



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Imbruvica (ibrutinib)
we wskazaniu nawracający i oporny
śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7)**

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

nr OT.422.27.2020

Data ukończenia: 15.04.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem nie dotyczy 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Janssen-Cilag International N.V.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen-Cilag International N.V.) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Janssen-Cilag International N.V.).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ADR	działania niepożądane [leku] (ang. adverse drug reaction)
AE	zdarzenia niepożądane (and. adverse effects)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of treatment)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
IRC	niezależna komisja oceniająca (ang. Independent Review Committee)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
MLZ	chłoniak strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphoma)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	chłoniaki strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphoma)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
R-COP	rytuksymab, cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
R-F	rytuksymab, fludarabina
R-FC	rytuksymab, fludarabina, cyklofosamid
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SMZL	śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. splenic B-cell marginal zone lymphoma)
SPD	suma zmian liczona wg najdłuższych średnic (ang. [lymph node] sum of the products of longest diameters)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
3.1. Przegląd Agencji	10
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	10
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	10
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu – Noy 2017	12
3.2.3 Dodatkowe informacje	19
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	22
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	23
6. Konkurencyjność cenowa	25
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	26
8. Piśmiennictwo	27
9. Załączniki.....	28
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	28

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Imbruvica (ibrutynib), 140 mg, kapsułki twarde, 90 sztuk we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Zgodnie z informacjami dołączonymi do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły: dotychczasowe leczenie obejmowało podanie 8xR-COP, ponownie 8x R-COP, R-B, R-FC lite, brak możliwości kwalifikacji pacjenta do badań klinicznych (wywiad raka prostaty).

Produkt leczniczy Imbruvica nie był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej. Warto jednak zaznaczyć, że był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach zgodnych z wnioskowanym kodem ICD- 10: C85.7 „Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego” jednak wskazania te dotyczyły różnych populacji.

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (ICD- 10: C83.0) to grupa chorób nowotworowych układu chłonnego. Jednym z typów chłoniaka nieziarniczego są chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphoma). Jest to grupa chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, ang. non-Hodgkin lymphoma) wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej otaczającej ośrodki rozmnażania.

Różnorodność cech biologicznych i klinicznych stała się podstawą podziału chłoniaków strefy brzeżnej na jednostki histokliniczne, do których należy m.in. śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL, ang. splenic B-cell marginal zone lymphoma). Jest on indolentnym NHL wywodzącym się z dojrzałych małych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej grudek chłonnych miazgi białej śledziony.

Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej należy do chłoniaków indolentnych, często o wieloletnim przebiegu klinicznym. Po przeprowadzeniu splenektomii obserwuje się poprawę parametrów hematologicznych i wieloletnie remisje. W badaniach retrospektywnych mediana przeżycia całkowitego wynosi 9–11 lat i w przypadku zachorowania u osób w starszym wieku nie musi oznaczać skrócenia przewidywanego czasu przeżycia dla ogólnej populacji.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z pięciu ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono jedno wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie 2. fazy Noy 2017. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali ograniczeń/nieprawidłowości ww. badania innych niż wynikające z fazy badania.

ORR w grupie pacjentów ze śledzionowym MZL zgodnie z oceną IRC (n = 13) 54% (95% CI 29-77). ORR w grupie pacjentów ze śledzionowym MZL zgodnie z oceną badaczy (n = 14) 50% (95% CI 23-77). ORR wśród pacjentów ze wszystkimi podtypami MZL (n = 60) wyniósł 48% (95% CI 35-62) w ocenie IRC. ORR w ocenie badaczy 53% (95% CI 40-66).

Mediana czasu leczenia w całej badanej próbie 11,6 miesiąca, mediana *follow-up* 19,4 miesiąca (rozstęp 1,4-30,4), przy czym leczenie ibrutynibem kontynuowało wtedy 24 pacjentów (38%). W tym czasie nie osiągnięto mediany DOR (95% CI 16,7-nd) w ocenie IRC. Mediana DOR w ocenie badaczy 19,4 (95% CI 7,3-nd). Mediana PFS w ocenie IRC wyniosła 14,2 miesiąca (95% CI 8,3-nd). Mediana OS w ocenie IRC nie została osiągnięta (95% CI nd). Mediana czasu do odpowiedzi 4,5 miesiąca (rozstęp 2,3-16,4), mediana czasu do najlepszej odpowiedzi 5,2 miesiąca (rozstęp 2,3-16,4).

Odnotowano 3 przypadki śmierci w wyniku AE powiązanych z leczeniem (ang. treatment-emergent AEs resulting in death). AE dotyczyły:

- jeden progresji choroby – po 30 dniach leczenia,
- jeden krwotoku mózgowego – 19 dni po zaprzestaniu przyjmowania ibrutynibu; oceniono że prawd. związku z leczeniem ibrutynibem było niskie, ponieważ pacjent otrzymał leczenie przeciwwzakrzepowe, tj. dalteparynę, przed zdarzeniem,

- jeden niewydolności wielonarządowej – dot. pacjenta z zajęciem płuc, u którego wystąpiło zapalenie płuc wywołane grypą.

Przerwanie leczenia z powodu AE (N = 63): 11 (17%) pacjentów, w tym 7 (11%) z powodu AE stopnia 3-4 i 2 (3%) z powodu AE stopnia 5. Łącznie 39 pacjentów (62%) przerwało leczenie – 20 (32%) z powodu progresji choroby, 11 z powodu AE (17%), 4 wycofało zgodę na udział w badaniu (6%), 4 decyzją badacza (6%).

Informacje o bezpieczeństwie wg ChPL Imbruvica:

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.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Warto nadmienić, że wnioskowane wskazanie nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym przez FDA leku Imbruvica.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z pięciu ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów z opornym/nawracającym śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej można zastosować ibrutynib, copanlisib, lenalidomid + rytuksymab oraz rytuksymab (375 mg/m² tygodniowo w 4 dawkach). Substancje takie jak ibrutynib, copanlisib, lenalidomid nie są refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu. Jednak należy zwrócić uwagę na fakt, iż copanlisib nie jest zarejestrowany do stosowania w Polsce przez co nie może stanowić komparatora. Na tej podstawie uznano, że komparatorem dla wnioskowanej terapii będzie stosowanie lenalidomidu.

Wyniki efektywności klinicznej i bezpieczeństwa lenalidomidu określono na podstawie odnalezionych badań przedstawionych w wytycznych NCCN 2020, których wyniki opisano w rozdziale 5.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii wynosi [REDAKTOWANE]. Koszt ten jest niższy od tego wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ.

Alternatywną technologią w stosunku do ocenianej jest stosowanie lenalidomidu + rytuksymabu. Koszt 3-miesięcznej terapii lenalidomidem wynosi 89 944,86 zł. Do kosztu terapii lenalidomidem należy dodać koszty terapii refundowanym rytuksymabem.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na zawarte umowy RSS, nieuwzględnienie innych kosztów ponoszonych przez NFZ oraz niepewność co do skuteczności i czasu trwania terapii u wnioskowanego pacjenta.

