



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Imbruvica (ibrutynib)
we wskazaniu:
agresywny chłoniak nieziarniczny (ICD-10: C85.7)
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.19.2019

Data ukończenia: 13.03.2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
B-PLL	B-komórkowa białaczka prolimfocytowa (ang. B-Cell Prolymphocytic Leukemia)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (Best Supportive Care)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia)
CR	pełna odpowiedź (ang. complete response),
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
EBV	Wirus Ebsteina-Barra (ang. Epstein-Barr virus),
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
HL	Chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin Lymphoma)
HSC	Hematopoetyczne komórki macierzyste (Hematopoietic stem cells)
IBR	Ibrutynib
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate Dehydrogenase)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PR	częściowa odpowiedź (ang. partial response).
RT/RS	zespół Richtera (ang. Richter's syndrome/transformation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.)
WM	Makroglobulinemia Waldenströma
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją.....	11
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	11
6.1. Opis metodyki	11
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	12
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	12
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	12
6.3. Wyniki skuteczności	12
7. Bezpieczeństwo stosowania	13
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	13
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	14
9. Konkurencyjność cenowa	15
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	16
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	17
12. Opinie ekspertów.....	18
13. Piśmiennictwo	19
14. Załączniki.....	20

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (21.02.2019 r.) i znak pisma zlecającego:

PLD.46434.623.2019.2.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Imbruvica, (ibrutynib), kapsułki twarde à 140 mg
- Wnioskowane wskazanie:
 - agresywny chłoniak nieziarniczny (ICD-10: C85.7)

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 wnioskowanej terapii:

██
██

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **Imbruvica (ibrutynib)** we wskazaniu „**agresywny chłoniak nieziarniczny (ICD-10: C85.7)**”, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych. Dodatkowo przekazano informacje dotyczące choroby pacjenta: „chłoniak nieziarniczny będący wynikiem transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej” oraz podano informację, że „wykluczono chłoniaka z komórek płaszczka”.

Zgodnie z zapisami ChPL lek Imbruvica jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów:

- z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka,
- z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową,
- z przewlekłą białaczką limfocytową CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię oraz
- z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.

W związku z powyższym wskazanie z wniosku wykracza poza zapisy rejestracyjne dla produktu Imbruvica.

Problem zdrowotny

Transformacja przewlekłą białaczką limfocytową do agresywnej postaci chłoniaka, w tym przede wszystkim o typie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, ang. Diffuse Large B-Cell Lymphoma) (80%) i rzadziej B-komórkowej białaczki prolimfocytowej (B-PLL, ang. B-Cell Prolymphocytic Leukemia) lub chłoniaka Hodgkina (HL, ang. Hodgkin Lymphoma), nazywana jest zespołem lub transformacją Richtera (ang. Richter's syndrome). Zespół Richtera rozpoznaje się u około 10% chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), najczęściej rozlanego chłoniaka z dużych limfocytów B DLBCL (80%). Chłoniaki powstałe w wyniku transformacji charakteryzują się bardziej agresywnym przebiegiem niż postaci de novo i znaczną opornością na chemioterapię. Rokowanie w zespole Richtera jest złe, mediana czasu przeżycia wynosi około 8 miesięcy.

Skuteczność kliniczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie retrospektywne Winter 2017 oraz 6 publikacji opisujących 10 przypadków pacjentów z zespołem Richtera (Tsang 2015, Giri 2015, Chan 2016, Fischer 2017, Master 2017 i Albi 2017).

Wśród 10 opisanych przypadków, 6 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź, a 3 pacjentów odpowiedź częściową na leczenie ibrutynibem. Pozostały 1 pacjent zmarł w trakcie terapii w wyniku mukormykozy płucnej (rozpoznanej przed leczeniem ibrutynibem). W przypadku 5 chorych przedstawiono informację o wystąpieniu progresji choroby po lub w trakcie leczenia ibrutynibem. Czas do wystąpienia progresji wynosił od 3 miesięcy do 16 miesięcy.

