



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Imbruvica (ibrutynib)**

we wskazaniu:  
chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: L83.8)  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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

Nr: OT.422.20.2019

Data ukończenia: 13 marca 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

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

**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.

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AF</b>	migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation)
<b>allo-HSCT</b>	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
<b>ARA-C</b>	cytarabina (ang. arabinozyd cytozyny)
<b>ASCT</b>	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation)
<b>auto-HSCT</b>	autogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BR</b>	schemat chemioterapii zawierający bendamustynę i rytuksymab
<b>BSH</b>	Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (British Society for Haematology)
<b>CHOP</b>	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizolon
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CLL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia)
<b>DHAP</b>	schemat chemioterapii zawierający: deksametazon, cytarabinę i cisplatynę
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (European Society for Medical Oncology)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>Hyper-CVAD</b>	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, deksametazon, metotreksat i cytarabinę
<b>ICD-10</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, edycja 10
<b>MCL</b>	chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma)
<b>MIPI</b>	Międzynarodowy wskaźnik diagnostyczny w chłoniaku z komórek płaszczka (ang. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>R</b>	rytuksymab
<b>R-BAC</b>	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, bendamustynę i cytarabinę
<b>R-CHOP</b>	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizolon
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>R-DHAP</b>	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, deksametazon, cytarabinę, cisplatynę
<b>R-Hyper-CVAD</b>	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, deksametazon, metotreksat i cytarabinę
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>R/R MCL</b>	nawrotowym bądź oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka
<b>SD</b>	stabilna choroba (ang. stable disease)

<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SLL</b>	chłoniak z małych limfocytów (ang. small lymphocytic lymphoma)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. <a href="http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf">http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf</a> [dostęp: 12.03.2019 r.]

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	5
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>15</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	15
4.2. Technologia wnioskowana .....	17
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	17
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	17
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....</b>	<b>18</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>18</b>
6.1. Opis metodyki.....	18
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	19
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	19
6.2.2. Ocena jakości badań.....	23
6.3. Wyniki.....	23
6.3.1. Badania pierwotne i wtórne .....	23
6.3.1.1. Analiza skuteczności.....	23
<b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>26</b>
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>34</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>35</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>36</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>37</b>
<b>12. Opinie ekspertów.....</b>	<b>46</b>
<b>13. Piśmiennictwo .....</b>	<b>47</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>48</b>
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	48
14.2. Diagram selekcji badań .....	50

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego: 21.02.2019 r., PLD.46434.1007.2019.1.SK

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Imbruvica (ibrutynib), kapsułki á 140mg
  - Wnioskowane wskazanie:
    - chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: L83.8)  
Uwagi: nawracający i oporny chłoniak z komórek płaszczka
- 

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 netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 360 kapsułek (3 opakowania po 120 kapsułek)

---

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Imbruvica (ibrutynib), kapsułki 140mg we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: L83.8). Uwagi: nawracający i oporny chłoniak z komórek płaszczka.

### Problem zdrowotny

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

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

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

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

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych: dr n. med. Joanny Streb Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej i dr n. med. Beaty Jagielskiej – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu, przy uwzględnieniu podanych powyżej kryteriów selekcji, do analizy głównej dotyczącej pacjentów z MCL włączono: kontynuację (3,5 letni follow-up) RCT RAY [MCL3001], w którym porównano efektywność ibrutynibu z temsyrolimusem u pacjentów z R/R MCL: Rule 2018; 3 przeglądy systematyczne: Caldeira 2019, Brown 2018, Ganatra 2018; 4 badania obserwacyjne, retrospektywne: Varughese 2018, Smith 2018, Jain 2018, Mock 2018.

#### Jain 2018

Łącznie 80 pacjentów przerwało leczenie ibrutynibem w okresie około 6 lat. Czterech (5%) otrzymało ibrutynib jako leczenie pierwszej linii, 76 (95%) leczono z powodu nawrotowego / opornego na leczenie MCL. Czterdzieści osiem pacjentów (60%) otrzymywało ibrutynib w monoterapii, 28 w skojarzeniu z rytuksymabem (35%) i 4 w skojarzeniu z karfilzomibem (5%). Przyczyny odstawienia ibrutynibu to: progresja (n = 41, 51%), nietolerancja (n = 20, 25%, 6 nawracające infekcje, 6 toksyczność, 4 migotanie przedsionków i 4 krwawienia / łatwe powstawanie siniaków), wybór pacjenta (n = 7, 9%), przeszczep komórek macierzystych (SCT; n = 5, 6%), nowotwory (n = 4, 5%) (n=2 z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, n=1 związany z leczeniem mielodysplazji, n=1 rak żołądkowo-przełykowy), inne przyczyny (n = 3; 4%, n=1 problemy finansowe, n=1 zgon z nieznanego powodów, n=1 rezygnacja z leczenia).

Czas przyjmowania ibrutynibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja wynosił (zakres) – 7,1 (0,3-48) miesięcy, 13,1 (4,1-43,3) miesięcy dla pacjentów, którzy zmienili leczenie; 12 (1-59) miesięcy dla pacjentów, którzy nie tolerowali leczenia, 4 (4-36,5) miesięcy dla tych, którzy zostali poddani SCT i 4,3 (2-42) miesięcy, dla tych pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu wystąpienia drugiego nowotworu.

Mediana okresu obserwacji po odstawieniu ibrutynibu wynosiła 38 miesięcy. Mediana przeżycia po zakończeniu terapii wynosiła 11 miesięcy (z wyłączeniem 8 pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu SCT i / lub innych przyczyn). Trzyletnie przeżycie uzyskało 25% pacjentów.

U pacjentów z progresją choroby przeżycie było krótsze i wynosiło 9 miesięcy ( $P = 0,14$ ) w porównaniu do pacjentów, którzy przegrali leczenie z innych powodów (25 miesięcy w przypadku nietolerancji, 12 miesięcy w przypadku wystąpienia drugiego nowotworu, 28 miesięcy w przypadku pacjentów zmieniających leczenie). Wykazano, iż prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu progresji choroby / zmiany leczenia wzrastało wraz z czasem trwania terapii ( $P < 0,0001$ ). Brak kontynuacji leczenia ibrutynibem po 18 miesiącach spowodowany był głównie progresją/ zmianą leczenia, podczas gdy przerwanie z powodu innych powodów odbywało się w pierwszych 12 miesiącach terapii. Mediana przeżycia nie została osiągnięta u tych pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu SCT lub z innych przyczyn.

#### Rule 2018

Osiemdziesięciu siedmiu (23,5%) pacjentów odnoszących korzyści z terapii ibrutynibem po zakończeniu pierwotnego badania wzięło udział w otwartym badaniu dostępu (ang. access study) - CAN3001, spośród tych pacjentów w ramach niniejszej analizy ibrutynib otrzymywało 58,6% badanych. W całej populacji mediana czasu obserwacji wyniosła 41,4 (95%CI: 37,3-43,9) miesięcy, mediana ekspozycji na leczenie 11,1 (0,03-76,9) miesięcy. Około jedna trzecia pacjentów ( $n = 115$ , 31,1%) otrzymywało ibrutynib przez  $\geq 2$  lata; 83 (22,4%) i 62 (16,8%) pacjentów było leczonych przez okres odpowiednio  $\geq 3$  i  $> 4$  lat. Wskaźniki przerwania leczenia ze względu na progresję choroby, AE i zgony wyniosły odpowiednio 59,2%, 10,3% i 5,1%. Mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 12,5 (95%CI: 9,8-16,6) i 26,7 (95%CI: 22,5- 38,4) miesięcy.

Pacjenci przyjmujący ibrutynib w drugiej linii uzyskiwali lepsze wyniki niż ci leczeni w późniejszych liniach ( $> 1$  wcześniejsza linia): mediana PFS wynosiła 25,4 (95%CI: 17,5-57,5) miesięcy, mediana OS nie została osiągnięta (95%CI: 36,0-nie do oszacowania). Ogólna odpowiedź (ORR; 77,8%) i CR (37,4%) były częstsze w drugiej linii w porównaniu z liniami późniejszymi, a mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 35,6 miesiąca i była dwukrotnie dłuższa w porównaniu z zastosowaniem leku w późniejszej linii leczenia.

U pacjentów osiągających CR w wyniku leczenia ibrutynibem, mediana PFS (95%CI: 47,6 miesięcy-NE), OS (95% CI:NE-NE) i DOR (95% CI: 45,8 miesięcy-NE) nie zostały osiągnięte; długość trwania odpowiedzi była niezależna od długości wcześniejszego leczenia. U pacjentów z częściową odpowiedzią, długookresowa analiza zbiorcza wykazała, że DOR był dłuższy w przypadku stosowania ibrutynibu w drugiej linii w porównaniu do późniejszej linii leczenia (22,1 vs 8,3 miesięcy).

#### Smith 2018

W terapii II rzutu nawrotowego, opornego na leczenie MCL pacjenci otrzymywali bendamustynę lub ibrutynib. Odnotowano wzrost odsetka 1 rocznego OS z 32,1% (24,8-39,6) w latach 2005-2011, do 50,5% (39,9-60,1) w latach 2012-2016. Pomimo, że pacjenci leczeni ibrutynibem byli starsi w porównaniu do większości pozostałych grup (mediana wieku 77,5 lat) odnotowano u nich najlepsze wyniki 1 rocznego OS 60,6% (39,5-76,4).

### **Bezpieczeństwo stosowania**

#### Caldeira 2019

Łączna analiza obejmowała 8 badań RCT (HELIOS, RAY, iINNOVATE, RESONATE, RESONATE-2, Huang 2018, Woyach 2018 i LLUMINATE). Analiza wykazała, że terapia ibrutynibem istotnie zwiększała ryzyko nadciśnienia  $RR = 2,82$  (95% CI 1,52-5,23; wartość  $p < 0,001$ , na podstawie dowodów o umiarkowanej jakości). Ponadto ibrutynib istotnie zwiększał ryzyko migotania przedsionków  $RR = 4,69$  (95% CI 2,17-7,64,  $p < 0,001$  na podstawie dowodów wysokiej jakości).

#### Brown 2018

Krwawienie wystąpiło u 39% pacjentów, u 3% krwawienia  $\geq 3$  stopnia. Najczęstszymi krwawieniami były: stłuczenia (10,6%), krwawienia z nosa (7,9%), zwiększona skłonność do siniaków (5,2%) i wybroczyny (6,4%), które w większości przypadków były 1 lub 2 stopnia. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego krwawienia wynosiła 49 dni (zakres, 1-784). Krwawienia miały podobny przebieg u pacjentów leczonych ibrutynibem w monoterapii i u pacjentów przyjmujących ibrutynib w skojarzeniu z innymi lekami (odpowiednio 39% i 40%).

W przypadku badań RCT krwawienia 1. lub 2. stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych ibrutynibem (268/756, 35%) w porównaniu do komparatorów (113/749, 15%). Krwawienia  $\geq 3$  stopnia występowały niezbyt często i z podobną częstotliwością zarówno u pacjentów leczonych ibrutynibem jak i komparatorami (25/756, 3% vs. 17/749, 2%, odpowiednio). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego krwawienia była podobna (pacjenci leczeni ibrutynibem vs komparatorami odpowiednio 56 dni [zakres 1-695] vs 43 dni [zakres 1-639]).

Pacjenci kontynuowali leczenie ibrutynibem dłużej w porównaniu do pacjentów leczonych komparatorami, średni czas trwania leczenia ibrutynibem 11,0 miesięcy, 13,1 miesiąca w badaniach RCT i 5,8 miesiąca u pacjentów leczonych komparatorami w badaniach RCT. Wskaźnik występowania krwawień (ang. exposure adjusted



incidence rates, EAIRs) był wyższy u pacjentów leczonych ibrutynibem niż u pozostałych pacjentów (53,4, 41,0 i 24,0 na 1000 osobo-miesiący odpowiednio dla pacjentów leczonych ibrutynibem, pacjentów leczonych ibrutynibem z badań RCT i pacjentów leczonych komparatorami z RCT).

Częstość występowania MH (poważne krwotoki) u pacjentów leczonych ibrutynibem wynosiła 4,1% z EAIR 3,6 na 1000 osobo-miesiący. Częstość MH była wyższa wśród pacjentów z MCL niż wśród osób z CLL (25/381, 6,6% vs. 44/1165, 3,8%). Częstość występowania MH była podobna u pacjentów leczonych ibrutynibem w skojarzeniu z innymi lekami i pacjentów leczonych ibrutynibu w monoterapii (4,2% i 4,0%) z wartościami w skali EAIR 3,8 i 3,0 na 1000 osobo-miesiący, odpowiednio.

W przypadku badań RCT częstość występowania MH była wyższa u pacjentów leczonych ibrutynibem vs komparatorem (4,4% vs. 2,8%); jednak EAIRs był podobny między grupami (3,2 vs. 3,1 na 1000 osobo-miesiący). Wyższy EAIR zaobserwowano u pacjentów z MCL niż u pacjentów z CLL w obu ramionach. Dla pacjentów z CLL współczynnik MH wynosił 3,1% dla ibrutynibu i 2,0% dla komparatorów, EAIR nie różnił się pomiędzy grupami (2,2 vs. 2,1 na 1000 osobo-miesiący). Częstość MH u pacjentów z MCL (n = 139) wynosiła 10,1% w przypadku pacjentów leczonych ibrutynibem vs 6,5% u pacjentów leczonych komparatorami, EAIR wynosił odpowiednio 7,4 vs 9,4 na 1000 osobo-miesiący.

Spośród 631 pacjentów z nieznacznym krwawieniem (ang. nonmajor bleeding), 28 (4,4%) doświadczyło kolejnego MH. Z 1118 pacjentów bez poprzedzających nieznaczących krwawień 44 (3,9%) doświadczyło MH, co wskazuje, że nie było związku między nieznaczącymi krwawieniami, a kolejnymi MH (P = 0,618).

Łącznie u 73 pacjentów wystąpiło 88 zdarzeń MH. Zarówno u wszystkich pacjentów leczonych ibrutynibem, jak i u pacjentów z RCT leczonych ibrutynibem większość pacjentów doświadczających MH miała tylko jedno zdarzenie. U pacjentów z badań RCT mediana czasu do wystąpienia pierwszego MH była dłuższa niż w grupie leczonej komparatorami (około 4-6 miesięcy vs. 1 miesiąc).

Zgłoszono 6 śmiertelnych zdarzeń MH u pacjentów leczonych ibrutynibem, 0 w przypadku pacjentów leczonych komparatorami. U trzech pacjentów z badań RCT zgon nastąpił z powodu pęknięcia tętniaka aorty brzusznej, krwiaka podtwardówkowego, pozabiegowego krwotoku. Trzy dodatkowe zgony nastąpiły w wyniku krwotoku śródczaszkowego, krwotoku dokomorowego, krwiaka podtwardówkowego.

MH doprowadziło do przerwania leczenia u 1% wszystkich leczonych ibrutynibem. Stosowanie antykoagulantów i/lub preparatów przeciwplatek (AC / AP) podczas badania było częste (około 50% pacjentów) i zwiększało względne ryzyko dla wystąpienia MH zarówno w całkowitej populacji leczonej ibrutynibem (1,9; 95%CI: 1,2-3,0) jak i u pacjentów leczonych komparatorami (2,4; 95%CI: 1,0-5,6), co wskazuje, że terapia ibrutynibem nie zmienia wpływu AC / AP na ryzyko wystąpienia MH w przypadku nowotworów z komórek B.

#### Ganatra 2018

Na podstawie 16 przeanalizowanych badań częstość występowania AF związanej z leczeniem ibrutynibem wynosiła 5,77 na 100 osobo-lat. Jest to wartość wyższa w stosunku do wartości wcześniej zgłaszanych podczas leczenia ibrutynibem i wyższa w porównaniu do częstości występowania incydentów AF w populacji ogólnej.

#### Mock 2018

Krwawienie dowolnego stopnia wystąpiło u 56% pacjentów, w większości 1 lub 2 stopnia (siniaki i krwawienia z nosa). Duże krwawienia, zdefiniowane jako stopień 3, wystąpiło u 19% pacjentów, Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <12 g / dL, współczynnik ryzyka [HR], 5,0; 95% przedział ufności [CI], 1,4-18,2; P =0,02) i podniesiony Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (> 1,5; HR, 9,5, 95% CI, 2,7-33,5; P <0,01) w momencie rozpoczęcia terapii ibrutynibem związany był ze zwiększonym ryzykiem poważnego krwawienia. Wśród pacjentów z dużym krwawieniem większość pacjentów również przyjmowała leki przeciwplatekowe (70%), antykoagulanty (17%) lub inhibitory CYP 3A4 (7%), z czego 13% przyjmowała zarówno leki przeciwplatekowe jak i leki przeciwzakrzepowe. Zastosowanie zarówno terapii przeciwplatekowej, jak i antykoagulacyjnej znacznie

#### Rule 2018

U niektórych pacjentów występowały czynniki ryzyka sercowego, które mogły predysponować do wystąpienia migotania przedsionków (AF) i arytmii: prawie połowa pacjentów miała nadciśnienie, a 14% miało AF lub arytmie w wywiadzie. Wśród tych ostatnich, AF nie powtórzyły się w większości przypadków (70%) podczas leczenia ibrutynibem. Objawowe migotanie przedsionków, które wystąpiło u 6,5% pacjentów leczonych w wydłużonym okresie obserwacji było do opanowania, nie powodowało przerwania stosowania ibrutynibu, natomiast spowodowało zmniejszenia dawki leku u dwóch pacjentów. Brak było poważnych krwawień u pacjentów z AF otrzymujących antykoagulanty i / lub leki przeciwplatekowe (AC/AP) w profilaktyce udaru.

#### Varughese 2018

Poważne zakażenie rozwinęło się u 43 (11,4%) pacjentów, głównie w pierwszym roku leczenia ibrutynibem. Spośród nich u 23 (53,5%) pacjentów rozwinęły się inwazyjne infekcje bakteryjne, u 16 (37,2%) inwazyjne infekcje grzybicze (IFI). U większości pacjentów (62,5%), u których pojawiły się IFI w wyniku leczenia ibrutynibem,

brak było klasycznych klinicznych czynników ryzyka zakażenia grzybiczego (tj. neutropenia, limfopenia i przyjmowanie kortykosteroidów). Zakażenie spowodowało zgon u 6 z 43 pacjentów (14%).

zwiększyło ryzyko poważnych krwawień (HR = 19,2; 95%CI: 2,3-166,7; P <0,01).

