



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Imbruvica (ibrutynib)

we wskazaniu:

makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0)
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.44.2018

Data ukończenia: 21 listopada 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Janssen-Cilag International NV, Amgen Europe B.V., Novartis Europharm Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniami Janssen-Cilag International NV, Amgen Europe B.V., Novartis Europharm Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag International NV, Amgen Europe B.V., Novartis Europharm Limited

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMSAG	Australia Medical and Scientific Advisory Group
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
BCR	ang. B-cell antigen receptor
BDR	bortezomib, rytuksymab, deksametazon
BR	rytuksymab, bendamustyna
BTK	kinaza tyrozynowa Brutona
CC	kladrybina, cyklofosfamid
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa
CR	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
CTCAE	ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EMN	European Myeloma Network
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FC	fludarabina, cyklofosfamid
IBR	ibrutynib
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IHIT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
IPSS	Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dla Makroglobulinemii Waldenströma (ang. International Prognostic Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia)
IWWM	International Workshop on Waldenström Macroglobulinemia
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
MCCG	Mayo Clinic Cancer Group
MCL	chłoniak z komórek płaszczą
MGUS	gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ORR	ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. overall response rates)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PFSR	wskaźnik przeżycia wolnego od progresji (ang. progression

PLC	placebo
PML	postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RC	rytuksymab, kladrybina
RCC	rytuksymab, kladrabina, cyklofosfamid
RCD	rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon
R-CHOP	rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
RCT	randomizowane badanie kontrolne (ang. randomized controlled trial)
RF / FR	rytuksymab, fludarabina
RFC / FCR	rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid
REK	Rekomendacja Prezesa Agencji
RT	rytuksymab, talidomid
RTX	rytuksymab
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
T-Dex	talidomid, deksametazon
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
TIA	przemijający atak niedokrwieny
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2018 poz. 281 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510 z późn. zm.)
Ustawa – Prawo farmaceutyczne	Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).
WM	Makroglobulinemia Waldenströma
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
VGPR	bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)
VR	bortezomib, rytuksymab
ZN	zdarzenia niepożądane

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana	11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją	13
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	14
6.1. Opis metodyki.....	14
6.2. Wyniki.....	18
6.2.1. Badania pierwotne	18
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	25
8. Skuteczność i bezpieczeństwo technologii opcjonalnej.....	26
9. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	28
10. Konkurencyjność cenowa	29
11. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	30
12. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	31
13. Piśmiennictwo	37
14. Załączniki.....	39
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji	39
14.2. Diagram selekcji badań	41

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

30.10.2018 r., PLD.46434.4728.2017.1.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde á 140 mg

▪ Wnioskowane wskazanie:

makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0)

Typ zlecenia:

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

Wartość brutto wnioskowanej terapii:

■■■■■ PLN (koszt 1 opakowania),

■■■■■ PLN (koszt 3 opakowań terapii)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde á 140 mg we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach. Technologia medyczna, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję.

Problem zdrowotny

Makroglobulinemia Waldenströma to chłoniak limfoplazmocytowy zlokalizowany w szpiku, którego komórki produkują monoklonalną immunoglobulinę IgM. Wśród głównych czynników wystąpienia choroby wymienia się: predyspozycje rodzinne, wirusowe zapalenie wątroby typu C, ekspozycję na promieniowanie jonizujące oraz poprzedzającą MGUS IgM (gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu). U 90% chorych stwierdza się mutację L265P w genie MYD88, a u 30-35% mutację genu CXCR4.

Objawy kliniczne choroby wynikają z nacieku komórek nowotworowych (powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziona, cytopenie oraz objawy ogólne) lub z obecności białka monoklonalnego (zespół nadlepkoci krwi, polineuropatia, krioglobulinemia, choroba zimnych aglutynin, amyloidoza).

Makroglobulinemia Waldenströma należy do odmiany występującej rzadko, zazwyczaj u osób powyżej 65 roku życia. Nieco częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Roczna zapadalność w Europie szacowana jest na ~7 / 1 mln wśród mężczyzn oraz ~4 / 1 mln wśród kobiet. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 64 lata.

Według różnych źródeł mediana czasu przeżycia wynosi od 6,4 do 8 lat.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, na podstawie których można byłoby opracować informacje dla niniejszego rozdziału.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Przeprowadzona ocena ryzyka wystąpienia błędów systematycznego w badaniu randomizowanym Dimopoulos 2018 wykazała, że niejednoznaczne ryzyko dotyczy błędów selekcji (utajnienia kodu randomizacji), wykonania oraz detekcji, natomiast wysokie – raportowania (z uwagi na brak dostępu do wyników wszystkich punktów końcowych, m.in. dotyczących jakości życia). Ponadto, na dzień przygotowania niniejszego opracowania badanie RCT nie zostało zakończone, a dostęp do danych z badania jest ograniczony (brak dostępu do załączników). Badania prospektywne oceniono w skali NICE. Badanie Dimopoulos 2016 oceniono na 6/8 pkt, a badanie Treon 2015 na 7/8 pkt.

W badaniu RCT Dimopoulos 2018 porównującym terapię IBR+RTX z PLC+RTX w populacji pacjentów z WM (wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby) wykazano, ryzyko progresji lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie IBR+RTX w porównaniu do PLC+RTX (zarówno w ocenie niezależnego komitetu, jak i badaczy). Mediana OS w obu grupach nie została osiągnięta. 30-miesięczne przeżycie wolne od progresji dotyczyło istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie IBR+RTX w porównaniu do PLC+RTX (82% vs 28%, $p < 0,001$). Również odsetek pacjentów z ogólną i znaczną odpowiedzią oraz odsetek pacjentów z utrzymującą się poprawą hematologiczną był istotnie statystycznie większy w grupie IBR+RTX w porównaniu do PLC+RTX (odpowiednio: 92% vs 47%, $p < 0,001$; 72% vs 32%, $p < 0,001$ oraz 73% vs 41%, $p < 0,001$).

W badaniu prospektywnym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo IBR w populacji pacjentów opornych na terapię RTX (Dimopoulos 2016) szacowane prawdopodobieństwa PFS i OS w 18 mies. wyniosły odpowiednio 86% (95% CI: 66; 94) i 97% (95% CI: 79; 100).

W badaniu prospektywnym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo IBR u pacjentów uprzednio leczonych (Treon 2015) szacowane prawdopodobieństwa PFS i OS w 24 mies. wyniosły odpowiednio: 69,1% (95% CI: 53,2; 80,5) i 95,2% (95% CI: 86,0; 98,4).

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu RCT raportowano 4 zgonu w grupie IBR+RTX, które wystąpiły w czasie follow-up oraz 6 zgonów w grupie PLC+RTX (3 w okresie aktywnego leczenia, były wynikiem zdarzeń niepożądanych, ZN). U około 60% pacjentów z każdej z badanych grup wystąpiło zdarzenie niepożądane co najmniej trzeciego stopnia. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 43% pacjentów w grupie IBR+RTX w porównaniu do 33% pacjentów w grupie PLC+RTX. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych występujących częściej w grupie IBR+RTX w porównaniu do PLC+RTX należały: biegunka (28% vs 15%), ból stawów (24% vs 11%) oraz nudności (21% vs 12%).

W badaniu Dimopoulos 2016 zdarzenia niepożądane wymagające leczenia wystąpiły u 97% chorych przyjmujących IBR. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły 32% pacjentów. Do najczęściej raportowanych ZN 1-2. stopnia należały: biegunka (36%), ból pleców (23%), zwiększona tendencja do powstawania siniaków (23%); 3. stopnia: neutropenia i nadciśnienie (po 10%).

W badaniu Treon 2015 najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi po podaniu IBR były: neutropenia (22%), trombocytopenia (14%), zapalenie płuc (8%), anemia (6%), migotanie przedsionków, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie jamy ustnej, infekcje skórne oraz nadciśnienie (5%). U 3 pacjentów stwierdzono migotanie przedsionków związane ze stosowaniem IBR (u wszystkich tych pacjentów w wywiadzie występowało napadowe migotanie przedsionków).

W obu badaniach prospektywnych neutropenia była zdarzeniem niepożądanym co najmniej 3. stopnia.

Według profilu bezpieczeństwa z ChPL, do najczęstszych działań niepożądanych występujących u $\geq 20\%$ pacjentów należały: biegunka (41%), neutropenia (30%), krwotok/siniaczenie (22-30%), bóle mięśniowo-szkieletowe (28%), nudności (27%), wysypka (22%), trombocytopenia (20%) i gorączka (20%). Natomiast, najczęstszymi działaniami niepożądanymi co najmniej 3. stopnia nasilenia występującymi u $\geq 5\%$ pacjentów były: neutropenia (26%), zapalenie płuc (10%), trombocytopenia (10%) i gorączka neutropeniczna (5%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, na podstawie których można byłoby opracować informacje dla niniejszego rozdziału.

EMA w raporcie oceniającym wskazała, że skuteczność IBR w zarejestrowanym wskazaniu jest istotna klinicznie, natomiast biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa uznano, że korzyści przewyższają skumulowane ryzyko i niepewności. W związku tym, stosunek korzyści do ryzyka produktu Imbruvica został przez EMA oceniony jako pozytywny.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi za technologie alternatywne dla ibrutynibu uznano: karfilzomib, ofatumumab, ewerolimus, lenalidomid, pomalidomid (nierefundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu).

Koszt 3-miesięcznej terapii ibrutynibem wynosi [REDACTED] / [REDACTED] PLN (w zależności od przyjętych założeń) natomiast alternatywnymi lekami: [REDACTED] PLN dla karfilzomibu, od [REDACTED] do [REDACTED] PLN dla ofatumumabu, od 43,43 tys. do 51,47 tys. PLN dla ewerolimusu, od 52,71 tys. do 57,98 tys. PLN dla lenalidomidu oraz 168, 69 tys. PLN dla pomalidomidu.

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

Koszt 3-miesięcznego leczenia ibrutynibem 1 pacjenta według danych ze zlecenia MZ wyniósłby [REDACTED] PLN (przy założeniu, że pacjent w ciągu 3 miesięcy terapii zużyje 3 opakowania). Natomiast, na podstawie obliczeń Agencji, aby zapewnić pacjentowi całkowite 3-miesięczne leczenie, potrzeba 273 kapsułki lub 4 opakowania leku, których koszty wyniosły by odpowiednio [REDACTED] PLN lub [REDACTED] PLN.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, jako technologie alternatywne dla ibrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma, uznano: karfilzomib, ofatumumab, ewerolimus, lenalidomid oraz pomalidomid. Żaden z ww. leków nie posiada rejestracji polskiej ani centralnej w leczeniu pacjentów z WM.

Efektywność kliniczną technologii alternatywnych opracowano na podstawie danych z odnalezionych wytycznych klinicznych, które zweryfikowano w oparciu o wskazane w nich badania (szczegóły opisano w rozdz. 8 niniejszego opracowania).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 23.10.2018 r., znak PLD.46434.4728.2017.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 30.10.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde á 140 mg we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Dodatkowo w Agencji aktualnie trwa realizacja zlecenia dotyczącego substancji czynnej ibrutynib we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (znak pisma zlecającego, sygnatura i data wpłynięcia do AOTM: ASG.4082.249.2018.KoM; 02.10.2018).

Dotychczas substancja czynna ibrutynib była oceniana w Agencji w latach 2016 i 2017.

W roku 2016 objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” zarówno Prezes jak i Rada Przejrzystości uznali za niezasadne [SRP 36/2016, REK 23/2016]. Powyższą technologię medyczną oceniano ponownie w 2016 r. i 2017 r., gdzie decyzję podtrzymano [zlecenie 174/2016, 025/2017 i 079/2017 w BIP Agencji].

W roku 2017 Imbruvica była oceniana również w celu objęcia jej refundacją w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ibrutynibu w powyższym wskazaniu za niezasadne [SRP 1/2017, REK 1/2017].

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0)

Makroglobulinemia Waldenströma (WM, Waldenström Macroglobulinemia) to chłoniak limfoplazmocytowy zlokalizowany w szpiku, którego komórki produkują monoklonalną immunoglobulinę IgM.

Chłoniak limfoplazmocytowy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych, który zwykle zajmuje szpik kostny (czasami węzły chłonne i śledzionę) oraz który jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytowym zróżnicowaniem komórkowym.

Większość przypadków chłoniaka limfoplazmocytowego przebiega z produkcją białka IgM (kryterium rozpoznania WM). Jedynie u mniej niż 5% chorych stwierdza się białko monoklonalne klasy IgA, IgG lub chłoniaka limfoplazmocytowego niewydzielającego.

Epidemiologia

Makroglobulinemia Waldenströma należy do odmiany występującej rzadko, zazwyczaj u osób powyżej 65 roku życia (zdarza się również u osób młodszych). Nieco częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet.

Roczna zapadalność w Europie szacowana jest na ~7/1 mln wśród mężczyzn oraz ~4/1 mln wśród kobiet. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 64 lata.

Etiologia i patogenez

Etiologia choroby jest dotąd słabo poznana. Wśród głównych czynników wymienia się: predyspozycje rodzinne (w 20% przypadków), ekspozycję na promieniowanie jonizujące oraz poprzedzającą MGUS IgM (gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu). Ponadto, częstsze występowanie WM odnotowuje się również u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C.

Uważa się, że choroba ta wywodzi się z klonalnej komórki B, która przeszła proces somatycznych hipermutacji w ośrodkach rozmnażania grudek chłonnych i prawdopodobnie miała kontakt z antygenem, ale której rozwój został zatrzymany przed ostatecznym różnicowaniem w kierunku komórki plazmatycznej. Analiza mutacji somatycznych w genach kodujących regiony zmienne łańcucha ciężkiego i lekkiego Ig wskazuje, że WM wywodzi się z komórki B pamięci immunologicznej, wykazującej ekspresję IgM+ i/lub IgM+ IgD+, która w procesie różnicowania nie jest zdolna do wejścia w tzw. etap zmiany klasy syntezowanych przeciwciał.

U 90% chorych stwierdza się mutację L265P w genie MYD88, a u 30-35% mutację genu CXCR4.

Rokowanie

Według różnych źródeł mediana czasu przeżycia chorych wynosi od 6,4 do 8 lat.

Rokowanie uzależnione jest również od grupy ryzyka – według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dla WM z 2009 r. (IPSSWM, International Prognostic Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia) wyodrębniono 5 niekorzystnych czynników ryzyka:

- wiek powyżej 65 lat;
- stężenie hemoglobiny mniejsze lub równe 11,5 g/dl;
- liczba płytek mniejsza lub równa 100 g/l;
- stężenie b2-mikroglobuliny w surowicy powyżej 3 mg/l;
- stężenie białka monoklonalnego IgM powyżej 70 g/l.

