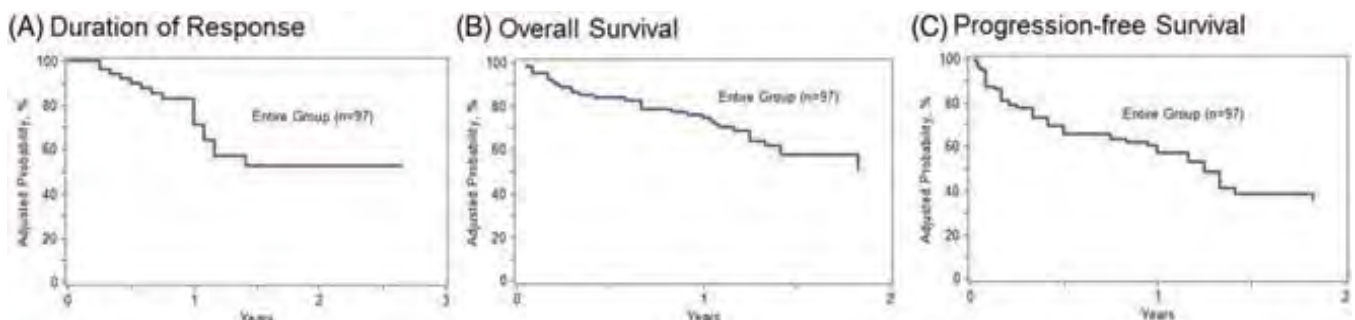
Dziewięćdziesięciu siedmiu pacjentów zostało zakwalifikowanych do analizy. Większość pacjentów była intensywnie uprzednio leczona (n = 56 z 2-5 liniami wcześniejszych terapii), a wielu miało wcześniejszy HSCT (n = 38 i 11 odpowiednio dla auto- i allo-HSCT).

Całkowity odsetek odpowiedzi obiektywnych i mediana DOR dla ibrutynibu wyniosły odpowiednio 65% i 17 miesięcy. Spośród 63 pacjentów, obiektywną odpowiedź uzyskało: CR – 32 [33%] i PR – 31 [32%] pacjentów. Trzydziestu czterech pacjentów (35%) nie odpowiedziało na leczenie ibrutynibem (u 24 wystąpiła progresja choroby [25%], a u 10 SD [10%]). Wieloczynnikowa analiza wykazała, że tylko brak wcześniejszej oporności na leczenie powodowało wyższe prawdopodobieństwo odpowiedzi na terapię ibrutynibem.

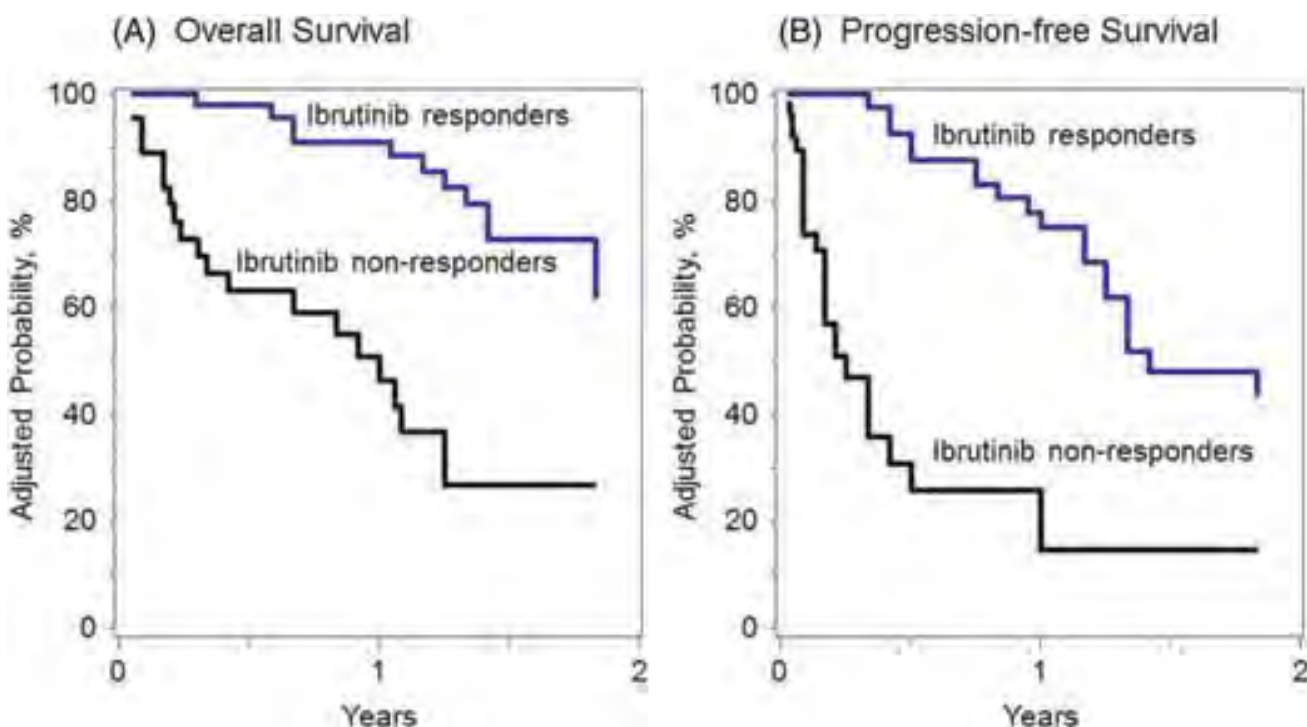
Mediana DOR dla ibrutynibu wyniosła 17 miesięcy (Rys. 3A). Współczynnik odpowiedzi u pacjentów leczonych ibrutynibem bez wcześniejszej historii HSCT, z wcześniejszym auto-HSCT i wcześniejszym allo-HSCT wynosił odpowiednio 65%, 66% i 64% ($P = 0,99$), mediana DOR (w miesiącach) odpowiednio 12, 14 i 6 ($P = 0,57$).

Mediana OS i PFS dla całej grupy wyniosła 22 miesiące i 15 miesięcy odpowiednio (Rys. 1B i 1C odpowiednio). Mediana OS dla pacjentów bez wcześniejszego HSCT ($n = 48$), z wcześniejszym auto-HSCT ($n = 38$) oraz z wcześniejszym allo-HSCT ($n = 11$) wyniosła odpowiednio: 22 miesiące, mediana nie została osiągnięta i 27 miesięcy ($P = 0,81$). Natomiast mediana PFS dla pacjentów bez wcześniejszego HSCT, z wcześniejszym auto-HSCT i wcześniejszym allo-HSCT wyniosła odpowiednio 15, 18 i 6 miesięcy ($P=0,28$). Mediana OS i PFS była dłuższa u osób odpowiadających na leczenie ibrutynibem w porównaniu z pacjentami nieodpowiadającymi na leczenie ibrutynibem; odpowiednio dla OS - mediana nieosiągnięta vs 12 miesięcy, $P <.0001$; dla PFS - 17 vs 3 miesiące, $P <.0001$, Rys.4).

Mediana OS u pacjentów po niepowodzeniu terapii ibrutynibem wyniosła 2,5 miesiąca (zakres 0,1-18 miesięcy). Mediana OS dla pacjentów, którzy początkowo osiągnęli odpowiedź na ibrutynib wynosiła 5 miesięcy (zakres 1-18 miesięcy) w porównaniu z 1 miesiącem (zakres 0,1-13 miesięcy) dla tych, którzy nigdy nie odpowiedzieli na leczenie ibrutynibem.



Rysunek 3. Krzywa Kaplana Meiera przedstawia: A- czas trwania odpowiedzi dla całej grupy, B- przeżycie całkowite, C- czas przeżycia bez progresji.



Rysunek 4. Krzywe przeżycia: A- przeżycie całkowite, B- czas przeżycia bez progresji, w oparciu o odpowiedź na terapię ibrutynibem (pacjenci odpowiadający vs nieodpowiadający na leczenie)

Wnioski autorów

Badanie potwierdza wysoki procent osiągniętych ORR i DOR u pacjentów leczonych ibrutynibem. Wcześniejsze HSCT nie wpływa negatywnie na skuteczność terapii ibrutynibem. Analiza OS potwierdziła wyniki z innych przeprowadzonych badań, w których wykazano, że pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie terapii ibrutynibem wykazują krótkie OS, co sugeruje, że u pacjentów u których wystąpiła odpowiedź na leczenie ibrutynibem należy wkrótce po osiągnięciu odpowiedzi rozważyć allo-HSCT.