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Imbruvica jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących jednostek chorobowych:

- w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL);
- w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL);
- 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;
- w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach (w tym we wnioskowanym wskazaniu), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

### Konkurencyjność cenowa

Parametr	Ibrutynib	Lenalidomid	Temsyrolimus	
Założenia	3 miesiące = 90 dni; 1 rok = 365 dni			
Źródło	Zlecenie MZ <sup>#</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>§</sup> / Komun kat DGL <sup>@</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>§</sup> / Komun kat DGL <sup>@</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>§</sup> / Komun kat DGL <sup>@</sup>
Koszt 3-miesięcznej terapii [tys. PLN]	██████	104,52 / 45,62	55,91 / 49,69	22,43 / 5,37
Koszt rocznej terapii [tys. PLN]	██████	423,89 / 185,00	226,73 / 201,53	75,21 / 18,01

<sup>#</sup>Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ;

<sup>§</sup>Na podstawie ceny hurtowej brutto. Revlimid (lenalidomid) – uwzględniono wyłącznie koszty opak. dla dawki 25 mg lenalidomidu.

<sup>@</sup>Komunikat DGL z 22.02.2019 r. o wie kości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-listopad 2018 r

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie minimalnej ██████ i maksymalnej ██████ średniej liczby osobołat terapii pacjentów leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku trwania programu lekowego przedstawionego w AWA OT.4351.37.2016 (Zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT\*) dotyczącego wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)”. Ograniczeniem uwzględnionej liczebności populacji są ewentualne różnice między kryteriami włączenia do programu lekowego a populacją zgodną ze Zleceniem MZ.

\*<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4776-204-2016-zlc> [dostęp 11.03.2019 r.]

Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych dotyczących liczebności populacji dla omawianego wskazania. Obliczenia dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leków oszacowane w rozdziale nr 9 „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu oraz wielkości populacji.

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt leczenia ibrutynibem wyniesie (w skali 3 miesięcy):

- ██████ (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- ██████ (na podstawie Obwieszczenia MZ / Komunikatu DGL).

W skali 1 roku koszt leczenia ibrutynibem wyniesie:

- ██████ (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- ██████ (na podstawie Obwieszczenia MZ / Komunikatu DGL).

**Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo**

Jako komparatory wybrano **lenalidomid** oraz **temsylolimus**. Są one wskazywane obok ibrutynibu, jako terapie w leczeniu choroby nawrotowej lub odpornej na leczenie w wytycznych ESMO 2018 i ESMO 2017. W rekomendacjach NCCN 2019 wymieniono lenalidomid obok ibrutynibu jako preferowany schemat u pacjentów z krótkim czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię w II linii leczenia MCL, lecz w ww. wytycznych nie wymienia się temsylolimusu jako opcji terapeutycznej. Dodatkowo należy zaznaczyć, iż w wytycznych BSH 2018 podkreślono, że ibrutynib stosowany w monoterapii jest najbardziej aktywną cząsteczką w przypadku nawrotów choroby, natomiast w rekomendacjach ESMO 2017 wskazano, iż spośród zarejestrowanych substancji, podczas terapii ibrutynibem pacjenci osiągnęli najwyższe wskaźniki odpowiedzi.

Lenalidomid (produkt leczniczy Revlimid) jest zarejestrowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Temsylolimus (produkt leczniczy Torisel) jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma). Substancje te, podobnie jak ibrutynib, nie są refundowane w omawianym wskazaniu. Brak jest też badań bezpośrednio porównujących ibrutynib z lenalidomidem w leczeniu opornego i/lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka. Wyniki badania RAY, w którym porównano ibrutynib z temsylolimusem w omawianym wskazaniu przedstawiono w rozdziale 11 w sekcji - „Skuteczność temsylolimusu na podstawie badania Rule 2018”.

Założono, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 19 lutego 2019 r., znak: PLD.46434.1007.2019.1.SK (data wpływu do AOTMiT 21.02.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz U. z 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.), zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:


- Imbruvica (ibrutynib), kapsułki á 140mg we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: L83.8). Uwagi: nawracający i oporny chłoniak z komórek płaszczka

Przedstawione w opracowaniu dowody stanowią aktualizację analizy klinicznej AWA Nr: OT.4351.37.2016 (zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT), na podstawie której zostało wydane Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2017 i rekomendacja Prezesa Agencji nr 1/2017 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)” oraz raportu nr OT.4320.18.2018 (zlecenie 193/2018 w BIP AOTMiT), na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 317/2018 i opinia Prezesa Agencji dnia 7 grudnia 2018 r. w sprawie aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych na potrzebę oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka; w zakresie:

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

W tabeli poniżej przedstawiono rekomendację Prezesa AOTMiT i opinię Rady Przejrzystości z 2017 roku (Zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT) oraz opinię Prezesa AOTMiT i opinię Rady Przejrzystości z 2018 roku (Zlecenie 193/2018 w BIP AOTMiT).

**Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące leku Imbruvica (ibrutynib) w leczeniu MCL**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Prezesa Agencji z dnia 7 grudnia 2018 r.	
Opinia Rady Przejrzystości nr 317/2018 z dnia 3 grudnia 2018 r. <sup>^</sup>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadną</b> zmianę uprzedniego stanowiska Rady dotyczącego leku Imbruvica, zawierającego substancję czynną ibrutynib, kaps. twarde, 140 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991195144, w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C 85.7, C 83.1)”, w oparciu o aktualnie dostępne dowody, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka RSS obniżającego koszty stosowania leku do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Wyniki badań naukowych oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują na korzyści i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka. Program lekowy wymaga jednak modyfikacji uwzględniających wyniki badań. Koszty stosowania leku powinny być zbliżone do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p>Uwagi Rady:</p> <p>Dowody naukowe wskazują na wyższe korzyści ze stosowania brutyn bu w grupie chorych po jednej linii leczenia, dlatego rozważyć należy zawężenie populacji poprzez doprecyzowanie kryteriów włączenia do programu.</p> <p>Wątpliwości budzi kryterium włączenia oparte o wcześniejsze leczenie bendamustyną, ponieważ nie odnaleziono badań pierwotnych odnoszących się do tak zdefiniowanej grupy pacjentów.</p> <p>Ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca, w monitorowaniu leczenia należy uwzględnić badanie elektrokardiograficzne.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 1/2017 z 13 stycznia 2017 r.*	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica ( brutyn b), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt. w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>niezasadne. Brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem. Skuteczność ibrutynibu została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego „z wyborem lekarza” (rozumianym jako zbiór monoterapii) poprzez temsylolimus. Zasadność wykonania porównania pośredniego w rozważanym przypadku jest ograniczona ze względu na różnice w liczebności i charakterystyce pacjentów uczestniczących w badaniach Dreyling 2016 (ibrutynib vs temsylolimus) oraz Hess 2009 (temsylolimus vs „wybór lekarza” rozumiany jako zbiór monoterapii) oraz w kryteriach zastosowanych do oceny uwzględnionych punktów końcowych. Pacjenci przyjmujący temsylolimus w badaniu Hess 2009 otrzymali więcej wcześniejszych linii leczenia (52% przyjęło 2-3 linie leczenia, 48% 4 do 7) niż w badaniu Dreyling 2016 (66% przyjęło 1-2 linie leczenia, 32% 3-5 i 2% &gt;5). Natomiast można przypuszczać, że z upływem czasu i przy stosowaniu kolejnych linii leczenia uzyskiwane są u chorych coraz gorsze wyniki. Może to wpływać na zaniżenie wyników efektywności klinicznej komparatora.</p> <p>Dodatkowo badana populacja była szersza od wnioskowanej do objęcia refundacją, co rzutuje na wiarygodność zewnętrzną, tj. możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, w której lek będzie stosowany. Wyszukane przez wnioskodawcę badania pierwotne nie donoszą o wcześniejszym stosowaniu u włączonych do nich pacjentów bendamustyny, czego wymaga wnioskowany program lekowy (lub przeciwwskazań do przyjmowania tego leku). Charakterystyki badań włączonych do analizy nie wskazują, aby chociaż w jakiegoś odsetka badanych stosowano bendamustynę przed rozpoczęciem podawania technologii wnioskowanej lub jej komparatorów, a tym samym nie dostarczono dowodów na efektywność leku wnioskowanego w ocenianej populacji pacjentów.</p> <p>Porównanie pośrednie ibrutynibu z „wyborem lekarza” wskazuje na skuteczność wnioskowej technologii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia progresji oraz uzyskania odpowiedzi na leczenie. Nie wykazano jednak różnicy istotnej statystycznie dla przeżycia całkowitego.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2017, z 9 stycznia 2017 r.**</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991195144, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy pacjentami leczonymi ibrutynibem (IBR), a temsylolimusem (TEM) lub IBR, a wyborem lekarza (WB), w porównaniu pośrednim (IBR vs. TEM w badaniu Dreyling 2016 HR=0,76 [95% CI: 0,53; 1,09]; p=0,1324; IBR vs. WB HR=0,59 [95% CI: 0,31; 1,1] dla max. czasu obserwacji wynoszącego 24 miesiące i HR=0,61 [95% CI: 0,34; 1,1] dla max. czasu obserwacji wynoszącego 31 miesięcy). W badaniu Dreyling 2016 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie IBR, a w grupie TEM wynosiła 21,3 miesiąca (przedział ufności nie podano). Przeżycie całkowite było drugorzędowym punktem końcowym wszystkich przytoczonych badań.</p> <p>W przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie MCL (ang. Mantle Cell Lymphoma, chłoniak z komórek płaszczka) leczenie ma charakter paliatywny i głównym jego celem jest zapewnienie pacjentowi możliwie najlepszej jakości życia, zatem analiza zmian w jakości życia pacjentów jest istotnym czynnikiem mogącym mieć wpływ na ostateczną ocenę wnioskowanej technologii medycznej. Jedynie badanie Dreyling 2016 zawierało wyniki pomiaru parametrów mogących pośrednio wskazywać na jakość życia: badano istotną klinicznie poprawę i pogorszenie w zakresie symptomów choroby, mierzone na podstawie kwestionariusza FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma. Pojęcie istotności klinicznej zdefiniowano jako co najmniej 5-punktową różnicę w oszacowaniu nasilenia symptomów choroby w porównaniu do oszacowania na początku badania. Wyniki wskazywały, iż stosowanie IBR wiązało się z szybszym uzyskaniem istotnej klinicznie poprawy w zakresie symptomów choroby oraz wolniejszym pogorszeniem jej objawów w porównaniu do TEM. Wyniki te były istotne statystycznie: mediana czasu do uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie symptomów choroby odpowiednio dla grup IBR i TEM wyniosła 6,3 (IQR nie do oszacowania) i 57,3 tygodnia (IQR=101,4), HR=2,19 (95% CI: 1,52; 3,14; p&lt;0,0001); mediany czasu do pogorszenia objawów choroby nie osiągnięto w grupie IBR vs. 9,7 tygodnia w grupie TEM [(HR=0,27 [95% CI: 0,18; 0,41; p&lt;0,0001]). W porównaniu z pacjentami leczonymi TEM, wyższy odsetek pacjentów z grupy IBR doświadczył poprawy (62% vs 35%) i mniejszy odsetek pogorszenia objawów choroby w czasie badania (27% vs 52%).</p> <p>Przeżycie do progresji choroby oceniane zarówno przez niezależną komisję, jak i badaczka było pierwszorzędnym punktem końcowym badania Dreyling 2016. Wykazano istotną statystycznie różnicę w przeżyciu do progresji choroby pomiędzy grupami IBR a TEM - ryzyko progresji zostało obniżone o 57% w grupie IBR w stosunku do grupy TEM (HR=0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]; p&lt;0,0001), a mediany czasu do progresji choroby wyniosły w obu grupach odpowiednio 14,6 miesiąca (95% CI: 10,4; nie oszacowano) i 6,2 miesiąca (95% CI: 4,2; 7,9) w przypadku oceny progresji przez niezależną komisję i 15,6 miesiąca (95% CI: 10,6; nie oszacowano) i 6,2 miesiąca (95% CI: 4,2; 7,8) w przypadku oceny progresji przez badacza. Podobnie, w porównaniu pośrednim w zakresie przeżycia do progresji choroby uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami leczonymi IBR i WB na korzyść IBR, zarówno w przypadku progresji ocenianej przez niezależną komisję, jak i badacza: HR=0,19 (95% CI: 0,10; 0,36) i HR: 0,17 (95% CI: 0,10; 0,29).</p> <p>Ogółem, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 99% pacjentów w obu ramionach badania Dreyling 2016. Odsetek zgonów w trakcie leczenia, do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki był wyższy w grupie osób leczonych IBR (17%) niż TEM (11%), natomiast zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi w pierwszych 6 miesiącach leczenia zdarzały się częściej w grupie TEM (8%), niż IBR (6%). Podobnie, zdarzenia niepożądane co najmniej trzeciego stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych TEM (87%) niż IBR (68%). Najczęstszą przyczyną śmierci w grupie IBR była progresja, a TEM zdarzenia niepożądane.</p> <p>Lek znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego – opatrzony jest symbolem czarnego trójkąta.</p> <p>W obu badaniach randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego nie zastosowano metody ślepej próby, przez co obniżeniu uległy punktacje w skali Jadad. Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak badań</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>umożliwiających bezpośrednie porównanie brutynibu z „wyborem lekarza”. Jedyne badanie randomizowane ibrutynibu zawiera porównanie z temsylolimusem, który nie został wybrany komparatorem z uwagi na brak jego refundacji w Polsce. Pomimo braku badań porównujących bezpośrednio ibrutynib i „wybór lekarza”, zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja badana jest szersza od wnioskowanej do objęcia refundacją co rzutuje na wiarygodność zewnętrzną, tj. możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji w której lek będzie stosowany. Wyszukane przez wnioskodawcę badania pierwotne nie donoszą o wcześniejszym stosowaniu u włączonych do nich pacjentów bendamustyny, czego wymaga wnioskowany program lekowy (lub przeciwwskazań do przyjmowania tego leku). Charakterystyki badań włączonych do analizy nie wskazują, aby chociaż u jakiegoś odsetka badanych stosowano bendamustynę przed rozpoczęciem podawania technologii wnioskowanej lub jej komparatorów, a tym samym nie dostarczono dowodów na efektywność leku wnioskowanego w ocenianej populacji pacjentów;</li> <li>• brak jest badania RCT bezpośrednio porównującego lek wnioskowany do objęcia refundacją z właściwym komparatorem, tj. technologią stanowiącą aktualną praktykę kliniczną w Polsce;</li> <li>• przeprowadzone porównanie pośrednie zestawia ibrutynib z „wyborem lekarza” jako komparatorem, tym niemniej monoterapię, które składają się na „wybór lekarza” w badaniu Hess 2009 nie odzwierciedlają praktyki klinicznej w Polsce (w tym określonej przez samego wnioskodawcę). Wytyczne na temat leczenia chłoniaka z komórek płaszczka oraz eksperci kliniczni, do których zgłosił się wnioskodawca z prośbą o opinię, jednoznacznie wskazują, że technologiami opcjonalnymi dla technologii wnioskowanej w tej jednostce chorobowej są zazwyczaj różne schematy polichemioterapii. Analiza kliniczna wnioskodawcy dostarcza natomiast wyników porównania brutynbu do (tylko) monoterapii poszczególnymi lekami chemioterapeutycznymi (w populacji szerszej niż wnioskowana). Jednocześnie niepoparte wiarygodnymi dowodami jest twierdzenie wnioskodawcy jakoby „uwzględnienie w ramach komparatora monoterapii, mimo iż wytyczne oraz odnalezione badania wskazują na zastosowanie w nawrotach MCL terapii złożonych, nie powinno wiązać się z różnicami w aktywności biologicznej substancji leczniczych, a co za tym idzie nie powinno wpływać na wyniki kliniczne owych substancji (zarówno podejście oparte na monoterapiach jak i na schematach złożonych jest w nawrotowym bądź opornym na leczenie MCL równie mało skuteczne).”;</li> <li>• porównanie pośrednie przeprowadzono mimo różnic w liczebności oraz charakterystyce populacji uczestniczącej w badaniach Dreyling 2016 oraz Hess 2009 oraz różnic w kryteriach oceny analizowanych punktów końcowych. Przede wszystkim w badaniu Hess 2009 uczestniczyli pacjenci bardziej przeleczeni niż w badaniu Dreyling 2016. Ze względu na wiedzę o przebiegu MCL wiadomo, że z upływem czasu i przy stosowaniu kolejnych linii leczenia uzyskiwane są u chorych coraz gorsze wyniki. Może to wpływać na zaniżenie wyników komparatora. Na możliwość takiego wpływu wskazuje również fakt, że wykazana skuteczność temsylolimusu była niższa w badaniu Hess 2009 niż Dreyling 2016;</li> <li>• badania Dreyling 2016 oraz Hess 2009 są badaniami niezaślepienymi, co stwarza ryzyko performance i measurement bias (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów i pomiarem wyników w związku ze znajomością interwencji). Measurement bias ograniczono ponieważ dostępna jest również ocena niezależnej komisji;</li> <li>• wynik odnośnie przeżycia całkowitego (które nie było pierwszorzędowym punktem końcowym) może być zaburzony przez cross-over pacjentów dopuszczony po zmianie protokołu badania Dreyling 2016. Dodatkowo, na przeżycie po progresji choroby na IBR lub TEM mogło wpływać przyjmowanie kolejnych linii leczenia. Kolejną linię terapii przeciwnowotworowej otrzymało 31,7% pacjentów z grupy IBR (60% tych pacjentów, którzy mieli progresję bądź zmarli) oraz 58,2% pacjentów z grupy TEM (74% tych pacjentów, którzy doświadczyli progresji bądź zmarli);</li> <li>• krótki jest czas obserwacji analizowanych badań (maksymalnie 31 miesięcy).</li> </ul>

<sup>^</sup><http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5749-193-2018-zlc> [dostęp: 15.11.2018 r.]

<sup>\*</sup> [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/204/REK/RP\\_1\\_2017\\_Imbruvica\\_MKP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/REK/RP_1_2017_Imbruvica_MKP.pdf) [dostęp: 15.11.2018 r.]

<sup>\*\*</sup>[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/204/SRP/U\\_1\\_1\\_170109\\_stanowisko\\_1\\_Imbruvica\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/SRP/U_1_1_170109_stanowisko_1_Imbruvica_w_ref.pdf) [dostęp: 15.11.2018 r.]