W zależności od liczby czynników ryzyka oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia na 87%, 68% i 36%, odpowiednio u chorych z grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka (patrz tab. 1). Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla WM został opracowany dla chorych wymagających leczenia systemowego, nie powinno się go używać w określaniu wskazań do leczenia dla poszczególnych chorych.

Tabela 1. Klasyfikacja chorych wg. IPSS.

Grupa ryzyka	Czynniki ryzyka	Odsetek chorych z 5-letnim OS	Mediana OS (mies.)
Niskie	0–1 czynnik i wiek ≤ 65 lat	87%	142,5
Średnie	2 czynniki lub wiek > 65 lat	68%	98,6
Wysokie	3–5 czynników	36%	43,5

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne choroby wynikają z nacieku komórek nowotworowych (powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziona, cytopenie oraz objawy ogólne) lub z obecności białka monoklonalnego (zespół nadlepkości krwi, polineuropatia, krioglobulinemia, choroba zimnych aglutynin, amyloidoza).

- najczęstsze objawy występujące w momencie rozpoznania: osłabienie, łatwa męczliwość, nawracające krwotoki z nosa i dziąseł, plamica;
- objawy związane z zespołem nadmiernej lepkości krwi (30%): skaza krwotoczna (najczęstszy objaw); pogorszenie ostrości wzroku spowodowane zmianami w dnacie oka; objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, m.in. bóle i zawroty głowy, ataksja, oczopląs, nagła głuchota, zaburzenia świadomości; zaostrenie niewydolności serca.
- objawy ogólne (23%): gorączka, poty nocne, utrata masy ciała;
- bóle kostne (rzadko, zmiany osteolityczne u <5% chorych);
- polineuropatia obwodowa (22%): dystalna, symetryczna, czuciowo-ruchowa, bardziej wyrażona w kończynach dolnych;
- nawracające zakażenia;
- powiększenie węzłów chłonnych (~25%);
- powiększenie wątroby lub śledziona (~30%);
- objawy związane z krioglobulinemią lub chorobą zimnych aglutynin (rzadko): objaw Raynauda, akrocjanoza, plamica uniesiona i/lub owrzodzenia;
- objawy towarzyszącej amyloidozy;
- zespół Schnitzlera (rzadko);
- zajęcie innych narządów (płuca, nerki, jelita, skóra, OUN – Zespół Binga i Neela; ~4%).

Leczenie i cele leczenia

Około 30% chorych bezobjawowych (postać tłąca) wymaga jedynie obserwacji co 3 do 6 miesięcy. Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia jest wystąpienie objawów klinicznych (ogólnych i miejscowych oraz charakterystycznych dla omawianej jednostki chorobowej). Leczenie powinno być dobrane indywidualnie. Cele leczenia powinny uwzględniać czynniki takie jak wiek pacjenta oraz z zasady długi czas przeżycia chorych. Chorzy, którzy osiągnęli po leczeniu odpowiedź i nie mają objawów choroby, wymagają jedynie obserwacji (do momentu progresji choroby).

Celem leczenia makroglobulinemii Waldenströma jest ustalenie rozpoznania oraz wykluczenie innych chorób powodujących podobne zmiany w szpiku i w krwi obwodowej, wydłużenie przeżycia oraz uzyskanie najlepszej możliwej jakości życia przez zapobieganie powikłaniom i ich zwalczanie.

W terapii WM (konsensus International Workshop on Waldenström Macroglobulinemia, IWWM) protokołem pierwszej linii w większości przypadków jest DRC (deksametazon, rytuksymab (RTX) i cyklofosfamid). Dodatkowo stosowana jest plazmafereza głównie w przypadku zespołu nadmiernej lepkości. W postaciach opornych lub nawrotowych stosuje się inne niż dotychczas używane leki z uwzględnieniem m.in. analogów puryn, leków immunomodulujących, inhibitorów proteasomu czy przeciwciał monoklonalnych.

[PTOK 2013, IHIT 2011, Szczeklik 2017, AOTMiT-OT-434-16/2015]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Imbruvica, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Imbruvica, kapsułki twarde á 140 mg, 5909991195137
Kod ATC	L01XE27 (leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych)
Substancja czynna	ibrutynib (IBR)
Wnioskowane wskazanie	makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0)

Dawkowanie	3 kapsułki raz na dobę (420 mg)
Droga podania	doustnie
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ibrutinib jest silnym, małowiązującym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutinib 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 Ibrutinib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Imbruvica]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21.10.2014 r. (Komisja Europejska) - w WM lek został zarejestrowany w 2015 r.
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. mantle cell lymphoma, MCL); - wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL); - makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. 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.
Status leku sierocego	tak (w CLL, MCL i WM)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.

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

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ibrutynibem pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej: PubMed via Medline, EmBase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.10.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Ibrutyn b (produkt leczniczy Imbruvica) w dawce 1 x 3 kapsułki po 140 mg na dobę	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją; • prospektywne badania obserwacyjne; 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace poglądowe; • przeglądy niesystematyczne; • badania retrospektywne; • opisy i serie przypadków;
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim; • publikacje dostępne w pełnym tekście. 	<ul style="list-style-type: none"> • inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia; • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych; • badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tylko metodyki).

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu, przy uwzględnieniu podanych powyżej kryteriów selekcji, do analizy głównej dotyczącej pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma włączono:

- 1 badanie RCT: Dimopoulos 2018 (iNNOVATE);
- 2 prospektywne badania obserwacyjne: Dimopoulos 2016 (iNNOVATE), Treon 2015.

Badania Dimopoulos 2018 (RCT) oraz Dimopoulos 2016 (badanie prospektywne, nierandomizowane) są zarejestrowane na ClinicalTrials.gov jako jedno badanie: iNNOVATE (NCT02165397).

Ponadto, w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono jedno opracowanie wtórne (publikacja Tillman 2018), dotyczące zakażeń występujących u pacjentów z nowotworami komórek układu krwionośnego leczonych IBR. W ramach przeglądu przeszukano PubMed, Google Scholar oraz HemOnc.org włączano kliniczne badania prospektywne dotyczące zastosowania IBR w leczeniu pacjentów z nowotworami komórek układu krwionośnego wydane do 1 czerwca 2017 r. Do analizy włączono łącznie 54 publikacje (w tym 29 publikacji pełnotekstowych i 25 abstraktów konferencyjnych). Oceniano zakażne zdarzenia niepożądane wg kryteriów CTCAE v. 4.03 (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) oraz zakażne zdarzenia niepożądane obejmujące: zapalenie płuc, sepsę, zakażenia dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej oraz neutropenie z gorączką.

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Dimopoulos 2018 NCT02165397 (iINNOVATE)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Pharmacyclics, Janssen Research and Development</p>	<p>Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo IBR w połączeniu z RTX z placebo (PLC) w połączeniu z RTX u pacjentów chorych na WM</p> <p><u>Okres badania:</u> 07.2014 – obecnie (badanie niezakończone)</p> <p><u>Skuteczność:</u> okres obserwacji: 30^A follow-up (mediana): 26,5 miesiąca</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> czas terapii (mediana):^A IBR+RTX: 25,8 miesiąca (1,0; 37,2) PLC+RTX: 15,5 miesiąca (0,4; 34,3)</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa IBR+RTX: IBR 420 mg p.o. dziennie (3 kapsułki każda po 140 mg) + RTX 375 mg/m² i.v. tygodniowo (w tygodniach od 1 do 4 oraz od 17 do 20). Grupa PLC+RTX: 3 kapsułki placebo p.o. dziennie + RTX 375 mg/m² i.v. tygodniowo (w tygodniach od 1 do 4 oraz od 17 do 20).</p> <p>Pacjenci z grupy placebo mogli przejść do grupy IBR w przypadku progresji choroby potwierdzonej przez niezależny komitet.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z potwierdzoną makroglobulinemią Waldenströma wymagający leczenia; - pacjenci wcześniej nieleczeni lub pacjenci po nawrocie choroby; u pacjentów uprzednio leczonych RTX odpowiedź na trwała co najmniej 12 miesięcy;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak odpowiedzi na terapię RTX lub otrzymywanie RTX w ciągu ostatnich 12 miesięcy (przed podaniem pierwszej dawki terapii z badania)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 150 Grupa IBR+RTX: 75 Grupa PLC+RTX: 75</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - przeżycie wolne od progresji ocenione przez niezależny komitet, PFS;</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> - czas do kolejnego leczenia, - przeżycie całkowite (OS), - wskaźnik odpowiedzi, ogólna odpowiedź na leczenie, ORR, - utrzymująca się poprawa hematologiczna w stosunku do wartości początkowych (mierzona na podstawie oznaczenia poziomu hemoglobiny), - jakość życia (m.in. skala Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia evaluation, FACT-An), - bezpieczeństwo;</p>
<p>Dimopoulos 2016 NCT02165397 (iINNOVATE)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Pharmacyclics LLC, AbbVie Company</p>	<p>Wieloośrodkowe otwarte jednoramienne badanie prospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IBR u pacjentów z WM opornych na leczenie RTX^B</p> <p><u>Okres badania:</u> mediana follow-up (zakres): 18,1 mies. (17,5; 18,9) mediana okresu leczenia IBR (zakres): 17,1 mies. (16,2; 18,2) Oceny bezpieczeństwa i skuteczności dokonywano co 4 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy; a następnie co 8 tygodni.</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa IBR: 420 mg p.o. dziennie (1x3 tabletki po 140 mg)^C</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli (≥18 r.ż) pacjenci z potwierdzoną makroglobulinemią wymagającą leczenia, oporni na leczenie RTX; - 0-2 pkt w skali sprawności ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); - określone wyniki badań laboratoryjnych krwi;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - zajęcie chorobą ośrodkowego układu nerwowego; - udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania; - klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa; - aktywne zakażenie WZW B lub C; - zaburzenia krwawienia;</p> <p><u>Liczba pacjentów (IBR):</u> 31</p>	<p>- odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną (definiowaną jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej niską odpowiedź);^D - przeżycie wolne od progresji, PFS (zdefiniowane jako czas trwania od rozpoczęcia leczenia do czasu progresji lub zgonu, w zależności które wystąpiło jako pierwsze) – oceniane przez badaczy; - przeżycie całkowite (OS), - poprawa hematologiczna (mierzona na podstawie oznaczenia poziomu hemoglobiny), - czas do kolejnego leczenia^E, - punkty zgłaszane przez pacjenta na podstawie FACT-An i EQ-5D-5L; - bezpieczeństwo;</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Treon 2015 NCT01614821</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Pharmacyclics, Janssen Pharmaceuticals, Peter S. Bing, the International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation, granty od: the Leukemia and Lymphoma Society, the Linda and Edward Nelson Fund for Waldenström's Macroglobulinemia Research, the D'Amato Family Fund for Genomic Discovery, the Coyote Fund oraz the Bauman Family Foundation</p>	<p>Wieloośrodkowe (3 ośrodki), jednoramienne badanie prospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IBR u pacjentów z WM wcześniej leczonych oraz wpływ mutacji^F MYD88 i CXCR4 na odpowiedź na terapię IBR.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Mediana: 19,1 miesiący (zakres: od 0,5 do 29,7)</p> <p><u>Interwencja:</u> Ibrutynib: 420 mg/d podawany doustnie przez 26 czterotygodniowych cykli do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych leku. Pacjenci bez progresji mogli kontynuować leczenie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci wymagający leczenia (zgodnie z wytycznymi), pacjenci, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia, liczba płytek krwi $\geq 50\ 000$ na mm^3, poziom hemoglobiny ≥ 8 g/dl; całkowita liczba neutrofilii $\geq 1\ 000$ na mm^3, poziom kreatyniny ≤ 2 mg/dl, całkowity poziom bilirubiny $\leq 1,5$ mg/dl (lub < 2 mg/dl, jeśli poziom ten jest związany z guzem), poziomy aminotransferaz asparaginianowej i alaninowej mniejsze lub większe od zakresu wskazującego normy, wynik w skali ECOG ≤ 2 (skala od 0 do 5, gdzie 0 oznacza brak objawów, a im wyższa liczba punktów, tym większa niepełnosprawność związana z guzem). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obecność chłoniaka centralnego układu nerwowego, klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, stosowanie warfaryny lub leków, które mogą wydłużać odstępn QT. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 63</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> określenie ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ang. overall response rate), który obejmował: <ul style="list-style-type: none"> niewielką odpowiedź ($\geq 25\%$ redukcja IgM w surowicy), częściową odpowiedź ($\geq 50\%$ redukcja), bardzo dobrą częściową odpowiedź ($\geq 90\%$ redukcja), odpowiedź całkowitą. określenie szybkości odpowiedzi na leczenie (pełnej odpowiedzi lub odpowiedzi z $\geq 50\%$ redukcją poziomu IgM w surowicy). <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia wolnego od progresji, bezpieczeństwo.

^A Wyniki dla okresu 30 miesięcy (zaplanowany czas obserwacji) estymowano;

^B Chorobę oporną na terapię RTX zdefiniowano jako: nawrót po ostatnim leczeniu zawierającym RTX w okresie krótszym niż 12 miesięcy od ostatniej dawki (rytuksymabu) lub jako nie uzyskanie co najmniej niskiej odpowiedzi na leczenie [redukcja stężenia IgM w surowicy w stosunku do wartości początkowych] po ostatniej terapii zawierającej RTX;

^C W przypadku wystąpienia i utrzymywania się toksyczności leku, zmniejszano całkowitą dawkę IBR do 280 mg, 140 mg, a następnie przerywano leczenie.

^D Zdefiniowano również odpowiedź znaczącą jako odpowiedź częściową [wykazaną w co najmniej 50% redukcji stężenia IgM w surowicy w stosunku do wartości początkowych];

^E Autorzy publikacji wymienili niniejszy punkt końcowy, natomiast nie przedstawiali wyników z nim związanych – wskazano, że zostaną one przedstawione w późniejszym czasie;

^F Ze względu na wnioskowaną populację, w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono wyników dla wydzielonych podgrup dotyczących mutacji MYD88 i CXCR4.

Ocena jakości i ograniczenia badań włączonych do przeglądu:

Analitycy Agencji przeprowadzili również ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu randomizowanym zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook.

