



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu
Przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji
TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera**

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

nr OT.422.2.2020

Data ukończenia: 16 stycznia 2020 r.

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

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
B-PLL	B-komórkowa białaczka prolimfocytowa (ang. B-Cell Prolymphocytic Leukemia)
BSH	ang. British Society for Haematology
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CR	pełna odpowiedź (ang. complete response)
CZN	cena zbytu netto
DLBC	Rozlany chłoniak z dużych komórek B (ang. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DP	progresja choroby (ang. Disease Progression)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	ang. European society for medical oncology
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IS	wynik istotny statystycznie (ang. Statistically Significant)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LN	toczniowe zapalenie nerek (ang. lupus nephritis)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. Odds Ratio)
ORR	obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD	choroba postępująca (ang. progressive disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PLC	placebo
PR	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
PTHiT PALG	ang. the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL
RB	korzyść względna (ang. Relative Benefit)

R-CHOP	schemat chemioterapii: rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon
RCT	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją(ang.randomized controlled trial)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
R-DHAP	schemat chemioterapii: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna
R-FC	schemat chemioterapii: rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid
R-ICE	schemat chemioterapii: rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd.
R-IVAC	schemat chemioterapii: rytuksymab, etopozyd, ifosfamid, cytarabin
RP/RK	Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna
RR	ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio)
RT/RS	zespół Richtera (ang. Richter's syndrome/transformation)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art.2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1 Problem zdrowotny.....	10
4.2 Technologia wnioskowana	11
4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
5. Istotność stanu klinicznego	12
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	13
6.1 Przegląd Agencji	13
6.1.1 Opis metodyki przeglądu	13
6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu	13
6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu	14
6.2.1 Analiza skuteczności	14
6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania	15
6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	15
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	19
8. Konkurencyjność cenowa	20
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	22
11. Piśmiennictwo	23
12. Załączniki.....	24
13.1 Strategie wyszukiwania publikacji	24

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

13.01.2020 r., PLD.46434.7140.2019.AK

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde a 140 mg,

Wnioskowane wskazanie:

- przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z tranformacją typu Richtera, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
-

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. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 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:

- [REDACTED]
-

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Imbruvica (ibrutynib), we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

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 może wystąpić u 2-3% chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL). 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.

Istotność stanu klinicznego

Ze względu na konieczność realizacji zlecenia w trybie pilnym Analitycy Agencji nie wystąpili z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie badania przedstawione w raporcie OT.422.19.2019, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania substancji ibrutynib we wskazaniu agresywny chłoniak niezrębny, który jest wynikiem transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej. Transformacja CLL w agresywną postać chłoniaka nazywana jest zespołem Richtera (ang. Richter's syndrome/transformation, RT/RS).

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).

Opisy przypadków

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 zdecydowano się podawać ibrutynib 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 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.

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.

Bezpieczeństwo stosowania

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:

Opólny profil bezpieczeństwa produktu Imbruvica określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 1200 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA, w trzech badaniach klinicznych 2 fazy i sześciu 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, wysypka, krwotok (np. siniaki), neutropenia, bóle mięśniowo- szkieletowe, nudności i trombocytopenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 5\%$) były neutropenia, zapalenie płuc i trombocytopenia.

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.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięcy terapii lekiem Imbruvica (3 op. po 90 kaps. 140 mg; dawkowanie 140 mg trzy razy dziennie; 90 dni terapii) wyniesie [REDACTED]

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 leczniczego Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 13.01.2020 r., znak PLD.46434.7140.2019.AK Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde a 140 mg

we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z dodatkowymi uwagami dot. Zlecenia MZ wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji TP53, transformacją Richtera. Dotychczasowe leczenie obejmowało: R-CHOP, R-IVAC.

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.