W badaniu retrospektywnym w subpopulacji pacjentów z RT ORR wyniósł 46,0% (1 CR, 5 PR). Natomiast mediana OS i PFS wynosiła odpowiednio 7,2 i 3 miesiąca.

Bezpieczeństwo

W 2 publikacjach dotyczących opisów przypadków Tsang 2015 i Albi 2017 zawarto jedynie informację, że leczenie ibrutynibem u pacjentów z transformacją CLL było dobrze tolerowane.

Na podstawie ChPL Imbruvica:

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Imbruvica określono na podstawie trzech badań klinicznych 2 fazy i czterech randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu.

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.

Przerwanie leczenia z powodu nowotworów B komórkowych, wystąpiło u 5% pacjentów. Działania niepożądane obejmowały zapalenie płuc, migotanie przedsionków i krwotok. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u około 5% pacjentów.

Do innych odnotowanych działań niepożądanych zaliczono zapalenie płuc stopnia 3. lub wyższego, które 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).

Wpływ na wydatki NFZ

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Wytyczne kliniczne wymieniają immunochemioterapię opartą o schemat R-CHOP i allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych jako terapie, które można zastosować w ocenianym wskazaniu. Wszystkie z wyżej wymienionych opcji terapeutycznych są finansowane ze środków publicznych.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 21 lutego 2019 r., znak: PLD.46434.623.2019.2.AK (data wpływu do AOTMiT 21.02.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1510 z późn. zm.), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: agresywny chłoniak nieziarniczny (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta dla którego wnioskowana jest oceniana terapia. Doprecyzowano, że wskazanie dotyczy chłoniaka nieziarniczego będącego wynikiem transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej, natomiast wykluczono chłoniaka z komórek płaszczka.

Należy zauważyć, że oceniany produkt leczniczy jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”, jednak do programu tego kwalifikują się pacjenci z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, którzy spełniają łącznie poniższe kryteria: obecność delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, stan sprawności według WHO 0 –2, wiek powyżej 18 r.ż. Kryteria zakończenia udziału w programie to m.in. progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka.

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C83, Chłoniaki nieziarnicze rozlane; C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych, w tym, C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego – zespół Richtera.

Transformacja CLL do agresywnej postaci chłoniaka, w tym przede wszystkim o typie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, ang. Diffuse Large B-Cell Lymphoma) (80%) i rzadziej B-komórkowej białaczki prolimfocytowej (B-PLL, ang. B-Cell Prolymphocytic Leukemia) lub chłoniaka Hodgkina (HL, ang. Hodgkin Lymphoma), nazywana jest zespołem lub transformacją Richtera (ang. Richter's syndrome).

Epidemiologia

Zespół Richtera rozpoznaje się u około 10% chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), najczęściej rozlanego chłoniaka z dużych limfocytów B DLBCL (80%).

Obraz kliniczny

Transformacji CLL w bardziej agresywną postać chłoniaka towarzyszą objawy ogólne choroby, takie jak stany gorączkowe, chudnięcie i potliwość, a także często inne objawy kliniczne i laboratoryjne, takie jak szybko narastająca miejscowa limfadenopatia lub obecność guza pozawęzłowego o typie „bulky” i zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. lactate Dehydrogenase).

Etiologia

Etiologia zespołu Richtera nie jest do końca jasna, jako prawdopodobne wymienia się tu zakażenie wirusem Ebsteina-Barra (EBV, Epstein-Barr virus), defekty genetyczne komórek białaczkowych (np. trisomię 12 chromosomu oraz anomalie 11 chromosomu, mutacje genu supresorowego p53, utratę ekspresji genu p27, wzrost liczby kopii genu C-MYC oraz zmniejszenie ekspresji genu A-MYB).