Tabela 6. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
Dimopoulos 2018	niskie	niejednoznaczne	niejednoznaczne	niejednoznaczne	niskie	wysokie	niskie

Badanie Dimopoulos 2018 było badaniem randomizowanym (brak informacji o sposobie przeprowadzenia randomizacji). Randomizacja na początku badania przeprowadzona była ze względu na wynik Międzynarodowego Indeksu Progностycznego dla WM (ryzyko niskie vs średnie vs wysokie), ilość wcześniejszych terapii (0 vs 1 lub 2 vs ≥ 3) oraz sprawność wg ECOG (0 lub 1 vs 2; wyniki od 0 do 5 – wyższy wynik wskazuje na większy stopień niesprawności; 5 – śmierć). W publikacji nie podano informacji o zaślepieniu, natomiast na stronie ClinicalTrials.gov [NCT02165397] wskazano, że badanie było podwójnie zaślepienie (uczestnicy, badacze). W związku z powyższym ryzyko wystąpienia błędu selekcji w zakresie losowego przydziału do grup oceniono na niskie, natomiast w zakresie utajnienia kodu randomizacji oraz ryzyko błędu wykonania i detekcji oceniono na niejednoznaczne.

W badaniu zawarto informację o pacjentach utraconych z badania (93% z grupy IBR+RTX i 71% z grupy PLC+RTX ukończyło leczenie, odpowiednio 95% i 92% pacjentów żyło w momencie analizy). W analizowanej populacji grupy były dobrze zbalansowane pod względem demograficznym i klinicznym pomiędzy ramionami. W związku z powyższym ryzyko wystąpienia błędu utraty oceniono na niskie.

Ryzyko wystąpienia błędu raportowania oceniono na wysokie, ze względu na brak dostępu do wyników dla wszystkich ocenianych punktów końcowych (m.in. punktów dotyczących jakości życia).

Należy zwrócić uwagę na ograniczony dostęp do danych z badania (badanie niezakończony oraz nie odnaleziono załączników badania, w tym protokołu).

Badania prospektywne oceniono w skali NICE. Badanie Dimopoulos 2016 oceniono na 6/8 pkt (brak stwierdzenia o włączaniu pacjentów kolejno; nie wszystkie wyniki badania były jasno opisane – jakość życia), Treon 2015: 7/8 pkt (brak stwierdzenia o włączaniu pacjentów kolejno).

Jakość i wiarygodność przeglądu systematycznego Tillman 2018 zgodnie z kryteriami AMSTAR 2 oceniono na krytycznie niską.

Ograniczenia:

- Należy zwrócić uwagę, że opisywane badanie RCT (Dimopoulos 2018) nie zostało jeszcze zakończone (szacowana data zakończenia badania to styczeń 2019 r.), do badania nie odnaleziono protokołu badania, co uniemożliwia przeprowadzenie pełnej jego oceny jakości. Badanie wraz z badaniem prospektywnym (Dimopoulos 2016) zostało zarejestrowane pod tym samym numerem NCT02165397 na ClinicalTrials.gov oraz pod nazwą „iNNOVATE Study [...]” jako badanie randomizowane na grupie 181 pacjentów.
- W badaniu Dimopoulos 2018 u 30 pacjentów z grupy PLC+RTX, u których wystąpiła progresja choroby (potwierdzona przez niezależny komitet) włączono terapię IBR. Natomiast trzech pacjentów otrzymało IBR poza badaniem.
- W badaniu Dimopoulos 2016 jedynie wskazano, że raportowano poprawę w jakości życia, natomiast w samej publikacji nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących niniejszego punktu końcowego, co uniemożliwia weryfikację przedstawionego stanowiska (brak dostępu do załącznika badania). Ponadto wskazano, że z uwagi na niewielką liczebność badanej grupy (N=31) wyniki dotyczące jakości należy interpretować z ostrożnością.

6.2. Wyniki

6.2.1. Badania pierwotne

Skuteczność:

RCT

Tabela 7. Wyniki skuteczności klinicznej – Dimopoulos 2018

Punkt końcowy		Okres obserwacji [mies.]	IBR+RTX N=75	PLC+RTX N=75	HR (95% CI)
OS, przeżycie całkowite, mediana		30	NO	NO	-
PFS, przeżycie wolne od progresji, mediana	ocena niezależnego komitetu		NO	20,3	0,20 (0,11; 0,38)
	ocena badaczy		bd	bd	0,22 (0,12; 0,40)

NO – nie osiągnięto, bd – brak danych

Mediana OS w obu badanych ramionach nie została osiągnięta. Natomiast, wykazano, że ryzyko progresji lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie IBR+RTX w porównaniu do PLC+RTX (zarówno w ocenie niezależnego komitetu, jak i badaczy).

Tabela 8. Wyniki skuteczności klinicznej – Dimopoulos 2018

Punkt końcowy		IBR+RTX %, N=75	PLC+RTX %, N=75	p
Odsetek pacjentów z OS w 30 mies.		94	92	bd
Odsetek pacjentów z PFS w 30 mies.	ocena niezależnego komitetu	82	28	<0,001
	ocena badaczy	80	39	bd
Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią (overall response)		92	47	<0,001
Odsetek pacjentów ze znaczną odpowiedzią (major response)		72	32	<0,001
Odsetek pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią częściową (very good partial response)		23	4	bd
Odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową (partial response)		92	41	bd
Odsetek pacjentów z utrzymującą się poprawą hematologiczną		73	41	<0,001

30-miesięczne przeżycie wolne od progresji było istotnie statystycznie wyższe w grupie IBR+RTX w porównaniu do PLC+RTX (82% vs 28%, $p<0,001$). W 30 miesiącu obserwacji przeżycie całkowite w grupie IBR+RTX osiągnęło 94% pacjentów i było ich o 2% więcej niż w grupie PLC+RTX.

Również odsetek pacjentów z ogólną i znaczną odpowiedzią oraz odsetek pacjentów z utrzymującą się poprawą hematologiczną był istotnie statystycznie większy w grupie IBR+RTX w porównaniu do PLC+RTX (odpowiednio: 92% vs 47%, $p<0,001$; 72% vs 32%, $p<0,001$ oraz 73% vs 41%, $p<0,001$).

Ponadto w publikacji wskazano, że wśród pacjentów, którzy uzyskali co najmniej częściową odpowiedź w grupie IBR+RTX (N=54) mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres: 1,9; 36,4 miesiące), natomiast w grupie PLC+RTX (N=24) wyniosła 21,2 miesiące (zakres: 4,6; 25,8).

W ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, mediana stężenia IgM w porównaniu do wartości początkowych zmniejszyła się o 56% w grupie IBR+RTX w porównaniu do wzrostu o 6% w grupie PLC+RTX. Żaden z pacjentów

w grupie IBR+RTX nie został poddany plazmaferezie, natomiast w grupie PLC+RTX – zabiegowi poddano 12 pacjentów.

Poprawę w stosunku do wartości początkowych mierzoną skalą FACT-An raportowano u 73% liczby pacjentów z grupy IBR+RTX i u 59% w grupie PLC+RTX, różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,06$).

BADANIA PROSPEKTYWNE

Dimopoulos 2016

Tabela 9. Wyniki skuteczności klinicznej IBR – Dimopoulos 2016

Punkt końcowy		IBR N=31
Odsetek pacjentów z PFS w 18 mies.	% (95% CI)	86 (66; 94)
Odsetek pacjentów z OS w 18-mies.		97 (79; 100)
Pacjenci z ogólną odpowiedzią (overall response)	n (%)	28 (90)
Pacjenci ze znaczną odpowiedzią (major response)		22 (71)
Pacjenci z niską odpowiedzią (minor response)		6 (19)
Pacjenci z bardzo dobrą odpowiedzią częściową (very good partial response)		4 (13)
Pacjenci z odpowiedzią częściową (partial response)		18 (58)
Czas do odpowiedzi		mediana miesiące (zakres)
Czas do najlepszej odpowiedzi ^A	2 (1; 4)	

^A czterech pacjentów uzyskało najlepszą odpowiedź po ponad 6 miesiącach leczenia;

W badaniu Dimopoulos 2016 dla mediany follow-up wynoszącej 18,1 miesiące, mediana PFS nie została osiągnięta. W 18 miesiącu szacowane PFS wynosiło 86% (95% CI: 66; 94), a oszacowane OS wynosiło 97% (95% CI: 79; 100). Odpowiedź ogólną uzyskało 90% pacjentów, a znaczną – 71%. 58% pacjentów uzyskało odpowiedź częściową (z czego 13% uzyskało bardzo dobrą częściową odpowiedź). Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1 miesiąc (0,95; 2), a mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi 2 miesiące (1; 4).

Początkowy poziom hemoglobiny wynosił 10,3 g/dL (mediana). W 4 tyg. wzrósł on do 11,4 g/dL (10,9; 12,4), a w 49 tyg. do 12,7 g/dL (11,8; 13,4).

W badaniu wskazano, że klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości początkowych mierzoną skalą FACT-An i EQ-5D-5L VAS raportowano w ramach wszystkich wizyt kontrolnych (po terapii IBR) (patrz. ograniczenia w rozdz. 6.1. niniejszego opracowania).

Treon 2015

Spośród 63 pacjentów włączonych do badania, do czasu zakończenia badania przeżyło 60 z nich.

Tabela 10. Wyniki skuteczności klinicznej IBR – Treon 2015

Punkt końcowy	IBR N=63
Odsetek pacjentów z PFS w 24. miesiącu obserwacji	69,1% (95% CI: 53,2; 80,5)
Odsetek pacjentów z OS w 24. miesiącu obserwacji	95,2% (95% CI: 86,0; 98,4)
Odpowiedź ogólna (ang. overall response rate)	90,5% (95% CI: 80,4; 96,4)
Znaczna odpowiedź na leczenie (ang. major response rate)	73,0% (95% CI: 60,3; 83,4)
Bardzo dobra odpowiedź na leczenie [n/N] (%)	10/63 (16)
Częściowa odpowiedź na leczenie [n/N] (%)	36/63 (57)
Niewielka odpowiedź na leczenie [n/N] (%)	11/63 (17)
Czas do osiągnięcia co najmniej niewielkiej odpowiedzi na leczenie	4 tyg.
Czas do osiągnięcia co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie	8 tyg.

^A obliczenia własne Agencji, na podstawie danych z publikacji;

W 24. miesiącu obserwacji oszacowane przeżycie wolne od progresji wyniosło 69,1%, a całkowite przeżycie: 95,2%. Odpowiedź ogólną (ang. overall response rate) uzyskało 90,5% pacjentów, a znaczną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 73,0% pacjentów. Ponadto, częściową odpowiedź na leczenie osiągnęło 57%, natomiast bardzo dobrą i niewielką odpowiedź na leczenie odpowiednio: 16 i 17% pacjentów. Czas potrzebny do osiągnięcia co najmniej niewielkiej i co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie wynosiły odpowiednio: 4 i 8 tygodni.

Ponadto w publikacji podano, że mediana poziomu IgM mierzona u pacjentów w momencie „najlepszego czasu odpowiedzi na leczenie” zmniejszyła się z 3 520 mg/dl do 880 mg/dl, osiągnięta różnica była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Przed rozpoczęciem leczenia IBR u 73% pacjentów (46 osób) stężenie IgM w surowicy $\geq 3\ 000$ mg/dl, natomiast w momencie najlepszej odpowiedzi na leczenie u 10% pacjentów (6 osób) stężenie IgM w surowicy również wynosiło 3 000 mg/dl lub więcej ($p < 0,001$).

Mediana zajęcia szpiku kostnego zmniejszyła się istotnie statystycznie z 60% do 25% ($p < 0,001$). Natomiast mediana poziomu hemoglobiny początkowo wynosząca 10,5 g/dl mierzona w momencie najlepszej odpowiedzi na leczenie wzrosła do 13,8 g/dl ($p < 0,001$). Niezgodność pomiędzy poziomem IgM a zajęciem szpiku kostnego obserwowano w 6. miesiącu obserwacji ($r = -0,03$, $p = 0,83$), natomiast w 12. miesiącu obserwacji ($r = 0,51$, $p < 0,001$) oraz w 24. miesiącu obserwacji ($r = 0,56$, $p < 0,008$) stwierdzono istotną korelację tych zmiennych.

Po zakończeniu trwania badania Treon 2015, uczestniczący w nim pacjenci mieli możliwość kontynuowania terapii IBR. 43 pacjentów (68%) kontynuowało terapię IBR. Natomiast pozostałe 32% pacjentów przerwało leczenie z powodu: progresji choroby (7 pacjentów), transformacji choroby prawdopodobnie związanej z wcześniejszą terapią analogami nukleozydów, decyzji pacjenta o stosowaniu IBR z komercyjnego źródła (po 2 pacjentów), braku odpowiedzi na leczenie, związanego z leczeniem zaostrzenia trombocytopenii, krwiaka po biopsji szpiku kostnego, długotrwałego przerwania podawania IBR z powodu infekcji niezwiązanej z leczeniem, mielodysplazji i ostrej białaczki szpikowej związanej z wcześniejszym leczeniem, terapii nowotworowej w kierunku raka odbytnicy, stosowania leków stanowiących kryterium wyłączenia, trudności w podróżowaniu, terapii alternatywnych (po 1 przypadku).

Bezpieczeństwo:

RCT

Dimopoulos 2018

W badaniu Dimopoulos 2018 raportowano 4 zgony w grupie IBR+RTX, które wystąpiły w czasie follow-up oraz 6 zgonów w grupie PLC+RTX (3 w okresie aktywnego leczenia i były wynikiem zdarzeń niepożądanych, ZN).

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane – Dimopoulos 2018

Zdarzenie niepożądane	IBR+RTX, N=75 n (%)	PLC+RTX, N=75 n (%)
Mediana czasu leczenia	25,8 (1,0; 37,2)	15,5 (0,4; 34,3)
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia	45 (60)	46 (61)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	32 (43)	25 (33)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia		
Reakcja związana z podaniem leku	32 (43)	44 (59)
Biegunka	21 (28)	11 (15)
Ból stawów	18 (24)	8 (11)
Nudności	16 (21)	9 (12)
Anemia	14 (19)	22 (29)
Astenia	12 (16)	19 (25)
Zmęczenie	10 (13)	20 (27)
Ból głowy	10 (13)	17 (23)
Zdarzenia związane z wzrostem stężenia IgM (ang. IgM flare)	6 (8)	35 (47)
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia		
Nadciśnienie	10 (13)	3 (4)
Migotanie przedsionków	9 (12)	1 (1)
Anemia	8 (11)	13 (17)
Neutropnia	7 (9)	2 (3)

Zdarzenie niepożądane	IBR+RTX, N=75 n (%)	PLC+RTX, N=75 n (%)
Mediana czasu leczenia	25,8 (1,0; 37,2)	15,5 (0,4; 34,3)
Zapalenie płuc	7 (9)	2 (3)
Hiponatremia	4 (5)	2 (3)
Reakcja związana z podaniem leku	1 (1)	12 (16)
Trombocytopenia	0	4 (5)
Ciężkie zdarzenia niepożądane		
Zapalenie płuc	6 (8)	2 (3)
Migotanie przedsionków	5 (7)	1 (1)
Infekcje dróg oddechowych	3 (4)	0
Anemia	2 (3)	0
Niewydolność serca zastoinowa	2 (3)	0
Upadek (ang. fall)	2 (3)	0
Nieżyt żołądkowo-jelitowy	2 (3)	0
Choroba niedokrwienna serca	2 (3)	0
Artralgia	2 (3)	0

U około 60% pacjentów z każdej z badanych grup wystąpiło zdarzenie niepożądane co najmniej trzeciego stopnia nasilenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 43% pacjentów w grupie IBR+RTX w porównaniu do 33% pacjentów w grupie PLC+RTX.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych występujących częściej w grupie IBR+RTX w porównaniu do PLC+RTX należały: biegunka (28% vs 15%), ból stawów (24% vs 11%) oraz nudności (21% vs 12%).