Ponadto produkt leczniczy Imbruvica był już oceniany przez Agencję w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Rada Przejrzystości uznała wówczas za niezasadne (ORP nr 69/2019 z dnia 18 marca 2019 roku) finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde a 140 mg we wskazaniu: agresywny chłoniak nieziarniczny (ICD-10: C85.7). Głównym argumentem przemawiającym za brakiem zasadności finansowania leku Imbruvica (ibrutynib) u pacjentów z transformacją przewlekłej białaczki limfocytowej do agresywnej postaci chłoniaka nieziarnicznego, był brak udowodnionej skuteczności, jak również brak kompletu informacji o przebiegu dotychczasowego leczenia. Członkowie RP uznali, iż trudno podjąć decyzję o dostępie do wnioskowanej terapii za racjonalnie uzasadnioną. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości wydając negatywną opinię (nr 23/2019 z dnia 22 marca 2019 roku).

4. Problem decyzyjny

4.1 Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego – przebieg naturalny, epidemiologia

ICD-10: C91.1 – przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Przebieg naturalny CLL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w którym zgony zwykle są związane z progresją CLL lub zakażeniem, występuje u <30 % chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

W 2-3% przypadków następuje transformacja w bardziej agresywnego chłoniaka (**zespół Richtera**), w 80-95% przypadków w DLBCL, w 5-15% przypadków – w chłoniaka Hodgkina. W definicji zespołu Richtera mieści się nie tylko najczęściej obserwowana transformacja do chłoniaka z dużych komórek B lub chłoniaka limfoblastycznego, ale również stwierdzana znacznie rzadziej transformacja w białaczkę prolimfocytową lub chłoniaka Hodgkina.

Źródło: Szczeklik 2018, https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/viewFile/9303/7923 [dostęp: dnia 15.01.2020]

Etiologia i patogenez

Zespół Richtera może wystąpić w 2-3% przypadków. Etiologia zespołu Richtera nie jest do końca jasna, jako prawdopodobne wymienia się tu zakażenie wirusem Epsteina-Barra (EBV), 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*). W piśmiennictwie istnieją sprzeczne doniesienia naukowe dotyczące wpływu chemioterapeutyków na rozwój zespołu Richtera. Część autorów podaje związek stosowania fludarabiny ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego zespołu u pacjentów leczonych z powodu CLL. Ostatecznie nie ma jednak przekonujących dowodów, aby analogi puryn czy inne chemioterapeutyki zwiększały ryzyko wystąpienia zespołu Richtera.

Źródło: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/viewFile/9303/7923 [dostęp: dnia 15.01.2020]

Rozpoznanie, obraz kliniczny

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 zwyżka ciepłoty ciała, znaczna utrata masy ciała, poty nocne) lub szybkie pojawienie się limfadenopatii i/lub hepatosplenomegalii.

Możliwość wystąpienia drugiego nowotworu lub transformacji Richtera u chorego z CLL wymaga dużej czujności diagnostycznej. Podejrzenie wystąpienia transformacji Richtera u chorego z CLL wysuwa się zwykle na podstawie zaostrenia przebiegu klinicznego choroby często z rozwojem oporności na dotychczasowe leczenie.

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/>

4.2 Technologia wnioskowana

4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Imbruvica, kapsułki twarde, 140 mg, 1 opak. po 90 kaps., kod EAN 05909991195137
Kod ATC	L01XE27 – leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Substancja czynna	ibrutynib
Wnioskowane wskazanie	Przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera
Dawkowanie	3 kapsułki po 140 mg (420 mg dziennie)
Droga podania	doustnie
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ibrutynib jest silnym, małowiązującym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. B-cell antigen receptor) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro.

Źródło: ChPL Imbruvica, zlecenie MZ

Dodatkowe uwagi:

Zgodnie ze zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Źródło: zlecenie MZ

4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2019 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , <i>MCL</i>). Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z obintuzumabem 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. Produkt leczniczy IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.
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	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przekładania okresowych raportów o bezpieczeństwie.