Hess 2017

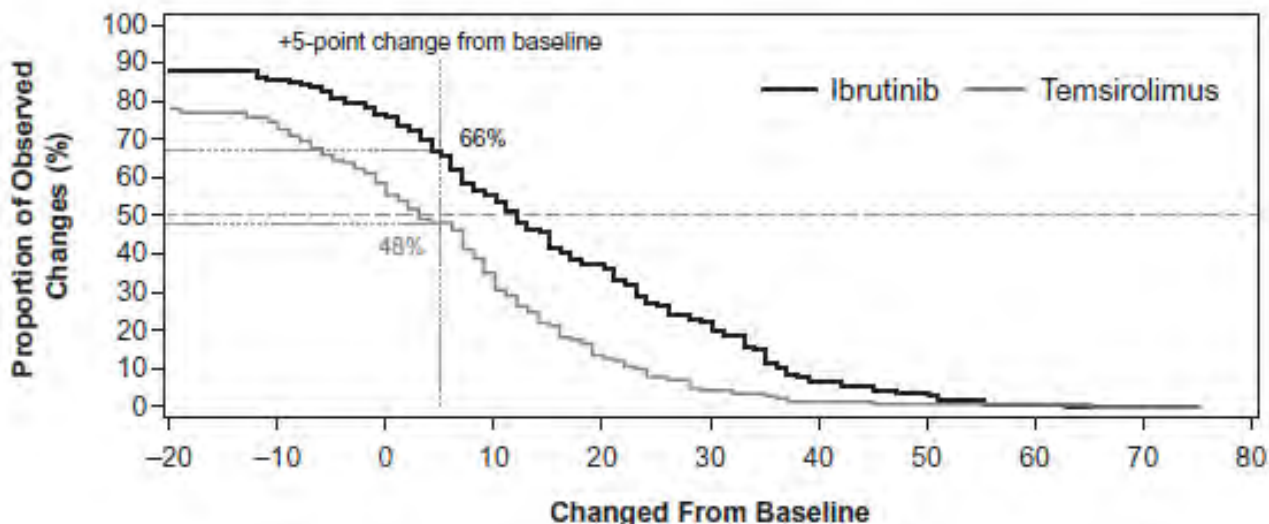
W celu oceny wyników pacjentów, w tym objawów, samopoczucia, stanu zdrowia i jakości życia pacjentów w badaniu RAY użyto 2 kwestionariuszy FACT-Lym i EQ-5D-5L. Ogółem 253 pacjentów (ibrutinib, n=130 [94%], temsyrolimus, n=123 [87%]) udzieliło odpowiedzi na kwestionariusz FACT-Lym na wstępie badania.

Kwestionariusze były wypełniane przez pacjentów w 1 dniu każdego cyklu w ciągu pierwszych 6 miesięcy, następnie co 9 tygodni do 15 miesięcy od pierwszej dawki badanego leku. FACT-Lym był wypełniany do progresji choroby, śmierci lub zakończenia/wyłączenia z badania (clinical cut-off), a EQ-5D-5L podawano do zakończenia badania, śmierci lub zakończenia/wyłączenia z badania (clinical cut-off). W przypadku postępu choroby EQ-5D-5L był wypełniany co 9 tygodni (do trzech razy) podczas okresu obserwacji przeżycia, chyba że śmierć, zakończenie badania lub zakończenia/wyłączenia z badania wystąpiły jako pierwsze. W przypadku osób, które otrzymywały ibrutinib po temsyrolimucie w trakcie cross-over, kwestionariusze były zbierane aż do odstawienia ibrutinibu.

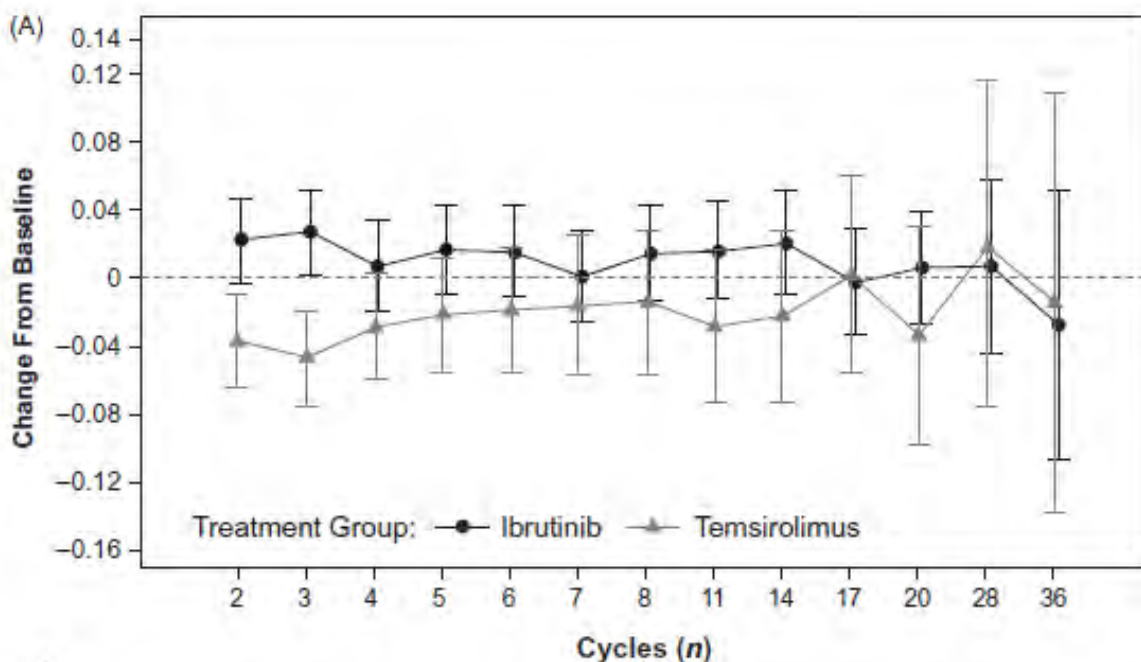
Przez co najmniej 11 cykli pacjenci przyjmujący ibrutinib wykazywali statystycznie znamiennej większą poprawę w podskali FACT-LymS, podskali fizycznego samopoczucia i wskaźnika Trial Outcome Index, co przekładało się na większą liczbę pacjentów przyjmujących ibrutinib, mających lepszą jakość życia w stosunku do początku badania związaną ze zdrowiem, w porównaniu do pacjentów otrzymujących temsyrolimus.

W ramieniu ibrutinibu zaobserwowano poprawę wartości mierzonych kwestionariuszem EQ-5D-5L w porównaniu z wartością wyjściową we wszystkich punktach czasowych aż do 17 cyklu, co wskazuje na ogólną poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów z ramienia ibrutinibu. Natomiast w ramieniu temsyrolimusu obserwowano ujemne zmiany w porównaniu z wartością wyjściową we wszystkich punktach czasowych. Zmiany te były statystycznie znamienne między ibrutinibem, a temsyrolimusem w pierwszych dwóch cyklach. Największe zmiany wystąpiły na wczesnym etapie leczenia, a wielkość pozytywnej zmiany zmniejszyła się z upływem czasu. Zmiany zaobserwowane na początku leczenia nie były statystycznie istotne po pierwszych kilku cyklach. W przypadku ibrutinibu, zmiany wartości wyjściowej dla wartości VAS były dodatnie i statystycznie różniły się w stosunku do temsyrolimusu we wszystkich punktach czasowych do 20 cyklu, natomiast zmiany wyjściowej wartości VAS dla temsyrolimusu były ujemne we wszystkich punktach czasowych i pogarszały się z biegiem czasu. Pacjenci otrzymujący temsyrolimus wykazywali niższe wartości użyteczności i wartości VAS w stosunku do wartości wyjściowych.

Wyniki wartości kwestionariusza EQ-5D-5L i VAS również sugerują, że terapia ibrutinibem może oferować lepsze korzyści zdrowotne związane z jakością życia w porównaniu z temsyrolimusem i poprawia jakość życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z wartością wyjściową. Poprawa jakości życia korelowała z odpowiedzią kliniczną, co wskazuje, że lepsza jakość życia związana ze zdrowiem była powiązana ze zmniejszeniem obciążenia chorobą.