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

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

Aktualnie rozpoznaje się dwa typy MCL o różnym przebiegu, co odzwierciedla ich odmienną patogenezę. Postać klasyczna MCL charakteryzuje się brakiem lub nieznaczoną mutacją genu IGHV oraz zajęciem węzłów chłonnych i innych narządów pozawęzłowych. Ten typ MCL może przekształcić się w agresywne postaci blastoidną lub pleomorficzną. Z kolei postać MCL, która odznacza się mutacją w obrębie genu IGVD i zajęciem krwi obwodowej, śledziony, szpiku bądź innych narządów pozawęzłowych, bez zajęcia węzłów chłonnych (*ang. leukemic nonnodal MCL*) ma charakter indolentny i przebiega zwykle łagodniej, choć również może przekształcić się w formę agresywną. Typ indolentny stanowi ok. 15% rozpoznań wśród wszystkich MCL, a przeżycie pacjentów wynosi zwykle od 5 do 12 lat. Dodatkowo, wyróżnia się również przedinwazyjną postać MCL (*ang. in situ mantle cell neoplasia; ISMCN*), odznaczającą się niewielkim ryzykiem klinicznym: powolnym przebiegiem oraz niskim ryzykiem proliferacji.

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

#### Klasyfikacja

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

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

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

#### Epidemiologia

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

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

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

## Rokowanie

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

## Rozpoznanie

W chłoniakach nieziarniczych ostateczne rozpoznanie opiera się wyłącznie na wynikach badania histologicznego całego zmienionego chorobowo węzła chłonny lub fragmentu zajętego narządu wewnętrznego. W diagnozie MCL wymagane jest użycie metod immunohistochemicznych w celu wykrycia antygenów charakterystycznych dla dojrzałych limfocytów B. W przypadkach trudnych diagnostycznie, dodatkowo stosuje się badania cytogenetyczne oraz molekularne.

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

## Leczenie

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

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

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

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

*Źródło: AWA Nr: OT.4351.37.2016*



## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

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

Nazwa handlowa, postać i dawka	Imbruvica (ibrutynib), kapsułki á 140mg
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	Kod ATC: L01XE27 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Substancja czynna	Ibrutynib
Wnioskowane wskazanie	Chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: L83.8) Uwagi: nawracający i oporny chłoniak z komórek płaszczka
Dawkowanie	560 mg (4 kapsułki) na dobę
Droga podania	Doustnie
Planowany okres terapii, bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ibrutynib jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. B-cell antigen receptor) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro.

Źródło: ChPL Imbruvica, Zlecenie MZ.

### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

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

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 [pozwolenie nr EU/1/14/945/001 (90 kapsulek), EU/1/14/945/002 (120 kapsulek)]
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<b>Produkt Imbruvica w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL).</b> Produkt Imbruvica w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL). Produkt Imbruvica w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Produkt Imbruvica w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioterapii.
Status leku sierocego	Tak: decyzja EU/3/13/1115 z 12/03/2013
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe. Lek znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego – opatrzony jest symbolem <b>czarnego trójkąta</b> .

Źródło: ChPL Imbruvica.

Wskazania rejestracyjne dla leku Imbruvica obejmują wskazanie wynikające ze zlecenia MZ, tj. nawracający i oporny chłoniak z komórek płaszczka.

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek o objęcie refundacją

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych: dr n. med. Joanny Streb Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej i dr n. med. Beaty Jagielskiej – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi.

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z komórek płaszczą wykonano przeszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.02.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. „Załączniki”. Strategię wyszukiwania przygotowały i zaimplementowały w ww. bazach 2 osoby.

Analizę kliniczną dotyczącą skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania ww. technologii medycznej opracowano w oparciu o przegląd systematyczny oraz z terminem odcięcia dla publikacji dowodów naukowych zgodnym z datą przeglądu zastosowanego w raporcie nr: OT.4320.18.2018 z dnia 04.10.2018 r.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu**

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

Selekcję badań wykonywało 3 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 MCL włączono:

- kontynuację (3,5 letni follow-up) RCT RAY [MCL3001] w którym porównano efektywność ibrutynibu z temsyrolimusem u pacjentów z R/R MCL: Rule 2018\*;
- 3 przeglądy systematyczne: Caldeira 2019, Brown 2018, Ganatra 2018;
- 4 badania obserwacyjne, retrospektywne: Jain 2018, Mock 2018, Smith 2018, Varughese 2018.

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

## 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Caldeira 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> UID/BIM/50005/2019, projekt sponsorowany przez Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT)/ Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior (MCTES) through Fundos do Orçamento de Estado.</p>	<p><b>Cel:</b> Charakterystyka ryzyka nadciśnienia tętniczego i migotania przedsionków (AF) jako zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych ibrutynibem</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT. Przeszukano następujące bazy PubMed, EMBASE, Cochrane Clinical Trials.gov. z datą odcięcia grudzień 2018.</p> <p><b>Interwencja:</b> ibrutynib od 420 do 560 mg</p> <p><b>Okres trwania leczenia:</b> mediana follow up 9,4-43 miesięcy w zależności od badania</p>	<p><b>Liczba pacjentów:</b> 2580 pacjentów z 8 badań RCT, z czego 54,7% pacjentów było leczonych ibrutynibem</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u> -częstość występowania nadciśnienia - częstość występowania migotania przedsionków.</p>
<p><b>Brown 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pharmacyclics LLC, an AbbVie Company</p>	<p><b>Cel:</b> Charakterystyka ryzyka wystąpienia poważnych krwotoków (MH) u pacjentów z nowotworami złośliwymi z komórek B leczonych ibrutynibem oraz ocena potencjalnych czynników ryzyka dla MH związanych z przyjmowaniem leków przeciwplatekcyjnych (AP) lub antykoagulacyjnych (AC)</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> przegląd systematyczny od 3 października 2008 r. do 31 sierpnia 2016 r. obejmujący 15 badań klinicznych w tym 4 randomizowane badania: RESONATE, RESONATE-2, HELIOS, RAY.</p> <p><b>Interwencja:</b> ibrutynib lub skojarzona terapia ibrutynibu z innymi lekami</p> <p><b>Okres trwania leczenia:</b> ibrutynibem 11,0 miesięcy, 13,1 miesiąca w badaniach RCT i 5,8 miesiąca u pacjentów leczonych komparatorami w badaniach RCT</p>	<p><b>Liczba pacjentów:</b> W analizie uwzględniono 1768 pacjentów leczonych ibrutynibem (1345 pacjentów leczonych wyłącznie ibrutynibem i 423 pacjentów leczonych ibrutynibem w skojarzeniu z innymi lekami). 1165 pacjentów (65,9%) miało przewlekłą białaczkę limfatyczną/ chłoniaka z małych limfocytów (CLL / SLL), 381 pacjentów (21,5%) miało chłoniaka z komórek płaszczka (MCL), a 222 (12,6%) miało inne nowotwory z komórek B. Liczba pacjentów z badań RCT obejmowały 756 pacjentów leczonych ibrutynibem i 749 pacjentów leczonych komparatorami. Większość pacjentów (82%) z RCT miało CLL / SLL, 18% miało MCL.</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u> - krwawienia (w tym MH) zdefiniowane zgodnie z MedDRA</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Ganatra 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p><b>Cel:</b> charakterystyka częstość występowania AF związanej z leczeniem brutynibem</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> przegląd systematyczny oparty na 16 badaniach (jednoramienne, retrospektywne, prospektywne, randomizowane)</p> <p><b>Interwencja:</b> ibrutynib od 420 do 840 mg w zależności od badania</p> <p><b>Okres trwania leczenia:</b> mediana follow-up od 9,4 do 32 miesięcy w zależności od badania</p>	<p><b>Liczba pacjentów:</b> 2166 pacjentów z 16 różnych badań</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>- częstość występowania migotania przedsionków</p>
<p><b>Jain 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> MD Anderson Cancer Center B Cell Lymphoma Moon Shot Program; R21 CA202104, Gary Rogers Foundation and the Fox Family Foundation</p>	<p><b>Cel:</b> ocena długoterminowych wyników i przeżycia pacjentów po odstawieniu ibrutynibu.</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> badanie retrospektywne dot. pacjentów, którzy rozpoczęli terapię ibrutynibem od lutego 2011 do marca 2017 w University of Texas MD Anderson Cancer Center, ale z różnych względów musieli ją przerwać.</p> <p><b>Interwencja:</b> ibrutynib w monoterapii bądź w skojarzeniu</p> <p><b>Okres trwania leczenia:</b> Mediana follow-up od daty rozpoczęcia leczenia ibrutynibem 62 miesiące. Mediana czasu trwania terapii ibrutynibem u wszystkich pacjentów 8 miesięcy (zakres 0,3-59 miesięcy), mediana liczba cykli leczenia ibrutynibem - 9 (zakres 1-61). Mediana okresu obserwacji po odstawieniu ibrutynibu 38 miesięcy</p>	<p><b>Liczba pacjentów:</b> 80 pacjentów, którzy przerywali terapię brutyn b em z różnych powodów (76 pacjentów z nawrotowym / opornym MCL, 4 pacjentów otrzymało ibrutynib jako terapię I rzutu. 48 pacjentów (60%) otrzymało ibrutynib w monoterapii, 28 w skojarzeniu z rytuksymabem (35%), 4 w skojarzeniu z karfilzomibem (5%).</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>- czas przeżycia po przerwaniu leczenia brutyn b em</p>
<p><b>Mock 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Acerta i Abbvie</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena ryzyka wystąpienia krwawienia związana z leczeniem ibrutynibem</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> badanie retrospektywne dot. pacjentów, którzy byli leczeni ibrutynibem na University of Virginia w okresie od stycznia 2012 do maja 2016</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci leczeni ibrutynibem z udokumentowanym follow-up umożliwiającym obserwację i ocenę zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci, którzy nie rozpoczęli terapii ibrutynibem</li> <li>- pacjenci, którzy odbyli ty ko jedną wizytę konsultacyjną, bez danych na temat follow-up</li> </ul>	<p>Wszystkie zdarzenia związane z krwawieniem (Common Toxicity Criteria for Adverse Events, wersja 4.0.) Wszystkie krwawienia 3 stopnia zostały uznane za poważne krwawienia.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><b>Interwencja:</b> ibrutynib od 140 mg do 540mg</p> <p><b>Okres trwania leczenia:</b> średnia 406 dni, zakres (11-1637)</p>	<p><b>Liczba pacjentów:</b> 70 pacjentów (53 mężczyzn i 17 kobiet), pacjenci z CLL (64%), MCL (27%), rozlany chłoniak z dużych limfocytów B (4%), chłoniak limfoblastyczny (3%), makroglobulinemia Waldenströma (1%).</p>	
<p><b>Rule 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research &amp; Development</p>	<p>Badanie jest kontynuacją (3,5 letni follow-up) RCT <u>Dreyling 2016/ RAY [MCL3001]:</u></p> <p><u>Dreyling 2016/ RAY [MCL3001]:</u></p> <p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe (22 kraje w Europie, Ameryce Południowej i Azji, w tym Polska), randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartą</p> <p><b>Typ analizy:</b> ITT (analiza skuteczności), mITT – pacjenci którzy (analiza bezpieczeństwa) - przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku</p> <p><b>Ocena w skali Jadad:</b> 4 na 5 pkt.</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i></p> <p><i>Analiza obejmowała pacjentów zakwalifikowanych do badania w latach 2011-2013, którzy otrzymali doustnie ibrutynib w dawce 560 mg.</i></p>	<p>Kryteria włączenia do badania RAY [MCL3001]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li> <li>•diagnoza MCL potwierdzona przez centralne laboratorium diagnostyczne – choroba mierzalna wg kryteriów Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma;</li> <li>•co najmniej jedna wcześniejsza linia leczenia zawierająca rytuksymab (jako poszczególne linie leczenia traktowano mono- lub politerapie odseparowane progresją choroby lub okresem bez leczenia przekraczającym 6 miesięcy);</li> <li>•udokumentowany nawrót lub progresja choroby po ostatnim leczeniu anti-MCL;</li> <li>•status sprawności wg ECOG 0-1;</li> <li>•wyniki hematologiczne spełniające poniższe normy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita liczba neutrofilii <math>\geq</math> 1000/mm<sup>3</sup> bez podawania czynnika wzrostu;</li> <li>- liczba płytek krwi <math>\geq</math> 75 000/mm<sup>3</sup> lub <math>\geq</math> 50 000/mm<sup>3</sup> przy zajęciu szpiku bez podawania krwi;</li> <li>- poziom hemoglobiny <math>\geq</math> 8 g/dL, bez podawania krwi;</li> </ul> </li> <li>•wyniki badań biochemicznych spełniające poniższe normy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALAT/AspAT <math>\leq</math> 3 x górna granica normy;</li> <li>- bilirubina całkowita <math>\leq</math> 1,5 x górna granica normy (chyba, że podwyższona bilirubina wynika z zespołu Gilberta lub ma podłoże niehepatologiczne);</li> <li>- stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq</math> 2 x górna granica normy;</li> <li>- poziom cholesterolu we krwi na czczo <math>\leq</math> 350 mg/dL;</li> <li>- poziom trójglicerydów na czczo <math>\leq</math> 400 mg/dL.</li> </ul> </li> </ul> <p>Po zmianie protokołu w lipcu 2014 r. dopuszczono cross-over pacjentów z grupy temsyrolimusu do grupy ibrutynibu w przypadku potwierdzonej przez komitet niezależnych badaczy progresji choroby. Pacjenci otrzymywali ibrutyn b do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub zakończenia badania.</p> <p><b>Liczebność populacji RAY [MCL3001]:</b> N=280 ibrutynib (dawka 560 mg/dobę; doustnie), n=139 vs temsyrolimus (175 mg dożylnie w dniu 1, 8 oraz 15 w czasie pierwszego cyklu, a następnie 75 mg w dniach 1, 8 oraz 15 każdego z 21-dniowych, kolejnych cykli); n=141</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowity odsetek odpowiedzi</li> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• odsetek 1-roczych przeżyć</li> <li>• czas trwania odpowiedzi</li> <li>• czas do następnej linii leczenia</li> <li>• bezpieczeństwo</li> <li>• punkty końcowe zorientowane na pacjenta/jakość życia</li> <li>• biomarkery</li> <li>• farmakokinetyka</li> </ul> <p>poziom zużycia zasobów medycznych.</p>
<p><b>Smith 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> ocena współczesnych terapii w leczeniu</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku <math>\geq</math>18 lat</li> <li>• Rozpoznanie: MCL</li> </ul>	<p><u>Skuteczność:</u></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>nawrotowych, opornych na leczenie MCL.</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> badanie obserwacyjne retrospektywne, przegląd elektronicznej bazy danych pacjentów z Wielkiej Brytanii: Haematological Malignancy Research Network (HMRN; <a href="http://www.hmrn.org">www.hmrn.org</a>), leczeni w latach 2004 – 2015 z powodu MCL m.in. ibrutynibem</p> <p><b>Okres leczenia:</b> pacjenci leczeni w latach 2004 – 2015.</p> <p><b>Interwencja:</b> immunochemioterapia, ibrutynib</p>	<p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <p>W analizie uwzględniono 140 pacjentów z MCL, w tym: 16 (12,6%) leczonych ibrutynibem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana przeżycia i rocznego całkowitego przeżycia (OS)</li> </ul>
<p><b>Varughese 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The National Cancer Institute at the National Institutes of Health Cancer Center Support Grant [P30 CA008748] and [K08 CA184038 to G.R.S] and from an Investigator in the Pathogenesis of Infectious Disease Award from the Burroughs Wellcome Fund (to T. M. H.).</p>	<p><b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa ibrutynibu w leczeniu nowotworów złośliwych tkanki limfatycznej, w tym MCL.</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> badanie obserwacyjne retrospektywne, przegląd elektronicznej bazy danych pacjentów Memorial Sloan Kettering Cancer Center, którzy przyjmowali ibrutynib przez okres 5 lat (styczeń 2012 – grudzień 2016).</p> <p><b>Okres leczenia:</b> 5 lat (styczeń 2012 – grudzień 2016).</p> <p><b>Interwencja:</b> ibrutynib podawany w monoterapii (84% pacjentów) lub terapii skojarzonej: rytuksymab u 18 pacjentów, R-ICE (rytuksymab + ifosfomid, karboplatyna i etopozyd) u 13 pacjentów, R-CHOP (rytuksymab + cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) u 5 pacjentów oraz niwolumab u 10 pacjentów.</p> <p>Najczęściej podawana dzienna dawka ibrutynibu to 420 mg i 560 mg u odpowiednio 250 (66%) i 86 (23%) pacjentów.</p> <p>Łącznie 71 (19%) pacjentów otrzymywało</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• Rozpoznanie: nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, w tym CLL, NHL, MCL, DLBCL</li> <li>• Terapia z udziałem ibrutynibu w monoterapii lub w terapii skojarzonej</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <p>W analizie uwzględniono 378 pacjentów, w tym: 165 (44%) z CLL, <b>61 (16%) z MCL</b> w, 52 (13%) z DLBCL i 34 (9%) pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM).</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	ibrutynib jako leczenie pierwszego rzutu, podczas gdy reszta (307 pacjentów, 81%) otrzymywała jeden lub więcej schematów leczenia przed brutyn bem. Trzydziestu siedmiu (10%) pacjentów otrzymywało jednocześnie kortykosteroidy z ibrutynibem.		

## 6.2.2. Ocena jakości badań

### Ograniczenia jakości badań:

- Większość odnalezionych dowodów charakteryzuje niska jakość w hierarchii badań naukowych – badania obserwacyjne, retrospektywne (Varughese 2018, Smith 2018, Jain 2018, Mock 2018).
- W badaniach Varughese 2018, Smith 2018 nie podano informacji o dawkowaniu ibrutynibu.
- W części badań dotyczących bezpieczeństwa wyniki podawano łącznie zarówno dla pacjentów z MCL jak i dla pacjentów z innymi nowotworami z komórek B.
- W części badań dotyczących bezpieczeństwa pacjenci mogli przechodzić z ramienia komparatora na leczenie ibrutynibem, co może zaburzać otrzymane wyniki.