5. Istotność stanu klinicznego

Ze względu na konieczność realizacji zlecenia w trybie pilnym Analitycy Agencji nie wystąpili z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1 Przegląd Agencji

6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej *The Cochrane Library*, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Przeszukiwano też referencje bibliograficzne w odnalezionych publikacjach. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.01.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1 Strategie wyszukiwania publikacji.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytowa z obecnością mutacji TP53, z transformacją typu Richtera

Interwencja: ibrutynib

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Typ badań:

- badania wtórne – przeglądy systematyczne RCT z metaanalizą lub bez,
- badania pierwotne – RCT, *quasi*-RCT, w przypadku braku badań wyższej jakości włączano badania obserwacyjne, badania typu opis przypadku lub serii przypadków

Inne: włączano badania opublikowane w jęz. polskim i angielskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano publikacje dostępne jedynie w formie abstraktu/posteru lub gdy nie był dostępny abstrakt) wykluczano badania, w których dostępne były jedynie wyniki badań laboratoryjnych

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie badania przedstawione w raporcie OT.422.19.2019, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania substancji ibrutynib we wskazaniu agresywny chłoniak niezłazyczny, który jest wynikiem transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej. Transformacja CLL w agresywną postać chłoniaka nazywana jest zespołem Richtera (ang. Richter's syndrome/transformation, RT/RS).

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).

6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Badanie Winter 2017 jest badaniem retrospektywnym. Do badania włączono pacjentów z nawrotowym lub opornym rozlanym chłoniakiem z dużych limfocytów B leczonych ibrutynibem 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 niezłazliwego chłoniaka albo przewlekłej białaczki limfatycznej. Pacjenci, którzy otrzymywali ibrutynib poniżej 14 dni zostali wyłączeni z badania.

54 pacjentów spełniło kryteria włączenia, z których 36 miało nowo rozpoznanego 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).

Ograniczenia i jakość badań:

- zarówno badanie retrospektywne Winter 2017, jak i opisy przypadków są dowodami niskiej jakości;
- nie podano dawkowania ibrutinibu w badaniu Winter 2017 u pacjentów z zespołem Richtera;