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

Na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia można oszacować, że koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 90-dni wyniesie dla 1, 5 i 10 pacjentów odpowiednio [REDAKTOWANE]. Z kolei koszt oszacowany zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ wyniesie odpowiednio 98, 491 i 982 tys. zł.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25 marca 2020 r., znak PLD.4530.695.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 26 marca 2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Imbruvica (ibrutynib) kapsułki twarde we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły:

- dotychczasowe leczenie: 8xR-COP, ponownie 8x R-COP, R-B, R-FC lite;
- brak możliwości kwalifikacji pacjenta do badań klinicznych (wywiad raka prostaty).

Produkt leczniczy Imbruvica nie był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej. Warto jednak zaznaczyć, że był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach zgodnych z wnioskowanym kodem ICD- 10: C85.7 „Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego” jednak wskazania te dotyczyły różnych populacji.

W 2019 roku w Agencji oceniano niniejszy produktu leczniczego we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne.

źródło: SRP 319/2019, RPA 82/2019

W 2019 roku w Agencji również oceniano niniejszy produkt leczniczy we wskazaniu agresywny chłoniak nieziarniczny (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne. Uzasadnienie dotyczyło braku wysokiej jakości dowodów na skuteczność stosowania ibrutynibu w agresywnym chłoniaku nieziarnicznym (ICD- 10: C85.7), jak również nie wymieniania ibrutynibu jako opcji terapeutycznej w agresywny chłoniak nieziarniczny przez wytyczne kliniczne.

źródło: SRP 69/2019, RPA 23/2019

Produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib) był także przedmiotem oceny AOTMiT w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)”. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali objęcie refundacją za niezasadne.

źródło: SRP 1/2017, RPA 1/2017

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Chłoniaki nieziarnicze (ICD- 10: C83.0) to grupa chorób nowotworowych układu chłonnego. Jednym z typów chłoniaka nieziarniczego są chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphoma). Jest to grupa chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, ang. non-Hodgkin lymphoma) wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej otaczającej ośrodki rozmnażania.

Różnorodność cech biologicznych i klinicznych stała się podstawą podziału chłoniaków strefy brzeżnej na jednostki histokliniczne, do których należą: śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL, ang. splenic B-cell marginal zone lymphoma), węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL, ang. nodal marginal zone lymphoma), pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (MALT, ang. mucosa-associated lymphoid tissue). Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej jest indolentnym NHL wywodzącym się z dojrzałych małych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej grudek chłonnych miazgi białej śledziony.

źródło: <http://bip.ihit.waw.pl/rodzaje-chloniakow-nieziarnicznych.html>, PTOK 2013

Epidemiologia

Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej jest rzadko występującym nowotworem i odpowiada za nie więcej niż 2% zachorowań na chłoniaki. Najczęściej występuje około 6-7. dekady życia, z podobną częstością u kobiet i mężczyzn.

źródło: PTOK 2013

Obraz kliniczny

Do typowego obrazu klinicznego należy dyskomfort, a nawet dolegliwości bólowe w lewej okolicy podżebrowej. U chorych na SMZL najczęstszym odchyleniem od normy jest splenomegalia, której mogą towarzyszyć małopłytkowość i niedokrwistość, nierzadko o charakterze autoimmunologicznym, a także zajęcie szpiku kostnego i obecność komórek chłoniakowych we krwi obwodowej. U niektórych chorych stwierdza się obecność białka monoklonalnego, lecz rzadko towarzyszą temu objawy nadlepkkości. W badaniach obrazowych poza splenomegalią nie stwierdza się na ogół nieprawidłowości; limfadenopatia brzuszna jest stwierdzana u niewielkiej części chorych (zwykle okolica wnęki śledziony), a zajęcie innych grup węzłów chłonnych i narządów pozawęzłowych należy do rzadkości. Szpik kostny jest często również zajęty przez komórki chłoniakowe; można je także stwierdzić we krwi obwodowej pod postacią limfocytów z charakterystycznymi wypustkami (villous lymphocytes).

źródło: PTOK 2013, Wróbel 2010

Rokowanie

Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej należy do chłoniaków indolentnych, często o wieloletnim przebiegu klinicznym. Po przeprowadzeniu splenektomii obserwuje się poprawę parametrów hematologicznych i wieloletnie remisje. W badaniach retrospektywnych mediana przeżycia całkowitego wynosi 9-11 lat i w przypadku zachorowania u osób w starszym wieku nie musi oznaczać skrócenia przewidywanego czasu przeżycia dla ogólnej populacji.

źródło: PTOK 2013

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z pięciu ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Imbruvica]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Imbruvica (ibrutynib), 140 mg, kapsułki twarde, 90 sztuk
Wnioskowane wskazanie	nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7)*
Wskazania zarejestrowane	Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) w monoterapii. Leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem Leczenie dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR). Leczenie w ramach monoterapii 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. Leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM) w skojarzeniu z rytuksymabem.
Wnioskowane dawkowanie	4 opakowania po 90 kapsułek (4 kapsułki na dobę)
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

*oceniane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych (patrz: ChPL Imbruvica).

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących opornego/nawracającego śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2 kwietnia 2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z opornym/nawracającym śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	ibrutynib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	jakikolwiek punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	badania wtórne – przeglądy systematyczne RCT z metaanalizą lub bez, badania pierwotne – RCT, quasi-RCT, w przypadku braku badań wyższej jakości włączano badania obserwacyjne, wykluczano badania typu opis przypadku lub serii przypadków	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w pełnym tekście, • publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu, • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono jedno wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie 2. fazy Noy 2017. Do badania włączono pacjentów po minimum jednej wcześniejszej terapii (opartej na rytuksymabie) z chłoniakiem strefy brzeżnej. W badaniu uczestniczyło 14 pacjentów w ocenie badaczy (22%) i 13 w ocenie IRC (21%) ze śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej (wnioskowana populacja).

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali ograniczeń/nieprawidłowości ww. badania innych niż wynikające z fazy badania. Autorzy badania podjęli próbę opisowego porównania wyników z innymi badaniami w populacji pacjentów z MZL (patrz dyskusja w badaniu Noy 2017, str. 5-7).