Rozpoznanie

Zespół Richtera można podejrzewać na podstawie pojawienia się dynamicznych zmian klinicznych, które nie są typowe dla indolentnego przebiegu CLL. Należą do nich niespecyficzne objawy systemowe (nagła i utrzymująca się wyżka ciepłoty ciała, znaczna utrata masy ciała, poty nocne) lub szybkie pojawienie się limfadenopatii i/lub hepatosplenomegalii. Rozpoznanie wymaga weryfikacji w oparciu o badanie histopatologiczne, do którego należy pobrać cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu.

Rokowanie

Chłoniaki powstałe w wyniku transformacji charakteryzują się bardziej agresywnym przebiegiem niż postaci de novo i znaczną opornością na chemioterapię. Rokowanie w zespole Richtera jest złe, mediana czasu przeżycia wynosi około 8 miesięcy.

Źródło: OT.4321.9.2017, Tsimberidou 2005, <https://hematoonkologia.pl/>

3.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Imbruvica (ibrutynib), kapsułki á 140mg
Kod ATC	Kod ATC: L01XE27 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Substancja czynna	ibrutynib
Wnioskowane wskazanie	Agresywny chłoniak niezziarnicy (ICD-10: C85.7) Uwagi: chłoniak niezziarnicy będący wynikiem transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej, wykluczono chłoniaka z komórek płaszczka.
Dawkowanie	Zalecana dawka w leczeniu CLL w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. Dostosowanie dawki Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA w razie wystąpienia jakichkolwiek nowych toksyczności niehematologicznych lub ich nasilenia do stopnia ≥ 3 ., neutropenii stopnia 3. lub większego z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem IMBRUVICA w dawce początkowej. W razie ponownego wystąpienia toksyczności, należy zmniejszyć dawkę raz na dobę o jedną kapsułek (140 mg). W razie potrzeby można rozważyć kolejne zmniejszenie dawki o 140 mg. Jeśli toksyczności utrzymują się lub nawracają po dwóch zmniejszeniach dawki, należy odstawić ten produkt leczniczy.
Droga podania	Doustnie
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ibrutynib jest silnym, małącząsteczkowym 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 (dostęp 04.03.2019 r.), Zlecenie MZ.

3.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 r., pozwolenie nr EU/1/14/945/002 (120 kapsułek twardych)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , <i>MCL</i>). Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> , <i>CLL</i>). Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.
Status leku sierociego	TAK – dla wszystkich zarejestrowanych wskazań: przewlekła białaczka limfocytowa (decyzja z dnia 26.04.2012), chłoniak z komórek płaszczka (decyzja z dnia 12.03.2013), makroglobulinemia Waldenströma (decyzja z dnia 29.04.2014)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego (opatrzone symbolem czarnego trójkąta). Przedłożenie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Imbruvica (dostęp 04.03.2019 r.),

Komentarz Agencji

Zgodnie ze zleceniem MZ, ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Imbruvica (ibrutynib), w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania: agresywny chłoniak nieziarniczny (ICD-10: C85.7) z doprecyzowaniem, że leczenie dotyczy chłoniaka nieziarniczego będącego wynikiem transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej, z wykluczeniem chłoniaka z komórek płaszczka. Natomiast zgodnie z zapisami ChPL Imbruvica, lek wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, *MCL*); dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, *CLL*); dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię; 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.

W związku z powyższym wskazanie z wniosku wykracza poza zapisy rejestracyjne dla produktu Imbruvica (patrz Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego).

Jak wspomniano wyżej, z dodatkowych informacji o pacjencie zawartych we wniosku MZ wynika, że wskazanie agresywny chłoniak nieziarniczny jest wynikiem transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej, CLL. Transformacja CLL w agresywną postać chłoniaka nazywana jest zespołem Richtera (ang. *Richter's syndrome/transformation*, *RT/RS*). W związku z tym w dalszej części opracowania posługiwano się już terminem zespół Richtera.