6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

6.2.1 Analiza skuteczności

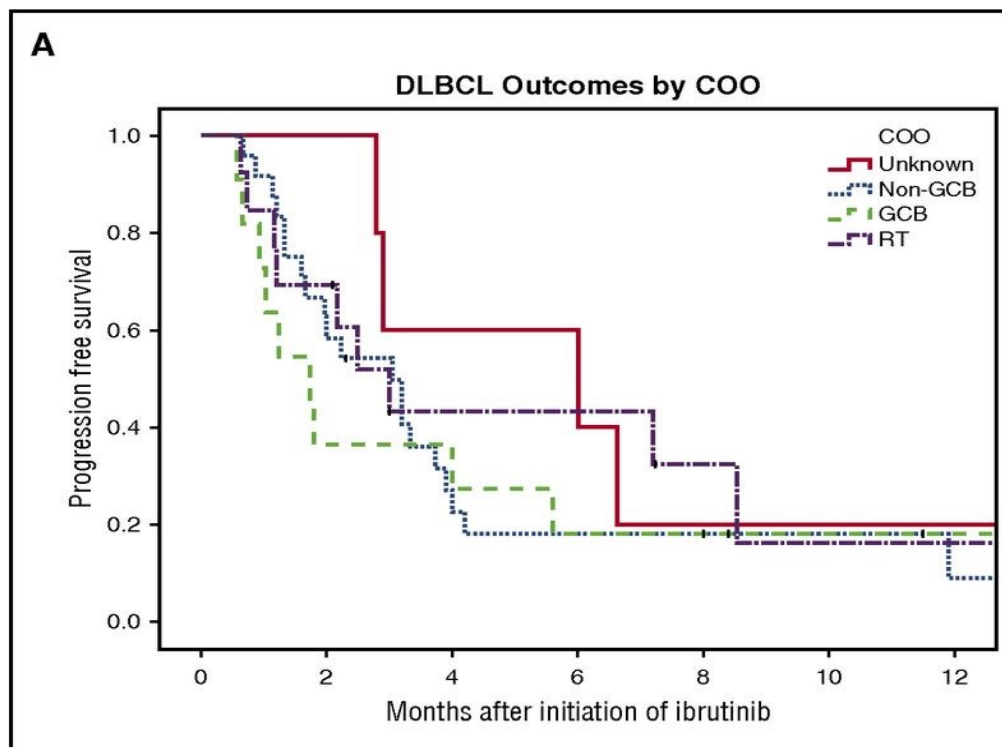
Opisy przypadków

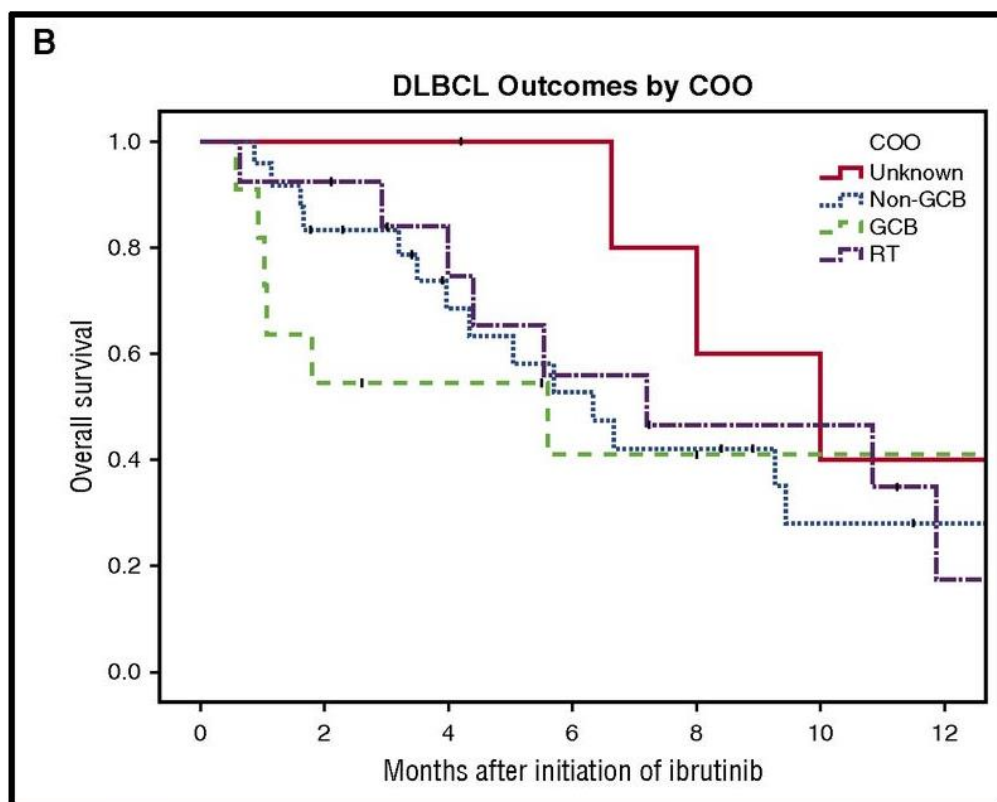
Odnaleziono 6 publikacji (Tsang 2015, Giri 2015, Chan 2016, Fischer 2017, Master 2017 i Albi 2017), w których opisano 10 przypadków pacjentów z CLL, u których nastąpiła transformacja Richtera (RT), przeważnie do postaci DLBCL. We wszystkich opisanych przypadkach, początkową terapią po rozpoznaniu RT 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.

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





6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania

Opisy przypadków

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

Badanie retrospektywne Winter 2017

W publikacji nie przedstawiono danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania substancji ibrutinib.

6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Imbruvica

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 1200 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA, w trzech badaniach klinicznych 2 fazy i sześciu 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, wysypka, krwotok (np. siniaki), neutropenia, bóle mięśniowo- szkieletowe, nudności i trombocytopenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 5\%$) były neutropenia, zapalenie płuc i trombocytopenia.