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Noy 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pharmacyclics LLC, an AbbVie Company</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (25 ośrodków w 5 krajach), niezaślepienie badanie 2. fazy interwencja: 560 mg doustnego ibrutinibu raz dziennie do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, maksymalnie do 3 lat modyfikacja dawki: 420 lub 280 mg z powodu toksyczności, na podstawie wcześniej przyjętych kryteriów (patrz supp. tab. 1) pacjenci byli monitorowani co 4 tygodnie do 60. tygodnia badania, następnie co 12 tygodni <p><u>Czas leczenia ibrutinibem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mediana czasu leczenia ibrutinibem wyniosła 11,6 (rozstęp od 0,2 do 30,4) miesięcy <p><u>Kluczowe informacje o pacjentach włączonych do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 14 w ocenie badaczy (22%), 13 w ocenie IRC (21%) pacjentów ze śledzionowym MZL mediana wieku 66 (rozstęp 30-92) ECOG = 0 u 33 (52%), = 1 u 25 (40%) i 2 u 5 (8%) <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1 wcześniejsza terapia u 23 (37%), 2 u 18 (29%), ≥ 3 u 22 (35%) pacjentów mediana l. wcześniejszych terapii 2 (rozstęp 1-9) 17 pacjentów (27%) po monoterapii rytuksymabem 40 (63%) po chemioimmunoterapii w oparciu o rytuksymab mediana l. terapii przed rytuksymabem 1 (rozstęp 1-7) oporność na ostatnią terapię systemową u 14 (22%) pac. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci ≥ 18 r.ż. z dowolnym subtypem histologicznym MZL, którzy spełniali dodatkowo poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 zmiany (> 1,5 cm w najdłuższym wymiarze) poza śledzioną, otrzymali ≥ 1 wcześniejszą terapię, w tym ≥ 1 ukierunkowaną na CD20 (w monoterapii lub jako immunochemioterapię), z udokumentowanym niepowodzeniem ostatniej przed włączeniem do badania linii leczenia, rozumianej jako nieosiągnięcie co najmniej PR lub progresja choroby, inne kryteria włączenia obejmowały udokumentowaną potrzebę dalszego leczenia, ECOG ≤ 2 oraz prawidłową funkcję narządów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> konieczność stosowania warfaryny lub innych antagonistów witaminy K, stosowanie silnych inhibitorów CYP3A <p>w momencie włączenia do badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> N = 63 w ocenie badawczy, w tym 14 (22%) pacjentów ze śledzionowym MZL N = 60 w ocenie IRC, w tym 13 (21%) pacjentów ze śledzionowym MZL (IRC wykluczyło 3 pacjentów z niemierzalną chorobą w momencie rozpoczęcia leczenia w badaniu)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> ORR wg IRC (ogólny wskaźnik odpowiedzi, oceniany przez IRC zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej 2007)</p> <p><u>Pozostałe:</u> DOR (czas trwania odpowiedzi) PFS (przeżycie bez progresji choroby) OS (przeżycie całkowite) ocena bezpieczeństwa, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena AE (do 30 dni po ostatniej dawce leku), znaczące kliniczne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych wg oceny badacza

3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu – Noy 2017

ORR w grupie pacjentów ze śledzionowym MZL zgodnie z oceną IRC (n = 13) 54% (95% CI 29-77). ORR w grupie pacjentów ze śledzionowym MZL zgodnie z oceną badaczy (n = 14) 50% (95% CI 23-77).

ORR wśród pacjentów ze wszystkimi podtypami MZL (n = 60) wyniósł 48% (95% CI 35-62) w ocenie IRC. ORR w ocenie badaczy 53% (95% CI 40-66).

Mediana czasu leczenia w całej badanej próbkę 11,6 miesiąca, mediana *follow-up* 19,4 miesiąca (rozstęp 1,4-30,4), przy czym leczenie ibrutynibem kontynuowało wtedy 24 pacjentów (38%). W tym czasie nie osiągnięto mediany DOR (95% CI 16,7-nd) w ocenie IRC. Mediana DOR w ocenie badaczy 19,4 miesiąca (95% CI 7,3-nd). Mediana PFS w ocenie IRC wyniosła 14,2 miesiąca (95% CI 8,3-nd). Mediana OS w ocenie IRC nie została osiągnięta (95% CI nd). Mediana czasu do odpowiedzi 4,5 miesiąca (rozstęp 2,3-16,4), mediana czasu do najlepszej odpowiedzi 5,2 miesiąca (rozstęp 2,3-16,4).

Odnotowano 3 przypadki śmierci w wyniku AE powiązanych z leczeniem (ang. treatment-emergent AEs resulting in death). AE dotyczyły:

- 1 progresji choroby – po 30 dniach leczenia,
- 1 krwotoku mózgowego – 19 dni po zaprzestaniu przyjmowania ibrutynibu; oceniono że prawd. związku z leczeniem ibrutynibem było niskie, ponieważ pacjent otrzymał leczenie przeciwzakrzepowe, tj. dalteparynę, przed zdarzeniem,
- 1 niewydolności wielonarządowej – dot. pacjenta z zajęciem płuc, u którego wystąpiło zapalenie płuc wywołane grypą.

8 pacjentów zmarło w trakcie trwania badania:

- 4 z powodu progresji choroby,
- 1 z powodu krwotoku wewnątrzczaszkowego – po 57 dniach od zaprzestania przyjmowania ibrutynibu, poza okresem zgłaszania AE, zdarzenie uznane za wynikające z leczenia przeciwzakrzepowego (ang. secondary to anticoagulation for deep vein thrombosis),
- 3 z nieznanych przyczyn – 114, 304 i 347 dni po zaprzestaniu przyjmowania ibrutynibu, poza okresem zgłaszania AE.

Przerwanie leczenia z powodu AE (N = 63): 11 (17%) pacjentów, w tym 7 (11%) z powodu AE stopnia 3-4 i 2 (3%) z powodu AE stopnia 5. Łącznie 39 pacjentów (62%) przerwało leczenie – 20 (32%) z powodu progresji choroby, 11 z powodu AE (17%), 4 wycofało zgodę na udział w badaniu (6%), 4 decyzją badacza (6%).

W opinii autorów badania leczenie ibrutynibem było dobrze tolerowane, a profil AE nie odbiegał od tego raportowane w innych badaniach, gdzie stosowano ibrutynib w populacji pacjentów NHL i CLL. Większość AE wystąpiła w stopniu 1-2, odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AE był niski.