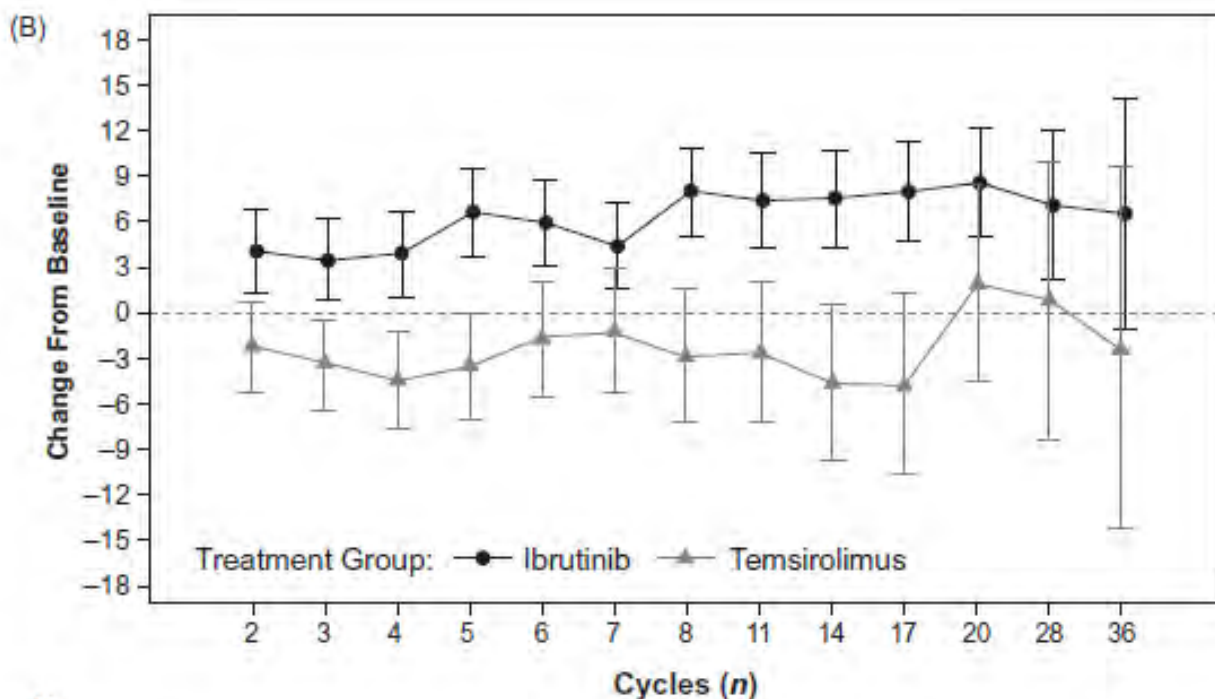


Rysunek 5. Łączny rozkład zmian w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu FACT-Lym



N:

Tamsirolimus (141)	95	85	70	57	49	39	37	33	26	19	16	6	4
Ibrutinib (139)	113	115	103	102	99	98	90	88	72	69	64	22	10
Compliance Rate (%)	81.1	81.8	73.7	69.4	66.4	62.0	60.5	61.8	54.0	51.6	48.6	18.9	8.9



N:

Tamsirolimus (141)	95	85	70	57	49	39	37	33	26	19	16	6	4
Ibrutinib (139)	113	115	103	102	99	98	90	88	72	69	64	22	10
Compliance Rate (%)	81.1	81.8	73.7	69.4	66.4	62.0	60.5	61.8	54.0	51.6	48.6	18.9	8.9

Rysunek 6. Średnia (SE) zmiana w stosunku do wartości początkowej (A) wartości EQ-5D-5L użyteczności i (B) VAS EQ-5D-5L

Wnioski autorów

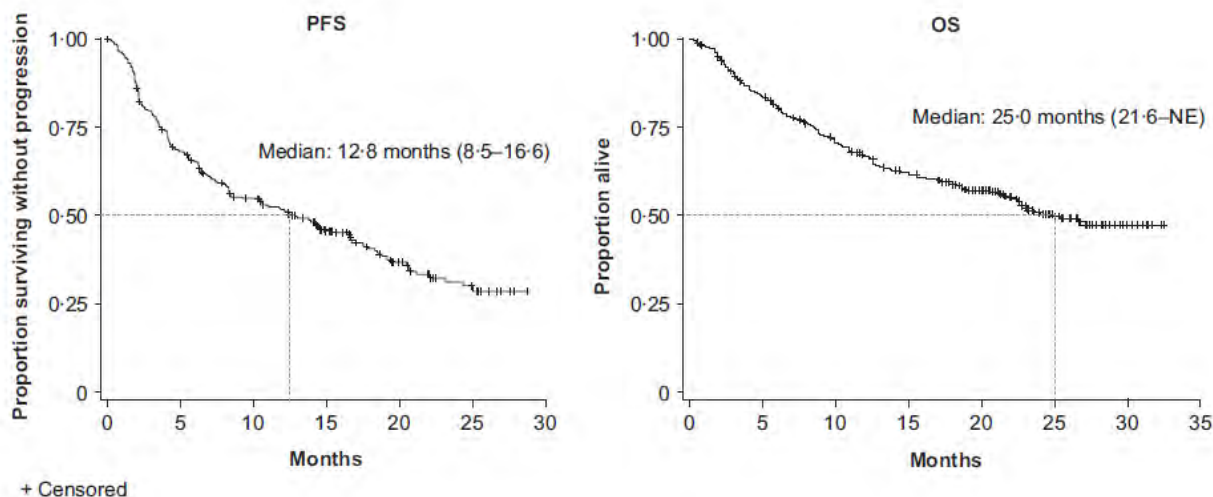
Przedstawione wyniki sugerują, że ibrutynib zmniejsza objawy, utrzymuje i przywraca dobre samopoczucie, stan zdrowia i jakość życia wśród pacjentów z R/R MCL. Uwzględnienie subiektywnego doświadczenia i perspektywy pacjenta w wynikach z badań klinicznych może stanowić ważne uzupełnienie klinicznych punktów końcowych i zapewnić dodatkowe informacje dla klinicystów i pacjentów, które należy wziąć pod uwagę przy ocenie stosunku ryzyka do korzyści leczenia. Zaobserwowano korelację pomiędzy odpowiedzią kliniczną, a poprawą stanu zdrowia i jakości życia.

Rule 2017

Średni czas trwania leczenia w badaniach wyniósł 11 miesięcy, a mediana okresu obserwacji 24 miesiące. Trzydzieści pięć procent pacjentów nadal było leczonych w 18 miesiącu trwania terapii. Mediana PFS ogólnej populacji pacjentów z MCL wynosiła 12,8 miesiąca, a mediana OS 25 miesięcy. Mediana (zakres) czasu do pierwszej odpowiedzi i najlepszej odpowiedzi wynosiła odpowiednio 2,07 (0,53-13,73) i 2,14 (0,53-24,74) miesięcy. Czas trwania PFS i OS był wyraźnie różny u pacjentów w zależności od liczby wcześniejszych terapii. Pacjenci, którzy otrzymali tylko jedną uprzednią linię leczenia, mieli najdłuższy PFS i OS (mediana nieosiągnięta), a 2-letnie PFS i OS uzyskano u odpowiednio 57% i 68% pacjentów.

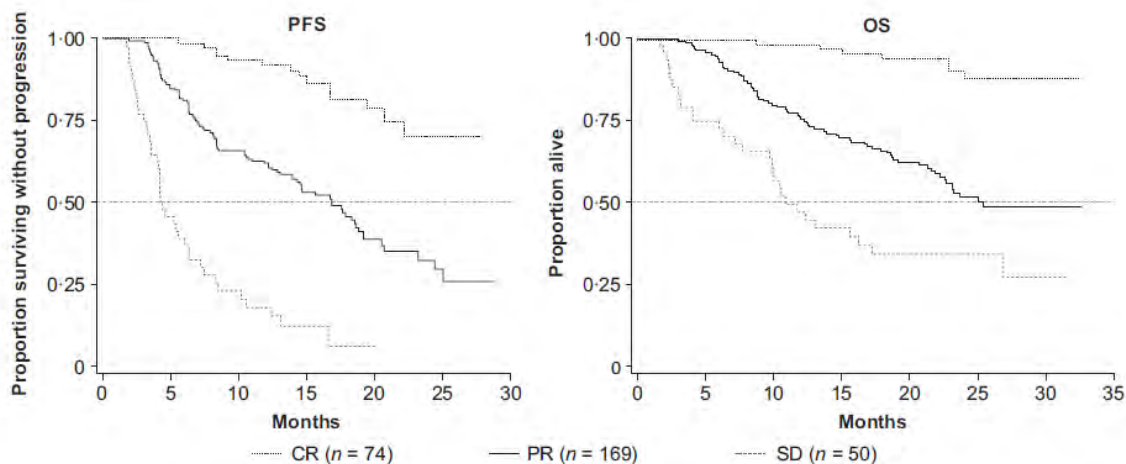
Prawie jedna trzecia pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, uzyskała CR, z czego 20% pacjentów całkowitą odpowiedź (CR), a 46% pacjentów częściową odpowiedź (PR). Wskaźniki odpowiedzi różniły się w zależności od liczby wcześniejszych linii leczenia. W przypadku wcześniejszych linii leczenia, pacjenci leczeni ibrutynibem w drugiej linii osiągnęli najwyższy wskaźnik ORR i CR (odpowiednio 73% i 27%). Pacjenci, u których wystąpił CR, wykazywali najdłuższe PFS i OS: mediana PFS i OS nie została osiągnięta, PFS i OS po 2 latach wynosiło odpowiednio 79% i 92% w populacji badanej. Lepsze wyniki były związane z młodszym wiekiem, stanem sprawności ECOG 0-1, niższym wynikiem dla Międzynarodowego Indeksu Progностycznego dla chłoniaków (sMIPI), mniejszą liczbą wcześniejszych terapii, poziomem LDH w granicach normy, niższym poziomem beta-2 mikroglobulin,

guzem o małej masie i histologii nieblastycznej. Uzyskane wyniki sugerują także, że ibrutynib znacząco poprawiał PFS u tych pacjentów, którzy otrzymywali go jako wcześniejszą linię leczenia, czyli gdy ibrutynib był stosowany jako pierwsza terapii po nawrocie choroby.