Wszystkie raportowane ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie IBR+RTX w porównaniu do PLC+RTX.

Odsetek przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 5% w grupie IBR+RTX i 4% w grupie PLC+RTX. Ponadto, z powodu zdarzeń niepożądanych dawkę IBR zredukowano u 13 pacjentów. Najczęstszymi powodami zmniejszenia dawki były: wystąpienie neutropenii u 3 pacjentów, migotania przedsionków u 2 pacjentów i skurcze mięśni u 2 pacjentów. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły jedynie w grupie PLC+RTX i dotyczyły 3 pacjentów.

BADANIA PROSPEKTYWNE

Dimopoulos 2016

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na wszystkich pacjentach włączonych do badania (N=31). W publikacji wskazano, iż podczas terapii IBR nie raportowano zgonów. Jeden zgon nastąpił w okresie follow-up (z powodu progresji choroby). U dwóch pacjentów raportowano zdarzenia niepożądane 4. stopnia (neutropenię i trombocytopenię). Do przerwania terapii IBR doszło u 5 pacjentów (16%) z powodu: progresji choroby (n=3) i wystąpienia zdarzeń niepożądanych (n=2, amyloidoza, biegunka).

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane, które dotyczyły co najmniej 10% pacjentów, ogółem oraz w podziale na stopień 1-2 lub 3. Oprócz nich w pojedynczych przypadkach raportowano również: omdlenie, zapalenie płuc, zanokcicę, zapalenie tkanki łącznej, raka nerki, ropień gruczołu krokowego, zapalenie jąder, dnę moczaniową, złamanie kości udowej, chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B, aspergilozę (ang. aspergillus infection), ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, hiponatremię, niedrożność jelit, przemijający atak niedokrwienny (TIA).

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane – Dimopoulos 2016

Zdarzenie niepożądane ogółem	N=31 n (%)
Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia wymagające leczenia	30 (97)
Zdarzenia niepożądane \geq 3 stopnia	20 (65)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ^A	10 (32%)

Zdarzenie niepożądane ogółem	N=31 n (%)	
	Stopnia 1-2	Stopnia 3
Neutropenia	3 (10)	3 (10)
Anemia	3 (10)	2 (6)
Trombocytopenia	4 (13)	1 (3)
Biegunka	11 (36)	2 (6)
Nadciśnienie	4 (13)	3 (10)
Zwiększona tendencja do powstawania siniaków	7 (23)	0
Ból pleców	7 (23)	0
Zaparcia	5 (16)	1 (3)
Bóle stawów	4 (13)	1 (3)
Infekcje górnych dróg oddechowych	6 (19)	0
Gorączka	6 (19)	0
Nudności	6 (19)	0
Niespecyficzne infekcje dróg oddechowych	3 (10)	1 (3)
Zmęczenie	3 (10)	1 (3)
Szumy uszne	4 (13)	0
Obrzęki obwodowe	4 (13)	0
Suchość skóry	4 (13)	0
Kaszel	4 (13)	0
Zapalenie spojówek	4 (13)	0
Ból kończyn	3 (10)	0
Skurcze mięśni	3 (10)	0
Ból głowy	3 (10)	0
Zawroty głowy	3 (10)	0
Obniżony apetyt	3 (10)	0
Astenia	3 (10)	0
Dyskomfort w jamie brzusznej	3 (10)	0

^A głównie infekcje

Zdarzenia niepożądane wymagające leczenia wystąpiły u 97% chorych, którym podawano IBR. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły 32% pacjentów. Do najczęściej raportowanych ZN 1-2. (występujących u >10% pacjentów) stopnia należały: biegunka (36%), ból pleców (23%), zwiększona tendencja do powstawania siniaków (23%), infekcje górnych dróg oddechowych, gorączka, nudności (po 19%), zaparcia (16%) oraz trombocytopenia, nadciśnienie, bóle stawów, szumy uszne, obrzęki obwodowe, suchość skóry, kaszel i zapalenie spojówek (po 13%).

Najczęściej występującymi ZN 3. stopnia (występujących u ≥10%) były neutropenia i nadciśnienie (po 10%).

Treon 2015

Tabela 13. Zdarzenia niepożądane występujące podczas terapii IBR (Treon 2015)

Zdarzenie niepożądane		Stopień 2 N (%)	Stopień 3 N (%)	Stopień 4 N (%)	Ogółem N (%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	neutropenia	5 (8%)	6 (10%)	3 (5%)	14 (22%)
	trombocytopenia	1 (2%)	6 (10%)	2 (3%)	9 (14%)
	anemia	3 (5%)	1 (2%)	0	4 (6%)
	neutropenia z gorączką	0	0	1 (2%)	1 (2%)

Zdarzenie niepożądane		Stopień 2 N (%)	Stopień 3 N (%)	Stopień 4 N (%)	Ogółem N (%)
Zaburzenia kardiologiczne	migotanie przedsionków	2 (3%)	1 (2%)	0	3 (5%)
	tachykardia zatokowa	1 (2%)	0	0	1 (2%)
Zaburzenia gastrologiczne	refluks żołądkowo-przelykowy	3 (5%)	0	0	3 (5%)
	zapalenie jamy ustnej	3 (5%)	0	0	3 (5%)
	zaparcia	2 (3%)	0	0	2 (3%)
	biegunki	2 (3%)	0	0	2 (3%)
	owrzodzenia	2 (3%)	0	0	2 (3%)
Infekcje	zapalenie płuc	4 (6%)	1 (2%)	0	5 (8%)
	infekcje skórne	3 (5%)	0	0	3 (5%)
	zapalenie tkanki łącznej	1 (2%)	0	0	1 (2%)
	półpasiec	1 (2%)	1 (2%)	0	2 (3%)
	zapalenie zatok	1 (2%)	0	0	1 (2%)
	zapalenie wsierdza wywołane streptokokami	0	1 (2%)	0	1 (2%)
	ropień podskórny	1 (2%)	1 (2%)	0	1 (2%)
	zakażenia dróg moczowych	1 (2%)	1 (2%)	0	1 (2%)
Powikłania pooperacyjne	krwiał	0	1 (2%)	0	1 (2%)
	krwotok	1 (2%)	0	0	1 (2%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	zapalenie ścięgna	1 (2%)	0	0	1 (2%)
	tenosynowitis	1 (2%)	0	0	1 (2%)
Zaburzenia systemu nerwowego	ból głowy	1 (2%)	0	0	1 (2%)
	stan przedomdleniowy	1 (2%)	0	0	1 (2%)
	omdlenie	0	1 (2%)	0	1 (2%)
Zaburzenia układu oddechowego	krwawienie z nosa (epistaxis)	2 (3%)	0	0	2 (3%)
	kaszel	1 (2%)	0	0	1 (2%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd	1 (2%)	0	0	1 (2%)
	wysypka	1 (2%)	0	0	1 (2%)
	złuszczenie skóry	1 (2%)	0	0	1 (2%)
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie	3 (5%)	0	0	3 (5%)
	niedociśnienie	1 (2%)	0	0	1 (2%)
Odwodnienie		2 (3%)	0	0	2 (3%)

Podczas stosowania IBR najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u >10% pacjentów) były: neutropenia (u 22% pacjentów) i trombocytopenia (14%).

Do najczęściej występujących ZN co najmniej 3. stopnia (występujących u ≥10%) były neutropenia i trombocytopenia (po 10%).

Neutropenia 3.-4. stopnia wystąpiła u 9 pacjentów (14%), 7 spośród nich (78%) wcześniej otrzymywało 3 lub więcej schematów leczenia ($p=0,05$). Trombocytopenię w stopniu 3 lub wyższym stwierdzono u 8 pacjentów (13%), spośród których 7 (88%) wcześniej otrzymywało 3 lub więcej schematów leczenia ($p=0,01$). Neutropenia i trombocytopenia związane ze stosowaniem IBR były odwracalne, jednakże u 3 pacjentów wymagały zmniejszenia dawkowania IBR, a u 4 pacjentów spowodowały przerwanie leczenia.

Infekcje, które prawdopodobnie były związane ze stosowaniem IBR były nieliczne, a w większości przypadków pacjenci ci mieli hipogammaglobulinemię (IgA i IgG).

U 3 pacjentów stwierdzono migotanie przedsionków związane ze stosowaniem IBR (u wszystkich tych pacjentów w wywiadzie występowało napadowe migotanie przedsionków). Po wstrzymaniu terapii IBR migotanie

przedsionków ustąpiło, a następnie u wszystkich 3 pacjentów ponownie zastosowano podawanie IBR bez dalszych komplikacji.

Z powodu toksycznego działania IBR u 10 pacjentów zmniejszono dawkowanie, jednak nie miało to wpływu na odpowiedź na leczenie ani na czas przeżycia wolny od progresji.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa: przegląd systematyczny Tillman 2018

W ramach przeglądu baz danych odnaleziono łącznie 929 publikacji pełnotekstowych oraz 772 abstrakty konferencyjne. Wśród nich odnaleziono 33 publikacje pełnotekstowe oraz 102 abstrakty dotyczące prospektywnych badań klinicznych. Z pośród nich odnaleziono 29 publikacji pełnotekstowych i 25 abstraktów konferencyjnych zawierających opisy bezpieczeństwa zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia. Publikacje dotyczyły łącznie 48 oddzielnych badań. Trzy publikacje dotyczyły IBR stosowanego w WM.

Zakażenia były raportowane w 92% badań (44/48) włączonych do przeglądu systematycznego. Zakażenia nie były raportowane w 1 badaniu oceniającym monoterapię IBR oraz 3 badaniach oceniających leczenie skojarzone zawierające IBR. Zakażne zdarzenia niepożądane, niezależnie od nasilenia, wystąpiły u ponad połowy pacjentów biorących udział we włączonych badaniach: 56%, n = ~900 w badaniach monoterapii IBR oraz 52%, n = ~250 w badaniach terapii skojarzonych zawierających IBR. Zakażne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia wystąpiły u 26% pacjentów w badaniach monoterapii IBR i u 20 % pacjentów w badaniach terapii skojarzonych zawierających IBR. Częstość występowania zakażeń o 5 stopniu nasilenia (prowadzących do śmierci) wynosiła 2% w populacjach obu grup schematów podawania leku. Zapalenie płuc o 3-4 stopniu nasilenia raportowano w 18 z 22 badań monoterapii IBR i 15 z 28 badań terapii skojarzonych zawierających IBR. Zapalenie płuc o 3-4 stopniu nasilenia wystąpiły u 13% pacjentów w badaniach monoterapii IBR i u 8% pacjentów w badaniach terapii skojarzonych zawierających IBR. U 10% pacjentów z badań monoterapii IBR wystąpiło jakiegokolwiek zakażne zdarzenie niepożądane o 5. stopniu nasilenia. Zapalenie płuc o 5 stopniu nasilenia (prowadzące do śmierci) wystąpiło u 2% spośród wszystkich pacjentów włączonych do badań. Śmiertelne zakażenia były wywoływane m.in. przez oportunistyczne patogeny: *Pneumocystis jiroveci*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia* oraz *Aspergillus*. Niektóre zakażne zdarzenia niepożądane pojawiały się u pacjentów stosujących IBR dłuższy okres czasu – były po raz pierwszy raportowane w trakcie faz przedłużonych badań klinicznych.

7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa z ChPL został określony na podstawie zbiorczych danych z raportów i badań z udziałem pacjentów z CLL lub WM (n=981).

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u $\geq 20\%$ pacjentów należały: biegunka (41%), neutropenia (30%), krwotok/siniaczenie (22-30%), bóle mięśniowo-szkieletowe (28%), nudności (27%), wysypka (22%), trombocytopenia (20%) i gorączka (20%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi co najmniej 3. stopnia nasilenia występującymi u $\geq 5\%$ pacjentów były: neutropenia (26%), zapalenie płuc (10%), trombocytopenia (10%) i gorączka neutropeniczna (5%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- 1) Zdarzenia związane z krwawieniem: zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych u pacjentów z małopłytkowością i bez. Zdarzenia te obejmowały urazy, krwawienia z nosa oraz wybroczyny, ale również duże zdarzenia krwotoczne (również śmiertelne): krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwimocz. Stosowanie produktu Imbruvica u pacjentów, którzy wymagają terapii przeciwzakrzepowej lub produktami hamującymi czynność płytek krwi, może zwiększać ryzyko krwawienia. Nie należy stosować warfaryny i innych antagonistów witaminy K oraz unikać stosowania suplementów, takich jak olej rybi i wit. E jednocześnie z IBR.
- 2) Raportowano zakażenia, w tym: posocznicę, posocznicę neutropeniczną, zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze (wymagające hospitalizacji i śmiertelne). Wśród pacjentów z zakażeniem prowadzącym do zgonu stwierdzano neutropenię. W związku z tym, należy obserwować pacjenta i ewentualnie wdrożyć leczenie przeciwiinfekcyjne.
Zgłaszano również przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML), w tym zakończone zgonem. W razie podejrzenia PML należy przerwać leczenie IBR oraz przeprowadzić diagnostykę i konsultację neurologiczną.
- 3) Ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc. W przypadku wystąpienia objawów należy przerwać leczenie IBR (ewentualnie rozważyć modyfikację dawki) i zastosować odpowiednie leczenie.
- 4) Niemiarowość rytmu serca: u pacjentów leczonych IBR stwierdzano migotanie i trzepotanie przedsionków oraz tachyarytmię komorową. W związku z powyższym należy prowadzić badania okresowe w kierunku niemiarowości rytmu serca. U pacjentów z objawami niemiarowości należy czasowo lub na stałe odstawić produkt Imbruvica.
- 5) Interakcje lekowe: nie należy stosować jednocześnie silnych inhibitorów CYP3A4 oraz silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 w związku z wzrostem ryzyka wystąpienia toksyczności IBR.
- 6) Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas terapii IBR i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia (szkodliwy wpływ na rozród).