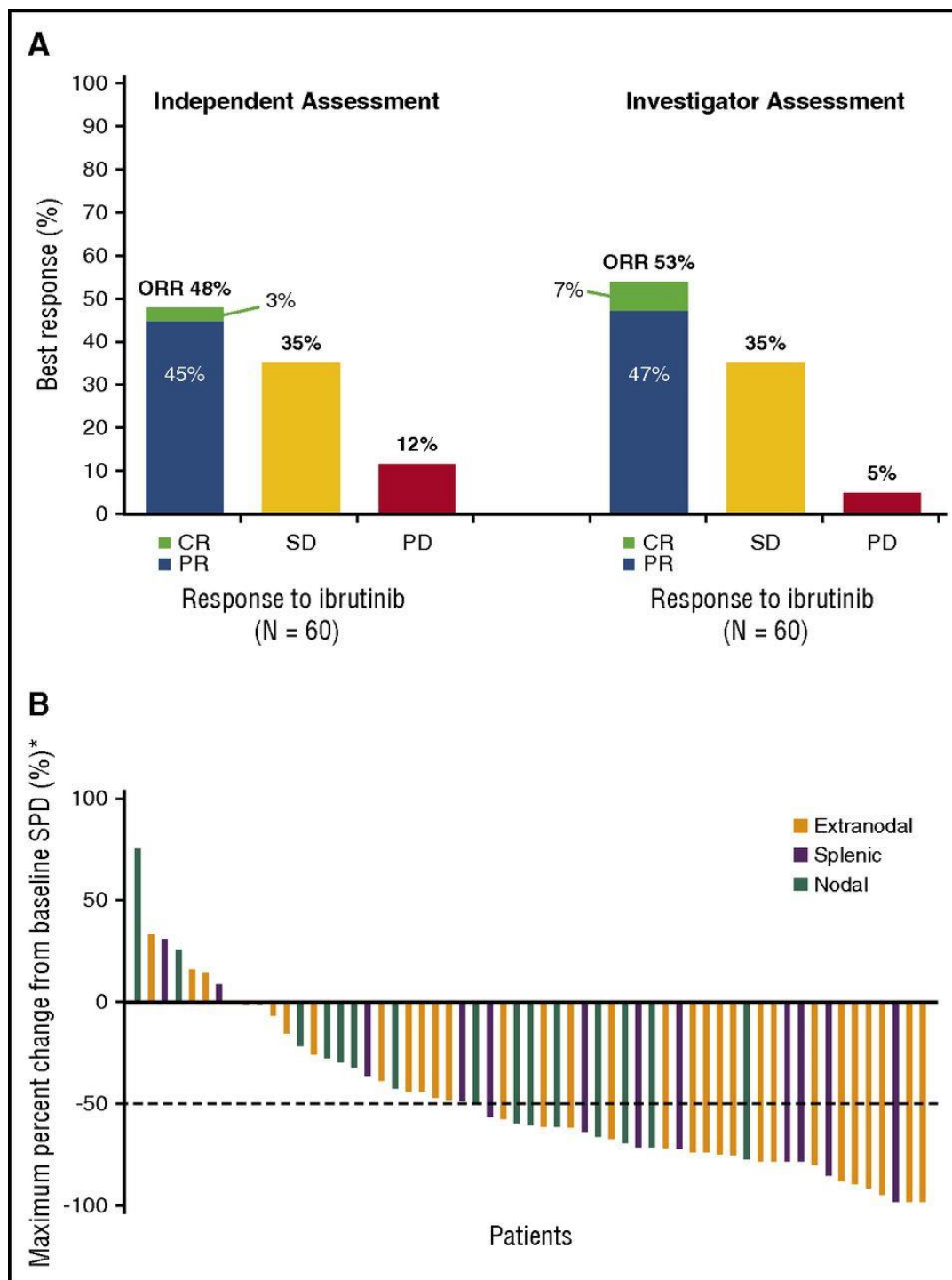
Autorzy konkludują, że zastosowanie ibrutynibu skutkowało wysokimi ORR u pacjentów z nawrotowym/opornym MZL – wniosek ten był niezależny od charakterystyk klinicznych pacjentów, wcześniejszego leczenia oraz podtypów MZL.

Autorzy publikacji przywołali także wyniki leczenia w innych badań, w tym lenalidomidem w monoterapii (patrz podpunkt Dyskusja w badaniu Noy 2017, str. 5-7).

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia w badaniu Noy 2017

Characteristic	Total (N = 63)
Median age (range), y	66 (30-92)
Age ≥65 y	36 (57)
Male sex	26 (41)
ECOG performance status	
0	33 (52)
1	25 (40)
2	5 (8)
MZL subtype	
Extranodal	32 (51)
Splenic	14 (22)
Nodal	17 (27)
Bulky disease ≥6 cm	14 (22)
B symptoms	15 (24)
Bone marrow involvement	21 (33)
Baseline cytopenias	
Any cytopenia	27 (43)
Hemoglobin ≤11 g/dL	27 (43)
Platelet count ≤100 × 10 ⁹ /L	6 (10)
Absolute neutrophil count ≤1.5 × 10 ⁹ /L	1 (2)
Lactate dehydrogenase	
Median lactate dehydrogenase (range), U/L	227 (117-1198)
≥350 U/L	12 (19)
Creatinine clearance <60 mL/min	9 (14)
Median time from initial diagnosis (range), months	45 (8-271)
Median time from first treatment (range), months	38 (1-271)
Median time from last prior therapy (range), months	12 (0.8-113)
No. of prior systemic therapies	
Median no. of prior therapies (range)	2 (1-9)
1 prior therapy	23 (37)
2 prior therapies	18 (29)
≥3 prior therapies	22 (35)
Types of prior therapies	
Rituximab monotherapy only	17 (27)
Rituximab-based chemoimmunotherapy	40 (63)
Radiation	9 (14)
Splenectomy	4 (6)
Autologous hematopoietic stem cell transplantation	2 (3)
Median no. of prior rituximab treatments (range)	1 (1-7)
Refractory to last prior systemic therapy	14 (22)

Data are presented as n (%) of patients unless indicated otherwise.