NE-niemożliwe do oszacowania

Rysunek 7. Przężycie wolne od progresji choroby (PFS) i przężycie całkowite (OS) dla łącznej populacji MCL



Rysunek 8. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w podziale na pacjentów, którzy uzyskali odpowiednio: CR- pełną odpowiedź; PR- odpowiedź częściową; SD- stabilną chorobę

Wnioski autorów

Uzyskane wyniki wskazują na stosowanie ibrutynibu jako wczesnej linii terapii ze względu na obserwowaną poprawę zarówno PFS, jak i OS u pacjentów z R/R MCL. Zastosowanie ibrutynibu pozwala uzyskać znaczący postęp w leczeniu R/R MCL, a dalsze badania pozwolą określić optymalną pozycję ibrutynibu w algorytmie terapii, jak również wskażą najbardziej optymalne połączenia ibrutynibu z innymi terapiami.

BEZPIECZEŃSTWO

Broccoli 2018

Głównymi przyczynami wczesnego przerwania leczenia, oprócz progresji choroby, ($n = 19$) były: procedura transplantacyjna ($n = 3$), 1 rak płuca, 1 ostra białaczka szpikowa (AML), 1 zgon z nieznaną przyczyną i zdarzenia niepożądane (AE) ($n = 13$) takie jak: biegunka ($n = 2$), migotanie przedsionków ($n = 1$), infekcje ($n = 2$), półpasiec ($n = 1$), krwotoki ($n = 2$), leukocytoza / limfocytoza ($n = 5$). Sześciu pacjentów przerwało leczenie ibrutynibem z powodu toksyczności hematologicznej i tylko jeden pacjent wznowił leczenie w mniejszej dawce. Piętnastu pacjentów rozwinęło toksyczność hematologiczną inną niż limfocytoza: trombocytopenia w 11 przypadkach (8 przypadków zostało ocenione jako związane z ibrutynibem); 2 przypadki neutropenii, 1 AML, 1 cytopenia (wszystkie 4 stopnia i oceniane jako niezwiązane z ibrutynibem). Limfocytoza występowała u 14 pacjentów na początku badania. Dziesięć z 14 przypadków limfocytozy utrzymywało się do końca leczenia. 80% toksyczności hematologicznej wystąpiło w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Głównymi działaniami niepożądanymi niehematologicznymi były: biegunka (9,4%) i infekcje płuc (9,0%), które doprowadziły do wcześniejszego przerwania leczenia. U 4 (5,2%) pacjentów wystąpiło migotanie przedsionków, a u 3 (3,9%) wystąpiły zespoły krwotoczne. Autorzy stwierdzili, że ibrutynib ma korzystny profil bezpieczeństwa, z łagodnymi i ogólnie przejściowymi działaniami niepożądanymi. W badaniach klinicznych i praktyce klinicznej migotanie przedsionków (5-8%) i krwawienie (3-5%) okazały się najbardziej wymagającymi problemami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu.

Goyal 2018

Najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u >5% pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej. Proporcje pacjentów doświadczających hematologicznych AE, gorączki, biegunki, odwodnienia i infekcje były najwyższe wśród osób otrzymujących RCHOP; migotanie przedsionków, niewydolność nerek/przewlekła choroba nerek były najczęstsze wśród osób otrzymujących monoterapię ibrutynibem.

Tabela 8. AE podczas terapii MCL

Zdarzenie niepożądane	BR		RCHOP		Rituximab (monoterapia)		Ibrutynib (monoterapia)	
	N=188		N=122		N=93		N=65	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Anemia	18	9,6	40	32,8	1	1,1	1	1,5
Migotanie przedsionków	6	3,2	3	2,5	1	1,1	7	10,8
Odwodnienie	27	14,4	24	19,7	8	8,6	5	7,7
Biegunka	12	6,4	11	9	3	3,2	4	6,2

gorączka	19	10,1	25	20,5	7	7,5	2	3,1
Krwotok / krwawienie	17	9	9	7,4	2	2,2	5	7,7
Nadciśnienie	10	5,3	7	5,5	1	1,1	1	1,5
Infekcje	13	6,9	15	12,3	3	3,2	4	6,2
Neutropenia	53	28,2	40	32,8	1	1,1	3	4,6
Niewydolność nerek / przewlekła niewydolność nerek	8	4,3	5	4,1	4	4,3	5	7,7
Małopłytkowość	12	6,4	23	18,9	1	1,1	4	6,2

Rule 2018

Mniejsza liczba pacjentów w grupie ibrutynibu (12 [9%]) niż w grupie leczonej temsyrolimusem (39 [28%]) przerwała leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (AE); ośmiu pacjentów w każdym ramieniu przerwało leczenie z powodu zgonu. Średni czas ekspozycji był dłuższy dla ibrutynibu niż temsyrolimusu (ibrutynib, 14,4 miesiąca, temsyrolimus, 3,0 miesiące), podobnie jak w analizie pierwotnej. Najczęstszymi AE zaistniałymi w trakcie leczenia, o dowolnym stopniu, były: biegunka (33%), zmęczenie (24%) i kaszel (23%) w grupie ibrutynibu, natomiast w grupie leczonej temsyrolimusem: trombocytopenia (56%), niedokrwistość (44%) i biegunka (31%). Pomimo dłuższej ekspozycji na leczenie w grupie ibrutynibu w porównaniu z grupą temsyrolimusu, częstość występowania ≥ 3 stopnia AE (75 vs 87%), poważnych AE o dowolnym stopniu (57 vs 60%) i AE prowadzących do przerwania leczenia (17 vs 32 %) były niższe w grupie ibrutynibu niż w grupie temsyrolimusu. Najczęściej występujące ≥ 3 AE zaistniałymi w trakcie leczenia dla obu grup miały charakter hematologiczny i były rzadziej zgłaszane w grupie ibrutynibu niż w grupie temsyrolimusu, odpowiednio: neutropenia (13 vs 17%), trombocytopenia (9 vs 43%) i niedokrwistość (9 vs 20%).

Częstość krwawienia wyniosła odpowiednio 40 i 33% w grupach ibrutynibu i temsyrolimusu. Częstość krwawień ≥ 3 stopnia wyniosła 9% w grupie leczonej ibrutynibem i 5% w grupie leczonej temsyrolimusem, przy czym po skorygowaniu danych o ekspozycję wyniki były niższe w grupie ibrutynibu (0,455 zdarzeń na 100 pacjentomiesięcy) w porównaniu z grupą otrzymującą temsyrolimus (0,785 zdarzeń na 100 pacjentów miesięcznie). Wyższy wskaźnik migotania przedsionków stopnia ≥ 3 obserwowano w grupie ibrutynibu (5%) w porównaniu do grupy leczonej temsyrolimusem (1%); po skorygowaniu danych o ekspozycję były podobne dla obu grup (0,272 zdarzenia na 100 pacjentomiesięcy dla ibrutynibu, 0,221 zdarzeń na 100 pacjentomiesięcy dla temsyrolimusu).

O'Brien 2018

Przeanalizowano 756 pacjentów leczonych ibrutynibem (469 w monoterapii, 287 w skojarzeniu z BR), i 749 pacjentów leczonych komparatorami (191 ofatumumab, 132 chlorambucyl, 287 placebo + BR, 139 temsyrolimus). Większość pacjentów nadal otrzymywała ibrutynib, z niskim odsetkiem przerwania leczenia w porównaniu z komparatorami (27% vs. 85%). Trzy najczęściej spotykane AE zgłoszone zarówno dla ibrutynibu, jak i dla komparatorów, to infekcje, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia ogólne / w miejscu podania. Spośród 22 najczęstszych zdarzeń niepożądanych ($\geq 10\%$ pacjentów w obu grupach) biegunka, skurcze mięśni i bóle stawów były większe w przypadku ibrutynibu w porównaniu z komparatorami, gdy dane skorygowano o ekspozycję. Częstość występowania najczęstszych AE związanych z terapią ibrutynibem zmniejszyła się wraz z czasem trwania terapii, przy czym najwięcej AE zanotowano między 0 a 3 miesiącem od rozpoczęcia terapii.

Trzy najczęściej występujące epizody AE 3/4 stopnia zgłaszane po zastosowaniu ibrutynibu i komparatorów to neutropenia, trombocytopenia i zapalenie płuc. Spośród 11 najczęstszych AE 3/4 stopnia ($\geq 3\%$ pacjentów w każdej grupie), biegunka, migotanie przedsionków i nadciśnienie występowały częściej w grupie stosującej ibrutynib w porównaniu z komparatorami, gdy dane skorygowano o ekspozycję. Częstość występowania AE w stopniu 3/4 w grupie pacjentów stosujących ibrutynib ogólnie zmniejszyła się z czasem, przy czym występowały one najczęściej między 0-3 miesiącem terapii, z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego które występowało w całym okresie trwania leczenia i neutropenii występującej najczęściej między 3 a 6 miesiącem terapii.