Ponadto, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imbruvica zgłaszano występowanie leukostazy, cytopenii 3. i 4. stopnia (neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości), śródmiąższowej choroby płuc, zespołu rozpadu guza, raka skóry niebędącego czerniakiem oraz reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B.

Na stronach EMA i FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie dotyczącym zdarzeń innych niż uwzględnione w aktualnej ChPL produktu Imbruvica.

8. Skuteczność i bezpieczeństwo technologii opcjonalnej

Poniższe informacje opracowano na podstawie danych z odnalezionych wytycznych klinicznych, które zweryfikowano w oparciu o wskazane w nich badania.

Według wytycznych EMN 2018 i NCCN 2018 schemat karfilzomib/rytuksymab/deksametazon jest opcją oszczędzającą neuropatię, w badaniu prospektywnym II fazy oceniano go u pacjentów nowozdiagnozowanych z objawami WM (badanie Treon 2014). Do badania włączono 31 chorych, u których całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 87,1% (35% osiągnęło VGPR – bardzo dobrą częściową odpowiedź/CR – całkowitą odpowiedź). Na odpowiedź nie miała wpływu obecność mutacji MYD88 lub CXCR4. W medianie okresu obserwacji 15,4 miesiąca 64% pacjentów pozostało wolnych od progresji. W badaniu raportowano następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (>2 stopnia): bezobjawową hiperlipazemię (41,9%), odwracalną neutropenię (12,9%) i kardiomiopatię u 1 pacjenta (3,2%) z wieloma czynnikami ryzyka oraz neuropatię obwodową u 1 pacjenta w stopniu ciężkości 2. Zmniejszenie IgA i IgG obserwowano powszechnie i wymagało ono skrócenia terapii i/lub podania dożylnego immunoglobulin u niektórych pacjentów. W badaniu nie obserwowano istotnych neuropatii obwodowej. Zgodnie z wytycznymi EMN 218 karfilzomib jest aktualnie dostępny jedynie w USA poza zarejestrowanymi wskazaniami dla WM.

Według wytycznych NCCN 2018 ofatumumab oceniano u pacjentów z WM, w tym nietolerujących rytuksymabu (Treon 2011, Furman 2010 - abstrakt). W badaniach tych wykazano, że ofatumumab może być z sukcesem podawany zarówno w monoterapii, jak i w kombinacji. Podobnie jak w przypadku rytuksymabu, stosowanie ofatumumabu związane jest z ryzykiem zaostrzeń IgM. W publikacji pełnotekstowej Furman 2017 (badanie II fazy) obejmującej 37 pacjentów z WM wskaźnik ORR wyniósł 51% po 1. cyklu oraz 59% (15 częściowych odpowiedzi i 7 – mała odpowiedź) po cyklu redukcji (włączano do niego pacjentów ze stabilną chorobą lub małą odpowiedzią w 16 tygodniu cyklu 1.). Mediana czasu do odpowiedzi (u odpowiadających) wyniosła 78,5 dnia, a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) – 536 dni. 13 pacjentów otrzymało cykl 2. (po odpowiedzi na cykl 1. i cykl redukcji, w przypadku progresji w ciągu 36 miesięcy). ORR wyniósł 77% na zakończenie cyklu 2. Wszystkich 37 pacjentów doświadczyło co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego. 2 pacjentów miało zaostrzenie IgM, a 16 chorych doświadczyło zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia ciężkości (32 zdarzeń – 3. stopnia i 1 – 4. stopnia).

Według wytycznych NCCN 2018 ewerolimus jest potencjalnie skuteczny w leczeniu pacjentów z WM, ale znacząco toksyczny. W badaniach II fazy oceniono monoterapię ewerolimusem u pacjentów z nawrotem/opornym WM (Ghobrial 2009 – abstrakt, Ghobrial 2010¹, Ghobrial 2014). W badaniu Ghobrial 2014 ewerolimus podawano 60 pacjentom (wyniki od kwietnia 2006-listopada 2009). Wskaźnik ORR wyniósł 50% (wszystkie częściowe odpowiedzi), kliniczny wskaźnik korzyści obejmujący odpowiedź mniejszą (MR) lub lepszą wyniósł 73% (95% CI: 60-84%), a mniejszą odpowiedź - 23%. Mediana czasu do odpowiedzi (u tych co osiągnęły częściową odpowiedź) wyniosła 2 miesiące (zakres 1-26). Mediana trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, a mediana PFS wyniosła 21 miesięcy. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia ciężkości (co najmniej możliwy związek z ewerolimusem) obserwowano u 67% pacjentów. Najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. były cytopenie (anemia – 27%, leukopenia – 22%, trombocytopenia – 20%). Inne niehematologiczne zdarzenia niepożądane obejmowały: biegunkę (5%), zmęczenie (8%), zapalenie jamy ustnej (8%) i zdarzenia niepożądane układu oddechowego (5%).

W wytycznej AE 2016 wskazano, że ewerolimus może powodować zapalenie śluzówki, biegunkę, zmęczenie i mielosupresję w zależności od dawki. Według wytycznych EMN 2018 ewerolimus jest aktualnie dostępny tylko w USA we wskazaniach pozarejestracyjnych.

Według wytycznych EMN 2018 w badaniu fazy 1/2 (Fouquet 2015) 17 pacjentom z opornym/nawrotowym WM podawano lenalidomid w maksymalnie tolerowanych dawkach (15-20 mg). Wskaźnik ORR wyniósł 29%. W medianie okresu obserwacji 36 miesięcy mediana czasu do progresji wyniosła 16 miesięcy, a 5-letnie przeżycie całkowite (OS) wyniosło 91%. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia ciężkości po lenalidomidzie w dawce 15 mg były: anemia (14%) i neutropenia (43%). W wytycznych AMSAG 2017 podano, że lenalidomid jest związany z przedłużającą się anemią u niektórych pacjentów w standardowej dawce (Ghobrial 2009), ale dawka 15 mg/dziennie wykazała być skuteczną i bezpieczną opcją u pacjentów z WM (Fouquet 2015).

Według wytycznych EMN 2018 kombinację pomalidomidu, deksametazonu i rytuksymabu oceniano w badaniu I fazy (ze zwiększeniem dawki) u pacjentów z opornym/nawrotowym WM (Treon 2013 - abstrakt). Spośród 7 włączonych do badania pacjentów, trzech (43%) osiągnęło najlepszą odpowiedź (1 – VGPR, 2 – częściowa odpowiedź). Zdarzenia niepożądane ≥ 2 . stopnia ciężkości obejmowały: neutropenię (43%), objawowy zespół nadlepkoci z zaostrzeniem IgM (14,3%). Zgodnie z wytycznymi IWWM 2016 mediana czasu do odpowiedzi

¹ Wyniki dla 50 pacjentów z okresu obserwacji: kwiecień 2006-sierpień 2008.

w tym badaniu wyniosła 2,1 miesiąca. Trzech pacjentów wymagało ratunkowej plazmaferezy z powodu zaostżenia IgM, co doprowadziło do przerwania protokołu terapii. Mediana trwania odpowiedzi wyniosła 15,1 (10,1; 22,4) miesiąca, a wszyscy trzej pacjenci kontynuowali odpowiedź podczas obserwacji w badaniu.

9. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Imbruvica został zarejestrowany m.in. w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.

EMA w swoim raporcie oceniającym wskazała, że skuteczność ibrutinibu w ocenianej populacji jest istotna klinicznie, natomiast biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa uznano, że korzyści przewyższają skumulowane ryzyko i niepewności. W związku z powyższym, stosunek korzyści do ryzyka produktu Imbruvica oceniono na pozytywny. [AR EMA Imbruvica 2015].

10. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi za technologie alternatywne dla ibrutynibu uznano: karfilzomib, ofatumumab, ewerolimus, lenalidomid, pomalidomid. Według informacji podanych w obwieszczeniu MZ lub zarządzeniach NFZ są to substancje czynne nier refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu.

Poniżej podano koszty leczenia ocenianą technologią i alternatywnymi technologiami lekowymi. Koszty i dawkowanie dla ibrutynibu przyjęto zgodnie z danymi wskazanymi w zleceniu MZ. Koszty technologii alternatywnych oszacowano na podstawie cen z wniosków refundacyjnych, złożonych w Agencji w 2017 i 2018 r. (karfilzomib, ofatumumab, pomalidomid) lub obwieszczenia MZ z dnia 01.11.2018 r., w przypadku gdy są one refundowane w innych wskazaniach niż oceniane (ewerolimus, lenalidomid, pomalidomid) oraz dawkowania wskazanego w badaniach, opisanych w roz. 8 niniejszego opracowania. Przyjęto, że 3 miesiące terapii odpowiada ok. 91 dniom (365,25 dni w roku / 4 kwartały = 91,3 dni, które zaokrąglono w dół). Założono, że średnia powierzchnia ciała wynosi 1,72 m².

W poniższej tabeli podano jedynie koszty porównywanych substancji czynnych, trzeba mieć na uwadze, że niektóre z nich mogą być stosowane także w kombinacji z innymi lekami (patrz tabela 16 niniejszego opracowania).

Tabela 14. Dane kosztowe dla technologii ocenianej i alternatywnych

Dane kosztowe [PLN]	Imbruvica (ibrutynib)	Kyprolis (karfilzomib)	Arzerra (ofatumumab)	Afinitor/ Votubia (ewerolimus)	Revlimid (lenalidomid)	Imnovid (pomalidomid)
Dawkowanie	1 x 3 kapsułki na dobę	zgodnie z badaniem Treon 2014 ^B	zgodnie z badaniem Furman 2017 ^D	zgodnie z badaniem Ghobrial 2014 ^F	zgodnie z badaniem Fouquet 2015 ^H	zgodnie z badaniem Treon 2013 ^J
Cena leku brutto za opakowanie	██████████ (140 mg x 90 kaps.)	██████████ (60 mg x 1 fio ka)	██████████ (100 mg x 3 fiołki), ██████████ (1000 mg x 1 fio ka)	16 967,14 (10 mg x 30 tabl.), 12 692,86 (5 mg x 30 tabl.)	15 812,08 (15 mg x 21 kaps.), 17 393,00 (25 mg x 21 kaps.)	38 927,95 (21 kaps. po 1 mg, 2 mg, 3 mg i 4 mg)
Koszt 3 miesięcznej terapii (brutto)	██████████ (za 3 opakowania wg zlecenia MZ) ██████████	██████████	██████████	43 428,50-51 466,99 ^G	52 706,93-57 976,67 ^I	168 687,78 ^K

kaps. – kapsułki, tabl. – tabletki.

^A obliczono wykorzystując cenę za kapsułkę przy założeniu, że pacjent przez 3 miesiące (tj. ok 91 dni) przyjmie ponad 3 opakowania leku, tj. 273 kapsulek.

^B 20 mg/m² iv. w dniach: 1., 2., 8., 9. 21-dniowego cyklu 1., 36 mg/m² w dniach: 1., 2., 8., 9. 21-dniowego cyklu 2.-6., po 2-miesięcznej przerwie pacjenci ze stabilną chorobą lub lepiej przechodzili na podtrzymanie: 36 mg/m² w dniach 1., 2. 21-dniowego cyklu co 2 miesiące w cyklach 1.-8.

^C założono, że 91 dni pozwoli pacjentowi na przyjęcie 4 dawek w 4 cyklach oraz 2 dawek w 5. cyklu.

^D cykl 1: grupa A: 300 mg iv. w 1. tygodniu, 1000 mg w 2.-4. tygodniu; grupa B: 300 mg w 1. tygodniu, 2000 mg w 2.-5. tygodniu. Po 16 tygodniach cyklu 1. uczestnicy, którzy mieli małą odpowiedź lub stabilną chorobę otrzymali 300 mg w 1. tygodniu i 2000 mg w 2.-5. tygodniu. Pacjenci, którzy osiągnęli odpowiedź na cykl 1. i cykl redukcji, a następnie doświadczyli progresji w ciągu 36 miesięcy byli włączeni do cyklu 2.: 300 mg w 1. tygodniu i 2000 mg przez 2.-5. tydzień.

^E założono, że 91 dni pozwoli pacjentowi na przyjęcie 5 dawek leku (zgodnie z ww. dawkowaniem), po których nastąpi przerwa.

^F 10 mg/dziennie po. (4 tygodnie uznawano za 1 cykl), w przypadku toksyczności dawkę modyfikowano do 5 mg/dziennie, 5 mg/co 2. dzień i 5 mg/co 3. dzień.

^G założono, że 91 dni pozwoli pacjentowi na przyjęcie 91 tabletek. Koszty podano w dwóch wariantach: 1. – zgodnie z badaniem z dłuższego okresu obserwacji założono, że u 62% pacjentów ma miejsce redukcja dawki z powodu toksyczności do 5 mg/dziennie (ze względu na brak wystarczających danych nie uwzględniono opóźnień w podawaniu danych); 2. – założono, że żaden pacjent nie zmniejsza dawkowania z powodu toksyczności – 10 mg/dziennie.

^H 15, 20 lub 25 mg/dziennie po. przez 21 dni w 28-dniowym cyklu. Dawkę zwiększano do maksymalnie tolerowanej.

^I założono, że 91 dni pozwoli pacjentowi na przyjęcie 70 kapsulek (w 3 cyklach przez 21 dni i w 4. cyklu przez 7 dni), uwzględniono najniższą i najwyższą dawkę (15 lub 25 mg).

^J dawka 0,5 mg/dziennie po. zwiększano do 1 mg, 2 mg, 4 mg/dziennie. Terapię kontynuowano przez 52 tygodnie.

^K założono, że pacjent bez przerwy przyjmuje 1 kapsułkę/dziennie przez 91 dni.

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

Z uwagi na brak opinii eksperckich i danych dotyczących liczebności populacji docelowej, u której będzie można zastosować ocenianą technologię lekową, dane kosztowe szacowano na jednego pacjenta. Koszty przedstawiono w dwóch wariantach. W pierwszym, na podstawie danych ze zlecenia MZ przyjęto, że w ciągu 3 miesięcy terapii zużyte zostaną dokładnie 3 opakowania IBR, a koszt za jedno opakowanie wskazany w zleceniu wynosi 23 042,41 PLN. W drugim wariantcie założono, że 3 miesiące terapii odpowiada 91 dniom (365,25 dni w roku / 4 kwartały = 91,3 dni, które zaokrąglono w dół), co przekłada się na zużycie 273 kapsułek lub 4 opakowań.