Ponadto zgodnie ze zleceniem MZ, na podstawie informacji dotyczącej choroby pacjenta dawkowanie wynosi 560 mg ibrutynibu (4 kapsułki na dobę po 140 mg). Natomiast zgodnie z zapisami ChPL Imbruvica zalecana dawka w leczeniu CLL w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę.

Produkt leczniczy Imbruvica jest finansowany w ramach programu lekowego B.92. „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”. Należy zaznaczyć, iż jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)” jest: progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka. Z danych przekazanych od MZ nie wynika, czy pacjent którego dotyczy wniosek był leczony w w/w programie lekowym.

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

Wystąpiono z prośbą o opinię do 2 ekspertów klinicznych, jednakże do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku Imbruvica we wskazaniu agresywny chłoniak nieziarniczny – zespół Richtera, dokonano przeszukiwania w następujących bazach:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.03.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. *Załączniki*.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do przeglądu.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Komentarz
Populacja	Pacjenci z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym w wyn ku transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej/zespół Richtera	Wyłączano pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą, zgodnie z informacjami z wniosku.
Interwencja	Imbruvica w dawce 560 mg na dobę (4 kapsułki 140 mg dziennie)	W przypadku braku jakichkolwiek danych, zdecydowano się włączyć dowody, w których dawkowanie ibrutynibu było inne niż wnioskowane.
Komparatory	Dowolny	-
Punkty końcowe	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	-
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia; badania eksperymentalne z grupą kontrolną; badania obserwacyjne z grupą kontrolną; badania jednoramienne, opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy)	W związku z brakiem wysokiej jakości danych, włączano dowody niższej jakości.
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim, pełnotekstowe publikacje	-

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie retrospektywne Winter 2017 oraz 6 publikacji opisujących 10 przypadków pacjentów z zespołem Richtera (Tsang 2015, Giri 2015, Chan 2016, Fischer 2017, Master 2017 i Albi 2017).

Badanie Winter 2017 jest badaniem retrospektywnym. Do badania włączono pacjentów z nawrotowym lub opornym rozlanym chłoniakiem z dużych limfocytów B leczonych ibrutinibem w latach 2013 – 2016 w 6 centrach leczenia nowotworów w US. Do badania włączono pacjentów z nowo rozpoznany rozlanym chłoniakiem z dużych limfocytów B jak również włączono pacjentów, którzy przeszli transformację z wcześniejszego niezłośliwego chłoniaka albo przewlekłej białaczki limfatycznej. Pacjenci, którzy otrzymywali ibrutinib poniżej 14 dni zostali wyłączeni z badania.

54 pacjentów spełniło kryteria włączenia, z których 36 miało nowo rozpoznany chłoniaka, a 18 transformację choroby (13 miało transformację z przewlekłej białaczki limfatycznej).

W badaniu pacjentów podzielono na subtypy COO („cell of origin”) zgodnie z immunohistochemicznym (IHC) algorytmem klasyfikacji rozlanych chłoniaków z dużych limfocytów B przygotowanym przez Hansa (Hans 2004). 11 pacjentów przydzielono do grupy GCB (germinal center B-cell-like), 24 pacjentów do grupy nie-GCB, 6 pacjentów było nieznanymi, pozostałych 13 pacjentów miało zespół Richtera (RT - Richter transformation).

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ograniczenia jakości badań:

- Zarówno w badanie retrospektywne Winter 2017 jak i opisy przypadków są dowodami niskiej jakości;
- W badaniu nie podano dawkowania IBR u pacjentów z zespołem Richtera;
- Nie odnaleziono dowodów na skuteczność IBR w analizowanym wskazaniu, w których pacjenci stosowaliby dawkę leku zgodną z dawką wnioskowaną.