Epperla 2017

49 pacjentów przerwało leczenie ibrutynibem, w tym: 28 pacjentów, którzy nie odpowiadali na leczenie (24 z progresją choroby i 4 z SD); 17 pacjentów początkowo odpowiadających na leczenie (pacjenci, którzy nie utrzymali CR / PR) i 4 pacjentów, którzy przegrali leczenie ze względu na toksyczność leku. Spośród tych 20 pacjentów nie otrzymało kolejnego leczenia, ponieważ zmarli krótko po pojawieniu się progresji choroby. Tylko 29 pacjentów otrzymało kolejne terapie po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem.

Rule 2017

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u 364 (98,4%) pacjentów w łącznej populacji MCL. Zdarzenia o nasileniu ≥ 3 . stopnia zgłoszono u 265 (71, 6%) pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi AEs

(każdy stopień) były: biegunka (n=146, 39, 5%), zmęczenie (n=129, 34,9%), kaszel (n=81, 21,9%), nudności (n=80, 21,6%), obrzęki obwodowe i małopłytkowość (oba n=74, 20%). Inne działania niepożądane o znaczeniu klinicznym wystąpiły u mniejszej liczby pacjentów, w tym migotanie przedsionków stopnia ≥ 3 u 17 (4,6%) pacjentów, poważne krwawienia u 18 (4,9%) pacjentów. Wysypka wystąpiła u 57 (15,4%) pacjentów. Częstość występowania innych nowotworów złośliwych wyniosła 5,7% w całej populacji, z których większość (67%) stanowiły nieczerniakowe raki skóry.

Yun 2016

Leczenie ibrutynibem w stosunku do innych stosowanych terapii wiązało się ze znacznie większą częstością występowania poważnych zaburzeń związanych z migotaniem/trzepotaniem przedsionków (3,03% vs 0,80%, RR=3,80, 95% CI = 1,56-9,29, p = 0,003), migotaniem/trzepotaniem przedsionków o różnym stopniu nasilenia (8,18% vs 0,93%, RR=8,81, 95% CI = 2,70-28,75, p = 0,0003) i krwawień o różnym stopniu nasilenia (4,85% vs 1,55%, RR=2,93, 95% CI = 1,14-7,52, p = 0,03). Obserwowana różnica pomiędzy obserwowanymi dużymi krwawieniami nie była statystycznie istotna (3,69% vs 2,13%, RR=1,72, 95% CI = 0,95-3,11, p = 0,07). Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych nie różniło się między podgrupami w zależności od patologii choroby, rodzaju leczenia, dawki i czasu trwania ekspozycji na ibrutynib.

5.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Na stronie Europejskiej Agencji Leków odnaleziono szereg komunikatów, które były powodem licznych zmian w charakterystyce produktu leczniczego Imbruvica. Odnaleziono także komunikaty bezpieczeństwa na stronie FDA (data wyszukiwania 14.11.2018 r.).

EMA, zmiany w ChPL Imbruvica

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia (dodano)

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych należy rozważyć profilaktykę wg standardów postępowania.

Zgłaszano przypadki postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML), w tym zakończone zgonem po stosowaniu ibrutynibu podczas wcześniejszej lub jednoczesnej terapii immunosupresyjnej. W diagnozie różnicowej należy rozważyć możliwość wystąpienia PML u pacjentów z nowymi neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi lub nasileniem istniejących. W razie podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania i przerwać leczenie do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć konsultację neurologiczną oraz przeprowadzenie badań diagnostycznych w kierunku PML w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC oraz powtórne badania neurologiczne.

Śródmiąższowa choroba płuc (dodano)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym 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.

Niemiarowość rytmu serca (dodano informacje nt. tachyarytmii komorowej)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków i przypadki tachyarytmii komorowej. Przypadki migotania i trzepotania przedsionków zgłaszano szczególnie u pacjentów z sercowymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem, ostrymi zakażeniami i migotaniem przedsionków w wywiadzie. Należy okresowo badać wszystkich pacjentów w celu wykrycia niemiarowości rytmu serca. Pacjentów, u których wystąpią objawy niemiarowości lub duszność po raz pierwszy oraz zawroty głowy i omdlenia należy zdiagnozować klinicznie i w razie potrzeby wykonać elektrokardiogram (EKG).

U pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe tachyarytmii komorowej, należy czasowo odstawić produkt leczniczy IMBRUVICA i dokonać dokładnej oceny klinicznej korzyści do ryzyka przed ewentualnym wznowieniem leczenia.

Reaktywacja wirusa (dodano)

U pacjentów otrzymujących produkt IMBRUVICA zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B. Przed rozpoczęciem leczenia produktem IMBRUVICA należy określić status wirusa WZW B. Pacjentów z pozytywnym wynikiem WZW B zaleca się konsultować ze specjalistą w leczeniu WZW B. Pacjentów z dodatnim wynikiem serologicznym WZW B zaleca się konsultować przed rozpoczęciem leczenia ze specjalistą chorób wątroby. Pacjenta należy obserwować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami, aby zapobiec reaktywacji wirusa WZW B.

Wpływ na odstęp QT (usunięto)

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).

Działania niepożądane (dokonano aktualizacji)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi oraz działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 9. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi[†] - na podstawie ChPL Imbruvica

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥ 3 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc**	16	10
		Zakażenie górnych dróg, oddechowych,	19	1
		Zapalenie zatok*, Zakażenie skóry*	11 10	1 3
	Często	Posocznica**	4	4
Niezbyt często	Zakażenie dróg moczowych	9	2	
	Reaktywacja wirusa WZW B [®]	<1	<1	
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak skóry niebędący czerniakiem*	6	1
		Rak podstawnomórkowy	3	<1
		Rak kolczystokomórkowy	2	<1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia	30	26
		Małopłytkowość	20	10
	Często	Neutropenia z gorączką	5	5
		Leukocytoza	2	1
Niezbyt często	Limfocytoza	2	1	
	Leukostaza	<1	<1	
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Śródmiąższowa choroba płuc* ^{#, a}	2	<1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zespół rozpadu guza ^a	1	1
		Hiperurykemia	7	2
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy	13	1
	Często	Zawroty głowy	9	0
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	7	0

Zaburzenia serca	Często	Migotanie przedsionków Tachyarytmia komorowa ^b	6 1	3 0
	Bardzo często	Krwotok [#] Siniaczenie*	30 22	1 <1
Zaburzenia naczyniowe	Często	Krwiak podtwardówkowy [#]	1	1
		Krwawienie z nosa	8	<1
		Wybroczyny	7	0
		Nadciśnienie*	10	4
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	41	3
		Wymioty	14	<1
		Zapalenie jamy ustnej *	13	1
		Nudności	27	1
		Zaparcia	16	<1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby*,a	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka*	22	2
	Często	Pokrzywka ^a	1	<1
		Rumień	2	0
		Łamliwość paznokcia	2	0
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy ^a Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej ^{*,a}	<1 <1	<1 0
Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona ^a	Nieznana	Nieznana	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	12	1
		Skurcze mięśniowe	14	<1
		Ból mięśniowo-szkieletowy*	28	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	20	2
		Obrzęk obwodowy	14	1

† Częstości zaokrąglono do najbliższej liczby całkowitej; * Obejmuje wiele terminów działań niepożądanych; # W tym przypadki śmiertelne; @ Zastosowano termin niższego rzędu (Lower level term - LLT); a Raporty spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu; b Częstość obliczono na podstawie danych z badań klinicznych monoterapii.

Opis wybranych działań niepożądanych

Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Z 981 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA z powodu nowotworów B komórkowych, 5% pacjentów przerwało leczenie głównie z powodu działań niepożądanych. Obejmowały one zapalenie płuc, migotanie przedsionków i krwotok. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u około 5% pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z 981 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA, 62% pacjentów miało co najmniej 65 lat. Zapalenie płuc stopnia 3. lub wyższego występowało częściej u osób w podeszłym wieku leczonych produktem IMBRUVICA (13% pacjentów w wieku co najmniej 65 lat vs. 7% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat).

Właściwości farmakodynamiczne

Agregacja płytek in vitro (dodano)

W badaniu in vitro, ibrutynib wykazywał hamowanie indukowanej kolagenem agregacji płytek. Ibrutynib nie wykazywał istotnego hamowania agregacji płytek z zastosowaniem innych agonistów agregacji płytek.

Wpływ na odstęp QT/QTc i elektrofizjologię serca (dodano)

Wpływ ibrutynibu na odstęp QTc oceniano u 20 zdrowych mężczyzn i kobiet w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu QT z kontrolami placebo i pozytywną. Po podaniu dawki 1680 mg, większej niż dawka terapeutyczna, ibrutynib nie wydłużał odstępu QTc w stopniu istotnym klinicznie. Największy skok 2-stronnego 90% CI z punktu wyjścia dostosowanych średnich różnic między ibrutynibem a placebo był mniejszy od 10 ms. W tym samym badaniu stwierdzono zależne od stężenia skrócenie odstępu QTc (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] przy C_{max} wynoszącym 719 ng/ml po podaniu dawki 1680 mg, większej od dawki terapeutycznej).