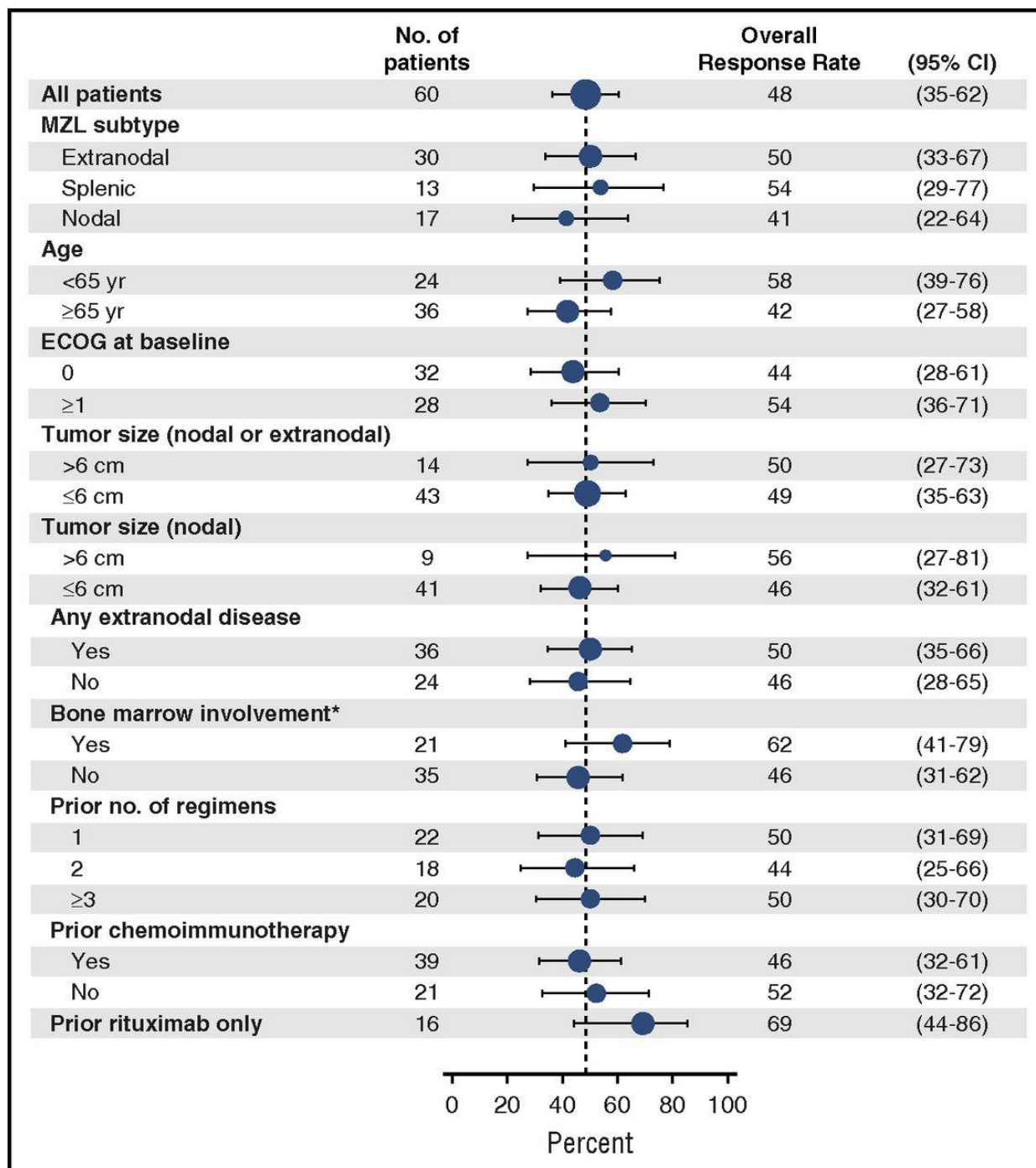
Rysunek 1. Wyniki badania Noy 2017

ORRs and waterfall plot for reductions in lymph node sum of the products of longest diameters (SPD).

(A) ORRs as assessed by the independent review committee and by investigators.

(B) Waterfall plot for maximum percentage decrease in lymph node SPD by investigator assessment.

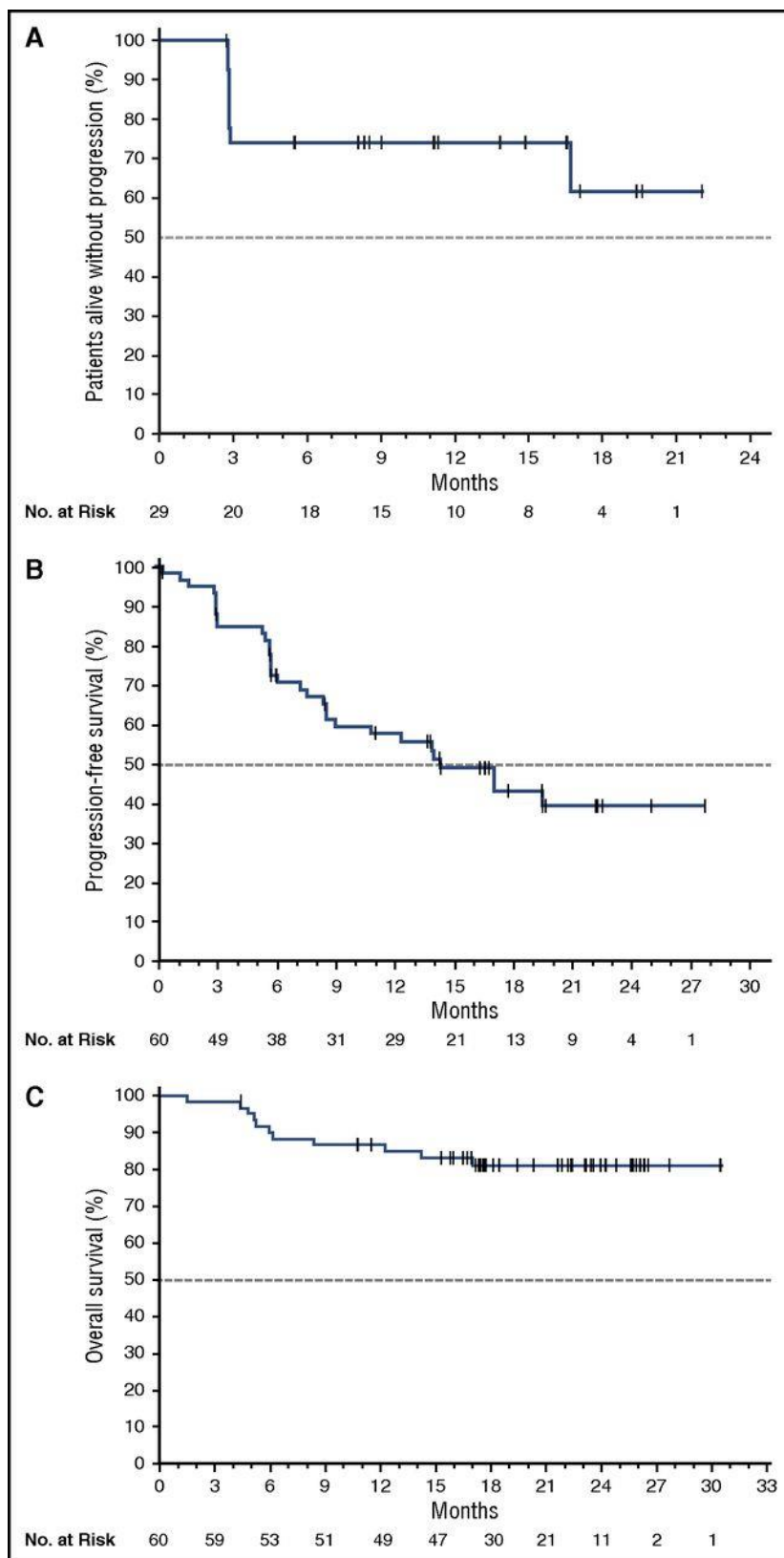
*Data based on investigator assessment for 59 patients; 4 patients who discontinued treatment prior to first response assessment were not evaluable. Investigator-assessed data were used given that IRC assessment included 2 separate sets of SPD data due to readings by 2 radiologists.



Rysunek 2. Wyniki badania Noy 2017 - ORR w subgroupach

Forest plot representing subgroup analyses of ORRs as assessed by the independent review committee in the efficacy population (N 5 60). The sizes of the circles are proportional to the sizes of the subgroups; error bars indicate 95% CIs. The dashed vertical line represents the overall treatment effect for all patients.

*Results of bone marrow assessment were considered indeterminate in 4 patients.



Rysunek 3. Wyniki badania Noy 2017 - DOR, PFS, OS

Forest plot representing subgroup analyses of ORRs as assessed by the independent review committee in the efficacy population (N 5 60). The sizes of the circles are proportional to the sizes of the subgroups; error bars indicate 95% CIs. The dashed vertical line represents the overall treatment effect for all patients.