6.3. Wyniki skuteczności

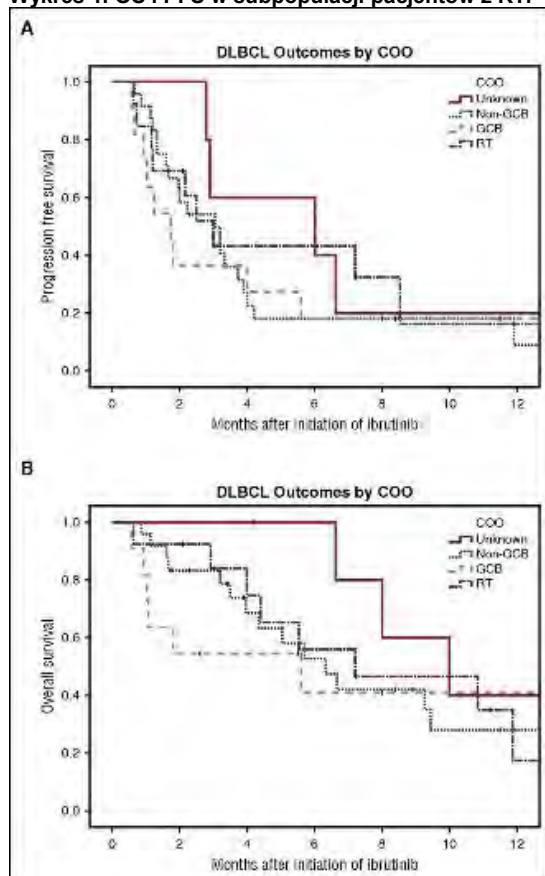
Wyniki skuteczności – opisy przypadków

Odnaleziono 6 publikacji (Tsang 2015, Giri 2015, Chan 2016, Fischer 2017, Master 2017 i Albi 2017), w których opisano 10 przypadków pacjentów z CLL, u których nastąpiła transformacja Richtera (RT), przeważnie do postaci DLBCL. We wszystkich opisanych przypadkach, początkową terapią po rozpoznaniu RT była standardowa chemioterapia, złożona głównie ze schematów takich jak R-CHOP, R-ICE, R-DHAP oraz R-FC. Jednak terapia standardowa nie dawała zadowalającej odpowiedzi i pacjentom tym zdecydowano się podawać ibrutinib w dawce od 140 mg do 420 mg na dobę. Wśród 10 opisanych przypadków, 6 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź, a 3 pacjentów odpowiedź częściową na leczenie ibrutinibem. Pozostały 1 pacjent zmarł w trakcie terapii w wyniku mukormykozy płucnej (rozpoznanej przed leczeniem ibrutinibem). W przypadku 5 chorych przedstawiono informację o wystąpieniu progresji choroby po lub w trakcie leczenia ibrutinibem. Czas do wystąpienia progresji wynosił od 3 miesięcy do 16 miesięcy.

Wyniki skuteczności – badanie retrospektywne Winter 2017

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR - overall response rate) dla całej kohorty wynosił 28%, przy czym 5 pacjentów osiągnęło pełną odpowiedź (CR - complete response), a 10 osiągnęło częściową odpowiedź (PR - partial response). ORR w subpopulacji RT wyniósł 46,0% (1 CR, 5 PR). Mediana OS i PFS w subpopulacji RT wynosiła odpowiednio 7,2 i 3 miesiąca. Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe Kaplan-Meier dla OS i PFS między innymi w subpopulacji pacjentów z zespołem Richtera.

Wykres 1. OS i PFS w subpopulacji pacjentów z RT.



7. Bezpieczeństwo stosowania

Opisy przypadków

W 2 publikacjach Tsang 2015 i Albi 2017 jedynie zawarto informację, że leczenie ibrutynibem u pacjentów z transformacją CLL było dobrze tolerowane.

Winter 2017

W publikacji nie przedstawiono danych odnośnie bezpieczeństwa analizowanego leku.

7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imbruvica na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

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. 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.

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).