## 6.3 Wyniki

### 6.3.1. Badania pierwotne i wtórne

#### 6.3.1.1. Analiza skuteczności

##### Jain 2018

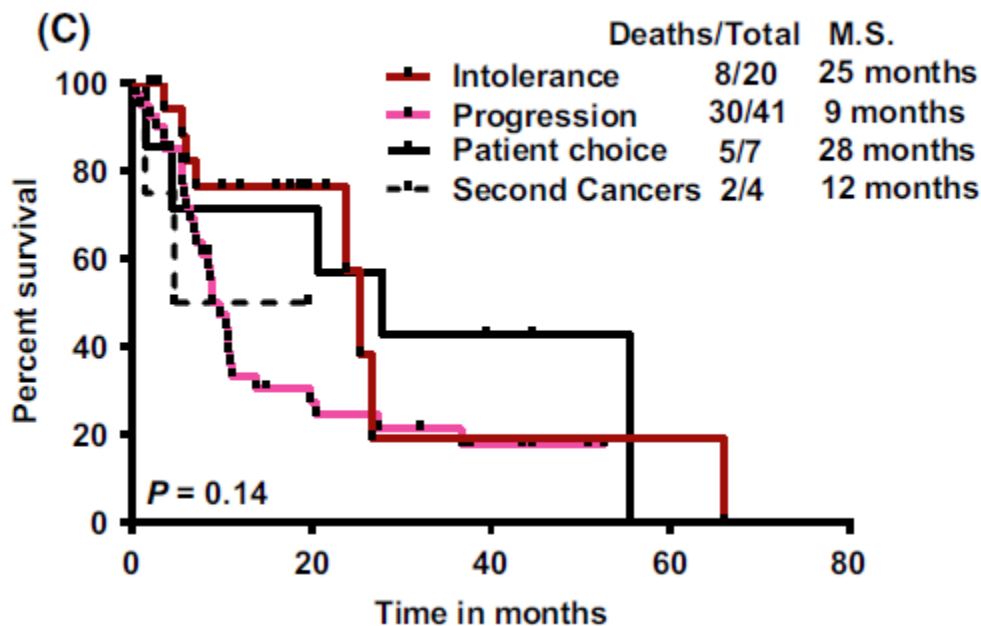
Łącznie 80 pacjentów przerwało leczenie ibrutynibem w okresie około 6 lat. Czterech (5%) otrzymało ibrutynib jako leczenie pierwszej linii, 76 (95%) leczono z powodu nawrotowego / opornego na leczenie MCL. Czterdzieści osiem pacjentów (60%) otrzymywało ibrutynib w monoterapii, 28 w skojarzeniu z rytuksymabem (35%) i 4 w skojarzeniu z karfilzomibem (5%). Przyczyny odstawienia ibrutynibu to: progresja (n = 41, 51%), nietolerancja (n = 20, 25%, 6 nawracające infekcje, 6 toksyczność, 4 migotanie przedsionków i 4 krwawienia / łatwe powstawanie siniaków), wybór pacjenta (n = 7, 9%), przeszczep komórek macierzystych (SCT; n = 5, 6%), nowotwory (n = 4, 5%) (n=2 z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, n=1 związany z leczeniem mielodysplazji, n=1 rak żołądkowo-przełykowy), inne przyczyny (n = 3; 4%, n=1 problemy finansowe, n=1 zgon z nieznanego powodów, n=1 rezygnacja z leczenia).

Czas przyjmowania ibrutynibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja wynosił (zakres) – 7,1 (0,3-48) miesięcy, 13,1 (4,1-43,3) miesięcy dla pacjentów, którzy zmienili leczenie; 12 (1-59) miesięcy dla pacjentów, którzy nie tolerowali leczenia, 4 (4-36,5) miesięcy na dla tych, którzy zostali poddani SCT i 4,3 (2-42) miesięcy, dla tych pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia drugiego nowotworu.

Mediana okresu obserwacji po odstawieniu ibrutynibu wynosiła 38 miesięcy. Mediana przeżycia po zakończeniu terapii wynosiła 11 miesięcy (z wyłączeniem 8 pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu SCT i / lub innych przyczyn). Trzyletnie przeżycie uzyskało 25% pacjentów.

U pacjentów z progresją choroby przeżycie było krótsze i wynosiło 9 miesięcy (P = 0,14) w porównaniu do pacjentów, którzy przerwali leczenie z innych powodów (25 miesięcy w przypadku nietolerancji, 12 miesięcy w przypadku wystąpienia drugiego nowotworu, 28 miesięcy w przypadku pacjentów zmieniających leczenie). Wykazano, iż prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu progresji choroby / zmiany leczenia wzrastało wraz z czasem trwania terapii (P <0, 0001). Brak kontynuacji leczenia ibrutynibem po 18 miesiącach spowodowany był głównie progresją / zmianą leczenia, podczas gdy przerwanie z powodu innych powodów

odbywało się w pierwszych 12 miesiącach terapii. Mediana przeżycia nie została osiągnięta u tych pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu SCT lub z innych przyczyn.



Rysunek 1. Przeżycie po odstawieniu ibrutynibu w zależności od przyczyny przerywania leczenia (z wyłączeniem 8 pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu SCT i / lub innych przyczyn). Przeżycie było najkrótsze u pacjentów, u których nastąpiła progresja / transformacja choroby ( $P = 0,14$ )

#### Rule 2018

Osiemdziesięciu siedmiu (23,5%) pacjentów odnoszących korzyści z terapii ibrutynibem po zakończeniu pierwotnego badania wzięło udział w otwartym badaniu dostępu (ang. access study) - CAN3001, spośród tych pacjentów w ramach niniejszej analizy ibrutynib otrzymywało 58,6% badanych. W całej populacji mediana czasu obserwacji wyniosła 41,4 (95%CI: 37,3-43,9) miesięcy, mediana ekspozycji na leczenie 11,1 (0,03-76,9) miesięcy. Około jedna trzecia pacjentów ( $n = 115$ , 31,1%) otrzymywała ibrutynib przez  $\geq 2$  lata; 83 (22,4%) i 62 (16,8%) pacjentów było leczonych przez okres odpowiednio  $\geq 3$  i  $> 4$  lat. Wskaźniki przerywania leczenia ze względu na progresję choroby, AE i zgony wyniosły odpowiednio 59,2%, 10,3% i 5,1%. Mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 12,5 (95%CI: 9,8-16,6) i 26,7 (95%CI: 22,5- 38,4) miesięcy.

Pacjenci przyjmujący ibrutynib w drugiej linii uzyskiwali lepsze wyniki niż ci leczeni w późniejszych liniach ( $> 1$  wcześniejsza linia): mediana PFS wyniosła 25,4 (95%CI: 17,5-57,5) miesięcy, mediana OS nie została osiągnięta (95%CI: 36,0-nie do oszacowania). Ogólna odpowiedź (ORR; 77,8%) i CR (37,4%) były częstsze w drugiej linii w porównaniu z liniami późniejszymi, a mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 35,6 miesiąca i była dwukrotnie dłuższa w porównaniu z zastosowaniem leku w późniejszej linii leczenia.

U pacjentów osiągających CR w wyniku leczenia ibrutynibem, mediana PFS (95%CI: 47,6 miesięcy-NE), OS (95% CI: NE-NE) i DOR (95% CI: 45,8 miesięcy-NE) nie zostały osiągnięte; długość trwania odpowiedzi była niezależna od długości wcześniejszego leczenia. U pacjentów z częściową odpowiedzią, długookresowa analiza zbiorcza wykazała, że DOR był dłuższy w przypadku stosowania ibrutynibu w drugiej linii w porównaniu do późniejszej linii leczenia (22,1 vs 8,3 miesięcy).

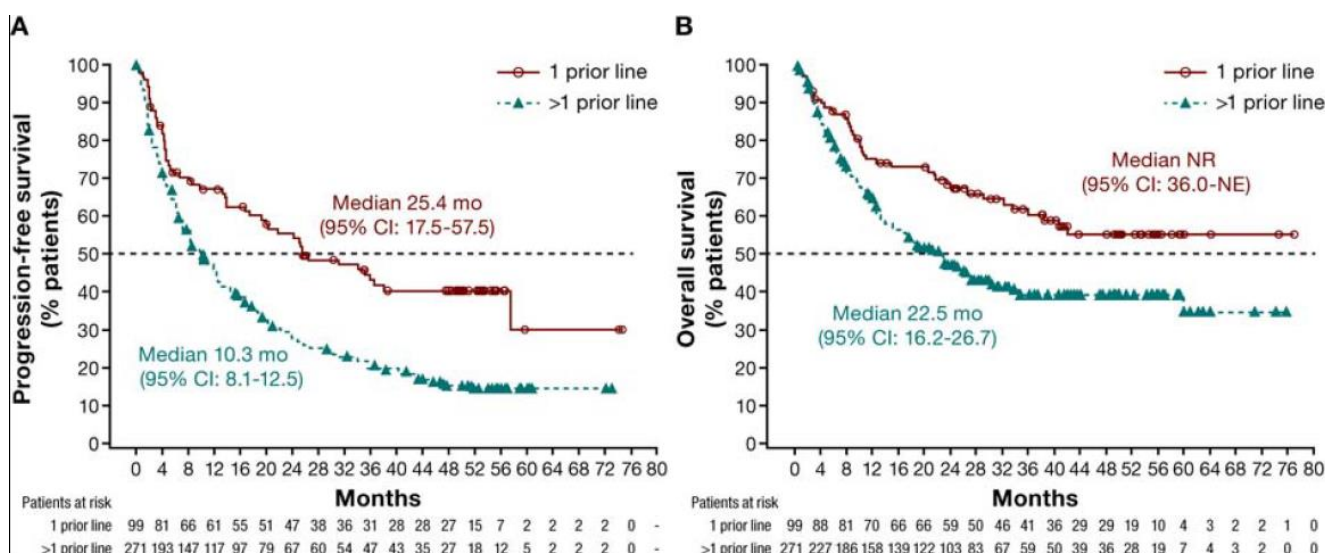


Tabela 6. OS, PFS, najlepsza odpowiedź na leczenie, DOR

End point	Overall (N=370)	Prior lines of therapy	
		1 (n=99)	>1 (n=271)
PFS – months, median (95% CI)	12.5 (9.8-16.6)	25.4 (17.5-57.5)	10.3 (8.1-12.5)
PFS by best response – months, median (95% CI)			
CR (n=100)	NR (47.6-NE)	57.5 (38.0-NE)	NR (41.7-NE)
PR (n=158)	12.8 (10.4-16.7)	24.2 (13.9-36.5)	10.6 (8.3-14.3)
OS – months, median (95% CI)	26.7 (22.5-38.4)	NR (36.0-NE)	22.5 (16.2-26.7)
OS by best response – months, median (95% CI)			
CR (n=100)	NR (NE-NE)	NR (NE-NE)	NR (59.9-NE)
PR (n=158)	25.4 (21.3-32.2)	36.0 (21.8-NE)	22.7 (17.8-26.9)
ORR, n (%)	258 (69.7)	77 (77.8)	181 (66.8)
CR	100 (27.0)	37 (37.4)	63 (23.2)
PR	158 (42.7)	40 (40.4)	118 (43.5)
SD	43 (11.6)	11 (11.1)	32 (11.8)
PD	56 (15.1)	8 (8.1)	48 (17.7)
DOR <sup>a</sup> – months, median (95% CI)	21.8 (17.2-26.4)	35.6 (23.2-NE)	16.6 (12.9-21.3)
DOR <sup>a</sup> by best response – months, median (95% CI)			
CR (n=100)	NR (45.8-NE)	55.7 (35.6-NE)	NR (39.9-NE)
PR (n=158)	10.4 (6.7-14.9)	22.1 (10.6-34.4)	8.3 (6.2-12.1)

<sup>a</sup>Kaplan-Meier estimate.

**CR** – całkowita odpowiedź (ang. complete response); **DOR** – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response); **NE** – nie do oszacowania (ang. not estimable); **NR** – nie osiągnięty (ang. not reached); **ORR** – ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. overall response rate); **OS** – całkowite przeżycie (ang. overall survival); **PFS** – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); **PD** – progresja choroby (ang. progressive disease); **PR** – odpowiedź częściowa (ang. partial response); **SD** – stabilna choroba (ang. stable disease)



Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego

### Smith 2018

W terapii II rzutu nawrotowego, opornego na leczenie MCL pacjenci otrzymywali bendamustynę lub ibrutinib. Odnotowano wzrost odsetka 1-rocznego OS z 32,1% (24,8-39,6) w latach 2005-2011, do 50,5% (39,9-60,1) w latach 2012-2016. Pomimo, że pacjenci leczeni ibrutinibem byli starsi w porównaniu do większości pozostałych grup (mediana wieku 77,5 lat) odnotowano u nich najlepsze wyniki 1-rocznego OS 60,6% (39,5-76,4).

Tabela 7. Leczenie choroby nawrotowej / opornej na leczenie; mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia, mediana przeżycia i rocznego całkowitego przeżycia (OS); Pacjenci HMRN zdiagnozowani między wrześniem 2004 r. a sierpniem 2015 r. z follow-up do marca 2017 r.

Parametr	Druga linia				Wszystkie linie leczenia refrakcyjnego / nawrotowego			
	Liczba pacjentów (%)	Mediana wieku (lata)	Mediana przeżycia (lata)	Mediana 1-rocznego przeżycia całkowitego (%) (95% CI)	Liczba pacjentów (%)	Mediana wieku (lata)	Mediana przeżycia (lata)	Mediana 1-rocznego przeżycia całkowitego (%) (95% CI)
Wszyscy pacjenci	140 (100)	72,6	0,8	45,5 (37,2-53,3)	233 (100)	72,4	0,7	39,2 (33,0-45,3)
Ibrutinib	16 (12,6)	79,6	1,1	61,5 (33,9-80,4)	25 (12,2)	77,5	1,1	60,6 (39,5-76,4)

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

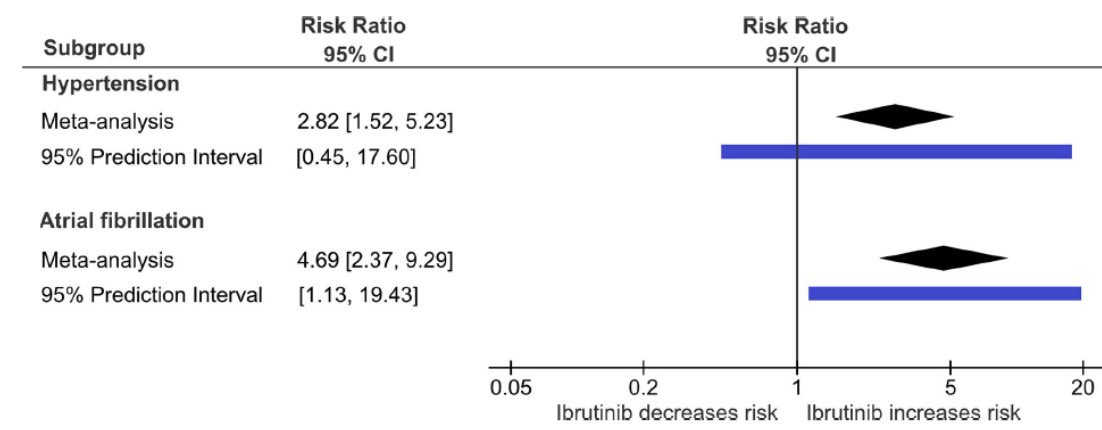
Profil bezpieczeństwa na podstawie badań

### Caldeira 2019

Łączna analiza obejmowała 8 badań RCT (HELIOS, RAY, iINNOVATE, RESONATE, RESONATE-2, Huang 2018, Woyach 2018 i LLUMINATE). Analiza wykazała, że terapia ibrutinibem istotnie zwiększała ryzyko nadciśnienia RR= 2,82 (95% CI 1,52-5,23; wartość p <0,001, na podstawie dowodów o umiarkowanej jakości\*). Ponadto ibrutinib istotnie zwiększał ryzyko migotania przedsionków RR=4,69 (95% CI 2,17-7,64, p <0,001 na podstawie dowodów wysokiej jakości\*).

Wnioski autorów:

Uzyskane wyniki sugerują, iż ibrutinib istotnie zwiększa ryzyko nadciśnienia i migotania przedsionków. Zebrane dane dotyczące nadciśnienia tętniczego charakteryzowały się umiarkowaną jakością, natomiast dane dot. migotania przedsionków były oparte na dowodach wysokiej jakości.



**Rysunek 3. Ryzyko nadciśnienia i migotania przedsionków związane z leczeniem ibrutynibem, metaanalizy (czarny diament), 95% przedział predykcyjny (niebieski prostokąt)**

\*Jakość dowodów oszacowana przez autorów publikacji: Wysoka jakość dowodów: jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest bliski efektowi oszacowania. Umiarkowana pewność: jesteśmy umiarkowanie pewni efektu estymacji: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowanemu efektowi, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny.

### Brown 2018

Krwawienie wystąpiło u 39% pacjentów, u 3% krwawienia  $\geq 3$  stopnia. Najczęstszymi krwawieniami były: słuczenia (10,6%), krwawienia z nosa (7,9%), zwiększona skłonność do siniaków (5,2%) i wybroczyny (6,4%), które w większości przypadków były 1 lub 2 stopnia. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego krwawienia wynosiła 49 dni (zakres, 1-784). Krwawienia miały podobny przebieg u pacjentów leczonych ibrutynibem w monoterapii i u pacjentów przyjmujących ibrutynib w skojarzeniu z innymi lekami (odpowiednio 39% i 40%).

W przypadku badań RCT krwawienia 1. lub 2. stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych ibrutynibem (268/756, 35%) w porównaniu do komparatorów (113/749, 15%). Krwawienia  $\geq 3$  stopnia występowały niezbyt często i z podobną częstotliwością zarówno u pacjentów leczonych ibrutynibem jak i komparatorami (25/756, 3% vs. 17/749, 2%, odpowiednio). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego krwawienia była podobna (pacjenci leczeni ibrutynibem vs komparatorami odpowiednio 56 dni [zakres 1-695] vs 43 dni [zakres 1-639]).

Pacjenci kontynuowali leczenie ibrutynibem dłużej w porównaniu do pacjentów leczonych komparatorami, średni czas trwania leczenia ibrutynibem 11,0 miesiący, 13,1 miesiąca w badaniach RCT i 5,8 miesiąca u pacjentów leczonych komparatorami w badaniach RCT. Wskaźnik występowania krwawień (ang. exposure adjusted incidence rates, EAIRs) był wyższy u pacjentów leczonych ibrutynibem niż u pozostałych pacjentów (53,4, 41,0 i 24,0 na 1000 osobo-miesiący odpowiednio dla pacjentów leczonych ibrutynibem, pacjentów leczonych ibrutynibem z badań RCT i pacjentów leczonych komparatorami z RCT).