*Results of bone marrow assessment were considered indeterminate in 4 patients.

Tabela 5. Odsetki odpowiedzi w podziale na podtyp MZL – suplement do Noy 2017**Response Rates According to Independent Assessment by MZL Subtypes (Evaluable Population)**

	MZL Subtypes		
	Extranodal (n =30)	Splenic (n=13)	Nodal (n=17)
Overall response rate, n (%)	15 (50)	7 (54)	7 (41)
95% CI	33-67	29-77	22-64
Response by category, n (%)	Extranodal (n =30)	Splenic (n=13)	Nodal (n=17)
Complete response	2 (7)	0 (0)	0 (0)
Partial response	13 (43)	7 (54)	7 (41)
Stable disease	13 (43)	3 (23)	5 (29)
Progressive disease	2 (7)	1 (8)	4 (24)
Unknown	0 (0)	2 (15)	1 (6)

Response Rates According to Independent Assessment by MZL Subtypes (Intent-to-treat Population)

	MZL Subtypes		
	Extranodal (n =32)	Splenic (n=14)	Nodal (n=17)
Overall response rate, n (%)	15 (47)	7 (50)	7 (41)
95% CI	29-65	23-77	18-67
Response by category, n (%)	Extranodal (n =32)	Splenic (n=14)	Nodal (n=17)
Complete response	2 (6)	0 (0)	0 (0)
Partial response	13 (41)	7 (50)	7 (41)
Stable disease	13 (41)	3 (21)	5 (29)
Progressive disease	2 (6)	1 (7)	4 (24)
Unknown	0 (0)	2 (14)	1 (6)

Tabela 6. Zdarzenia niepożądane w badaniu Noy 2017

Event	Total (N = 63)
Most common adverse events of any grade*	
Fatigue	28 (44)
Diarrhea	27 (43)
Anemia	21 (33)
Nausea	16 (25)
Arthralgia	15 (24)
Peripheral edema	15 (24)
Thrombocytopenia	15 (24)
Cough	14 (22)
Dyspnea	13 (21)
Upper respiratory tract infection	13 (21)
AEs grade ≥ 3†	
Anemia	9 (14)
Pneumonia	5 (8)
Fatigue	4 (6)
Cellulitis	3 (5)
Diarrhea	3 (5)
Hypertension	3 (5)
Lymphocyte count decreased	3 (5)
Neutropenia	3 (5)
Asthenia	2 (3)
Autoimmune hemolytic anemia	2 (3)
Blood bilirubin increased	2 (3)
Muscle spasms	2 (3)
Multiple organ dysfunction	2 (3)
Neutrophil count decreased	2 (3)
Pneumothorax	2 (3)
Sepsis	2 (3)
Serious AEs‡	
Pneumonia	5 (8)
Cellulitis	2 (3)
Autoimmune hemolytic anemia	2 (3)
Pneumothorax	2 (3)
Sepsis	2 (3)

Data are presented as n (%) of patients unless indicated otherwise.

* The events listed are AEs of any grade that occurred in at least 20% of patients.

† The events listed are AEs of grade 3 or higher that occurred in at least 2 patients (3%).

‡ The events listed are serious AEs that occurred in at least 2 patients (3%).
The list of all serious AEs is provided in supplemental Table 3.

3.2.3 Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

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 7. 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
	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 podstawnokomórkowy, 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
	Krwiak podtwardówkowy	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcia	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
	Pokrzywka, rumień, łamliwość paznokci	Często
	Obrzęk naczynioruchowy, zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej	Niezbyt często
	Zespół Stevensa - Johnsona	Nieznaną
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 diagnostyce 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.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na dzień 10.04.2020 r. nie odnaleziono nowych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w zaktualizowanej Charakterystyce Produktu Leczniczego Imbruvica.

4. 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.

Warto nadmienić, że wnioskowane wskazanie nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym przez FDA leku Imbruvica.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez FDA na etapie rejestracji (na podstawie włączonego do niniejszego raportu badania Noy 2017). W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z pięciu ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 3.04.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) - <https://www.esmo.org>
- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - <https://www.nccn.org>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) - <http://onkologia.zalecenia.med.pl>

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów z opornym/nawracającym śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej można zastosować ibrutynib, copanlisib, lenalidomid + rytuksymab oraz rytuksymab (375 mg/m² tygodniowo w 4 dawkach). Substancje takie jak ibrutynib, copanlisib, lenalidomid nie są refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu. Jednak należy zwrócić uwagę na fakt, iż copanlisib nie jest zarejestrowany do stosowania w Polsce przez co nie może stanowić komparatora. Na tej podstawie uznano, że **komparatorem dla wnioskowanej terapii będzie stosowanie lenalidomidu + rytuksymabu**. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli na kolejnej stronie.

Do dnia zakończenia prac nad raportem nie uzyskano odpowiedzi od żadnego eksperta klinicznego, do którego zwrócono się z prośbą o opinie.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Wyniki efektywności klinicznej i bezpieczeństwa lenalidomidu określono na podstawie odnalezionych badań przedstawionych w wytycznych NCCN 2020.

Badanie Sacchi 2016

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej lenalidomid + rytuksymab, było to badanie II fazy. W badaniu wzięli udział pacjenci z nawrotowym chłoniakiem w strefie brzeżnej (MZL), chłoniakiem limfoplazmatycznym (LPL) i małym chłoniakiem limfocytowym (SLL). Do badania włączono 39 pacjentów. Pacjenci otrzymywali lenalidomid doustnie w dawce 20 mg/dobę przez 21 dni. Rytuksymab (375 mg/m²) podawano w 14 dniu każdego cyklu. Leczenie powtarzano co 28 dni przez maksymalnie 6 cykli. Aby uniknąć zaostrzenia objawów nowotworu, pacjenci z SLL rozpoczęli terapię lenalidomidem w dawce 10 mg/dobę, z miesięcznym zwiększaniem dawki o 5 mg, do 20 mg/dzień przy braku toksyczności

Spśród 39 pacjentów 21 pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą CR, niepotwierdzoną odpowiedź całkowitą CRu lub odpowiedź częściową PR. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł ORR = 54% (95% CI: 37-70). Wskaźnika kontroli nowotworu (definiowany jako stosunek liczby pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej stabilną chorobę (SD) w stosunku do wszystkich pacjentów) wyniósł TCR = 72% (95% CI: 55-85).

U 7 pacjentów (18%) (95% CI: 7-34) osiągnęło odpowiedź całkowitą, a u 6 pacjentów (15%,) (95% CI: 6-30) wykazano progresję choroby. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 35 miesięcy (zakres od 6 do 73 miesięcy) odnotowano 14 (36%) zgonów. Mediana PFS wyniosła 22 miesiące (95% CI: 11-39).

Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (stopień >2) były neutropenia (56%), trombocytopenia (10%), niedokrwistość (10%) i zakażenie (10%). Odnotowano 11 (28%) przypadków toksyczności niehematologicznej stopnia 3. Żaden pacjent nie zmarł z powodu toksyczności podczas leczenia.

Badanie Witzig 2009

Badanie dotyczyło pacjentów z opornym/nawracającym chłoniakiem nieziarniczym. Czterdziestu trzech włączonych pacjentów oceniono pod kątem uzyskania odpowiedzi na leczenie i bezpieczeństwa stosowania monoterapii lenalidomidem. Mediana zastosowanych wcześniej terapii wyniosła 3 (zakres od 1 do 17), a u 50% pacjentów wykazano oporność na ostatnią zastosowaną terapię.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł ORR = 23% (10 z 43), w tym u 7% pacjentów uzyskano odpowiedź całkowitą (CR). Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie wyniosła 3,6 miesiąca (zakres od 1,7 do 4,2), a mediana czasu do uzyskania CR wyniosła 4,2 miesiąca (zakres od 1,9 do 11,1). Mediana PFS dla całej grupy wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI: 2,5-10,4 miesiąca).

Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. dotyczyły neutropenii (odpowiednio 30% i 16%) i trombocytopenii (odpowiednio 14% i 5%).

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2020 (Europa) Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne odnoszą się do leczenia pacjentów z nawracającą postacią chłoniaka strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphoma).</p> <p>Jeśli u pacjenta wymagane jest leczenie ogólnoustrojowe chemioterapię można powtórzyć po długiej początkowej remisji (≥ 24 miesiące). U pacjentów z klinicznie agresywnym nawrotem choroby należy rozważyć wykonanie przeszczepu autologicznego.</p> <p>W innych przypadkach można zastosować alternatywny schemat chemioterapii.</p> <p>Zalecane leczenie farmakologiczne dla pacjentów z krótkimi remisjami po podaniu chemoimmunoterapii opartej na rytuksymabie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutynib (w badaniu fazy II (Noy 2020 – włączone do przeglądu Agencji) wykazano skuteczność monoterapii ibrutynibem u pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej, którzy wymagają systemowego leczenia i byli poddani co najmniej jednej wcześniejszej terapii przeciwciałem monoklonalnym antyCD20 (rytuksymab); • Copanlisib (inhibitor kinazy 3-fosfatydyloinozytolu) w badaniu Dreyling 2017, wykazał istotną statystycznie skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa u pacjentów przeleczonych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem strefy brzeżnej. (III, B) <p>Wytyczne odnoszą się również do leczenia pacjentów z śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej.</p> <p>Zalecane leczenie początkowe śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej to monoterapia rytuksymabem (III, A). Podanie chemoimmunoterapii jest wskazane, gdy monoterapia rytuksymabem jest nieskuteczna, jak również u pacjentów z obecnością rozsiały objawów choroby i / lub objawów transformacji chłoniaka (III, B).</p> <p>Splenektomię można rozważyć w wybranych przypadkach, gdy rytuksymab nie jest wskazany lub nieskuteczny (IV, B).</p> <p>Poziomy dowodów: III – prospektywne badania kohortowe; IV - retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; Siła rekomendacji: A – rekomendacja silna, oparta o mocnej jakości dowody na skuteczność; B – rekomendacja oparta o mocne lub umiarkowanej jakości dowody na skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną</p>
<p>NCCN 2020 (USA) Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dla pacjentów z śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej leczonych wcześniej rytuksymabem, u których leczenie oparte na chemioterapii wg schematów R-B, R-CHOP, R-CVP nie umożliwiło uzyskania poprawy lub nie jest tolerowane zalecają zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutynibu; • Lenalidomidu + rytuksymabu; • Rytuksymabu w dawce 375 mg/m² tygodniowo w 4 dawkach. (2A) <p>Kategoria dowodów: 2A - bazując na dowodach niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</p>
<p>PTOK 2013 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych z 2013 r. jako rekomendowane leczenie pacjentów z nawrotem/progresją przed upływem roku od zakończenia leczenia pierwszej linii zalecają zastosowanie leczenia alternatywnego (dotychczas nie wykazano przewagi któregośkolwiek rodzaju terapii), podczas gdy późniejszy nawrót lub progresja choroby dopuszczają możliwość ponownego zastosowania leczenia pierwszego rzutu.</p> <p>Zalecane leczenie pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon); • R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); • R-F (rytuksymab, fludarabina); • R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) <p>Przy przeciwwskazaniach do splenektomii lub immunochemioterapii można rozważyć podanie rytuksymabu w monoterapii. W przypadku uzyskania całkowitej remisji (CR) nie ma zaleceń do stosowania leczenia podtrzymującego.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>

6. Konkurencyjność cenowa

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Imbruvica, który jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową”.

Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib)

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 90-dniowej terapii [PLN]
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ (brutto)	██████████	██████████ ^A
wg obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. (brutto)	24 551,27 ^B	98 205,08

^A podana we wniosku wartość brutto terapii

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii wynosi ██████████. Koszt ten jest niższy od tego wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ.

Jak wskazano w rozdziale 5. niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest stosowanie lenalidomidu + rytuksymabu. Koszt 3-miesięcznej terapii lenalidomidem (3 cykle po 28 dni, 20 mg dziennie przez 21 dni, następnie 7 dni przerwy; max 6 cykli, za Sacchi 2016) wynosi 89 944,86 zł. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano ceny pochodzące z aktualnego obwieszczenia MZ, op. Revlimid 10 mg, 21 tab. Do kosztu terapii lenalidomidem należy dodać koszty terapii refundowanym rytuksymabem (375 mg/m² w 14. dniu każdego 28-dniowego cyklu, za Sacchi 2016).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na zawarte umowy RSS, nieuwzględnienie innych kosztów ponoszonych przez NFZ oraz niepewność co do skuteczności i czasu trwania terapii u wnioskowanego pacjenta.

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

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

Uwzględniając dodatkowe informacje dołączone do zlecenia dot. raka prostaty u pacjenta, w niniejszych kalkulacjach wzięto pod uwagę tylko populację mężczyzn. Zgodnie z KRN w 2010 r. odnotowano u mężczyzn 1452 przypadki chłoniaków nie-Hodgkina oraz 343 przypadki chłoniaka Hodgkina¹. Z kolei polskie wytyczne PTOK 2013 podają, że „śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej jest rzadko występującym nowotworem i odpowiada za nie więcej niż 2% zachorowań na chłoniaki”. Oznacza to ok. 39 mężczyzn ze śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej rocznie. Nie odnaleziono informacji pozwalających oszacować ilu z ww. pacjentów wykorzysta wszystkie refundowane terapie. Poniżej przedstawiono oszacowania dla jednego, 5 oraz 10 pacjentów.