Tabela 15. Dane kosztowe dla technologii ocenianej

Koszty ibrutynibu brutto [PLN]		
	na podstawie danych ze zlecenia MZ	na podstawie założeń Agencji rzeczywiste zużycie kapsułek / rzeczywiste zużycie opakowań
na 1 pacjenta za 1-miesięczną terapię (1 opakowanie á 90 kaps.)	██████████ ^B	
na 1 pacjenta za 3-miesięczną terapię ^A	██████████	██████████ ^C / ██████████ ^D
na 1 pacjenta za roczną terapię	██████████	██████████ ^C / ██████████ ^D

^A planowany okres terapii wskazany we wniosku dołączonym do zlecenia MZ

^B cena leku brutto wskazana we wniosku dołączonym do zlecenia MZ

^C koszt 3-miesięcznej i rocznej terapii przy przyjęciu ceny za kapsułkę i założeniu, że w ciągu 91 dni pacjent przyjmie 273 kapsułki, a w ciągu roku 1096

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

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego w makroglobulinemii Waldenströma, w dniu 06.11.2018 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) https://ptok.pl/strona_glowna;
- Instytut Hematologii i Transfuzjologii <http://www.ihit.waw.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network <https://www.nccn.org/>;
- International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation <https://www.iwmf.com/library>.

Ww. wytycznych klinicznych poszukiwano także w trakcie przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych, opisanego w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Tabela 16. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z WM

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
PTOK 2013 (Polska)	<p>U chorych na makroglobulinemię Waldenströma (WM), u których — niezależnie od stężenia białka monoklonalnego IgM i stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki chłoniakowe — nie stwierdza się objawów ogólnych, hepatosplenomegalii, powiększenia węzłów chłonnych, niedokrwistości czy małopłytkowości, nie powinno się rozpoczynać chemioterapii. Chorzy ci powinni być obserwowani i monitorowani w pierwszym roku od rozpoznania co 2–3 miesiące, natomiast po upływie roku co 3–6 miesięcy, jeśli choroba jest stabilna.</p> <p>Wskazaniami do rozpoczęcia leczenia są: 1) stężenie hemoglobiny < 10 g/dl lub liczba płytek < 100 g/l; 2) znaczne powiększenie węzłów chłonnych (bulky tumor) i/lub śledziony lub wątroby; 3) objawy zespołu nadlepkkości; 4) umiarkowane do ciężkich lub postępujące obwodowe neuropatie; 5) objawowa amyloidoza, krioglobulinemia lub choroba zimnych aglutynin.</p> <p>Wybór I linii leczenia dla:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) chorych kwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation): <ol style="list-style-type: none"> a) z cytopeniami: RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon), RT (rytuksymab, talidomid), b) z wysokim stężeniem IgM: R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), RCD; 2) chorzy niekwalifikujący się do auto-HSCT: <ol style="list-style-type: none"> a) z cytopeniami: RCD, RT, b) z wysokim stężeniem IgM: RF (rytuksymab, fludarabina), RC (rytuksymab, kladrabina), CC (kladrabina, cyklofosfamid), FC (fludarabina, cyklofosfamid), RCC (rytuksymab, kladrabina, cyklofosfamid), RFC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid), c) z obecnością chorób towarzyszących: z niskim stężeniem IgM i cytopeniami: rytuksymab, w starszym wieku z powolną progresją choroby: chlorambucyl.* <p>U chorych, u których planowane jest w przyszłości auto-HSCT, nie zaleca się stosowania analogów zasad purynowych czy chlorambucylu à la long, ze względu na potencjalne trudności w kolekcjonowaniu komórek macierzystych.</p> <p>Należy podkreślić, że do tej pory nie przeprowadzono randomizowanych badań, które wskazywałyby, jaki rodzaj chemio-/immunoterapii jest optymalny i przekłada się na wydłużenie OS chorych na WM.</p> <p>U chorych z objawami zespołu nadlepkkości terapię należy rozpocząć od wykonania plazmaferez. Plazmaferezy zaleca się u osób z objawami wynakającymi z obecności IgM lub jeśli oznaczenie lepkości surowicy wynosi powyżej 3,5 cp. Po uzyskaniu redukcji białka IgM (zwykle 2-3 zabiegi pozwalają na jego zmniejszenie o 30-60%) i ustąpieniu wymienionych objawów należy rozpocząć leczenie pierwszej linii zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi powyżej.</p> <p>Wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, odpowiedzi na leczenie oraz od czasu jej trwania. Powtórzenie terapii jest uzasadnione, jeśli wcześniejsza odpowiedź trwała ≥12 miesięcy. Natomiast jeżeli była krótsza, zaleca się zastosowanie innego rodzaju chemioterapii.</p> <p>W ramach kolejnych linii leczenia zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii: kladrabinę lub fludarabinę (A), chlorambucyl, talidomid, rytuksymab, alemtuzumab, bortezomib (B); • w polichemioterapii: CC lub FC, RF, RC, RCC, T-Dex (talidomid, deksametazon) (B), RFC, R-CHOP (C); • przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych: auto-HSCT (B), allo-HSCT (C).* <p>Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest opcją terapeutyczną u chorych z grupy wysokiego ryzyka, < 65. r.ż., z nawrotem lub pierwotną opornością choroby. Obecnie brak prospektywnych badań, które dokładnie definiowałyby grupę chorych mogących odnieść największe korzyści z zastosowania wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT oraz miejsce takiej terapii w leczeniu chorych na WM. Allo-HSCT jest procedurą obciążoną wysokim ryzykiem śmiertelności okołoprzeszczepowej i powinno być rozważane jedynie w kontekście badań klinicznych. Procedura ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC-allo-HSCT, reduced-intensity conditioning allo-HSCT), podobnie jak auto-HSCT, może być brana pod uwagę u młodych chorych z zaawansowaną WM, w kolejnym nawrocie lub z pierwotną opornością choroby.</p>

	<p>Chorzy na WM z tak zwanymi chorobami związanymi z obecnością monoklonalnego białka IgM (obwodowe neuropatie, krioglobulinemia, choroba zimnych aglutynin lub pierwotna amyloidoza) wymagają innego podejścia terapeutycznego. U chorych z neuropatią spowodowaną obecnością białka IgM można stosować dożylnie wlewy immunoglobulin, steroidoterapię i plazmaferezy. W przypadku ciężkiej lub progresywnej neuropatii zaleca się plazmaferezy co tydzień przez 2–3 miesiące, ale takie leczenie nie powinno być kontynuowane na stałe. Jako leczenie konsolidujące zaleca się włączenie immunochemioterapii. Z kolei u pacjentów z łagodną, powoli postępującą neuropatią bardzo dobre efekty daje stosowanie rytuksymabu w monoterapii, a u chorych z umiarkowaną lub ciężką neuropatią rekomendowana jest immunochemioterapia według schematu RCD. U chorych z ciężką krioglobulinemią czy ciężkimi cytopeniami wynikającymi z obecności zimnych aglutynin lub immunologicznej małopłytkowości zaleca się rozpoczęcie terapii od wykonania plazmaferez, a następnie kontynuowanie leczenia zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi powyżej w ramach I linii leczenia.</p>
<p>ESMO 2018 (Europa)**</p>	<p>Bezobjawowi pacjenci nie powinni być leczeni, ale obserwowani co 3-6 miesięcy (III, C).</p> <p>W większości przypadków podwyższenie stężenia jedynie białka monoklonalnego IgM nie jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia (III, D).</p> <p>Plazmafereza w skojarzeniu z właściwą terapią systemową powinna być stosowana do natychmiastowego zlikwidowania u pacjentów zespołu nadmiernej lepkości (IV, A). Prewencyjne zastosowanie plazmaferezy może być rozważone u objawowych pacjentów z bardzo wysokim stężeniem IgM i wysokim ryzykiem nadmiernej lepkości lub komplikacjami związanymi z IgM przed rozpoczęciem chemoimmunoterapii opartej na rytuksymabie (V, B).</p> <p>Wskazania do leczenia obejmują: obecność objawów B (gorączka, nocne poty i utrata wagi), cytopenia, nadmierna lepkość, umiarkowana lub ciężka neuropatia, amyloidoza, objawowa krioglobulinemia lub choroba zimnych aglutynin.</p> <p>Opcjami pierwotnego leczenia jest skojarzenie rytuksymabu ze środkami a kilującymi (doustnie lub dożylnie cyklofosfamid lub bendamustyna) lub z inhibitorami proteasomów (np. bortezomibem). RCD lub podobne schematy są pierwotną opcją leczenia pacjentów z mało rozległą chorobą i chorobami towarzyszącymi (III, B). Schemat BR (bendamustyna, rytuksymab) nie został prospektywnie porównany z RCD, ale stanowi pierwszą opcję dla pacjentów z bardzo rozległą chorobą (II, B); nie ma dostępnych danych podtrzymujących zastosowanie BR u pacjentów z nadmierną lepkością.</p> <p>Schematy oparte o bortezomib mogą być rozważane jako pierwszy wybór u pacjentów z bardzo wysokim stężeniem IgM lub nadmierną lepkością (III, B).</p> <p>Kombinacje z bardziej intensywną chemioterapią (tj. R-CHOP) lub analogami nukleozydów (fludarabina/rytuksymab – FR lub fludarabina/cyklofosfamid/rytuksymab - FCR) mogą indukować wysokie odpowiedzi, ale ze względu na znaczącą toksyczność nie mogą być pierwszą opcją leczenia w I linii (III, D).</p> <p>Terapia pojedynczymi lekami - środkami alkilującymi lub analogami nukleozydu, lub rytuksymabem – jest tylko rozważana u pacjentów niekwalifikujących do bardziej skutecznych kombinacji chemoimmunoterapii.</p> <p>Leczenie podtrzymujące rytuksymabem nie jest zalecane u pacjentów z WM (IV, C).</p> <p>Leczeniem z wyboru u pacjentów z nawrotem w ciągu 12 miesięcy od chemoimmunoterapii, w tym pacjentów opornych na rytuksymab, jest monoterapia ibrutynibem (III, A). Do leczenia ibrutynibem mogą być rozważeni pacjenci niekwalifikujący się do chemoimmunoterapii w I linii (V, B).</p> <p>U pacjentów z późnym nawrotem po chemoimmunoterapii może być rozważona: alternatywna kombinacja chemoimmunoterapii lub wcześniej skuteczny schemat bądź ibrutynib (III, A). Jeżeli stosowano rytuksymab z cyklofosfamidem (np. RCD) można zastosować rytuksymab zarówno z bendamustyną (np. BR) lub bortezomibem zarówno z lub bez deksametazonu (np. BDR lub VR) (IV, B). Rytuksymab z analogami nukleozydu (FR – fludarabina, rytuksymab, FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) jest skuteczną, ale toksyczną kombinacją i dlatego powinien być stosowany z ostrożnością (III, C).</p> <p>U wybranych młodych pacjentów z chemowrażliwym nawrotem mogą być rozważone wysokie dawki terapii z ASCT (IV, B).</p> <p>Silnie rekomenduje się uczestniczenie w badaniach klinicznych wszystkich pacjentów, zarówno w I, jak i kolejnych liniach leczenia.</p>
<p>EMN 2018 (Europa)***</p>	<p>Monoterapia rytuksymabem może być rozważona u pacjentów z WM z zaburzeniami immunologicznymi wtórnymi do WM lub u pacjentów słabych (frail), którzy mają mniejsze prawdopodobieństwo tolerancji chemioterapii (1B). Rytuksymabu powinno się unikać lub wstrzymać jego podawanie, lub też powinno się wykonać wcześniejszą wymianę plazmy u pacjentów z wysokim stężeniem IgM z powodu ryzyka zaostżenia IgM.</p> <p>U większości pacjentów zaleca się kombinacje chemoimmunoterapii z rytuksymabu, cyklofosfamidu i deksametazonu (1B), bendamustyny-rytuksymabu (1B) lub bortezomibu, rytuksymabu i deksametazonu (1B), które pozwalają na uzyskanie trwałej odpowiedzi i powodują tolerowaną toksyczność. Schematy oparte na bortezomibie są rozważane u pacjentów z wysokim stężeniem IgM, z objawami nadmiernej lepkości, krioglobulinemią lub zimną aglutyniną, amyloidozą lub uszkodzeniami nerek lub u młodych osób, aby unikać leków mielosupresyjnych. BR jest dobrze tolerowany u starszych, a schematy oparte o karfilzomib są opcją oszczędzającą neuropatię w terapii składającej się z inhibitorów proteasomów (należy rozważyć możliwą kardiotoxyczność).</p> <p>U pacjentów z wysokim ryzykiem lub z nadmierną lepkością, kiedy wymagana jest szybka kontrola choroby, preferuje się: bortezomib, schematy oparte na analogach nukleozydu lub schematy oparte na bendamustynie, przy czym bortezomib nie powinno się podawać pacjentom z neuropatią związaną z paraproteinami (1B).</p> <p>U starszych pacjentów leczeniem z wyboru jest rytuksymab, cyklofosfamid i deksametazon (RCD) lub doustna fludarabina (1A). Analogi nukleozydu można podawać także pacjentom po niepowodzeniu innych mniej toksycznych terapii. Ibrutynib stanowi skuteczną opcję zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych (którzy nie są kandydatami do chemoimmunoterapii), jak i z nawrotami (1B), ale nie jest zalecana u pacjentów z dzkim typem mutacji MYD88 (1A). U pacjentów z nawrotami/z oporną chorobą, nietolerujących rytuksymabu może być rozważony ofatumumab (1B).</p>