Tabela 3. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie ChPL Imbruvica

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg, oddechowych zapalenie zatok, zakażenie skóry	Bardzo często
	Posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Zakażenia <i>Cryptococcus</i> , zakażenia <i>Pneumocystis</i> , zakażenia <i>Aspergillus</i> reaktywacja wirusa WZW B	Niezbyt często
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	Rak skóry niebędący czerniakiem, rak podstawnomórkowy, rak kolczystokomórkowy	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, małopłytkowość	Bardzo często
	Neutropenia z gorączką, leukocytoza, limfocytoza	Często
	Leukostaza	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Śródmiąższowa choroba płuc	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zespół rozpadu guza, hiperurykemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Neuropatia obwodowa, zawroty głowy	Często
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Często
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często
	Tachyarytmia komorowa	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok, siniaczenie, nadciśnienie	Bardzo często
	Krwawienie z nosa, wybroczyny	Często
	Krwak podtwardówkowy	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
	Pokrzywka, rumieńca, łamliwość paznokci	Często
	Obrzęk naczynioruchowy, zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej	Niezbyt często
	Zespół Stevensa - Johnsona	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, obrzęk obwodowy	Bardzo często

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL

Zdarzenia związane z krwawieniem

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

Leukostaza

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

Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano zakażenia (w tym posocznicę, posocznicę neutropeniczną, zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze). Niektóre z tych zakażeń skutkowały hospitalizacją i śmiercią. U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia gorączki, neutropenii i zakażenia i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwniektoryjne. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych należy rozważyć profilaktykę, wg standardów postępowania.

Po zastosowaniu ibrutynibu zgłaszano przypadki inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym zakażeń *Aspergillus*, *Cryptococcus* *Pneumocystis jirovecii*. Zgłoszone przypadki inwazyjnych zakażeń grzybiczych wiązały się ze skutkami śmiertelnymi.

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.

Cytopenie

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

Śródmiąższowa choroba płuc

U pacjentów leczonych produktem 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

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

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

U pacjentów z wcześniej występującym migotaniem przedsionków, wymagających leczenia przeciwzakrzepowego, należy rozważyć alternatywne leczenie do produktu IMBRUVICA.

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

Zespół rozpadu guza

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

Rak skóry niebędący czerniakiem

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

Reaktywacja wirusa

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.

Nadciśnienie

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA stwierdzano nadciśnienie tętnicze. Należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA i jeśli zajdzie taka potrzeba, włączyć lub dostosować leczenie przeciwnadciśnieniowe w trakcie terapii produktem IMBRUVICA.

Interakcje lekowe

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

FDA, EMA, URPLW MiPB

Na dzień 15.01.2020 r. nie odnaleziono nowych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w zaktualizowanej Charakterystyce Produktu Leczniczego Imbruvica.

7. 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.

8. Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano nier refundowanej alternatywnej technologii medycznej możliwej do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, tj. przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W poniższej tabeli przedstawiono dane kosztowe dla wnioskowanej technologii.

Tabela 4. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ [zł]

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Opakowanie	Wartość wnioskowanej terapii albo cykli leczenia, wraz z jej uzasadnieniem	
		Koszt opakowania	Koszt trzech opakowań
3 miesiące (3 kapsułki po 140 mg – 420 mg dziennie)	3 op. po 90 kaps. 140 mg	██████████	██████████

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięcy terapii lekiem Imbruvica (3 op. po 90 kaps. 140 mg; dawkowanie 140 mg trzy razy dziennie; 90 dni terapii) wyniesie ██████████.

Koszty na podstawie listy refundacyjnej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Porównanie kosztów 3-miesięcznej terapii

Produkt leczniczy	Źródło danych kosztowych	Koszt terapii [zł]
Imbruvica (brutyn b)	zlecenie MZ/wniosek	██████████
Imbruvica (brutyn b)	aktualne obwieszczenie refundacyjne, wysokość limitu finansowania	73 653,81 zł brutto

9. 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 leczniczego Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu.

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

W dniu 15.01.2020 r, przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. W wyszukiwaniu rekomendacji klinicznych szczególnie nacisk położono na odnalezienie informacji dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej z obecnością TP53, z transformacją typu Richtera. 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 6. 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. Brak informacji o możliwości zastosowania ibrutynibu we wnioskowanym wskazaniu.