FDA

Poniżej przedstawiono ostrzeżenia dotyczące stosowania ibrutynibu odnalezione na stronie FDA opublikowane po dacie ukończenia AWA Imbruvica – Zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT.

Potencjalne sygnały poważnego ryzyka / nowe informacje na temat bezpieczeństwa z systemu raportowania zdarzeń niepożądanych (FAERS, FDA Adverse Event Reporting System): Lipiec – wrzesień 2017.

Potencjalne sygnały poważnego ryzyka / nowe informacje na temat bezpieczeństwa: hepatotoksyczność. FDA ocenia, czy należy podjąć działania regulacyjne.

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm592379.htm>

[dostęp: 14.11.2018 r.]

Potencjalne sygnały poważnego ryzyka / nowe informacje na temat bezpieczeństwa z systemu raportowania zdarzeń niepożądanych (FAERS, FDA Adverse Event Reporting System): Październik – Grudzień 2016.

Obserwowano przypadki zapalenia płuc wywołane przez Pneumocystis jirovecii (PJP) podczas terapii ibrutynibem. Dokonano aktualizacji sekcji „Ostrzeżenia i Środki Ostrożności” w ulotce preparatu Imbruvica, tak aby zawierała ona informacje o PJP.

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm549834.htm>

[dostęp: 14.11.2018 r.]

Ocena bezpieczeństwa leków (w tym biologicznych) po wprowadzeniu do obrotu, styczeń – marzec 2016.

Zidentyfikowano trzy kwestie związane z bezpieczeństwem na podstawie raportów działań niepożądanych: krwawienia w ośrodkowym układzie nerwowym, niewydolność wątroby oraz zaburzenia widzenia. Dokonano aktualizacji sekcji „Ostrzeżenia i Środki Ostrożności” w ulotce preparatu Imbruvica

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm523777.htm> [dostęp: 14.11.2018 r.].

6. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 02.10.2018 r., znak ASG.4082.249.2018.KoM (data wpływu do AOTMiT: 02.10.2018 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 31n ust. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) zlecił przygotowanie opinii Prezesa AOTMiT oraz opinii Rady Przejrzystości obejmującej ocenę jakości opublikowanych dowodów naukowych oraz siłę interwencji ocenionej w porównaniu do poprzedniej oceny oraz opinii czy dowody te wpływają na wcześniejsze wnioskowanie dla substancji czynnej: ibrutynib, we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka.

Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby niniejszego raportu, dokonano aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej stosowania leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)” – aktualizacja raportu nr AOTMiT-OT.4351.37.2016, zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT.

W rekomendacjach zawartych w raporcie z 2016 roku, opublikowanych przed zarejestrowaniem przez EMA (październik 2014) ibrutynibu we wskazaniu oporny lub nawrotowy chłoniak z komórek płaszczka (R/R MCL), wymienia się ibrutynib jako jedną z możliwych opcji terapeutycznych w II i kolejnych liniach leczenia. Jednocześnie autorzy rekomendacji zaznaczają, że dowody są wątpliwej jakości i potrzebny jest dłuższy okres obserwacji bądź inne badania, potrzebne w celu wydania jednoznacznej opinii nt. stosowania ocenianego leku. W rekomendacjach zalecano rytuksymab (podawany najczęściej z bendamustyną lub w innych schematach) jako składnik chemioterapii nawrotowego lub opornego MCL. Ponadto podkreśla się konieczność dostosowania leczenia do stanu chorego, wcześniej przebytego leczenia i wieku.

W wyniku aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej stosowania ibrutynib we wskazaniu R/R MCL, odnaleziono trzy rekomendacje, opublikowane po 2016 roku: NCCN 2018 (USA); BSH 2018 (Wielka Brytania); ESMO 2017 (Europa).

W rekomendacjach opublikowanych po 2016 r. ibrutynib również jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w ramach drugiej linii terapii R/R MCL. Rekomendacje w większości zaleceń są spójne z opisanymi w raporcie nr AOTMiT-OT.4351.37.2016 – ibrutynib stosowany w monoterapii jako jedna z opcji terapeutycznych (BSH 2018 ESMO 2017, NCCN 2018).

W rekomendacjach NCCN z 2018 roku dodatkowo zaznaczono, że stosowanie ibrutynibu w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem jest jedną z preferowanych opcji w leczeniu R/R MCL u pacjentów z krótkim czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemoimmunoterapię (< oczekiwana mediana PFS).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 8 badań spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu, w tym: 3 badania wtórne i 5 badań pierwotnych.

Badania wtórne:

- O'Brien 2018 – przegląd niesystematyczny 4 RCT (Resonate, Resonate-2, Helios, Ray) dotyczący oceny profilu bezpieczeństwa ibrutynibu u pacjentów wcześniej nieleczonych/leczonych z R/R MCL, CLL, SLL.
- Rule 2017 – przegląd niesystematyczny 3 RCT (PCYC-1104, SPARK i RAY) dotyczący oceny skuteczności ibrutynibu u pacjentów z R/R MCL.
- Yun 2016 – przegląd systematyczny 4 RCT (NCT015787072, NCT017224873, NCT016110904, NCT016460215) porównujących ibrutynib z chemioterapią (CTx), przeciwciałem monoklonalnym (mAb) lub ich kombinacją w celu ocena ryzyka migotania / trzepotania przedsionków oraz krwawień związanych z leczeniem ibrutynibem u pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Badania pierwotne:

- Broccoli 2018 – obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe badanie dotyczące oceny skuteczności ibrutynibu u pacjentów z MCL.
- Goyal 2018 - retrospektywna analiza kohortowa oceniająca wybór najczęstszych schematów leczenia (w tym imbrutynib stosowany w monoterapii), zdarzeń niepożądanych u pacjentów z MCL.
- Rule 2018* – kontynuacja (3 letni follow-up) RCT Dreyling 2016 / RAY [MCL3001] w którym porównano efektywność ibrutynibu z temsyrolimusem u pacjentów z R/R MCL.
- Epperla 2017 – retrospektywne badanie kohortowe oceniające efektywność ibrutynib u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL.

- Hess 2017 – ocena jakości życia pacjentów leczonych ibrutynibem w stosunku do pacjentów leczonych temsyrolimusem, wyniki z RCT RAY.

Skuteczność

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów o wyższej jakości, w porównaniu do badań przedstawionych w AWA Imbruvica (zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT). Brak jest nowych badań RCT, aniżeli przedstawionych w AWA Imbruvica z 2016 roku.

W AWA Imbruvica (zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT) 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 (Dreyling 2016 opisujące wyniki badania RAY) i jedno badanie porównujące temsyrolimus z „wyborem lekarza” (Hess 2009). Oba badania wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego ibrutynibu z wyborem lekarza poprzez wspólny komparator - temsyrolimus.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu (aktualizacji AWA Imbruvica) odnaleziono łącznie 8 badań spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu, w tym: 3 badania wtórne i 5 badań pierwotnych; wśród nich aktualizację badania RAY: publikacja Rule 2018 oraz publikacja dot. oceny jakości życia pacjentów z badania RAY (Hess 2017).

W badaniach przedstawionych w AWA Imbruvica z 2016 roku, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy pacjentami leczonymi ibrutynibem a temsyrolimusem lub ibrutynibem a WB (wybór lekarza) w porównaniu pośrednim (ibrutynib vs. temsyrolimus w badaniu Dreyling 2016 HR=0,76 [95% CI: 0,53; 1,09]; p=0,1324; ibrutynib 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 ibrutynibu, a w grupie temsyrolimusu wynosiła 21,3 miesiąca (przedziału ufności nie podano). Przeżycie całkowite było drugorzędowym punktem końcowym wszystkich przytoczonych badań.

W publikacji Rule 2018 (włączonej w ramach aktualizacji raportu z 2016 roku) odnotowano 77 (55%) zgonów w grupie ibrutynibu i 83 (59%) zgonów w grupie leczonej temsyrolimusem, (długość OS wyniosła odpowiednio dla grup 30,3 vs 23,5 miesiąca; HR=0,74 [95% CI 0,54-1,02]; p = 0,0621, okres follow up-3 lata). Wyniki OS pozostały statystycznie nieznamienne, co jest spójne z wynikami przedstawionymi w badaniu Dreyling 2016 (AWA Imbruvica).