	<p>ASCT pozostaje opcją dla pacjentów z wysokim ryzykiem, jednak dostępne dane są ograniczone (1B). Ewerolimus powinien być rozważony ty ko u pacjentów nieodpowiadających na wiele linii (1B). Leczenie dostępnymi lekami dla nieleczonych pacjentów może być rozważone u chorych wcześniej leczonych, wymagających terapii (jeżeli odpowiedź osiągnięto przez ≥ 2 lata na wcześniejszym schemacie).</p> <p>Leki immunomodulujące i allogeniczny SCT powinien być stosowany ty ko w kontekście badań klinicznych. Włączenie pacjentów z WM do badań klinicznych jest silnie rekomendowane.</p>
<p>NCCN 2018 (USA)****</p>	<p>W pierwotnym leczeniu zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ plazmaferezę w objawowej nadmiernej lepkości, ➢ leczenie I linii, ➢ udział w badaniu klinicznym. <p>Leczenie I linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane schematy: bendamustyna/rytuksymab; bortezomib/deksametazon/rytuksymab; rytuksymab/cyklofosfamid/deksametazon. • inne zalecane schematy: bendamustyna; bortezomib+-rytuksymab; bortezomib/deksametazon; cyklofosfamid/doksorubicyna/winkrystyna/prednizon/rytuksymab; karfilzomib/rytuksymab/deksametazon; kladrabina+-rytuksymab; fludarabina+-rytuksymab; fludarabina/cyklofosfamid/rytuksymab; ibrutynib+-rytuksymab; rytuksymab; rytuksymab; rytuksymab/cyklofosfamid/prednizon. <p>W przypadku odpowiedzi całkowitej lub u pacjentów bezobjawowych z bardzo dobrą częściową odpowiedzią, częściową odpowiedzią lub małą odpowiedzią na pierwotne leczenie zaleca się obserwację do progresji choroby lub rozważenie rytuksymabu w podtrzymaniu terapii (tylko dla tych co odpowiedzieli na wcześniej zastosowany schemat oparty o rytuksymab). U pacjentów z brakiem odpowiedzi/progresją choroby lub z uporczywymi objawami z częściową/małą odpowiedzią na pierwotną terapię zaleca się wybranie alternatywnej terapii. U pacjentów z nawrotem choroby występującym <24 miesięcy po wcześniejszej odpowiedzi zaleca się wybranie alternatywnej terapii. U chorych z nawrotem choroby występującym ≥ 24 miesięcy po wcześniejszej odpowiedzi można zastosować wcześniejszą terapię lub rozważyć alternatywne leczenie.</p> <p>Terapie u pacjentów wcześniej leczonych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane schematy: bendamustyna/rytuksymab; bortezomib/deksametazon/rytuksymab; ibrutynib+-rytuksymab; rytuksymab/cyklofosfamid/deksametazon. • inne zalecane schematy: bendamustyna; bortezomib+-rytuksymab; bortezom b/deksametazon; kladrabina+-rytuksymab; cyklofosfamid/doksorubicyna/winkrystyna/prednizon/rytuksymab; ewerolimus; fludarabina+-rytuksymab; fludarabina/cyklofosfamid/rytuksymab; rytuksymab; rytuksymab/cyklofosfamid/prednizon. • w pewnych okolicznościach: ofatumumab (dla osób nietolerujących rytuksymabu). • w wyselekcjonowanych przypadkach może być właściwy: ASCT-auto lub -allo.
<p>MCCG 2016 (USA)</p>	<p>Pacjenci z IgM MGUS (monoklonalna gammopatia IgM o nieokreślonym znaczeniu) lub SWM (tłącym się WM) z zachowaną funkcją szpiku kostnego powinni być obserwowani (poziom 3, stopień B).</p> <p>Rytuksymab jest wskazany u pacjentów z WM z objawami łagodnej-umiarkowanej anemii, objawami krioglobulinemii (w skojarzeniu z kortykosteroidami) lub hemolityczną anemią nieodpowiadającą na kortykosteroidy (poziom 3, stopień B). Monoterapia rytuksymabem jest przeciwwskazana u pacjentów z objawami nadmiernej lepkości i bez poprzedzającej plazmaferezy, powinno się jej un kać u pacjentów z wysokim stężeniem IgM (poziom 3, stopień A). U pacjentów z wolno postępującą, łagodną obwodową neuropatią IgM z inaczej spokojnym WM, zaleca się konserwatywne strategie terapeutyczne (poziom 5, stopień D).</p> <p>Terapeutyczna wymiana plazmy powinna być natychmiast przeprowadzana u pacjentów z zespołem nadmiernej lepkości, przed rozpoczęciem cytoredukcyjnej terapii (poziom 3, stopień B).</p> <p>Rozważa się 4-6 cykle bendamustyny/rytuksymabu z tolerowanym profilem toksyczności i zdolnością do indukowania trwałej odpowiedzi. Schemat ten jest pierwotnym wyborem w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych z objawowym WM, szczególnie z masywną (bu ky) chorobą, kiedy pożądana jest szybka kontrola choroby (poziom 2, stopień B).</p> <p>Deksametazon-rytuksymab-cyklofosfamid może być alternatywą u pacjentów z objawowym WM, kiedy rozległość choroby jest niewielka (poziom 3, stopień B).</p> <p>Z powodu braku prospektywnych danych leczenie podtrzymujące rytuksymabem nie powinno być aktualnie rutynowo stosowane poza badaniami klinicznymi (poziom 3, stopień D).</p> <p>Po zakończeniu pierwotnej terapii pacjenci odpowiadający powinni być okresowo obserwowani do czasu wystąpienia progresji choroby i ponownych objawów związanych z WM (poziom 3, stopień B).</p> <p>Pacjenci nieodpowiadający na pierwotną terapię z uporczywymi objawami/z oporną chorobą powinni mieć zaoferowaną alternatywne schematy leczenia (poziom 3, stopień A).</p> <p>Powtórzenie terapii może być rozważone u pacjentów z nawrotem, którzy osiągnęli trwałą odpowiedź (czas do następnej terapii ≥ 3 lata) bez istotnej toksyczności przed leczeniem (poziom 3, stopień B).</p> <p>Monoterapia ibrutynibem jest możliwą opcją u pacjentów z mutacją MYD88 (nieodpowiednia w mutacji CXCR4) w ich pierwszym lub drugim nawrocie. Status mutacji powinien być oceniony przed podaniem tego leczenia, ponieważ nie jest ono wystarczająco skuteczne w przypadkach dzikiego typu MYD88 (poziom 3, stopień B).</p> <p>Kombinacje oparte na bortezomibie (tj. bortezomib-deksametazon-rytuksymab) są odpowiednimi schematami ratującymi, pod warunkiem występowania podstawowej neuropatii obwodowej w stopniu ≥ 2 (poziom 3, stopień B).</p> <p>Ewerolimus lub analogi puryn są właściwe do stosowania u wybranych pacjentów z oporną chorobą lub z wieloma nawrotami (poziom 3, stopień B).</p> <p>Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych powinno być rozważone w pierwszym lub drugim nawrocie u pacjentów, którzy kwalif kują się do transplantacji i są chemowrażliwi, szczególnie jeżeli pierwsza remisja była krótka (<2 lata). Pacjentom z opornym WM nie powinno oferować się ASCT (poziom 3, stopień B).</p>

<p>MFAMSAG 2016 (Australia)*****</p>	<p>Wstępna terapia pacjentów z WM</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Leczenie powinno być podawane tylko objawowym pacjentom z WM, którzy kwalifikują się do terapii (poziom III, stopień C) lub bezobjawowych, ale z wysokim stężeniem IgM (>60 g/l) (poziom IV, stopień C). 2) Jeżeli to możliwe pacjenci powinni być włączani w badania kliniczne. 3) Racjonalny schemat I linii obejmuje: bendamustynę i rytuksymab, który jest skuteczniejszy i ma ograniczoną toksyczność względem terapii rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (R-CHOP) (poziom IB, stopień A) oraz deksametazonem, rytuksymabem i cyklofosfamidem (DRC) (poziom III, stopień B). 4) Schematy oparte na fludarabinie, takie jak: fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab (FCR) lub fludarabina i rytuksymab (FR) są skuteczne (poziom II, stopień B), ale mogą być związane ze wzrostem toksyczności u starszych osób, a u tych z uszkodzoną funkcją nerek mogą powodować mobilizację komórek macierzystych i wzrost ryzyka zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej. Z tych powodów fludarabina nie powinna być stosowana lub podawana z ostrożnością w I linii leczenia (poziom III, stopień C). 5) Chlorambucyl wykazał słabą odpowiedź, PFS i OS w porównaniu do fludarabiny (poziom I, stopień A). Monoterapia rytuksymabem powoduje odpowiedź do 50% przy niskiej toksyczności (poziom 2, stopień B). Można stosować pojedyncze leki u starszych i/lub słabych (<i>frail</i>) pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii (poziom V, stopień C). 6) Jest mały zysk w skuteczności z zastosowania antracyklin i winkrystyny w R-CHOP. Ten schemat nie jest zalecany w leczeniu pacjentów z WM, gdyż schemat bendamustyna-rytuksymab jest terapią skuteczniejszą i mniej toksyczną (poziom II, stopień A). 7) Inhibitory proteasomu, takie jak bortezomib mogą być pomocne w szybkim obniżeniu paraprotein, szczególnie u pacjentów z zespołem nadmiernej lepkości i osób z rodzinną WM (poziom III, stopień C). <p>Leczenie pacjentów z WM z nawrotem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjenci z indolentnym nawrotem WM (tj. biochemiczny nawrót bez objawów lub wpływu na funkcjonowanie zajętych organów) mogą być obserwowani bez aktywnej terapii (poziom IV, stopień C). 2) Powinno się rozważyć włączenie pacjentów do badań klinicznych, szczególnie jeżeli odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię była krótka (<12 miesięcy) (poziom IV, stopień C). 3) Pacjenci nie powinni być ponownie eksponowani na ten sam schemat leczenia, jeżeli wcześniejsza odpowiedź trwała krócej niż 24 miesiące (poziom IV, stopień C). 4) Młodszy pacjenci z dobrym stanem fizycznym powinni być rozważeni do auto- i allo-SCT po pierwszym lub drugim nawrocie i powinni unikać terapii toksycznych dla komórek macierzystych, takich jak fludarabina (poziom III, stopień C). 5) Pacjenci z uporczywą mielosupresją (tj. trombocytopenią) powinni unikać fludarabiny (poziom II, stopień B), a pacjenci z niewyleczoną neuropatią powinni unikać bortezomibu (poziom II, stopień B).
<p>IWWM 2016 (Świat)</p>	<p>Konsensus dotyczący leczenia pacjentów z objawami WM, wcześniej nieleczonych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plasmafereza powinna być zawsze i natychmiast wykonywana u pacjentów z objawową nadmierną lepkością. Może być ona stosowana w zapobieganiu zaostrzeń u chorych z wysokim stężeniem IgM (zwykle >4000 mg/dl) przed podaniem rytuksymabu. Sama plasmafereza nie jest skutecznym leczeniem choroby i po niej należy zastosować szybko działającą terapię cytoredukcyjną. - rytuksymabu jako pojedynczego leku powinno się unikać u pacjentów z wysokim stężeniem IgM, ale powinien być rozważony u pacjentów z zaburzeniami immunologicznymi wtórnymi do WM (takimi jak: neuropatia glikoproteinowa związana z mielinią lub słabych pacjentów z mniejszym prawdopodobieństwem tolerancji chemoimmunoterapii). - schemat deksametazon-rytuksymab-cyklofosfamid jest opcją w I linii leczenia pacjentów z WM z możliwością do opanowania toksycznością i może być rozważony u słabych pacjentów wymagających terapii skojarzonej. - schemat bendamustyna-rytuksymab jest skuteczny w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych z WM. Leczenie jest dobrze tolerowane nawet u starszych pacjentów z ograniczonymi epizodami mielosupresji i infekcjami w porównaniu do schematów opartych na analogach puryn. - terapia oparta na bortezomidzie jest zalecana u pacjentów z wysokim stężeniem IgM, z objawami nadmiernej lepkości, krioglobulinemii lub zimną aglutynemii, amyloidozą i niewydolnością nerek lub u młodych osób, u których pożądane jest uniknięcie a kilatora lub analogów nukleozydu. - terapia oparta na karfilzombie stanowi nową opcję leczenia z zmniejszonym ryzykiem wystąpienia neuropatii (ang. neuropathy-sparing) w terapii WM opartej na inhibitorze proteasomu. Toksyczność sercowa występowała u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i powinna być brana pod uwagę szczególnie u starszych pacjentów z WM z wcześniej istniejącymi chorobami serca. - ibrutynib jest opcją leczenia pacjentów objawowych z WM. Jest to lek zarejestrowany przez Food and Drug Administration, Health Canada i European Medicines Agency w początkowym leczeniu pacjentów z WM, którzy nie są kandydatami do chemoimmunoterapii. Aktualnie bada się optymalne zastosowanie tego leku (w I linii lub po wcześniejszym leczeniu) jako monoterapia lub w skojarzeniu. <p>Konsensus dotyczący leczenia pacjentów z objawami WM, wcześniej leczonych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - re-terapia może być zastosowana jeżeli odpowiedź trwała ≥ 2 lat po wcześniejszym schemacie. Pacjenci, którzy mieli progresję po ibrutynibie w I linii leczenia nie powinni go otrzymywać ponownie. - ofatumumab jest potencjalną opcją leczenia u pacjentów z nietolerancją na rytuksymab. - ibrutynib jest opcją u pacjentów z objawowym WM. - analogi nukleozydu, kombinacje oparte na fludarabinę mogą być rozważone u wcześniej leczonych pacjentów z WM, u których zawiodły mniej toksyczne terapie. U młodych pacjentów kwalifikujących się do ASCT, komórki macierzyste powinny być pobrane przed fludarabiną.

	<ul style="list-style-type: none"> - ewerolimus może być rozważony jako opcja terapeutyczna w nawrotowej lub odpornej chorobie, chociaż ze względu na jego toksyczność, najlepiej rozważyć go u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli lub mieli progresję po wielu liniach leczenia lepiej tolerowanymi schematami terapii. - leki immunomodulujące, lenalidomid i pomalidomid powinny być rozważone w ramach badań klinicznych, ze względu na ich działania niepożądane. - przeszczepienie komórek macierzystych powinno być rozważane w wybranych przypadkach pacjentów z WM, chociaż lekarze powinni wziąć pod uwagę licznie dostępne alternatywne opcje leczenia. ASCT jest możliwą do wykonania/przeprowadzenia i skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów z WM wysokiego ryzyka, którzy kwalifikują się do transplantacji, ale najlepiej powinien być proponowany po początkowych/pierwszych nawrotach. ASCT nie jest tak korzystny u pacjentów, którzy otrzymali >3 linie leczenia lub są oporni na chemioterapię. Allo-SCT, kiedy jest to odpowiednie, powinien być rozważony jako jedna z preferowanych opcji leczenia w ramach badań klinicznych.
--	--

* wytyczne opracowano na podstawie 4th international Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM) z 2009 r.

** poziom dowodów: I – dowody z co najmniej 1 dużego RCT dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędów) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych RCT bez heterogeniczności; II – małe RCT lub duże RCT z podejrzeniem błędów (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza takich badań lub badań z obecnością heterogeniczności; III – badania prospektywne kohortowe; IV – badania retrospektywne kohortowe lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, raporty przypadków, opinie ekspertów. Siła rekomendacji: A – silne dowody na skuteczność z istnieniem kliniczną korzyścią (silnie zalecane); B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną klinicznie korzyścią (generalnie zalecane); C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nieprzewyższającą ryzyko lub niekorzyść (działania niepożądane, koszty) (opcjonalne); D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na negatywnym wyniku (generalnie niezalecane); E – silne dowody przeciwko skuteczności lub negatywnym wynikiem (nigdy niezalecane).