Częstość występowania MH (poważne krwotoki) u pacjentów leczonych ibrutynibem wynosiła 4,1% z EAIR 3,6 na 1000 osobo-miesiący. Częstość MH była wyższa wśród pacjentów z MCL niż wśród osób z CLL (25/381, 6,6% vs. 44/1165, 3,8%). Częstość występowania MH była podobna u pacjentów leczonych ibrutynibem w skojarzeniu z innymi lekami i pacjentów leczonych ibrutynibu w monoterapii (4,2% i 4,0%) z wartościami w skali EAIR 3,8 i 3,0 na 1000 osobo-miesiący, odpowiednio.

W przypadku badań RCT częstość występowania MH była wyższa u pacjentów leczonych ibrutynibem vs komparatorem (4,4% vs. 2,8%); jednak EAIRs był podobny między grupami (3,2 vs. 3,1 na 1000 osobo-miesiący). Wyższy EAIR zaobserwowano u pacjentów z MCL niż u pacjentów z CLL w obu ramionach. Dla pacjentów z CLL współczynnik MH wynosił 3,1% dla ibrutynibu i 2,0% dla komparatorów, EAIR nie różnił się pomiędzy grupami (2,2 vs. 2,1 na 1000 osobo-miesiący). Częstość MH u pacjentów z MCL (n = 139) wynosiła 10,1% w przypadku pacjentów leczonych ibrutynibem vs 6,5% u pacjentów leczonych komparatorami, EAIR wynosił odpowiednio 7,4 vs 9,4 na 1000 osobo-miesiący.

Spośród 631 pacjentów z nieznacznym krwawieniem (ang. nonmajor bleeding), 28 (4,4%) doświadczyło kolejnego MH. Z 1118 pacjentów bez poprzedzających nieznacznymi krwawieniami 44 (3,9%) doświadczyło MH, co wskazuje, że nie było związku między nieznacznymi krwawieniami, a kolejnymi MH (P = 0,618).

Łącznie u 73 pacjentów wystąpiło 88 zdarzeń MH. Zarówno u wszystkich pacjentów leczonych ibrutynibem, jak i u pacjentów z RCT leczonych ibrutynibem większość pacjentów doświadczających MH miała tylko jedno zdarzenie. U pacjentów z badań RCT mediana czasu do wystąpienia pierwszego MH była dłuższa niż w grupie leczonej komparatorami (około 4-6 miesiący vs. 1 miesiąc).

Zgłoszono 6 śmiertelnych zdarzeń MH u pacjentów leczonych ibrutynibem, 0 w przypadku pacjentów leczonych komparatorami. U trzech pacjentów z badań RCT zgon nastąpił z powodu pęknięcia tętniaka aorty brzusznej, krwiaka podtwardówkowego, pozabiegowego krwotoku. Trzy dodatkowe zgony nastąpiły w wyniku krwotoku śródczaszkowego, krwotoku dokomorowego, krwiaka podtwardówkowego.

MH doprowadziło do przerwania leczenia u 1% wszystkich leczonych ibrutynibem. Stosowanie antykoagulantów i / lub preparatów przeciwplatek (AC / AP) podczas badania było częste (około 50% pacjentów) i zwiększało względne ryzyko dla wystąpienia MH zarówno w całkowitej populacji leczonej ibrutynibem (1,9; 95%CI: 1,2-3,0) jak i u pacjentów leczonych komparatorami (2,4; 95%CI: 1,0-5,6), co wskazuje, że terapia ibrutynibem nie zmienia wpływu AC / AP na ryzyko wystąpienia MH w przypadku nowotworów z komórek B.

**Tabela 8. Częstość występowania i charakterystyka MH**

Parametr	Pacjenci z badań RCT leczeni ibrutynibem	Pacjenci z badań RCT leczenia komparatorami	Pacjenci ze wszystkich badań leczenia ibrutynibem
	N = 756	N = 749	N = 1768
<b>Pacjenci z MH</b>	33 (4.4%)	21 (2.8%)	73 (4.1%)
Stożenie 3/4	24 (3.2%)	17 (2.3%)	53 (3.0%)
Krwotok w centralnym układzie nerwowym	7 (0.9%)	0	20 (1.1%)
Poważne EA	28 (3.7%)	13 (1.7%)	59 (3.3%)
zgony	3 (0.4%)*	0	6 (0.3%)*
<b>EAIR MH na 1000 osobo-miesiący (95% CI)</b>	3.2 (2.1–4.3)	3.1 (1.8–4.5)	3.6 (2.8–4.5)
<b>Liczba pacjentów z MH</b>			
1 krwawienie	27 (3.6%)	19 (2.5%)	59 (3.3%)
2 krwawienia†	6 (0.8%)	1 (0.1%)	13 (0.7%)
Powyżej 2 krwawień†	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
<b>Mediana czasu do wystąpienia pierwszego krwawienia (zakres), dni</b>	155.0 (2.0–596.0)	27.0 (1.0–455.0)	28.0 (1.0–678.0)
<b>MH prowadzące do redukcji dawki leku n (%)</b>	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
<b>MH prowadzące do przerwania leczenia (%)</b>	7 (0.9%)	2 (0.3%)	21 (1.2%)

\*3 śmiertelne przypadki MH badań RCT wystąpiły u pacjentów z nawrotową / oporną chorobą (Brown i in., 2017); 1 dodatkowy pacjent doznał śmiertelnego pęknięcia śledziony, zakodowanego jako krwawienie 4 stopnia. † U pacjentów uznawano, że mają więcej niż 1 epizod MH, jeśli mieli nawrót lub jeśli jednocześnie wystąpiło wiele zdarzeń, które były zakodowane jako różne typy MH, EAIR- wskaźnik występowania krwawień (ang. exposure adjusted incidence rates), MH- poważne krwotoki

### Wnioski autorów

Zidentyfikowano nieznaczne krwawienia u 36% pacjentów leczonych ibrutynibem i MH u 4,1% pacjentów, spośród nich 1% przerwało dalsze leczenie. W porównaniu do komparatorów leczenie ibrutynibem nie zwiększało ryzyka MH. Otrzymane wyniki sugerują, że zastosowanie AC /AP i ryzyko MH zarówno u pacjentów stosujących ibrutynib jak i komparatory nie różni się znacząco.

### **Ganatra 2018**

Na podstawie 16 przeanalizowanych badań częstość występowania AF związanego z leczeniem ibrutynibem wynosiła 5,77 na 100 osobo-lat. Jest to wartość wyższa w stosunku do wartości wcześniej zgłaszanych podczas leczenia ibrutynibem i wyższa w porównaniu do częstości występowania incydentów AF w populacji ogólnej.

Tabela 9. Częstość występowania AF i rozległych krwawień w różnych badaniach dot. terapii ibrutinibem

First Author and Year of Publication	Population	Average Age (yrs)	Median Follow-Up (months)	Number of Subjects Who Received Ibrutinib (Sample Size Weight)	Ibrutinib Dose (mg)	Number of Subjects Who Developed AF in Ibrutinib Arm	Number of Subjects Who Developed AF in Control Arm	Number of Subjects Who Developed Grade 3 or Higher Bleeding
Byrd 2013 (9)	Relapsed/refractory CLL	66	20.9	85 (3.92)	420 (n=51) 840 (n=34)	3 (3.5)	No control arm	4 (4.7)
Wang 2013 (11)	Relapsed/refractory MCL	68	15.3	111 (5.12)	560	5 (4.5)	No control arm	5 (4.5)
O'Brien 2014 (20)	Frontline CLL	71	22.1	31 (1.43)	420-840	2 (6.5)	No control arm	Not reported
Byrd 2014 (RESONATE Study) (10)	Relapsed/refractory CLL	67	9.4	195 (9.8)	420	10 (5)	1 (1)	2 (1)
Treon 2015 (12)	Relapsed/refractory WM	63	19.1	63 (2.9)	420	3 (5)	No control arm	4 (6.3)*
Burger 2014 (21)	Frontline and relapsed/refractory CLL	63.2	18	40 (1.84)	420	2 (5)	No control arm	5 (12.5)†
Burger 2015 (RESONATE-II Study) (8)	Frontline CLL	73	18.4	136 (6.27)	420	8 (5.9)	1 (0.75)	6 (4)
Farooqui 2015 (19)	Frontline and relapsed/refractory CLL	>65 (35) >18 (51)	28	86 (3.97)	420 mg	14 (16) [11 (79) patients were >65 years and 3 (21) were <65 years]	No control arm	Not reported (study is ongoing)
Stilgenbauer 2015 (RESONATE-17 trial) (24)	Relapsed/refractory CLL with del 17p	64	11.5	144 (6.64)	420	11 (6)	No control arm	7 (5)‡
Jagłowski 2015 (25)	CLL/SLL/PLL	>65	12.5	71 (3.27)	420	6 (8.4)	No control arm	7 (10)
Romisher 2015 (28)	CLL/MCL	65	Not stated	32 (1.47)	Not stated	5 (16)	No control arm	Not stated
Chahan-Khan 2016 (22)	Relapsed/refractory CLL/SLL	64	17	289 (13.34)	420	21 (7.2)	7 (2.4)	12 (4)
Dreyling 2016 (23)	Relapsed/refractory MCL	68	20	139 (6.41)	560	5 (3.5)	2 (1.4)	14 (10)
Wang 2016 (26)	Relapsed/refractory MCL	67	16.5	50 (2.35)	560	7 (14)	No control arm	3 (6)
Gustine 2016 (27)	WM	66	14.2	112 (5.17)	420	12 (10.7)	No control arm	Not reported
Wiczor 2017 (6)	CLL, MCL, WM, other	65	32	582 (26.86)	420-560	76 (13)	No control arm	34 (5.8)§
Total			18.32	2,166		190 (8.15)		

Podane wartości to n (%), chyba że wskazano inaczej. \*Krwawienia stopnia 2. lub wyższego. †Tylko krwawienie stopnia 2. W tym badaniu nie stwierdzono krwawienia o wyższym stopniu. ‡ Stopień 2 i 3 krwawienia. § Zgłaszano tylko wyniki leczenia dla pacjentów, u których rozwinęła się AF. || Dostosowana częstość ważona według wielkości próby wszystkich badań. AF -Migotanie przedsionków, CLL - przewlekła białaczka limfocytarna; MCL - chłoniak z komórek płaszczca; PLL - białaczka prolimfocytowa; SLL - mały chłoniak limfocytarny; WM - Waldenstrom macroglobulinemia

### Wnioski autorów:

Leczenie ibrutinibem stanowi wyjątkowe wyzwanie ze względu na jego interakcje z wieloma lekami, które są powszechnie stosowane w leczeniu AF. Ibrutinib hamuje również aktywację płytek krwi, dlatego też decyzje dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego muszą być podejmowane z rozwagą. Interakcje ibrutinibu z blokerami kanału wapniowego, digoksynami, amiodaronem, i antykoagulantami mogą prowadzić do toksycznego działania ibrutinibu bądź innych leków, dlatego ważne jest dostosowanie odpowiedniej dawki leku i selekcję leków, które są podawane równolegle z ibrutinibem. AF związany z ibrutinibem może być efektem ubocznym znacznie ograniczającym terapię, dlatego lekarze powinni być zaznajomieni ze wszystkimi skutkami ubocznymi terapii ibrutinibem.

### Mock 2018

Krwawienie dowolnego stopnia wystąpiło u 56% pacjentów, w większości 1 lub 2 stopnia (siniaki i epitaksja). Duże krwawienia, zdefiniowane jako stopień 3, wystąpiło u 19% pacjentów, Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <12 g / dL, współczynnik ryzyka [HR], 5,0; 95% przedział ufności [CI], 1,4-18,2; P =0,02) i podniesiony Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (> 1,5; HR, 9,5, 95% CI, 2,7-33,5; P <0,01) w momencie rozpoczęcia terapii ibrutinibem związany był ze zwiększonym ryzykiem poważnego krwawienia. Wśród pacjentów z dużym krwawieniem większość pacjentów również przyjmowała leki przeciwplatekcyjne (70%), antykoagulanty (17%) lub inhibitory CYP 3A4 (7%), z czego 13% przyjmowała zarówno leki przeciwplatekcyjne jak i leki przeciwzakrzepowe. Zastosowanie zarówno terapii przeciwplatekcyjnej, jak i antykoagulacyjnej znacznie zwiększyło ryzyko poważnych krwawień (HR, 19,2; 95% CI, 2,3-166,7; P <0,01).

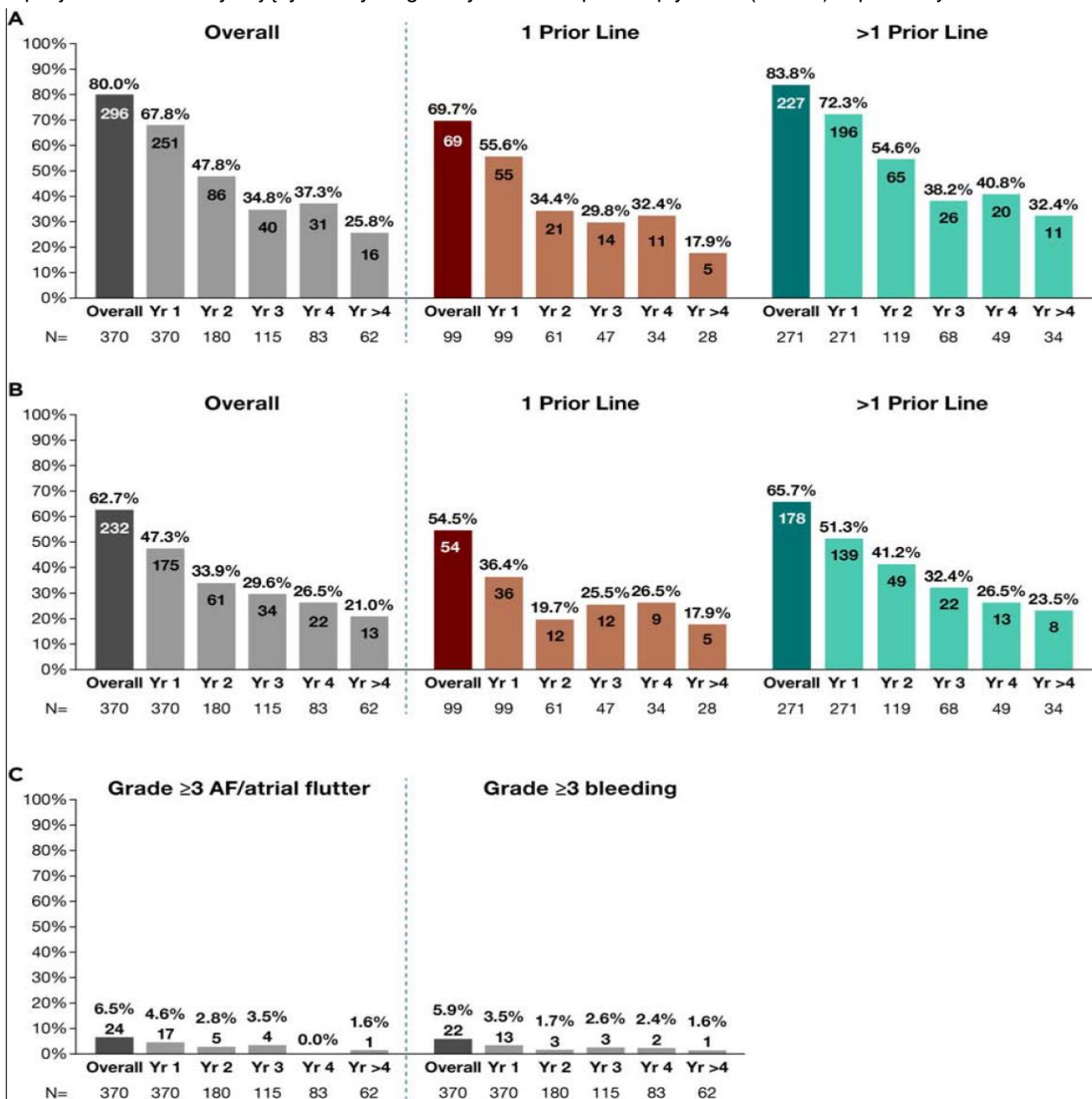
### Wnioski autorów

Ibrutinib jest skuteczny w leczeniu chłoniaków z komórek B, ale terapia jest związana ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Wyniki wykazały związek dużych krwawień z podwyższonym INR, niedokrwistością i współistniejącym leczeniem przeciwzakrzepowym i terapią środkami przeciwplatekowymi. Otrzymane wyniki

sugerują, że należy ostrożnie ocenić stosunek ryzyka i korzyści w przypadku zastosowania ibrutynibu u pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekcyjne lub otrzymujących antykoagulanty, bądź oba na raz.

#### Rule 2018

U niektórych pacjentów występowały czynniki ryzyka sercowego, które mogły predysponować do wystąpienia migotania przedsionków (AF) i arytmii: prawie połowa pacjentów miała nadciśnienie, a 14% miało AF lub arytmie w wywiadzie. Wśród tych ostatnich, AF nie powtórzyły się w większości przypadków (70%) podczas leczenia ibrutynibem. Objawowe migotanie przedsionków, które wystąpiło u 6,5% pacjentów leczonych w wydłużonym okresie obserwacji było do opanowania, nie powodowało przerwania stosowania ibrutynibu, natomiast spowodowało zmniejszenia dawki leku u dwóch pacjentów. Brak było poważnych krwawień u pacjentów z AF otrzymujących antykoagulanty i / lub leki przeciwplatekcyjne (AC/AP) w profilaktyce udaru.