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.

11. 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 brutinib 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 brutinib 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 Ibrutin b 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 brutinib. <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

Ayers 2016	Ayers E. A. et al. Richter's Transformation in the Era of Kinase Inhibitor Therapy: A Review, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> (2016), doi: 10.1016/j.clml.2016.08.021.
ChPL Imbruvica	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica (dostęp 15.01.2020)
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
Obwieszczenie MZ z dnia 20 grudnia 2019 r.	Wykaz leków refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 2020-01-01
OT.422.19.2019	Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: agresywny chłoniak niezziarniczny (ICD 10: C85.7) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych (dostęp 15.01.2020 r.)
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/>

12. Załączniki

13.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2019 r.)

#42	Search (((("PCI 32765" [Supplementary Concept]) OR ((PCI\$32765[Title/Abstract] OR ibrutin b[Title/Abstract] OR Imbruvica[Title/Abstract]))) AND (((((((((((((((leukemia[Title/Abstract] OR leukem*[Title/Abstract] OR leucaemia[Title/Abstract] OR leucaem*[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract] OR leukaem*[Title/Abstract]) OR ((Leukemias[Title/Abstract] OR Leucocythaemia[Title/Abstract] OR Leucocythemia[Title/Abstract])) OR "Leukemia"[Mesh])) AND ((lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphocytic*[Title/Abstract])) AND chronic[Title/Abstract]) OR CLL[Title/Abstract] OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh])) AND ((Richter*[Title/Abstract] AND ((transformation*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract]))))	49
#41	Search ("PCI 32765" [Supplementary Concept]) OR ((PCI\$32765[Title/Abstract] OR brutinib[Title/Abstract] OR Imbruvica[Title/Abstract]))	1928
#40	Search (PCI\$32765[Title/Abstract] OR ibrutinib[Title/Abstract] OR Imbruvica[Title/Abstract])	1824
#39	Search "PCI 32765" [Supplementary Concept]	965
#37	Search (((((((((((((((leukemia[Title/Abstract] OR leukem*[Title/Abstract] OR leucaemia[Title/Abstract] OR leucaem*[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract] OR leukaem*[Title/Abstract]) OR ((Leukemias[Title/Abstract] OR Leucocythaemia[Title/Abstract] OR Leucocythemia[Title/Abstract])) OR "Leukemia"[Mesh])) AND ((lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphocytic*[Title/Abstract])) AND chronic[Title/Abstract]) OR CLL[Title/Abstract] OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh])) AND ((Richter*[Title/Abstract] AND ((transformation*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract]))	621
#36	Search (Richter*[Title/Abstract] AND ((transformation*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract]))	743
#35	Search (transformation*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])	1174666
#34	Search transformation*[Title/Abstract]	217638
#33	Search syndrome*[Title/Abstract]	962407
#32	Search Richter*[Title/Abstract]	1947
#27	Search (((((((((((((((leukemia[Title/Abstract] OR leukem*[Title/Abstract] OR leucaemia[Title/Abstract] OR leucaem*[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract] OR leukaem*[Title/Abstract]) OR ((Leukemias[Title/Abstract] OR Leucocythaemia[Title/Abstract] OR Leucocythemia[Title/Abstract])) OR "Leukemia"[Mesh])) AND ((lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphocytic*[Title/Abstract])) AND chronic[Title/Abstract]) OR CLL[Title/Abstract] OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	26467
#26	Search (((((((((((((((leukemia[Title/Abstract] OR leukem*[Title/Abstract] OR leucaemia[Title/Abstract] OR leucaem*[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract] OR leukaem*[Title/Abstract]) OR ((Leukemias[Title/Abstract] OR Leucocythaemia[Title/Abstract] OR Leucocythemia[Title/Abstract])) OR "Leukemia"[Mesh])) AND ((lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphocytic*[Title/Abstract])) AND chronic[Title/Abstract]	21023
#25	Search (((((((((((((((leukemia[Title/Abstract] OR leukem*[Title/Abstract] OR leucaemia[Title/Abstract] OR leucaem*[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract] OR leukaem*[Title/Abstract]) OR ((Leukemias[Title/Abstract] OR Leucocythaemia[Title/Abstract] OR Leucocythemia[Title/Abstract])) OR "Leukemia"[Mesh])) AND ((lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphocytic*[Title/Abstract])	28249
#24	Search (lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphocytic*[Title/Abstract])	50633
#23	Search CLL[Title/Abstract]	14264
#22	Search chronic[Title/Abstract]	1132864
#19	Search lymphocytic*[Title/Abstract]	50633
#18	Search lymphocytic[Title/Abstract]	50624
#16	Search "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	15812
#13	Search (((((((((((((((leukemia[Title/Abstract] OR leukem*[Title/Abstract] OR leucaemia[Title/Abstract] OR leucaem*[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract] OR leukaem*[Title/Abstract]) OR ((Leukemias[Title/Abstract] OR Leucocythaemia[Title/Abstract] OR Leucocythemia[Title/Abstract])) OR "Leukemia"[Mesh]	319861
#11	Search "Leukemia"[Mesh]	228586
#12	Search (Leukemias[Title/Abstract] OR Leucocythaemia[Title/Abstract] OR Leucocythemia[Title/Abstract])	16176
#8	Search (((((leukemia[Title/Abstract] OR leukem*[Title/Abstract] OR leucaemia[Title/Abstract] OR leucaem*[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract] OR leukaem*[Title/Abstract])	266720
#7	Search leukaem*[Title/Abstract]	38342