W badaniu Rule 2018 przejście (crossover) do grupy pacjentów leczonych ibrutynibem z grupy leczonej temsyrolimusem było dozwolone w przypadku potwierdzonej progresji choroby, co może rzutować na otrzymane wyniki. Jednakże w publikacji Rule 2018, zaobserwowano większą różnicę w OS pomiędzy leczeniem ibrutynibem i temsyrolimusem u tych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej tylko jedną linię leczenia (1 wcześniejsza linia; 42,1 vs. 27,0 miesiący, HR=0,74 [95% CI 0,43-1,30]; > 1 linia; 22,1 vs 17,0 miesiący, HR=0,86 [95% CI 0,59-1,25], analiza post-hoc). Ponadto w publikacji Epperla 2017 (retrospektywne badanie kohortowe włączające pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL) wykazano, iż mediana OS była istotnie dłuższa u osób odpowiadających na leczenie ibrutynibem w porównaniu z pacjentami nieodpowiadającymi. Mediana OS u pacjentów po niepowodzeniu terapii ibrutynibem wyniosła 2,5 miesiąca (zakres 0,1-18 miesięcy). Mediana OS dla pacjentów, którzy początkowo osiągnęli odpowiedź na ibrutynib wyniosła 5 miesięcy (zakres 1-18 miesięcy) w porównaniu z 1 miesiącem (zakres 0,1-13 miesięcy) dla tych, którzy nigdy nie odpowiedzieli na leczenie ibrutynibem. W publikacji Broccoli 2018 wspomniano, iż wśród pacjentów przyjmujących ibrutynib, po 40 miesiącach terapii całkowite przeżycie wyniosło 37,8%.

Żadne z badań przedstawionych w AWA Imbruvica z 2016 roku nie zawierało wyników dotyczących jakości życia pacjentów, mimo że jest ona istotnym klinicznie punktem końcowym. Jedynie publikacja Dreyling 2016 (badanie RAY) (bez informacji o okresie obserwacji) zawierała 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. Wyniki wskazywały, iż stosowanie ibrutynibu wiązało się z szybszym uzyskaniem istotnej klinicznie poprawy w zakresie symptomów choroby oraz wolniejszym pogorszeniem jej objawów w porównaniu do temsyrolimusem. W grupie osób leczonych ibrutynibem większy odsetek pacjentów uzyskał klinicznie istotną poprawę w zakresie symptomów choroby niż w grupie osób leczonych temsyrolimusem (62% i 35%), a mediana czasu do uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie symptomów choroby była krótsza (odpowiednio dla grup ibrutynib i temsyrolimus: 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 ibrutynibem doświadczył istotnego klinicznie pogorszenia objawów choroby (odpowiednio dla grup ibrutynib i temsyrolimus: 27% i 52%) i następowało to później, niż w przypadku osób leczonych temsyrolimusem (nie osiągnięto i 9,7 tygodnia, HR=0,27 [95% CI: 0,18; 0,41; p<0,0001]).

Natomiast w przypadku badań włączonych do niniejszej analizy w publikacji Hess 2017 oprócz wyników dla kwestionariusza FACT-Lym opisano także wyniki jakości życia pochodzące z badania RAY, którego wyniki wcześniej nie były prezentowane. Kwestionariusz EQ-5D-5L bezpośrednio bada jakość życia. Kwestionariusze były

wypełniane przez pacjentów w 1 dniu każdego cyklu w ciągu pierwszych 6 miesięcy, następnie co 9 tygodni do 15 miesięcy od pierwszej dawki badanego leku. FACT-Lym był wypełniany do progresji choroby, zgonu lub zakończenia/wyłączenia z badania (clinical cut-off), a EQ-5D-5L podawano do zakończenia badania, zgonu lub zakończenia/wyłączenia z badania (clinical cut-off). W przypadku postępu choroby EQ-5D-5L był wypełniany co 9 tygodni (do trzech razy) podczas okresu obserwacji przeżycia, chyba że zgon, zakończenie badania lub zakończenia/wyłączenia z badania wystąpiły jako pierwsze. W przypadku osób, które otrzymywały ibrutynib po temsyrolimucie w trakcie fazy cross-over, kwestionariusze były zbierane do odstawienia ibrutynibu. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L sugerują, że terapia ibrutynibem może oferować lepszą jakość życia w porównaniu z temsyrolimusem i poprawiać jakość życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z wartością wyjściową. Poprawa jakości życia korelowała z odpowiedzią kliniczną, co wskazuje, że lepsza jakość życia związana ze zdrowiem była powiązana ze zmniejszeniem obciążenia chorobą.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) było pierwszorzędnym punktem końcowym badania RAY przedstawionego w publikacji Dreyling 2016 opisanego w AWA Imbruvica z 2016 roku. W publikacji Dreyling 2016 wykazano istotną statystycznie różnicę w PFS pomiędzy grupami ibrutynibu a temsyrolimusu - ryzyko progresji zostało obniżone o 57% w grupie ibrutynibu w stosunku do grupy temsyrolimusu. W porównaniu pośrednim w zakresie PFS także uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami leczonymi ibrutynibem i WB na korzyść ibrutynibu. W publikacji Rule 2018 uwzględnionej w niniejszej aktualizacji AWA mediana PFS była również istotnie dłuższa w grupie ibrutynibu w porównaniu do temsyrolimusu (odpowiednio dla grup 15,6 vs 6,2 miesiąca, $p < 0,0001$) niezależnie od liczby wcześniejszych linii leczenia. Ponadto w publikacji Epperla 2017 wykazano, iż mediana PFS była dłuższa u osób odpowiadających na leczenie ibrutynibem w porównaniu z pacjentami nieodpowiadającymi na leczenie ibrutynibem (17 miesięcy vs 3 miesiące, $P < 0,0001$). Wyniki publikacji Broccoli 2018 wskazują, iż po 40 miesiącach terapii ibrutynibem przeżycie bez progresji choroby wynosiło 30%.

Dodatkowo w badaniu Rule 2017 przedstawiono liczbę pacjentów uzyskujących ORR i CR. Prawie jedna trzecia pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, uzyskała CR, z czego 20% pacjentów całkowitą odpowiedź (CR), a 46% pacjentów częściową odpowiedź (PR). Wskaźniki odpowiedzi różniły się w zależności od liczby wcześniejszych linii leczenia. W przypadku wcześniejszych linii leczenia, pacjenci leczeni ibrutynibem w drugiej linii osiągnęli najwyższy wskaźnik ORR i CR (odpowiednio 73% i 27%). W publikacji Rule 2018 wykazano, iż całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wynosił 77% dla ibrutynibu vs. 47% dla temsyrolimusu, $OR=4,27$ [95% CI 2,47-7,39], $p < 0,0001$, większy odsetek pacjentów otrzymujących ibrutynib osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR) (23%) aniżeli pacjentów otrzymujących temsyrolimus (3%). Wyniki ORR dla ibrutynibu były podobne, niezależnie od zakresu wcześniejszego leczenia (75% vs 78% odpowiednio dla pacjentów stosujących 1 linię leczenia i pacjentów leczonych więcej niż 1 linię leczenia). Jednakże częstość występowania CR była dwukrotnie wyższa u pacjentów leczonych ibrutynibem, którzy otrzymali tylko 1 wcześniejszą terapię, niż u pacjentów, którzy otrzymali więcej niż 1 linię leczenia: 33% vs 16%. Całkowity średni czas trwania odpowiedzi (DOR) wyniósł 23,1 miesiąca (95%CI: 16,2-28,1) dla ibrutynibu i 6,3 miesiąca (95%CI: 4,7-8,6) dla temsyrolimusu.

Podobnie jak w przypadku AWA Imbruvica z 2016 roku nie odnaleziono badań pierwotnych odnoszących się do pacjentów uprzednio leczonych bendamustyną, czego wymaga wnioskowany program lekowy (lub przeciwwskazań do przyjmowania tego leku).

Bezpieczeństwo

W badaniach przedstawionych w AWA Imbruvica z 2016 roku ogółem, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 99% pacjentów w obu ramionach publikacji Dreyling 2016 (badanie RAY). Odsetek zgonów w trakcie leczenia, do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki był wyższy w grupie osób leczonych ibrutynibem (17%) niż temsyrolimusem (11%), natomiast zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi w pierwszych 6 miesiącach leczenia zdarzały się częściej w grupie temsyrolimusu (8%) niż ibrutynibu (6%). Zdarzenia niepożądane co najmniej trzeciego stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych temsyrolimusem (87%) niż ibrutynibem (68%). Najczęstszą przyczyną zgonu w grupie ibrutynibu była progresja, a temsyrolimusu zdarzenia niepożądane. Analiza danych z publikacji Dreyling 2016 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

W przypadku badań włączonych do niniejszej analizy wykazano, że ibrutynib powodował zarówno migotanie przedsionków (5-8%), jak i krwawienia (3-5%) (Broccoli 2018). W publikacji Rule 2018 działania niepożądane ≥ 3 stopnia były rzadziej zgłaszane w grupie ibrutynibu niż w grupie temsyrolimusu, odpowiednio dla grup: neutropenia (13% vs. 17%), trombocytopenia (9% vs. 43%) i niedokrwistość (9% vs 20%). Autorzy ww. badania zaznaczają także, iż mniejsza liczba pacjentów w grupie ibrutynibu (12 [9%]) niż w grupie leczonej temsyrolimusem (39 [28%]) przerwała leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (AE), a do najczęstszych działań niepożądanych wywołanych przez leczenie o dowolnym stopniu należały: biegunka (33%), zmęczenie (24%) i kaszel (23%) w grupie ibrutynibu, natomiast w grupie leczonej temsyrolimusem: trombocytopenia (56%), niedokrwistość (44%) i biegunka (31%). W badaniu Goyal 2018 jedynie niewydolność nerek / przewlekła choroba nerek były najczęstsze wśród osób otrzymujących monoterapię ibrutynibem. W

publikacji O'Brien 2017 podkreślono, iż trzy najczęściej występujące epizody AE 3/4 stopnia zgłaszane po zastosowaniu ibrutinibu to neutropenia, trombocytopenia i zapalenie płuc. Spośród 11 najczęstszych AE klasy 3/4 (3% pacjentów w każdej grupie), biegunka, migotanie przedsionków i nadciśnienie występowały częściej w grupie stosującej ibrutinib w porównaniu z komparatorami.