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Imbruvica. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

9. Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano nierefundowanej alternatywnej technologii możliwej do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, tj.: chłoniak nieziarniczny będący wynikiem transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej.

W poniższej tabeli przedstawiono dane kosztowe dla technologii wnioskowanej.

Tabela 4. Dane kosztowe dla technologii wnioskowanej

Dane kosztowe***	Ibrutynib*	Ibrutynib**
Cena opakowania leku (PLN)	████████████████████	23 042,41 (za 90 kapsułek)
Koszt miesięcznej terapii	████████	
Koszt 3 miesięcznej terapii	████████	
Koszt rocznej terapii	████████	

*dane kosztowe w cenach netto na podstawie wniosku RDTL; ** cena zbytu netto z obwieszczenia MZ z dnia 2019-02-27; *** Dane kosztowe netto;

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

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu.

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

Poniżej przedstawiono interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wybranych wytycznych klinicznych (data wyszukiwania: 05.03.2019 r.). W wyszukiwaniu rekomendacji klinicznych szczególny nacisk położono na odnalezienie danych odnośnie leczenia agresywnego chłoniaka nieziarniczego będącego wynikiem transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej do zespołu Richtera. Na uwadze należy mieć fakt, że rozpoznania z kodu ICD-10 C85.7 są bardzo niespecyficzne (ang. other specified types of non-Hodgkin Lymphoma). W wyniku tego przeszukiwania odnaleziono trzy aktualne rekomendacje kliniczne, dotyczącą leczenia chorych z transformacją Richtera: brytyjskie BSH 2018, polskie PTHiT PALG 2016, europejskie ESMO 2015.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok Kraj / region	Rekomendowane interwencje
BSH 2018	Należy rozważyć allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych allo-SCT (ang. allogeneic stem cell transplantation).
PTHiT PALG 2016	W terapii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową PBL w przypadku wystąpienia transformacji Richtera do rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL), wytyczne wskazują na stosowanie immunochemioterapii R-CHOP. Schemat R-CHOP nie jest zalecany w leczeniu chorych na PBL innych niż zespół Richtera w postaci DLBCL. W pozostałych wskazaniach nie wykazano korzyści z takiej formy leczenia, wskazując na ograniczoną skuteczność przy dość wysokiej toksyczności.
ESMO 2015	U chorych z transformacją Richtera do DLBCL, schematy leczenia obejmują terapie takie jak rytuksymab i CHOP (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon). W wytycznych również podano schematy leczenia takie jak: <ul style="list-style-type: none"> ▪ rytuksymab i hyper CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon na przemian z metotreksat i cytarabina) lub ▪ OFAR (oksalipiatyna, fludarabina, cytarabina i rytuksymab). Czas trwania odpowiedzi RT jest zwykle krótki i wszystkim pacjentom z DLBCL powinien być zalecany allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych allo-HSCT (ang. allogeneic haematopoietic stem cell transplantation).

DLBCL - rozlany chłoniak z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma)

U pacjentów z transformacją Richtera dwie rekomendacje polska PTHiT PALG 2016 i europejska ESMO 2015, wskazują na stosowanie immunochemioterapii R-CHOP w terapii chorych z transformacją Richtera, natomiast wytyczne brytyjska BSH 2018 i europejska ESMO 2015 podają stosowanie allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wybór technologii alternatywnej

Wytyczne kliniczne (PTHiT PALG 2016, ESMO 2015, BSH 2018), jako terapie, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, wymieniają immunochemioterapię opartą o schemat R-CHOP i allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. Wszystkie z wyżej wymienionych opcji terapeutycznych są finansowane ze środków publicznych.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że w ocenianym wskazaniu nie ma technologii alternatywnej (rozumianej jako aktywne leczenie) dla ocenianej technologii lekowej.

12. Opinie ekspertów

Wystąpiono z prośbą o opinię do 2 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, nie otrzymano odpowiedzi.