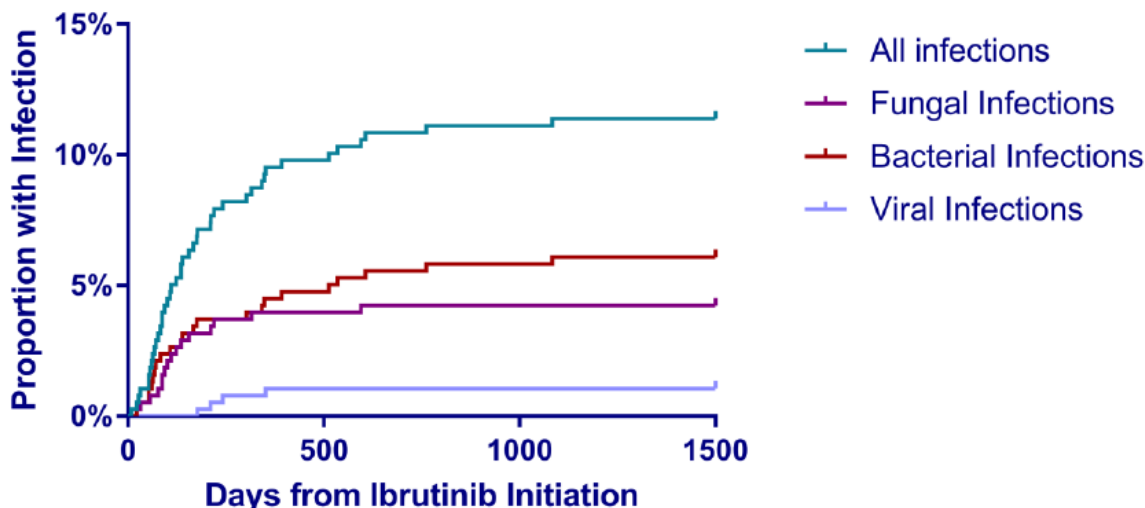
Rysunek 4. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs) w czasie. (A) liczba TEAE w stopniu  $\geq 3$  ogólnie zmniejszała się w miarę upływu czasu i była niższa w przypadku stosowania ibrutynibu w drugiej linii leczenia niż w późniejszych. (B) liczba jakichkolwiek poważnych TEAE ogólnie zmniejszała się z czasem przy jednocześnie mniejszych odsetkach poważnych TEAE w II linii vs późniejsze linie stosowania ibrutynibu. (C) Częstość występowania AF  $\geq 3$  stopnia i krwawień była najwyższa w 1 roku leczenia, później zmniejszała się

### Varughese 2018

Poważne zakażenie rozwinęło się u 43 (11,4%) pacjentów, głównie w pierwszym roku leczenia ibrutynibem. Spośród nich u 23 (53,5%) pacjentów rozwinęły się inwazyjne infekcje bakteryjne, u 16 (37,2%) inwazyjne infekcje grzybicze (IFI). U większości pacjentów (62,5%), u których pojawiły się IFI w wyniku leczenia ibrutynibem, brak było klasycznych klinicznych czynników ryzyka zakażenia grzybiczego (tj. neutropenia, limfopenia i przyjmowanie kortykosteroidów). Zakażenie spowodowało zgon u 6 z 43 pacjentów (14%).

#### Wnioski autorów:

Pacjenci z nowotworami limfatycznymi otrzymujący ibrutynib są narażeni na poważne infekcje, w tym IFI.



Rysunek 5. Poważne infekcje po zastosowaniu ibrutynibu

#### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Na stronie Europejskiej Agencji Leków odnaleziono szereg komunikatów, które były powodem licznych zmian w charakterystyce produktu leczniczego Imbruvica. Odnaleziono także komunikaty bezpieczeństwa na stronie FDA (data wyszukiwania 06.03.2019 r.).

#### EMA, zmiany w ChPL Imbruvica

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

###### Zakażenia (dodano)

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

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

###### Śródmiąższowa choroba płuc (dodano)

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

**Niemiarowość rytmu serca (dodano informacje nt. tachyarytmii komorowej)**

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

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

**Reaktywacja wirusa (dodano)**

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

**Wpływ na odstęp QT (usunięto)**

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

**Działania niepożądane (dokonano aktualizacji)****Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

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

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

**Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

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

**Tabela 10. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi<sup>†</sup> - na podstawie ChPL Imbruvica**

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień $\geq 3$ (%)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Bardzo często	Zapalenie płuc <sup>**</sup> ,	16	10
		Zakażenie górnych dróg, oddechowych,	19	1
	Często	Zapalenie zatok <sup>*</sup> ,	11	1
		Zakażenie skóry <sup>*</sup>	10	3
Niezbyt często	Posocznica <sup>**</sup>	4	4	
	Zakażenie dróg moczowych	9	2	
		Reaktywacja wirusa WZW B <sup>®</sup>	<1	<1



<b>Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)</b>	Często	Rak skóry niebędący czerniakiem* Rak podstawnomórkowy Rak kolczystokomórkowy	6 3 2	1 <1 <1		
	Bardzo często	Neutropenia Małopłytkowość	30 20	26 10		
		Często	Neutropenia z gorączką Leukocytoza Limfocytoza	5 2 2	5 1 1	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Niezbyt często	Leukostaza	<1	<1		
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Często	Śródmiąższowa choroba płuc <sup>*,#</sup> , <sup>a</sup>	2	<1		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Często	Zespół rozpadu guza <sup>a</sup> Hiperurykemia	1 7	1 2		
		<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często	Ból głowy	13	1
<b>Zaburzenia oka</b>	Często	Zawroty głowy	9	0		
	Często	Niewyraźne widzenie	7	0		
<b>Zaburzenia serca</b>	Często	Migotanie przedsionków Tachyarytmia komorowa <sup>b</sup>	6 1	3 0		
		<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Bardzo często	Krwotok <sup>#</sup> Siniaczenie <sup>*</sup>	30 22	1 <1
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	Krwak podtwardówkowy <sup>#</sup> Krwawienie z nosa Wybroczyny Nadciśnienie <sup>*</sup>	1 8 7 10	1 <1 0 4		
		Biegunka Wymioty Zapalenie jamy ustnej <sup>*</sup> Nudności Zaparcia	41 14 13 27 16	3 <1 1 1 <1		
		<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby <sup>*,a</sup>	Nieznana	Nieznana
		<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Bardzo często	Wysypka <sup>*</sup>	22	2
Często	Pokrzywka <sup>a</sup> Rumieńca Łamliwość paznokcia		1 2 2	<1 0 0		
	Niezbyt często		Obrzęk naczynioruchowy <sup>a</sup> Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej <sup>*,a</sup>	<1 <1	<1 0	
Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona <sup>a</sup>		Nieznana	Nieznana		
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bardzo często	Ból stawów Skurcze mięśniowe Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>*</sup>	12 14 28	1 <1 3		
		<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	Gorączka Obrzęk obwodowy	20 14	2 1

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

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

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

##### Pacjenci w podeszłym wieku

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

#### Właściwości farmakodynamiczne

##### Agregacja płytek in vitro (dodano)

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

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

Wpływ ibrutynibu na odstęp QTc oceniano u 20 zdrowych mężczyzn i kobiet w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu QT z kontrolami placebo i pozytywną. Po podaniu dawki 1680 mg, większej niż dawka terapeutyczna, ibrutynib nie wydłużał odstępu QTc w stopniu istotnym klinicznie. Największy skok 2-stronnego 90% CI z punktu wyjścia dostosowanych średnich różnic między ibrutynibem a placebo był mniejszy od 10 ms.

W tym samym badaniu stwierdzono zależne od stężenia skrócenie odstępu QTc (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] przy  $C_{max}$  wynoszącym 719 ng/ml po podaniu dawki 1680 mg, większej od dawki terapeutycznej).

#### FDA

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

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

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

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm592379.htm>  
[dostęp: 06.03.2019 r.]

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

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

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm549834.htm>  
[dostęp: 06.03.2019 r.]

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

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

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm523777.htm> [dostęp: 06.03.2019 r.]

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Imbruvica jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących jednostek chorobowych:

- w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL);
- w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL);
- 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;
- w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach (w tym we wnioskowanym wskazaniu), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

## 9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. (poz. 19) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.03.2019 r. produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib) jest refundowany w ramach programu lekowego: B.92. „Ibrutynib w Leczeniu Chorych na Przewlekłą Białaczkę Limfocytową (ICD 10: C91.1)”.

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde, 140 mg, á 90 kaps. wg Obwieszczenia MZ wynosi 26 130,09 PLN. Jest to jedyna refundowana wielkość opakowania.

Nie zidentyfikowano leków generycznych preparatu Imbruvica (ibrutynib); w omawianym wskazaniu lek był przedmiotem oceny Agencji (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3. „Przedmiot i historia zlecenia”).

Wg komunikatu DGL, o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, za styczeń-listopad 2018 r., który posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację ibrutynibu, średni, ważony ilością zrefundowanych opakowań leku, koszt ponoszony przez NFZ na refundację jednego opakowania leku Imbruvica wyniósł 11 403,97 PLN.

Selekcji komparatorów dokonano na podstawie odszukanych wytycznych praktyki klinicznej, w których omówiono sposób postępowania terapeutycznego w przypadku pacjentów cierpiących na opornego na leczenie i/lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą przedstawionych w rozdziale 11 niniejszego opracowania („Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”). Zgodnie z odszukanymi wytycznymi obok ibrutynibu w leczeniu MCL stosuje się m.in. lenalidomid, a także temsyrolimus.

Przedstawiona w Zleceniu MZ 3-miesięczna wartość netto wnioskowanej terapii dotycząca 360 kapsułek (3 opakowania po 120 kapsułek) o mocy 140 mg wynosi [REDAKTOWANE]. Schemat dawkowania przedstawiony w Zleceniu MZ jest zgodny z ChPL Imbruvica tj. 560 mg (4 kapsułki) na dobę.

Oszacowania kosztu ibrutynibu, lenalidomidu i temsyrolimusu wykonano na podstawie danych zawartych w Zleceniu MZ, Obwieszczeniu MZ, Komunikatu DGL za styczeń-listopad 2018 r. oraz odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych.

Oszacowania dokonano z perspektywy NFZ, uwzględniono wyłącznie koszty leków. Nie wzięto pod uwagę m.in.: możliwości przerwania leczenia, modyfikacji dawkowania, kosztów podania leków, kosztów leczenia działań niepożądanych oraz zgonu pacjenta podczas terapii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Dane kosztowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii alternatywnych**

Parametr	ibrutynib	Lenalidomid	Temsyrolimus	
Założenia	3 miesiące = 90 dni; 1 rok = 365 dni			
Źródło	Zlecenie MZ <sup>#&amp;</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>§</sup> / Komun kat DGL <sup>@&amp;</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>§</sup> / Komunikat DGL <sup>@*</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>§</sup> / Komun kat DGL <sup>@^</sup>
Koszt 3-miesięcznej terapii [tys. PLN]	[REDAKTOWANE]	104,52 / 45,62	55,91 / 49,69	22,43 / 5,37
Koszt rocznej terapii [tys. PLN]	[REDAKTOWANE]	423,89 / 185,00	226,73 / 201,53	75,21 / 18,01

<sup>#</sup>Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ;

<sup>&</sup>Na podstawie Zlecenia MZ oraz ChPL Imbruvica; Dawkowanie: Zalecana dawka w leczeniu MCL to 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę.

<sup>\*</sup>Na podstawie ChPL Revlimid; Dawkowanie: Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli. Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać doustnie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu.

<sup>^</sup>Na podstawie ChPL Torisel; Dawkowanie: Zalecana dawka temsyrolimusu podawana w chłoniaku z komórek płaszczą wynosi 175 mg we wlewie trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu, przez trzy tygodnie. Następnie tygodniowa dawka to 75 mg, podawane we wlewie trwającym od 30 do 60 minut. Podawanie dawki początkowej 175 mg wiązało się ze znacznym zwiększeniem liczby działań niepożądanych i wymagało zmniejszenia dawki i (lub) opóźnienia podawania dawek leku u większości pacjentów. Wpływ zastosowania dawki początkowej 175 mg na skuteczność leczenia nie jest obecnie znany.

Torisel jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Rozcieńczony roztwór musi być podawany w infuzji dożylniej

<sup>§</sup>Na podstawie ceny hurtowej brutto. Revlimid (lenalidomid) – uwzględniono wyłącznie koszty opak. dla dawki 25 mg lenalidomidu.

<sup>@</sup>Komunikat DGL z 22.02.2019 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-listopad 2018 r

Dodatkowo oszacowano koszt terapii ibrutynibem uwzględniając cenę preparatu Imbruvica za opak. po 120 kaps. przedstawioną na portalu OSOZ.pl (<https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/tanszeZamienniki/szukaj>) uwzględniającą średnią cenę rynkową z ostatnich trzech miesięcy (stan na dzień 11.03.2019 r.); koszt 3-miesięcznej terapii ibrutynibem na podstawie danych OSOZ wynosi – 47.62 tys. PLN, rocznej - 193.12 tys. PLN.

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie minimalnej [ ] i maksymalnej [ ] średniej liczby osobolat terapii pacjentów leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku trwania programu lekowego przedstawionego w AWA OT.4351.37.2016 (Zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT\*) dotyczącego wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)”. Ograniczeniem uwzględnionej liczebności populacji są ewentualne różnice między kryteriami włączenia do programu lekowego a populacją zgodną ze Zleceniem MZ.

\*<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4776-204-2016-zlc> [dostęp 11.03.2019 r.]

Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych dotyczących liczebności populacji dla omawianego wskazania. Obliczenia dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leków oszacowane w rozdziale nr 9 „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu oraz wielkości populacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Parametr	Wartość			
	Ibrutynib		Lenalidomid	Temsirolimus
Substancja czynna				
Źródło	Zlecenie MZ <sup>#</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>§</sup> / Komunikat DGL <sup>@</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>§</sup> / Komunikat DGL <sup>@</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>§</sup> / Komunikat DGL <sup>@</sup>
Koszt w skali 3 miesięcy	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Liczba pacjentów = [ ]* [mln PLN]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszt w skali 3 miesięcy	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Liczba pacjentów = [ ]* [mln PLN]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszt w skali 1 roku	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Liczba pacjentów = [ ]* [mln PLN]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszt w skali 1 roku	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Liczba pacjentów = [ ]* [mln PLN]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

\*Na podstawie wartości przedstawionych w AWA OT.4351.37.2016 (Zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT)

#NA podstawie wartości netto wnioskowanej terapii przedstawionej w Zleceniu MZ;

§Na podstawie ceny hurtowej brutto. Revlimid (lenalidomid) – uwzględniono wyłącznie koszty opak. dla dawki 25 mg lenalidomidu.

@Komunikat DGL z 22.02.2019 r. o wie kości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-listopad 2018 r

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt leczenia ibrutynibem wyniesie (w skali 3 miesięcy):

- [ ] (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- [ ] (na podstawie Obwieszczenia MZ / Komunikatu DGL).

W skali 1 roku koszt leczenia ibrutynibem wyniesie:

- [ ] (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- [ ] (na podstawie Obwieszczenia MZ / Komunikatu DGL).

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

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov));
- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i jednostki chorobowej: mantle cell lymphoma)

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT).

Wyszukiwanie przeprowadzono 28.02.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w terapii chłoniaka z komórek płaszczka. Ibrutynib jest wymieniany jako opcja terapeutyczna we wszystkich rekomendacjach opublikowanych po dacie rejestracji produktu leczniczego Imbruviva (ibrutynib) przez EMA (październik 2014 r.). W wytycznych PTOK z 2013 roku nie wymieniono ibrutynibu wśród opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu MCL.

W rekomendacjach NCCN z 2019 roku zaznaczono, że stosowanie ibrutynibu w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem jest jedną z preferowanych opcji leczenia II linii MCL u pacjentów z krótkim czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię (< oczekiwana mediana PFS) obok acalabrutynibu, lenalidomidu ± rytuksymab oraz wenetoklaksu. Natomiast u pacjentów z dłuższym czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię (> oczekiwany mediana PFS) ibrutynib został wymieniony pośród innych zalecanych schematów.

W wytycznych ESMO z 2018 roku dotyczących terapii pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na złośliwe postaci chłoniaków wśród opcji leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie MCL wymienia się: ibrutynib, lenalidomid ± rytuksymab, temsyrolimus ± rytuksymab i bortezomib.

W brytyjskich wytycznych BSH 2018 wskazano, iż ibrutynib stosowany w monoterapii jest najbardziej aktywną cząsteczką w przypadku nawrotów choroby i powinien zostać rozważony jako opcja leczenia.