#6	Search leukaemia[Title/Abstract]	34833
#5	Search leucaem*[Title/Abstract]	97
#4	Search leucaemia[Title/Abstract]	62
#3	Search leukem*[Title/Abstract]	231633
#2	Search leukemia[Title/Abstract]	212422

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2019 r.)

#1	leukemia.ab,kw,ti.	245322
#2	"leukem*".ab,kw,ti.	262714
#3	leucaemia.ab,kw,ti.	72
#4	"leucaem*".ab,kw,ti.	105
#5	"leukaem*".ab,kw,ti.	40258
#6	leukaemia.ab,kw,ti.	37641
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	297929
#8	chronic.ab,kw,ti.	1438364
#9	lymphocytic.ab,kw,ti.	61352
#10	7 and 9	34102
#11	8 and 10	28977
#12	CLL.ab,kw,ti.	24726
#13	exp chronic lymphatic leukemia/	39128
#14	11 or 12 or 13	47746
#15	"Richter*".ab,kw,ti.	2769
#16	"syndrome*".ab,kw,ti.	1158411
#17	"transformation*".ab,kw,ti.	226174
#18	16 or 17	1376558
#19	15 and 18	1447
#20	ibrutin b/	5969
#21	("cra\$032765" or imbruvica or "pci\$32765" or "pci\$32765 00").ab,kw,ti.	352305
#22	ibrutin b.ab,kw,ti.	4511
#23	20 or 21 or 22	358275
#24	19 and 23	293

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2019 r.)

#1	(leukemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13867
#2	(leukem*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13313
#3	(leucaemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33
#4	(leucaem*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#5	(leukaemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13867
#6	(leukaem*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2047
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	14003
#8	MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees	4330
#9	#7 or #8	14004

#10	MeSH descriptor: [Lymphocytes] explode all trees	5311
#11	(lymphocytic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21987
#12	#10 or #11	22459
#13	(chronic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	137957
#14	#13 and #12	3825
#15	#14 and #9	1753
#16	(CLL):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1310
#17	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees	406
#18	#15 or #16 or #17	2048
#19	(Richter*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	142
#20	MeSH descriptor: [Syndrome] explode all trees	3709
#21	(syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	87601
#22	(transformation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8859
#23	#20 or #21 or #22	95847
#24	#19 and #23	75
#25	#18 and #24	60
#26	(ibrutinib):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	478
#27	(Imbruvica):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24
#28	#26 or #27	479
#29	#25 and #28	27