13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Albi 2017	Albi E. et al. Ibrutinib treatment of a patient with relapsing chronic lymphocytic leukemia and sustained remission of Richter syndrome. <i>Tumori</i> . 2017 Nov 15;103(Suppl. 1):e37-e40. doi: 10.5301/tj.5000667.
Chan 2016	Chan K. L. et al. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome after ibrutinib therapy for Richter transformation. <i>Leukemia & Lymphoma</i> , 2016 http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2016.1179298
Chan 2016	Chan K. L. et al. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome after ibrutinib therapy for Richter transformation. <i>Leukemia & Lymphoma</i> , 2016 http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2016.1179298
Fischer 2017	Fischer A. et al. Ibrutinib-induced rapid response in chemotherapy-refractory Richter's syndrome. <i>Hematological Oncology</i> . 2017;1–2. DOI: 10.1002/hon.2464
Giri 2015	Giri S. et al. Ibrutinib has some activity in Richter's syndrome. <i>Blood Cancer Journal</i> (2015) 5, e277; doi:10.1038/bcj.2014.98;
Master 2017	Master S. et al. Successful Treatment of Richter Transformation with Ibrutinib in a Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. <i>Case Rep Oncol</i> . 2017 Jun 19;10(2):534-541. doi: 10.1159/000477338. eCollection 2017 May-Aug.
Tsang 2015	Tsang M. et al. The efficacy of ibrutinib in the treatment of Richter syndrome. <i>Blood</i> , 5 march 2015 x volume 125, number 10
Winter 2017	Winter et al. A multi-institutional outcomes analysis of patients with relapsed or refractory DLBCL treated with ibrutinib. <i>Blood</i> 2017 130:1676-1679

Rekomendacje kliniczne

BSH 2018	Schuh A. H. et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> , 2018, 182, 344–359
PTHIT PALG 2016	Robak T. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHIT i PALG-CLL. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 47 (2016) 169-183.
ESMO 2015	Eichhorst B. et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015

Pozostałe publikacje

ChPL Imbruvica	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica http://www.ema.europa.eu/ema/ (dostęp 04.03.2019)
Hans 2004	Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. <i>Blood</i> . 2004;103(1):275-282
OT.4321.9.2017	Oksaliplatyna we wskazaniach: innych niż określone w ChPL na http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/197/RPT/OT.4321.9.2017_Oksaliplatyna.pdf (dostęp 11.03.2019 r.)
Obwieszczenie MZ z dnia 2019-02-27	Wykaz leków refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-02-27
Tsimberidou 2005	Tsimberidou A.M., Keating M.J., Richter Syndrome, Biology, Incidence, and Therapeutic Strategies, <i>CANCER</i> January 15, 2005 / Volume 103 / Number 2.

Strony internetowe

<https://hematoonkologia.pl/>

14. Załączniki

1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 05.03.2019)