Europejskie rekomendacje ESMO z 2017 w przypadku kolejnego nawrotu choroby zalecają rozważenie ukierunkowanego leczenia takiego jak: ibrutynib, lenalidomid, temsyrolimus, bortezomib (najlepiej w połączeniu z chemioterapią), alternatywnie – powtórzenie poprzedniego schematu terapeutycznego (w przypadku długotrwałej remisji). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia chłoniaków z komórek B.</p> <p>II linia leczenia MCL:</p> <p>U pacjentów z krótkim czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię (&lt; oczekiwana mediana PFS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane schematy (w kolejności alfabetycznej):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ acalabrutynib<sup>f</sup>;</li> <li>○ <b>ibrutynib</b> ± rytuksymab;</li> <li>○ lenalidomid ± rytuksymab;</li> <li>○ wenetoklaks.</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne zalecane schematy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>ibrutynib</b>, lenalidomid, rytuksymab (2B);</li> <li>○ wenetoklaks + <b>ibrutynib</b> (2B).</li> </ul> </li> </ul> <p>U pacjentów z dłuższym czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię (&gt; oczekiwana mediana PFS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane schematy (w kolejności alfabetycznej):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bendamustyna ± rytuksymab (jeżeli wcześniej nie podawano);</li> <li>○ bortezomib ± rytuksymab.</li> </ul> </li> <li>• Inne zalecane schematy (w kolejności alfabetycznej):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ małowcząsteczkowe inhibitory wymienione powyżej;</li> <li>○ bendamustyna, bortezomib i rytuksymab (2B);</li> <li>○ PEPC (prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid) ± rytuksymab (2B);</li> <li>○ RCHOP (jeżeli wcześniej nie podawano) (2B);</li> <li>○ lub VRCAP (jeżeli wcześniej nie podawano) (2B).</li> </ul> </li> </ul> <p><sup>†</sup>W badaniu drugiej fazy – ACE-LY-004 wykluczono pacjentów leczonych za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) lub inh bitorów BCL-2 i pacjentów jednocześnie przyjmujących warfarynę lub antagonistów wit. K.</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
<p><b>ESMO 2018**</b>  <u>Źródło finansowania:</u>          Koszty konferencji zostały pokryte z funduszy ESMO. Brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p>	<p>Rekomendacje dotyczą terapii pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na złośliwe postaci chłoniaków. Rekomendacje zostały opracowane podczas konferencji uzgodnieniowej ESMO (ESMO Consensus Conference).</p> <p>Leczenie pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na MCL.</p> <p>Jest przekonaniem wszystkich autorów, że najlepszą opcją dla wszystkich starszych pacjentów - zarówno w leczeniu pierwszego rzutu, jak i nawrotu - jest włączenie pacjenta do badania klinicznego.</p> <p>Podczas gdy nowsze terapie celowane, takie jak ibrutynib i lenalidomid, mogą przynosić korzyści, szczególnie w podgrupach pacjentów w gorszym stanie sprawności, brak jest dostępnych danych z badań klinicznych dla tej podgrupy pacjentów, a zatem nie można sformułować przejrzystych zaleceń. W przypadku choroby nawrotowej lub opornej leczenie należy dostosować do wieku i stanu sprawności pacjenta. Poza schematami skojarzonymi (niewykazującymi oporności krzyżowej) opcje leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ibrutynib</b> (II A);</li> <li>• lenalidomid ± rytuksymab (II B);</li> <li>• temsyrolimus ± rytuksymab (II B);</li> <li>• bortezomib (V B).</li> </ul>
<p><b>BSH 2018*</b>  <u>Źródło finansowania:</u>          BSH, przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia MCL.</p> <p>II i kolejna linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku nawrotu choroby brak jest standardowego podejścia terapeutycznego. Zindywidualizowane podejście do pacjenta powinno zostać wdrożone w oparciu o wiek, choroby współistniejące, stan sprawności, odpowiedź na leczenie i toksyczność wcześniejszych terapii (1B);</li> <li>• <b>ibrutynib</b> stosowany w monoterapii jest najbardziej aktywną cząsteczką w przypadku nawrotów choroby i powinien zostać rozważony jako opcja leczenia(1A);</li> <li>• w przypadku nawrotu choroby powinien zostać zastosowany odmienny schemat chemioterapii w stosunku do użytego w 1 linii leczenia (1A);</li> <li>• rytuksymab, w przypadku nawrotu, powinien być podawany w skojarzeniu z chemioterapią (1A);</li> <li>• aktywność nowych leków zwiększa się przy jednoczesnym podawaniu z rytuksymabem (1B);</li> <li>• istnieje niewiele dowodów potwierdzających rolę rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym po leczeniu nawrotowym.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESMO 2017**</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy, leczenia i kontroli pacjentów z nowozdiagnozowanym i nawrotowym MCL.</p> <p>W przypadku kolejnego nawrotu choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• należy rozważyć ukierunkowane leczenie takie jak: <b>ibrutynib</b>, lenalidomid, temsyrolimus, bortezomib (najlepiej w połączeniu z chemioterapią), alternatywnie – powtórzenie poprzedniego schematu terapeutycznego (w przypadku długotrwałej remisji);</li> <li>• w przypadku młodszych pacjentów należy rozważyć allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (3B);</li> <li>• należałoby rozważyć udział w badaniach klinicznych.</li> </ul> <p>W przypadkach wczesnych nawrotów lub w przypadkach oporności, należy zdecydowanie rozważyć nowe ukierunkowane leczenie. Spośród zarejestrowanych cząsteczek, podczas terapii ibrutynibem pacjenci osiągnęli najwyższe wskaźniki odpowiedzi, a w niektórych przypadkach długotrwałe remisje, jednakże wczesne nawroty wykazują bardzo agresywne cechy. W przypadku przeciwwskazań do leczenia ibrutynibem, szczególnie wysokiego ryzyka krwawienia, lenalidomid (najlepiej w skojarzeniu z rytuksymabem) może również w niektórych przypadkach doprowadzić do długotrwałej remisji. Temsyrolimus i bortezomib wykazały skuteczność, ale na podstawie badań fazy II / III powinny być stosowane w połączeniu z chemioterapią.</p>
<p><b>PTOK 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia chłoniaka z komórek płaszczca.</p> <p>Leczenie chorych na MCL w pierwszym i kolejnych nawrotach ma w zasadzie znaczenie paliatywne. O ile pacjent nie jest kandydatem do auto- lub allo-HSCT (autologiczny / allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, ang. autologous / allogeneic hematopoietic stem cell transplantation), co w wieku powyżej 65 lat jest regułą, mediana przeżycia nie przekracza w takiej sytuacji 2 lat, zatem wybór leczenia powinien w głównej mierze uwzględniać zapewnienie najlepszej możliwej jakości życia jako celu terapeutycznego, a nie dążenie do maksymalnej odpowiedzi terapeutycznej. W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym: DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), Hyper-CVAD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon), bendamustynę lub nukleozydy purynowe (FC, fludarabina, kładrybina). Nowymi lekami o udokumentowanej aktywności u chorych na MCL są także: bortezom b, temsyrolimus (inh bitor szlaku mTOR) i lenalidomid. U osób w dobrym stanie sprawności i w wieku poniżej 65 lat może być rozważana konsolidacja auto-HSCT, o ile nie była wykonana uprzednio. W przypadku nawrotu po auto-HSCT opcją terapeutyczną może być allo-HSCT.</p> <p>Przy kolejnym nawrocie (drugim i następnym) należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii ze względu na niskie prawdopodobieństwo uzyskania dłuższej poprawy przy nieuchronnym nasileniu toksyczności takiego leczenia. Nie należy przeoczyć momentu w przebiegu choroby, poza którym chemioterapia jedynie pogarsza jakość życia i optymalnym postępowaniem jest łagodzenie dolegliwości bez stosowania cytostatyków.</p>

**BSH** – British Society for Haematology; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network; **PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

\*GRADE, Poziomy dowódów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty,), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane <http://www.gradeworkinggroup.org>. [06.03.2019 r.]

\*\*Poziomy dowódów na podstawie: Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33: 139–144:

1 - Dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; 2 - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; 3 - Prospektywne badania kohortowe; 4 - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; 5 - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.

Stopnie rekomendacji:

A - Zdecydowanie zaleca się, mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną; B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przewyższa ryzyka lub wad; D - Umiarkowane dowody dot. skuteczności, na ogół niezalecane; E –Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie są zalecane.

### Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Jako komparatory wybrano **lenalidomid** oraz **temsylolimus**. Są one wskazywane obok ibrutynibu, jako terapie w leczeniu choroby nawrotowej lub odpornej na leczenie w wytycznych ESMO 2018 i ESMO 2017. W rekomendacjach NCCN 2019 wymieniono lenalidomid obok ibrutynibu jako preferowany schemat u pacjentów z krótkim czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię w II linii leczenia MCL, lecz w ww. wytycznych nie wymienia się temsylolimusu jako opcji terapeutycznej. Dodatkowo należy zaznaczyć, iż w wytycznych BSH 2018 podkreślono, że ibrutynib stosowany w monoterapii jest najbardziej aktywną cząsteczką w przypadku nawrotów choroby, natomiast w rekomendacjach ESMO 2017 wskazano, iż spośród zarejestrowanych substancji, podczas terapii ibrutynibem pacjenci osiągnęli najwyższe wskaźniki odpowiedzi.

Lenalidomid (produkt leczniczy Revlimid) jest zarejestrowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Temsylolimus (produkt leczniczy Torisel) jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma). Substancje te, podobnie jak ibrutynib, nie są refundowane w omawianym wskazaniu. Brak jest też badań bezpośrednio porównujących ibrutynib z lenalidomidem w leczeniu opornego i/lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka. Wyniki badania RAY, w którym porównano ibrutynib z temsylolimusem w omawianym wskazaniu przedstawiono poniżej.

Założono, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania wybranych komparatorów: lenalidomidu i temsylolimusu na podstawie odpowiednich ChPL oraz badania Rule 2018 – kontynuacja (3 letni follow-up) RCT RAY [MCL3001], w którym porównano efektywność ibrutynibu z temsylolimusem u pacjentów z R/R MCL.

### **Skuteczność lenalidomidu i temsylolimusu na podstawie ChPL**

#### Lenalidomid

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu oceniano u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu fazy II, w porównaniu do monoterapii lekiem z wyboru badacza, u pacjentów z opornością na ostatnio stosowane leczenie, lub u których doszło do wznowy od jednego do trzech razy (badanie MCL-002).

Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem z komórek płaszczka, u których rozmiar guza można było zmierzyć za pomocą tomografii komputerowej. Pacjenci musieli być poddani wcześniej leczeniu z zastosowaniem co najmniej jednego schematu chemioterapii. Ponadto, pacjenci w chwili włączenia do badania nie mogli kwalifikować się do intensywnej chemioterapii i (lub) przeszczepu. Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1, odpowiednio do grupy otrzymującej lenalidomid i do grupy kontrolnej. Leczenie z wyboru badacza dobierane było przed randomizacją i obejmowało stosowanie w monoterapii: chlorambucylu, cytarabiny, rytuksymabu, fludarabiny lub gemcytabiny.

Lenalidomid podawano doustnie w dawce 25 mg raz na dobę, przez pierwszych 21 dni (D1 do D21) każdego powtarzanego 28-dniowego cyklu, aż do uzyskania poprawy lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek mieli otrzymywać mniejszą dawkę inicjującą lenalidomidu 10 mg raz na dobę, w identycznym schemacie.

Profil demograficzny w chwili rozpoczęcia badania był porównywalny pomiędzy grupą otrzymującą lenalidomid i grupą kontrolną. W obydwu populacjach mediana wieku pacjentów wynosiła 68,5 lat z porównywalnym odsetkiem kobiet i mężczyzn. Stopień sprawności w skali ECOG był porównywalny dla obydwóch grup, podobnie jak ilość zastosowanych dotychczas schematów leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania MCL-002 w ocenie skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby. Wyniki dotyczące skuteczności w populacji ITT oceniane były przez niezależny komitet oceniający (ang. IRC - Independent Review Committee) i przedstawione zostały w tabeli poniżej.



Tabela 14. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności – badanie MCL-002, populacja ITT

	<b>Lenalidomid N = 170</b>	<b>Grupa kontrolna N = 84</b>
<b>PFS</b> PFS, mediana <sup>a</sup> [95% CI] <sup>b</sup> (tygodnie)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
<b>Sekwencyjny wskaźnik ryzyka [95% CI]<sup>e</sup></b> Sekwencyjny test log-rank, wartość p <sup>e</sup>	0,61 [0,44; 0,84] 0,004	
<b>Odpowiedź na leczenie, n (%)</b> Odpowiedź całkowita (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
<b>Odpowiedź częściowa (PR)</b> Choroba stabilna (SD) <sup>b</sup> Progresja choroby (PD) Nie oceniono/brak danych	60 (35,3) 50 (29,4) 34 (20,0) 18 (10,6)	9 (10,7) 44 (52,4) 26 (31,0) 5 (6,0)
<b>Odsetek odpowiedzi ogółem (CR, CRu, PR), n (%) [95% CI]<sup>c</sup></b>  wartość p <sup>e</sup>	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) <sup>d</sup> [5,02; 19,37]
	< 0,001	
<b>Odsetek odpowiedzi całkowitych (CR, CRu), n (%) [95% CI]<sup>c</sup></b>  wartość p <sup>e</sup>	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
	0,043	
<b>Czas utrzymania się odpowiedzi, mediana<sup>a</sup> [95% CI] (tygodnie)</b>	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
<b>Przeżywalność ogółem</b> Wskaźnik ryzyka [95% CI] <sup>c</sup> Test log-rank, wartość p	0,89 [0,62; 1,28] 0,520	

CI = przedział ufności; CCR = wskaźnik odpowiedzi pełnych; CR= odpowiedź pełna; CRu = odpowiedź pełna niepotwierdzona; DMC =Data Monitoring Committee; ITT = intent-to-treat; MIPI = wskaźnik prognostyczny dla chłoniaka z komórek płaszczą; NA = nie dotyczy;PFS =czas przeżycia bez progresji; SCT = przeszczep komórek macierzystych; SE = błąd standardowy.<sup>a</sup> Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.<sup>b</sup> Zakres obliczony jako 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia.<sup>c</sup> Wartość średnia i mediana to zmienne jednoparametrowe nieuwzględniające cenzorowania.<sup>d</sup> Do zmiennych stratyfikacji należały: czas od rozpoznania do podania pierwszej dawki (< 3 lata oraz ≥ 3 lata), czas od ostatniego leczeniaogólnoustrojowego przeciwcłoniakowego do podania pierwszej dawki (< 6 miesięcy oraz ≥ 6 miesięcy), wcześniejszy SCT (tak lub nie),oraz wskaźnik MIPI na początku badania (niskie, przeciętne, i wysokie ryzyko).<sup>e</sup> Test sekwencyjny w oparciu o średnią ważoną parametrów statystycznych testu log-rank, z zastosowaniem niestratyfikowanego testulog-rank dla przykładowego wzrostu i niestratyfikowanego testu log-rank pierwotnej analizy. Wagi zostały określone na podstawiezaobserwowanych zdarzeń w czasie, gdy odbywało się trzecie spotkanie DMC, oraz na podstawie różnicy pomiędzy zaobserwowanymi a spodziewanymi zdarzeniami w czasie przeprowadzania pierwotnej analizy. Podano związany z tym sekwencyjny wskaźnik ryzyka oraz odpowiadający 95% CI

W badaniu MCL-002, w populacji ITT wystąpił znaczący, ogólny wzrost liczby zgonów w ciągu 20 tygodni w grupie otrzymującej lenalidomid - 22/170 (13%) w porównaniu do 6/84 (7%) w grupie kontrolnej. Wśród pacjentów z dużym rozmiarem guza wartości te wynosiły odpowiednio 16/81 (20%) i 2/28 (7%).

### Temsirolimus

Badanie kliniczne MCL było kontrolowanym, randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem ambulatoryjnym, mającym na celu porównanie 2 różnych schematów dawkowania temsirolimusu z wyborem terapii dokonany przez badacza (INV CHOICE), u pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczą. W badaniu uczestniczyli pacjenci z nawracającym i (lub) opornym chłoniakiem z komórek płaszczą (który został potwierdzony histologicznie, immunofenotypowo i analizą cykliny D1), którzy przeszli uprzednio od 2 do 7 terapii, w tym antracykliną i substancjami alkilującymi i rytuksymabem (i może obejmować przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych). Pacjenci zostali przypisani losowo w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących: temsirolimus dożylnie w dawce 175 mg (3 kolejne dawki tygodniowe), następnie 75 mg tygodniowo (n = 54); temsirolimus dożylnie 175 mg (3 kolejne dawki tygodniowe), następnie 25 mg tygodniowo (n = 54); lub leczenie pojedynczą substancją wybraną przez badacza (jak określono w protokole; n = 54). Terapie, które mogły być wybrane przez badacza obejmowały: gemcytabinę (dożylnie: 22 [41,5%]), fludarabinę (dożylnie: 12 [22,6%] lub doustnie: 2 [3,8%]), chlorambucyl (doustnie: 3 [5,7%]), kładrybinę (dożylnie: 3 [5,7%]), etopozyd (dożylnie: 3 [5,7%]), cyklofosfamid (doustnie: 2 [3,8%]), talidomid (doustnie: 2 [3,8%]), winblastynę (dożylnie: 2 [3,8%]), alemtuzumab (dożylnie: 1 [1,9%]) oraz lenalidomid (doustnie: 1 [1,9%]). Głównym punktem

końcowym w ocenie skuteczności był PFS, oceniany przez niezależne badania radiologiczne oraz onkologiczne. Dodatkowe punkty końcowe to OS oraz ORR.

Wyniki badania klinicznego MCL zostały podsumowane w poniższej tabeli. U pacjentów z nawracającym i (lub) opornym chłoniakiem z komórek płaszczki temsyrolimus 175/75 (dawka tygodniowa temsyrolimusu 175 mg przez 3 tygodnie, a następnie 75 mg tygodniowo) doprowadził do poprawy PFS w porównaniu z terapią wybraną przez badacza, co było statystycznie istotne (współczynnik ryzyka = 0,44; wartość p = 0,0009). Mediana PFS w grupie pacjentów, którym podawano temsyrolimus w dawce 175/75 mg (4,8 miesiące) była wydłużona o 2,9 miesiące w stosunku do grupy, u której zastosowano terapię wybraną przez badacza (1,9 miesiące). OS był podobny.

Temsyrolimus również wykazał istotną statystycznie przewagę nad terapią wybraną przez badacza w ocenie drugorzędowego punktu końcowego ORR. Ocena PFS i ORR została opracowana na podstawie zaślepionej, niezależnej oceny radiologicznej odpowiedzi na leczenie, przy użyciu Międzynarodowych Kryteriów oceniających odpowiedź na leczenie.

**Tabela 15. Podsumowanie wyników badań skuteczności temsyrolimusu w badaniu klinicznym MCL**

Parametr	Temsyrolimus 175/75 mg n = 54	Terapia wybrana przez badacza (inv choice) n=54	Wartość p	Współczynnik ryzyka (97,5% CI) <sup>a</sup>
Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby <sup>b</sup> Miesiące (97,5% CI)	4,8 (3,1, 8,1)	1,9 (1,6, 2,5)	0,0009 <sup>c</sup>	0,44 (0,25, 0,78)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi <sup>b</sup> % (95% CI)	22,2 (11,1, 33,3)	1,9 (0,0, 5,4)	0,0019 <sup>d</sup>	NA
Całkowity czas przeżycia Miesiące (95% CI)	12,8 (8,6, 22,3)	10,3 (5,8, 15,8)	0,2970 <sup>c</sup>	0,78 (0,49, 1,24)
Odsetek rocznego czasu przeżycia % (97,5% CI)	0,47 (0,31, 0,61)	0,46 (0,30, 0,60)		

<sup>a</sup> W porównaniu z inv choice, w oparciu o proporcjonalny model ryzyka Coxa. <sup>b</sup> Ocena choroby jest oparta na radiografii przeprowadzonej przez niezależnych radiologów oraz analizę danych klinicznych przez niezależnych onkologów. <sup>c</sup> W porównaniu z inv choice, w oparciu o test log-rank. <sup>d</sup> W porównaniu z inv choice, w oparciu jedynie o dokładny test Fishera. Skróty: CI = przedział ufności; NA = nie dotyczy.

W przypadku stosowania temsyrolimusu w dawce 175 mg (3 kolejne dawki tygodniowe), a następnie 25 mg tygodniowo nie stwierdzono znaczącego wzrostu PFS w porównaniu z terapią wybraną przez badacza (mediana 3,4 w porównaniu z 1,9 miesiąca, współczynnik ryzyka = 0,65, CI = 0,39, 1,10, p = 0,0618). W badaniu klinicznym MCL nie stwierdzono różnicy w skuteczności między pacjentami ze względu na ich wiek, płeć, kolor skóry, obszar geograficzny lub podstawowe parametry chorobowe.