Tabela 10. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

L. pacjentów	1	5	10
Koszt 90-dniowej brutto terapii w populacji docelowej [tys. zł]			
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ (brutto)	■	■	■
wg obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. (brutto)	98	491	982

Na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia można oszacować, że koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 90-dni wyniesie dla 1, 5 i 10 pacjentów odpowiednio ■. Z kolei koszt oszacowany zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ wyniesie odpowiednio 98, 491 i 982 tys. zł.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

¹ <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/>, <http://onkologia.org.pl/chloniak-hodgkina-c81/>, ostatni dostęp 15.04.2020 r.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Noy 2017	Noy A., S. de Vos et al., Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma, <i>Blood</i> (2017) 129 (16): 2224–2232, DOI 10.1182/blood-2016-10-747345
Witzig 2009	Witzig E. et al. Lenalidomide Oral Monotherapy Produces Durable Responses in Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma, <i>American Society of Clinical Oncology</i> , 2009, DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1169
Sacchi 2016	Sacchi S. et al Safety and efficacy of lenalidomide in combination with rituximab in recurrent indolent non-follicular lymphoma: final results of a phase II study conducted by the Fondazione Italiana Linfomi, <i>Haematologica</i> 2016; 101:e196, DOI: 10.3324/haematol.2015.139329

Rekomendacje kliniczne

ESMO 2020	Zucca E. et al. European Society for Medical Oncology, Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, volume 31, 2020, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.010
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, B-Cell Lymphomas, version 1.2020 (22 stycznia 2020)
PTOK 2013	Kalinka-Warzocha E. et al. Chłoniaki strefy brzeżnej, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.

Pozostałe publikacje

ChPL Imbruvica	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica (dostęp: 3.04.2020)
Wróbel 2010	Wróbel T., Chłoniaki strefy brzeżnej, Marginal zone lymphomas Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu, <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2010, 41, Nr 2, str. 223–227

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 2.04.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
11	Search (((("Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone"[Mesh]) OR (("Lymphoma of Mucosa\$Associated Lymphoid Tissue"[Title/Abstract] OR "Marginal Zone B\$Cell Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Mucosa\$Associated Lymphoid Tissue Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Lymphoma, Mucosa\$Associated Lymphoid Tissue"[Title/Abstract] OR "MALT Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Lymphoma\$, MALT"[Title/Abstract] OR "MALT Lymphomas"[Title/Abstract]))) AND (((imbruvica[Title/Abstract] OR ibrutinib[Title/Abstract] OR PCI\$32765[Title/Abstract]) OR "PCI 32765" [Supplementary Concept]))	8
10	Search (((imbruvica[Title/Abstract] OR ibrutinib[Title/Abstract] OR PCI\$32765[Title/Abstract]) OR "PCI 32765" [Supplementary Concept]) AND (((("Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone"[Mesh]) OR (("Lymphoma of Mucosa\$Associated Lymphoid Tissue"[Title/Abstract] OR "Marginal Zone B\$Cell Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Mucosa\$Associated Lymphoid Tissue Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Lymphoma, Mucosa\$Associated Lymphoid Tissue"[Title/Abstract] OR "MALT Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Lymphoma\$, MALT"[Title/Abstract] OR "MALT Lymphomas"[Title/Abstract]))) AND Spleen[Title/Abstract]))	0
9	Search ((imbruvica[Title/Abstract] OR brutinib[Title/Abstract] OR PCI\$32765[Title/Abstract]) OR "PCI 32765" [Supplementary Concept])	2032
8	Search "PCI 32765" [Supplementary Concept]	1012
7	Search imbruvica or ibrutinib or PCI\$32765	2032
6	Search (((("Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone"[Mesh]) OR (("Lymphoma of Mucosa\$Associated Lymphoid Tissue"[Title/Abstract] OR "Marginal Zone B\$Cell Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Mucosa\$Associated Lymphoid Tissue Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Lymphoma, Mucosa\$Associated Lymphoid Tissue"[Title/Abstract] OR "MALT Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Lymphoma\$, MALT"[Title/Abstract] OR "MALT Lymphomas"[Title/Abstract]))) AND Spleen[Title/Abstract])	89
5	Search "splenic B-cell marginal zone lymphoma"	6
4	Search Spleen	193353
3	Search ("Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone"[Mesh]) OR (("Lymphoma of Mucosa\$Associated Lymphoid Tissue"[Title/Abstract] OR "Marginal Zone B\$Cell Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Mucosa\$Associated Lymphoid Tissue Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Lymphoma, Mucosa\$Associated Lymphoid Tissue"[Title/Abstract] OR "MALT Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Lymphoma\$, MALT"[Title/Abstract] OR "MALT Lymphomas"[Title/Abstract])	4670
2	Search ("Lymphoma of Mucosa\$Associated Lymphoid Tissue" OR "Marginal Zone B\$Cell Lymphoma" OR "Mucosa\$Associated Lymphoid Tissue Lymphoma" OR "Lymphoma, Mucosa\$Associated Lymphoid Tissue" OR "MALT Lymphoma" OR "Lymphoma\$, MALT" OR "MALT Lymphomas")	5228
1	Search "Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone"[Mesh]	4670

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 2.04.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp splenic marginal zone lymphoma/	1043
2	("splenic marginal zone B cell lymphoma" or "splenic marginal zone B cell lymphoma").ab,kw,ti.	75
3	1 or 2	1086
4	exp marginal zone lymphoma/	7310
5	("extra-nodal marginal zone B cell lymphoma" or "extra-nodal marginal zone lymphoma" or "extranodal marginal zone B cell lymphoma" or "extranodal marginal zone lymphoma" or "lymphoma, B-cell, marginal zone" or "lymphoma, mucosa-associated lymphoid tissue" or "MALT lymphoma" or maltoma or "marginal zone B cell lymphoma" or "mucosa associated lymphoid tissue lymphoma").ab,kw,ti.	7084
6	4 or 5	11521
7	exp splenic b cell/	365
8	("spleen B cell" or "spleen B lymphocyte" or "splenic B lymphocyte").ab,kw,ti	103
9	7 or 8	457
10	6 and 9	9

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
11	3 or 10	1094
12	exp ibrutinib/	6159
13	(imbruvica or ibrutinib).ab,kw,ti.	4656
14	12 or 13	6433
15	11 and 14	37

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 2.04.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#2	MeSH descriptor: [Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone] explode all trees	40
#3	(Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue OR Mucosa Associated Lymphoid Tissue Lymphoma OR Marginal Zone B Cell Lymphoma OR Lymphomas, MALT OR Lymphoma, Mucosa Associated Lymphoid Tissue OR MALT Lymphomas OR Lymphoma, Mucosa-Associated Lymphoid Tissue OR Lymphoma, MALT OR Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma OR Marginal Zone B-Cell Lymphoma OR MALT Lymphoma OR Lymphoma of Mucosa Associated Lymphoid Tissue):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	347
#4	(splenic marginal zone B cell lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24
#5	(spleen B cell):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	141
#6	#2 or #3	347
#7	#6 and #5	8
#8	#4 or #7	27
#9	(imbruvica or ibrutinib):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	462
#10	#9 and #8	4