*** według skali GRADE.

**** zalecenia są kategorii 2A, czyli na podstawie dowodów z niższego poziomu wiarygodności, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencje są właściwe.

***** poziom dowodów: 1A – dowody z metaanalizy RCT, 1B – dowody z co najmniej 1 RCT, 2A – dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego, nierandomizowanego badania, w tym II fazy i kliniczno-kontrolnych, 2B – dowody z co najmniej 1 innego typu badania dobrze zaprojektowanego, quasi-eksperymentalnego, takiego jak obserwacyjne, 3 – dowody z dobrze zaprojektowanego, nieeksperymentalnego badania opisowego, 4 – dowody z raportów komitetu ekspertów i/lub opinii autorytetów. Stopień rekomendacji: A – zalecenie na podstawie co najmniej 1 RCT dobrej jakości, specyficzna rekomendacja (poziom dowodów 1A i 1B), B – zalecenie na podstawie dobrze przeprowadzonych badań, ale nie RCT na temat zaleceń (poziom dowodów 2A, 2B, 3), C – zalecenia na podstawie opinii ekspertów lub raportów (poziom dowodów 4).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z WM.

W wytycznych wskazano, że leczenie powinno się rozpocząć dopiero u pacjentów z objawami. Pacjenci z nadmierną lepkością lub z bardzo wysokimi stężeniami IgM przed zastosowaniem chemioterapii powinni być poddani plazmaferezie. W leczeniu I linii zaleca się schematy oparte na rytuksymabie ze środkami alkilującymi (np. cyklofosfamid, bendamustyna) lub z inhibitorami proteasomów (np. bortezomib, karfilzomib). Niektóre wytyczne zalecały także stosowanie schematów opartych na bortezomibie (np. przy wysokim stężeniu IgM lub nadmiernej lepkości) lub sam bortezomib, schematy oparte o analogi nukleozydu, schematy oparte o bendamustynę (przy wysokim ryzyku lub z nadmiernej lepkości) bądź schematy oparte na karfilzomibie (zmniejsza ryzyko neuropatii ang. neuropathy-sparing). W sytuacji gdy nie ma możliwości zastosowania kombinacji terapii (np. wtórne zaburzenia immunologiczne, słaba tolerancja chemioterapii) powinno się zastosować monoterapię (środkami alkilującymi, analogami nukleozydu, rytuksymabem). W większości wytycznych nie jest zalecana terapia podtrzymująca rytuksymabem, z wyjątkiem NCCN 2018, w których można rozważyć jego podanie po wcześniej odpowiedzi na to leczenie.

U pacjentów z nawrotem (zarówno wczesnym, jak i późnym), w tym opornych na rytuksymab, zaleca się: ibrutynib. Ibrutynib może być także rozważony u pacjentów niekwalifikujących się do chemoimmunoterapii I linii. U chorych z późnym nawrotem można zastosować alternatywne kombinacje chemoimmunoterapii lub wcześniej stosowany schemat terapii, jeżeli był skuteczny. Niektóre wytyczne wskazywały na możliwość zastosowania ofatumumabu u pacjentów z nawrotową lub oporną chorobą z nietolerancją rytuksymabu lub użycie ewerolimusu i analogów puryn u pacjentów z wieloma nawrotami lub oporną chorobą. W większości wytycznych u wyselekcjonowanych pacjentów dopuszczano przeprowadzenie przeszczepienia komórek macierzystych. Większość wytycznych, w tym te z 2018 r., mocno rekomendowały udział w badaniach klinicznych na każdym etapie leczenia.

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Ze względu na fakt, że leczenie pacjentów z WM dobiera się indywidualnie w zależności od ich stanu klinicznego, komplikacji lub rozległości choroby oraz tego, że IBR można zastosować zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych (którzy nie kwalifikują się do chemoimmunoterapii I linii), jak i u tych wcześniej leczonych z nawrotem choroby uznano, że jego technologiami alternatywnymi dla IBR będą substancje czynne wymienione w wytycznych klinicznych, które nie są aktualnie refundowane w Polsce.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.10.2018 r. w rozpoznaniu C88.0 (makroglobulinemia Waldenstroma) aktualnie refundowane są następujące substancje czynne: asparaginaza, bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrabina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna,

epirubicyna, etopozyd, fludarabina, ifosfamid, merkapturyna, metotreksat, rytuksymab, tioguanina, winblastyna, winkrystyna, bendamustyna (w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia: a) oporności na rytuksymab lub b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii), bortezomib.

Dodatkowo we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji refundowany jest deksametazon, m.in. w leczeniu chłoniaka nieziarniczego w połączeniu z innymi produktami leczniczymi czy prednizon, m.in. w chorobach nowotworowych (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): białaczka i chłoniaki u dorosłych.

Zgodnie z załącznikiem nr 2 do zarządzenia nr 92/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 04.09.2018 r. w katalogu refundowanych substancji czynnych zawartych w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP znajduje się m.in. talidomid.

Ponadto plazmafereza lecznicza z hospitalizacją jest świadczeniem finansowanym ze środków publicznych m.in. w hematologii według załącznika nr 2 do zarządzenia nr 87/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23.08.2018 r.

Tym samym jako technologie alternatywne uznano: karfilzomib, ofatumumab, ewerolimus, lenalidomid, pomalidomid. Alemtuzumab podano jedynie w wytycznych polskich opracowanych na podstawie wytycznych międzynarodowych z 2009 r., w których aktualizacji z 2016 r. już go nie wymieniono. Warto zauważyć, że żaden z ww. leków nie posiada rejestracji polskiej ani centralnej w leczeniu pacjentów z WM. Tym samym wydaje się, że leki te w Polsce mogą być stosowane w ramach badań klinicznych lub też w trybie importu docelowego.

13. Piśmiennictwo

Badania wtórne	
Tillman 2018	Tillman BF, et al. Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies. <i>Eur J Haematol.</i> 2018 Apr;100(4):325-334
Badania pierwotne	
Dimopoulos 2016	Dimopoulos MA, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (INNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Feb;18(2):241-250
Dimopoulos 2018	Dimopoulos MA, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. <i>N Engl J Med</i> 2018; 378:2399-2410
Treon 2015	Treon SP, et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. <i>N Engl J Med</i> 2015;372:1430-40
Rekomendacje kliniczne	
AMSAG 2017	Talaulikar D, et al. Treatment of patients with Waldenström macroglobulinaemia: clinical practice guidelines from the Myeloma Foundation of Australia Medical and Scientific Advisory Group. <i>Intern Med J.</i> 2017 Jan;47(1):35-49.
EMN 2018	Gavriatopoulou M, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. <i>Leukemia.</i> 2018 Sep;32(9):1883-1898
ESMO 2018	Kastritis E, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv41-iv50
IWWM 2016	Leblond V, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. <i>Blood.</i> 2016 vol. 128 (10): 1321-1328
MCCG 2016	Kapoor P, et al. Diagnosis and Management of Waldenström Macroglobulinemia Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. <i>JAMA Oncol.</i> 2017 Sep 1;3(9):1257-1265
NCCN 2018	Waldenström Macroglobulinemia / Lymphoplasmacytic Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Version 2.2019 – September 14, 2018
PTOK 2013	Lech-Marańda E, et al. Makroglobulinemia Waldenströma / chłoniak limfoplazmocytowy, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
Pozostałe publikacje	
AOTMiT-OT-434-16/2015	MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: Złośliwe choroby immunoproliferacyjne ICD-10: C88 Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji, 16 września 2015 r.
AR EMA Imbruvica 2015	EPAR – Assessment Report https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/imbruvica-h-c-3791-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf
ChPL Imbruvica	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica
Fouquet 2015	Fouquet G, et al. Lenalidomide is safe and active in Waldenström macroglobulinemia. <i>Am J Hematol.</i> 2015 Nov;90(11):1055-9
Furman 2017	Furman RR, et al. A phase 2 study of ofatumumab in Waldenström's macroglobulinaemia. <i>Lancet Haematol.</i> 2017 January ; 4(1): e24–e34
Ghobrial 2010	Ghobrial IM, et al. Phase II Trial of the Oral Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Everolimus in Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. <i>J Clin Oncol.</i> 2010 Mar 10;28(8):1408-14
Ghobrial 2014	Ghobrial IM, et al. Long-term results of the phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory Waldenström Macroglobulinemia. <i>Am J Hematol.</i> 2014 Mar;89(3):237-42
IHIT 2011	Makroglobulinemia Waldenströma, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, http://www.ihit.waw.pl/makroglobulinemia-waldenstroma.html (dostęp: 15.11.2018 r.)
NCT02165397	Ibrutinib With Rituximab in Adults With Waldenström's Macroglobulinemia, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02165397 (dostęp: 15.11.2018 r.)

ORP 156/2017		Opinia Rady Przejrzystości nr 156/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku w sprawie oceny skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, efektywności kosztowej oraz wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib), kod EAN: 5909991195137, w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” w związku ze zmianą zakresu wniosku w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu.
REK 1/2017		Rekomendacja nr 1/2017 z dnia 13 stycznia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie 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)”
REK 23/2016		Rekomendacja nr 23/2017 z dnia 11 kwietnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”
SRP 1/2017		Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib), kod EAN: 5909991195144, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”
SRP 36/2016		Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib), kod EAN: 5909991195137, w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”
Szczeklik 2017		Gajewski P (red.), Interna Szczeklika 2017, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017, 1840-1843
Treon 2013		Treon S, et al. Phase I study of pomalidomide, dexamethasone and rituximab (PDR) in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia (WM), Hematol Oncol 2013, 31 (Suppl. 1): 201-270, 536
Treon 2014		Treon SP, et al., Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia Blood. 2014 Jul 24;124(4):503-10
Obwieszczenie MZ		Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.
Zarządzenie 87/2018/DSOZ Prezesa NFZ	nr	Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie 92/2018/DGL Prezesa NFZ	nr	Zarządzenie Nr 92/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii

14. Załączniki

14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 31.10.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#24	Search ((((((ibrutin b[Title/Abstract] OR Imbruvica[Title/Abstract])) OR ((PCI32765[Title/Abstract] OR PCI 32765[Title/Abstract] OR PCI-32765[Title/Abstract]))) OR "PCI 32765" [Supplementary Concept])) AND ((("Waldenstrom Macroglobulinemia"[Mesh]) OR (((Waldenstr*[Title/Abstract] AND Macroglobulinemi*[Title/Abstract]) OR ((Lymphoplasmacyt*[Title/Abstract] AND Lymphom*[Title/Abstract]) OR ((Primar*[Title/Abstract] AND Macroglobulinemi*[Title/Abstract])))))	130
#23	Search ("Waldenstrom Macroglobulinemia"[Mesh]) OR (((Waldenstr*[Title/Abstract] AND Macroglobulinemi*[Title/Abstract]) OR ((Lymphoplasmacyt*[Title/Abstract] AND Lymphom*[Title/Abstract]) OR ((Primar*[Title/Abstract] AND Macroglobulinemi*[Title/Abstract]))	6654
#22	Search (((Waldenstr*[Title/Abstract] AND Macroglobulinemi*[Title/Abstract]) OR ((Lymphoplasmacyt*[Title/Abstract] AND Lymphom*[Title/Abstract]) OR ((Primar*[Title/Abstract] AND Macroglobulinemi*[Title/Abstract]))	3707
#14	Search (Waldenstr*[Title/Abstract] AND Macroglobulinemi*[Title/Abstract])	2676
#20	Search (Primar*[Title/Abstract] AND Macroglobulinemi*[Title/Abstract])	396
#19	Search Primar*[Title/Abstract]	1605070
#18	Search (Lymphoplasmacyt*[Title/Abstract] AND Lymphom*[Title/Abstract])	1186
#17	Search Lymphom*[Title/Abstract]	166416
#16	Search Lymphoplasmacyt*[Title/Abstract]	3138
#13	Search Waldenstr*[Title/Abstract]	3783
#12	Search Macroglobulinemi*[Title/Abstract]	3600
#11	Search "Waldenstrom Macroglobulinemia"[Mesh]	5157
#9	Search ((((((ibrutinib[Title/Abstract] OR Imbruvica[Title/Abstract])) OR ((PCI32765[Title/Abstract] OR PCI 32765[Title/Abstract] OR PCI-32765[Title/Abstract]))) OR "PCI 32765" [Supplementary Concept]	1413
#8	Search (((ibrutinib[Title/Abstract] OR Imbruvica[Title/Abstract]) OR ((PCI32765[Title/Abstract] OR PCI 32765[Title/Abstract] OR PCI-32765[Title/Abstract]))	1346
#7	Search ((PCI32765[Title/Abstract] OR PCI 32765[Title/Abstract] OR PCI-32765[Title/Abstract])	70
#6	Search (ibrutin b[Title/Abstract] OR Imbruvica[Title/Abstract])	1320
#5	Search "PCI 32765" [Supplementary Concept]	619

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 31.10.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp brutinib/	4252
2	"ibrutin*".ab,kw,ti.	3087
3	Imbruvica.ab,kw,ti.	58
4	"cra 032765".ab,kw,ti.	0
5	cra032765.ab,kw,ti.	0
6	pci 32765.ab,kw,ti.	206
7	pci32765.ab,kw,ti.	4
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	3188
9	1 or 8	4485
10	exp Waldenstroem macroglobulinemia/	4670
11	"macroglobulin*".ab,kw,ti.	8897

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
12	"Waldenstr*" .ab,kw,ti.	3856
13	11 and 12	3470
14	"Lymphoplasmacyt*" .ab,kw,ti.	4576
15	"Lymphom*" .ab,kw,ti.	206493
16	14 and 15	1835
17	"Primar*" .ab,kw,ti.	1982898
18	11 and 17	1002
19	13 or 16 or 18	5173
20	10 or 19	6594
21	9 and 20	417

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 31.10.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(ibrutinib):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	329
2	(Imbruvica):ti,ab,kw OR (cra 032765):ti,ab,kw OR (cra032765):ti,ab,kw OR (pci 32765):ti,ab,kw OR (pci32765):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16
3	#1 OR #2	332
4	MeSH descriptor: [Waldenstrom Macroglobulinemia] explode all trees	33
5	(Macroglobulinemi*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	117
6	(Waldenstr*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	129
7	#5 AND #6	117
8	(Lymphom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9059
9	(Lymphoplasmacyt*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	51
10	#8 AND #9	42
11	(Primar*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	196238
12	#11 AND #5	37
13	#7 OR #10 OR #12	133
14	#13 OR #4	133
15	#14 AND #3	27

14.2. Diagram selekcji badań