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono szereg komunikatów, które były powodem licznych zmian w charakterystyce produktu leczniczego Imbruvica. W ChPL Imbruvica dodano informację dot: zakażeń, śródmiąższowej choroby płuc, niemierności rytmu serca (dodano informacje nt. tachyarytmii komorowej), reaktywacji wirusa. Ponadto dodano także informację o agregacji płytek in vitro i wpływu na odstęp QT/QTc oraz elektrofizjologię serca. Na stronie FDA odnaleziono także nowe komunikaty dotyczące stosowania ibrutinibu opublikowane po dacie ukończenia AWA Imbruvica – Zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT dot. hepatotoksyczności czy przypadków zapalenia płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Ponadto na stronie FDA odnaleziono nowy komunikat dot. oceny bezpieczeństwa leków (w tym biologicznych) po wprowadzeniu do obrotu, styczeń – marzec 2016. Zidentyfikowano w nim trzy kwestie związane z bezpieczeństwem na podstawie raportów działań niepożądanych: krwawienia w ośrodkowym układzie nerwowym, niewydolność wątroby oraz zaburzenia widzenia. Dokonano także aktualizacji sekcji „Ostrzeżenia i Środki Ostrożności” w ulotce preparatu Imbruvica.

Na stronie EMA odnaleziono informację, że bezpieczeństwo leku uznano za dopuszczalne oraz iż stosunek korzyści płynących z stosowania leku Imbruvica przewyższają ryzyko, czyli pozostał on nadal pozytywny.

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Broccoli 2018** Broccoli A, Casadei B, Morigi A et al. Italian real life experience with ibrutinib: results of a large observational study on 77 relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Oncotarget*. 2018 May 4;9(34):23443-23450
- Epperla 2017** Epperla N, Hamadani M, Cashen AF et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma-a "real world" study. *Hematol Oncol*. 2017 Dec;35(4):528-535.
- Goya 2018** Goyal RK, Nagar S1, Kabadi SM et al. Adverse events, resource use, and economic burden associated with mantle cell lymphoma: a real-world assessment of privately insured patients in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2018 Oct 2:1-9.
- Hess 2017** Hess G, Rule S, Jurczak W et al. Health-related quality of life data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsyrolimus. *Leuk Lymphoma*. 2017 Dec;58(12):2824-2832.
- O'Brien 2018** O'Brien S, Hillmen P, Coutre S et al. Safety Analysis of Four Randomized Controlled Studies of Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Oct;18(10):648-657.e15.
- Rule 2017** Rule S, Dreyling M, Goy A et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol*. 2017 Nov;179(3):430-438
- Rule 2018** Rule S, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsyrolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia*. 2018 Aug;32(8):1799-1803
- Yun 2016** Yun S, Vincelette ND, Acharya U et al. Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated With Ibrutinib Treatment: A Systematic Review and Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Jan;17(1):31-37.

Rekomendacje kliniczne

- BJH 2018** McKay P, Leach M, Jackson B et al. Guideline for the management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018 Jul;182(1):46-62.
- NCCN 2018** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 4.2018, 06/25/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018.
- ESMO 2017** Dreyling M, Campo E, Hermine O. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv62-iv71.

Pozostałe publikacje

- AWA Imbruvica
Zlecenie
204/2016
w BIP AOTMiT** Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 204/2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AWA/204_AWA_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.29_BIP.pdf [dostęp 15.11.2018]
- ChPL Imbruvica** Charakterystyka produktu leczniczego Imbruvica. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 15.11.2018].

8. Załączniki

8.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Medline (data wyszukiwania: 04.10.2018 r.)

Search	Query	Items found
#17	Search (((((((("Lymphoma, Mantle-Cell" [MeSH]) OR Mantle-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR Mantle-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone Lymphoma[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone Lymphomas[Title/Abstract]) OR Centrocytic Small-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR Centrocytic Small-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated[Title/Abstract])) AND (((PCI-32765[Title/Abstract]) OR PCI32765[Title/Abstract]) OR Ibrutinib[Title/Abstract]) OR Imbruvica[Title/Abstract] Filters: Publication date from 2017/01/01	95
#16	Search (((((((("Lymphoma, Mantle-Cell" [MeSH]) OR Mantle-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR Mantle-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone Lymphoma[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone Lymphomas[Title/Abstract]) OR Centrocytic Small-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR Centrocytic Small-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated[Title/Abstract])) AND (((PCI-32765[Title/Abstract]) OR PCI32765[Title/Abstract]) OR Ibrutinib[Title/Abstract]) OR Imbruvica[Title/Abstract])	241
#15	Search ((PCI-32765[Title/Abstract]) OR PCI32765[Title/Abstract]) OR Ibrutinib[Title/Abstract]) OR Imbruvica[Title/Abstract]	1327
#14	Search Imbruvica[Title/Abstract]	29
#13	Search Ibrutinib[Title/Abstract]	1298
#12	Search PCI32765[Title/Abstract]	2
#11	Search PCI-32765[Title/Abstract]	69
#10	Search "PCI 32765" [Supplementary Concept]	608
#9	Search (((((((("Lymphoma, Mantle-Cell" [MeSH]) OR Mantle-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR Mantle-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone Lymphoma[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone Lymphomas[Title/Abstract]) OR Centrocytic Small-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR Centrocytic Small-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated[Title/Abstract])	4936
#8	Search Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated[Title/Abstract]	186
#7	Search Centrocytic Small-Cell Lymphomas[Title/Abstract]	3
#6	Search Centrocytic Small-Cell Lymphoma[Title/Abstract]	2
#5	Search Mantle-Zone Lymphomas[Title/Abstract]	10
#4	Search Mantle-Zone Lymphoma[Title/Abstract]	87
#3	Search Mantle-Cell Lymphomas[Title/Abstract]	390
#2	Search Mantle-Cell Lymphoma[Title/Abstract]	4084
#1	Search "Lymphoma, Mantle-Cell" [MeSH]	2684

Tabela 11 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase (data wyszukiwania: 04.10.2018 r.)

# ▲	Searches	Results
1	exp mantle cell lymphoma/	9938
2	Mantle-Cell Lymphoma.ab,kw,ti.	7476
3	Mantle-Cell Lymphomas.ab,kw,ti.	553
4	Mantle-Zone Lymphoma.ab,kw,ti.	19
5	Mantle-Zone Lymphomas.ab,kw,ti.	3
6	Centrocytic Small-Cell Lymphoma.ab,kw,ti.	0
7	Centrocytic Small-Cell Lymphomas.ab,kw,ti.	0
8	Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated.ab,kw,ti.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	10870
10	exp ibrutinib/	4168

11	PCI 32765.ab,kw,ti.	206
12	PCI-32765.ab,kw,ti.	206
13	PCI32765.ab,kw,ti.	4
14	Ibrutinib.ab,kw,ti.	3019
15	Imbruvica.ab,kw,ti.	57
16	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	4395
17	9 and 16	955
18	limit 17 to yr="2017"	193

Tabela 12 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 04.10.2018)

Search	Query	Items found
#17	#9 AND #15 Filters: Publication date from 2017/01/01	35
#16	#9 AND #15	78
#15	Search (((PCI-32765[Title/Abstract]) OR PCI32765[Title/Abstract]) OR Ibrutinib[Title/Abstract]) OR Imbruvica[Title/Abstract]	351
#14	Search Imbruvica[Title/Abstract]	9
#13	Search Ibrutinib[Title/Abstract]	348
#12	Search PCI32765[Title/Abstract]	0
#11	Search PCI-32765[Title/Abstract]	7
#10	Search "PCI 32765" [Title/Abstract]	7
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	518
#8	Search Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated[Title/Abstract]	16
#7	Search Centrocytic Small-Cell Lymphomas[Title/Abstract]	0
#6	Search Centrocytic Small-Cell Lymphoma[Title/Abstract]	0
#5	Search Mantle-Zone Lymphomas[Title/Abstract]	0
#4	Search Mantle-Zone Lymphoma[Title/Abstract]	0
#3	Search Mantle-Cell Lymphomas[Title/Abstract]	502
#2	Search Mantle-Cell Lymphoma[Title/Abstract]	502
#1	Search "Lymphoma, Mantle-Cell" [MeSH]	111

8.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego