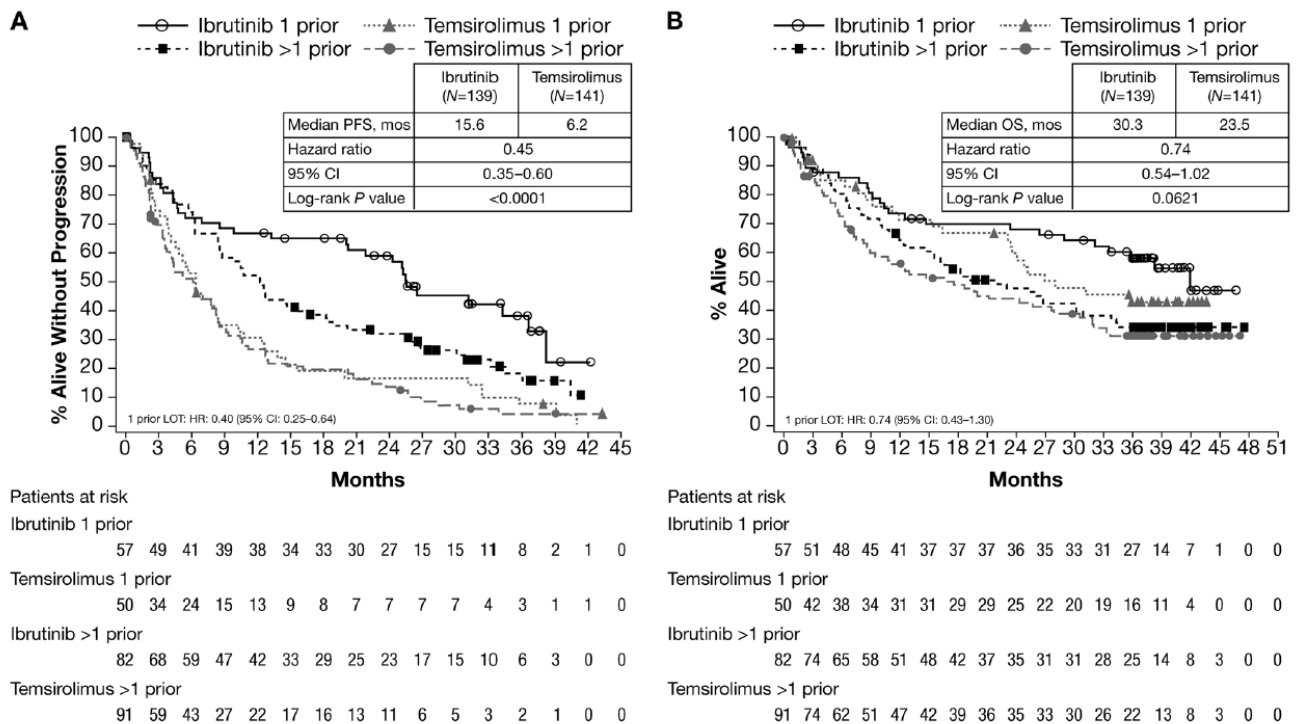
### Skuteczność temsyrolimusu na podstawie badania Rule 2018

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

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

42,1 vs. 27,0 miesięcy, HR=0,74 [95% CI 0,43-1,30]; > 1 linia; 22,1 vs 17,0 miesięcy, HR=0,86 [95% CI 0,59-1,25].

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



**Rysunek 6. Skuteczność leczenia w 3-letnim follow up badania RAY: A-przeżycie wolne od progresji choroby dla ibrutynibu i temsyrolimusu według wcześniejszej linii leczenia; B przeżycie całkowite dla ibrutynibu i temsyrolimusu według wcześniejszej linii leczenia.**

#### Wnioski autorów

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

#### Bezpieczeństwo lenalidomidu i temsyrolimusu na podstawie ChPL

##### Lenalidomid

Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka opiera się na danych pochodzących od 254 pacjentów uczestniczących w randomizowanym badaniu fazy II z grupą kontrolną, MCL-002. Ciężkie działania niepożądane, które w badaniu MCL-002 obserwowano z większą częstością (z różnicą co najmniej 2 punktów procentowych) w grupie otrzymującej lenalidomid, w porównaniu do grupy kontrolnej:

- Neutropenia (3,6%),
- Zatorowość płucna (3,6%),
- Biegunka (3,6%).

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, które w badaniu MCL-002 występowały częściej w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu do grupy kontrolnej, były: neutropenia (50,9%),

niedokrwistość (28,7%), biegunka (22,8%), zmęczenie (21,0%), zaparcie (17,4%), gorączka (16,8%) oraz wysypka (w tym alergiczne zapalenie skóry) (16,2%).

W badaniu MCL-002 wystąpił znaczący, ogólny wzrost liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni). U pacjentów z dużym rozmiarem guza w chwili rozpoczęcia leczenia występuje zwiększone ryzyko wczesnego zgonu; odnotowano 16/81 (20%) wczesnych zgonów w grupie otrzymującej lenalidomid i 2/28 (7%) wczesnych zgonów w grupie kontrolnej. W ciągu 52 tygodni wartości te wynosiły odpowiednio 32/81 (39,5%) oraz 6/28 (21%).

W trakcie 1. cyklu leczenie przerwano u 11/81 (14%) pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu do 1/28 (4%) pacjentów z grupy kontrolnej. Głównym powodem przerwania leczenia u pacjentów z dużym rozmiarem guza, w 1. cyklu w grupie otrzymującej lenalidomid były zdarzenia niepożądane - 7/11 (64%). Duży rozmiar guza zdefiniowano jako przynajmniej jedną zmianę o średnicy  $\geq 5$  cm lub 3 zmiany o średnicy  $\geq 3$  cm.

U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka leczenie lenalidomidem wiąże się z większą częstością występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia (43,7% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 33,7% w grupie kontrolnej w badaniu fazy II). Epizody gorączki neutropenicznej 3. lub 4. stopnia obserwowano u 6,0% pacjentów otrzymujących lenalidomid, w porównaniu do 2,4% pacjentów w grupie kontrolnej.

#### *Rozmiar guza*

Lenalidomid nie jest zalecany w leczeniu pacjentów z dużym rozmiarem guza, jeśli możliwe jest zastosowanie innych schematów leczenia.

#### *Wczesny zgon*

W badaniu MCL-002 wystąpił znaczący, ogólny wzrost liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni). U pacjentów z dużym rozmiarem guza w chwili rozpoczęcia leczenia występuje zwiększone ryzyko wczesnego zgonu; odnotowano 16/81 (20%) wczesnych zgonów w grupie otrzymującej lenalidomid i 2/28 (7%) wczesnych zgonów w grupie kontrolnej. W ciągu 52 tygodni wartości te wynosiły odpowiednio 32/81 (40%) oraz 6/28 (21%).

#### *Zdarzenia niepożądane*

W badaniu MCL-002, w trakcie 1. cyklu leczenie przerwano u 11/81 (14%) pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu do 1/28 (4%) pacjentów z grupy kontrolnej. Głównym powodem przerwania leczenia u pacjentów z dużym rozmiarem guza, w 1. cyklu w grupie otrzymującej lenalidomid były zdarzenia niepożądane, w tym objawy przedmiotowe reakcji typu „tumour flare” (TFR). Informacje dotyczących dostosowania dawki w przypadku TFR znajdują się w punkcie 4.2. Duży rozmiar guza zdefiniowano jako przynajmniej jedną zmianę o średnicy  $\geq 5$  cm lub 3 zmiany o średnicy  $\geq 3$  cm.

#### *Reakcja typu „tumour flare”*

Zaleca się ściśle monitorowanie i przeprowadzenie dokładnej oceny w kierunku TFR. Pacjenci z wysokim wskaźnikiem prognostycznym dla chłoniaka z komórek płaszczka (ang. MIPI - Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) w chwili przeprowadzania rozpoznania lub masywną chorobą (przynajmniej jedna zmiana o największym wymiarze  $\geq 7$ cm) przed rozpoczęciem leczenia mogą znajdować się w grupie ryzyka TFR. Reakcja typu „tumour flare” może naśladować progresję choroby. U pacjentów w badaniu MCL-002 i MCL-001, u których wystąpiła TFR 1. i 2. stopnia, objawy TFR kontrolowano podawaniem kortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i (lub) opioidowych leków przeciwbólowych. Decyzję o rozpoczęciu terapii TFR należy podjąć po przeprowadzeniu szczegółowej oceny klinicznej każdego pacjenta indywidualnie.

Progresja do innych nowotworów w przypadku chłoniaka z komórek płaszczka

W przypadku chłoniaka z komórek płaszczka istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej, nowotworów z komórek typu B i nieczerniakowego raka skóry.

#### Temsirolimus

Najcięższe działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych temsirolimusu to reakcje nadwrażliwości i (lub) reakcje w trakcie wlewu (w tym reakcje zagrażające życiu i rzadkie reakcje prowadzące do zgonu), hiperglikemia i (lub) nietolerancja glukozy, zakażenia, śródmiąższowe choroby płuc (zapalenie płuc), hiperlipidemia, krwotok wewnętrzny, niewydolność nerek, perforacja jelit, powikłania w gojeniu ran, małopłytkowość, neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna), zatorowość płucna.

Działania niepożądane (wszystkich stopni) występujące u co najmniej 20% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i chłoniakiem z komórek płaszczka w badaniach rejestracyjnych obejmowały: niedokrwistość, nudności, wysypkę (w tym wysypkę, wysypkę świądową, wysypkę plamistogrudkową, wysypkę krostkową), zmniejszenie apetytu, obrzęk, astenię, zmęczenie, małopłytkowość, biegunkę, gorączkę, krwawienie z nosa, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, wymioty, hiperglikemię, hipercholesterolemię, zaburzenia smaku, świąd, kaszel, zakażenie, zapalenie płuc, duszność.

Zaobserwowano przypadki zaćmy u niektórych pacjentów otrzymujących równocześnie temsirolimus i IFN- $\alpha$ .

W oparciu o wyniki badań 3 fazy, u pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia niektórych działań niepożądanych, w tym obrzęku twarzy, zapalenia płuc, wysięku opłucnowego, niepokoju, depresji, bezsenności, duszności, leukopenii, limfopenii, bólu mięśni, bólu stawów, braku smaku, zawrotów głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia śluzówki i nieżytu nosa.

Ciężkie działania niepożądane, które obserwowano w badaniach klinicznych temsyrolimusu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą, ale które nie wystąpiły w badaniach klinicznych temsyrolimusu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym obejmują małopłytkowość i neutropenię (w tym gorączkę neutropeniczną).

Działania niepożądane po podaniu dawki temsyrolimusu 175 mg na tydzień u pacjentów z MCL, np. zakażenia stopnia 3. lub 4. albo małopłytkowość występują częściej niż po podaniu dawki temsyrolimusu 75 mg na tydzień lub standardowej chemioterapii.

## 12. Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych: dr n. med. Joanny Streb Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej i dr n. med. Beaty Jagielskiej – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi.

## 13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
<b>Brown 2018</b>	Brown JR, Brown JR, Burger JA, Rule S, Treon S: Incidence of and risk factors for major haemorrhage in patients treated with ibrutinib: An integrated analysis. <i>British Journal of Haematology</i> 2019; 184(4):558-569.
<b>Caldeira 2019</b>	Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ: Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. <i>PLoS ONE</i> 2019; 14(2):e0211228.
<b>Ganatra 2018</b>	Ganatra S: Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation. <i>JACC: Clinical Electrophysiology</i> 2018; 4(12):1491-1500.
<b>Jain 2018</b>	Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, Ahmed M, Ghorab A, Zhang L, Ok CY, Li S, Hagemester F, Zeng D, Gong T, Chen W, Badillo M, Nomie K, Fayad L, Medeiros LJ, Neelapu S, Fowler N, Romaguera J, Champlin R, Wang L, Wang ML: Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. <i>Br J Haematol</i> 2018; 183(4):578-587.
<b>Mock 2018</b>	Mock J: Risk of Major Bleeding with Ibrutinib. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 2018; 18(11):755-761.
<b>Rule 2018</b>	Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, Hernandez-Rivas JA, Qi K, Deshpande S, Parisi L, Wang M: Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow-up from a pooled analysis. <i>Haematologica</i> 2018.
<b>Smith 2018</b>	Smith A, Smith A, Roman E: Impact of novel therapies for mantle cell lymphoma in the real world setting: a report from the UK's Haematological Malignancy Research Network (HMRN). <i>British Journal of Haematology</i> 2018; 181(2):215-228.
<b>Varughese 2018</b>	Varughese T: Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Cancer. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2018; 67(5):687-692.
Pozostałe publikacje	
<b>AWA Nr: OT.4351.37.2016</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)”. Nr: OT.4351.37.2016. Data ukończenia: 29 grudnia 2016 r. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AWA/204_AWA_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.29_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AWA/204_AWA_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.29_BIP.pdf</a> [dostęp: 12.03.2019 r.]
<b>BSH 2018</b>	McKay P, Leach M, Jackson B, Robinson S, Rule S. Guideline for the management of mantle cell lymphoma. <i>Br J Haematol.</i> 2018 Jul;182(1):46-62.
<b>ChPL Imbruvica</b>	Charakterystyka Produktu leczniczego Imbruvica <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 11.03.2019 r.]
<b>ChPL Revlimid</b>	Charakterystyka Produktu leczniczego Remicade <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 11.03.2019 r.]
<b>ChPL Torisel</b>	Charakterystyka Produktu leczniczego Torisel <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 11.03.2019 r.]
<b>ESMO 2017</b>	Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv62-iv71.
<b>ESMO 2018</b>	Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, Spina M, Stauder R, Trnený M, Wedding U, Fields P; ESMO Lymphoma Consensus Conference Panel Members. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. <i>Ann Oncol.</i> 2018 Mar 1;29(3):544-562.
<b>Komunikat DGL</b>	Komunikat DGL z 22.02.2019 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-listopad 2018 r. <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7298.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7298.html</a> [dostęp 11.03.2019 r.]
<b>NCCN 2019</b>	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas. Version 1.2019 - November 30, 2018.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu zrefundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.03.2019 r.;
<b>PTOK 2013</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013. Chłoniak z komórek płaszczka. Jan Walewski. 889-896. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_22_Chloniak_z_komorek_plaszcza_20130301.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_22_Chloniak_z_komorek_plaszcza_20130301.pdf</a> [dostęp: 06.03.2019 r.]
<b>Raport nr: OT.4320.18.2018</b>	Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka. Opracowanie obejmujące aktualizację wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych na potrzebę oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Raport nr: OT.4320.18.2018. Data ukończenia: 28 listopada 2018 r. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/193/RPT/193_OT.4320.18.2018_Imbruvica_ibrutinib_MCL.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/193/RPT/193_OT.4320.18.2018_Imbruvica_ibrutinib_MCL.pdf</a> [dostęp 12.03.2019 r.]

## 14. Załączniki

### 14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 26.02.2019)

Search	Query	Items found
Search	Query	Items found
#19	Search (((((((("Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh]) OR Mantle-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR Mantle-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone Lymphoma[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone Lymphomas[Title/Abstract]) OR Centrocyclic Small-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR Centrocyclic Small-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated[Title/Abstract])) AND (((("PCI 32765" [Supplementary Concept]) OR PCI-32765[Title/Abstract]) OR PCI32765[Title/Abstract]) OR Ibrutinib[Title/Abstract]) OR Imbruvica[Title/Abstract]) Filters: Publication date from 2018/10/04	32
#18	Search (((((((("Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh]) OR Mantle-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR Mantle-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone Lymphoma[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone Lymphomas[Title/Abstract]) OR Centrocyclic Small-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR Centrocyclic Small-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated[Title/Abstract])) AND (((("PCI 32765" [Supplementary Concept]) OR PCI-32765[Title/Abstract]) OR PCI32765[Title/Abstract]) OR Ibrutin b[Title/Abstract]) OR Imbruvica[Title/Abstract])	277
#17	Search (((("PCI 32765" [Supplementary Concept]) OR PCI-32765[Title/Abstract]) OR PCI32765[Title/Abstract]) OR Ibrutin b[Title/Abstract]) OR Imbruvica[Title/Abstract]	1540
#16	Search Imbruvica[Title/Abstract]	31
#15	Search Ibrutin b[Title/Abstract]	1440
#14	Search PCI32765[Title/Abstract]	2
#13	Search PCI-32765[Title/Abstract]	69
#12	Search "PCI 32765" [Supplementary Concept]	680
#10	Search (((((((("Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh]) OR Mantle-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR Mantle-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone Lymphoma[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone Lymphomas[Title/Abstract]) OR Centrocyclic Small-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR Centrocyclic Small-Cell Lymphomas[Title/Abstract]) OR Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated[Title/Abstract]))	5060
#9	Search Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated[Title/Abstract]	186
#8	Search Centrocyclic Small-Cell Lymphomas[Title/Abstract]	3
#7	Search Centrocyclic Small-Cell Lymphoma[Title/Abstract]	2
#6	Search Mantle-Zone Lymphomas[Title/Abstract]	10
#5	Search Mantle-Zone Lymphoma[Title/Abstract]	87
#4	Search Mantle-Cell Lymphomas[Title/Abstract]	393
#3	Search Mantle-Cell Lymphoma[Title/Abstract]	4200
#2	Search "Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh]	2742

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 26.02.2019)

	Searches	Results
1	exp mantle cell lymphoma/	10177
2	Mantle-Cell Lymphoma.ab,kw,ti.	7767
3	Mantle-Zone Lymphoma.ab,kw,ti.	97
4	Mantle-Zone Lymphomas.ab,kw,ti.	10
5	Centrocyclic Small-Cell Lymphoma.ab,kw,ti.	0
6	Centrocyclic Small-Cell Lymphomas.ab,kw,ti.	0
7	Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated.ab,kw,ti.	0
8	Mantle-Cell Lymphomas.ab,kw,ti.	587
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	11304
10	PCI 32765.ab,kw,ti.	208
11	PCI-32765.ab,kw,ti.	208
12	PCI32765.ab,kw,ti.	4
13	Ibrutinib.ab,kw,ti.	3341
14	Imbruvica.ab,kw,ti.	61
15	exp brutinib/	4570
16	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	4816



17	9 and 16	1015
18	limit 17 to yr="2018 -Current"	178

**Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 14.02.2019)**

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	112
#2	(Mantle-Cell Lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	485
#3	(Mantle-Cell Lymphomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	485
#4	(Mantle-Zone Lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#5	(Mantle-Zone Lymphomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#6	(Centrocytic Small-Cell Lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#7	(Centrocytic Small-Cell Lymphomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	(Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	500
#10	(PCI 32765):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#11	(PCI-32765):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#12	(PCI32765):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#13	(Ibrutin b):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	317
#14	(Imbruvica):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#15	#10 or #11 or #12 or #13 or #14	319
#16	#9 and #15	70

## 14.2. Diagram selekcji badań