#27	Search (((((aggressive[Title/Abstract]) AND ("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]) OR (((((Non-Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Non Hodgkin*[Title/Abstract]) OR nonhodgkin*[Title/Abstract])) AND ((lymphoma*[Title/Abstract]) OR lymph*[Title/Abstract]))) OR ((Richter*[Title/Abstract]) AND ((syndrome*[Title/Abstract]) OR transformation*[Title/Abstract]))) AND ((brutin b[Title/Abstract]) OR Imbruvica[Title/Abstract]))	101
#26	Search (((aggressive[Title/Abstract]) AND ("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]) OR (((((Non-Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Non Hodgkin*[Title/Abstract]) OR nonhodgkin*[Title/Abstract])) AND ((lymphoma*[Title/Abstract]) OR lymph*[Title/Abstract]))) OR (Richter*[Title/Abstract]) AND ((syndrome*[Title/Abstract]) OR transformation*[Title/Abstract]))	8086
#25	Search (Richter*[Title/Abstract]) AND ((syndrome*[Title/Abstract]) OR transformation*[Title/Abstract])	710
#24	Search (syndrome*[Title/Abstract]) OR transformation*[Title/Abstract]	1125166
#23	Search transformation*[Title/Abstract]	206423
#22	Search syndrome*[Title/Abstract]	923957
#21	Search Richter*[Title/Abstract]	1864
#19	Search (aggressive[Title/Abstract]) AND ("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]) OR (((((Non-Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Non Hodgkin*[Title/Abstract]) OR nonhodgkin*[Title/Abstract])) AND ((lymphoma*[Title/Abstract]) OR lymph*[Title/Abstract]))	7432
#18	Search aggressive[Title/Abstract]	151427
#16	Search (ibrutin b[Title/Abstract]) OR Imbruvica[Title/Abstract]	1453
#15	Search Imbruvica[Title/Abstract]	31
#14	Search ibrutinib[Title/Abstract]	1450
#13	Search ("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]) OR (((((Non-Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Non Hodgkin*[Title/Abstract]) OR nonhodgkin*[Title/Abstract])) AND ((lymphoma*[Title/Abstract]) OR lymph*[Title/Abstract]))	109966
#12	Search (((((Non-Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Non Hodgkin*[Title/Abstract]) OR nonhodgkin*[Title/Abstract])) AND ((lymphoma*[Title/Abstract]) OR lymph*[Title/Abstract]))	36541
#11	Search (lymphoma*[Title/Abstract]) OR lymph*[Title/Abstract]	431480
#10	Search lymph*[Title/Abstract]	278513
#9	Search (lymphoma*[Title/Abstract]) OR lymph*	446216
#8	Search ((Non-Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Non Hodgkin*[Title/Abstract]) OR nonhodgkin*[Title/Abstract]	36634
#7	Search lymph*	294904
#6	Search lymphoma*[Title/Abstract]	168452
#5	Search nonhodgkin*[Title/Abstract]	133
#4	Search Non Hodgkin*[Title/Abstract]	36519
#3	Search Non-Hodgkin*[Title/Abstract]	36519
#2	Search "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]	97046

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 23.08.2018)

1	exp nonhodgkin lymphoma/	149044
2	"Non-Hodgkin*".ab,kw,ti.	53254
3	"Non Hodgkin*".ab,kw,ti.	53254
4	2 or 3	53254
5	"lymphoma*".ab,kw,ti.	233571
6	4 and 5	53051
7	1 or 6	158372
8	aggressive.ab,kw,ti.	220137
9	7 and 8	13800
10	"Richter*".ab,kw,ti.	2731
11	"syndrome*".ab,kw,ti.	1216073
12	"transformation*".ab,kw,ti.	234429
13	11 or 12	1442298
14	10 and 13	1354
15	9 or 14	15 143
16	exp ibrutinib/	4635
17	ibrutinib.ab,kw,ti.	3402
18	Imbruvica.ab,kw,ti.	62
19	pci 32765.ab,kw,ti.	210
20	16 or 17 or 18 or 19	4884
21	15 and 20	455

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 05.03.2019)

1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees	1733
2	(„non Hodgkin's lymphoma”): ti,ab,kw	2290

3	(„non Hodgkin's lymphomas"): ti,ab,kw	2286
4	(„non Hodgkin lymphoma"): ti,ab,kw	2290
5	#1 or #2 or #3 or #4	3237
6	(aggressive): ti,ab,kw	8082
7	#5 and #6	581
8	(ibrutinib): ti,ab,kw	319
9	(Imbruvica): ti,ab,kw	7
10	(pci 32765): ti,ab,kw	7
11	#8 or #9 or #10	321
13	(„Richter syndrome"): ti,ab,kw	14
14	(„Richter's syndrome"): ti,ab,kw	14
15	(Richter*): ti,ab,kw	94
16	(transformation*): ti,ab,kw	2107
17	#15 and #16	36
18	#13 or #14 or #17	46
19	#7 or #18	627
20	#19 and #11	26

2. Diagram selekcji badań

