



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Imbruvica (ibrutinib)
we wskazaniu:
białaczka włochatokomórkowa (variant type)
(ICD-10: C91.4)

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

Nr: OT.422.109.2020

Data ukończenia: 23.09.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 z późn. zm.) 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 NV).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen-Cilag International NV) 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 z późn. zm.) 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 NV).

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 z późn. zm.) 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 skrótów

2-CIdA	kladrybina
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. acquired immune deficiency syndrome)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
BTK	kinaza tyrozynowa Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase)
CDAR	schemat leczenia kladrybina i rytuksymab
chCL	białaczka włochatokomórkowa klasyczna (ang. classic hairy cell leukemia)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia)
CR	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus)
HCL	białaczka włochatokomórkowa (ang. hairy cell leukemia)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus)
IBR	ibrutynib
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma)
MRD	choroba resztkowa (ang. minimal residual disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. overall response rate)
OS	całkowite przeżycie (ang. overall survival)
pBTK	białko kinazy tyrozynowej Brutona
PFS	czas przeżycia bez progresji choroby (ang. progression-free survival)
PNA	analogi puryn (ang. Purine Nucleoside Analogues)
PR	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RSS	instrument dzielenia ryzyka
RTX	rytuksymab
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz.U. 2020 poz. 1398)

Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398)
vHCL	wariant białaczki włochatokomórkowej (ang. variant hairy cell leukemia)
WEM	wemurafenib
WM	makroglobulinemia Waldenströma
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści.....	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji.....	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	13
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	14
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	15
6. Konkurencyjność cenowa	17
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	18
8. Piśmiennictwo.....	19
9. Załączniki	23
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	23

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 2.09.2020, znak PLD.4530.2490.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 2.09.2020), 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 á 140 mg

we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4) – wznowa po leczeniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W związku z powyższym, niniejsze opracowanie dotyczy stosowania ibrutynibu w II linii leczenia wariantu białaczki włochatokomórkowej.

Produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib) był oceniany w Agencji w innych od analizowanego wskazaniach.

Problem zdrowotny

Białaczka włochatokomórkowa (HCL) jest nowotworem z dojrzałych, małych limfocytów B z charakterystycznymi wypustkami cytoplazmatycznymi (tzw. komórek włochatych) występujących we krwi, szpiku kostnym i śledzionie. Wariant białaczki włochatokomórkowej (vHCL) jest biologicznie niezwiązany z klasyczną HCL. Obraz kliniczny i morfologiczny tej choroby jest pośredni pomiędzy klasyczną HCL a białaczką prolimfocytową, charakteryzuje się splenomegalią, wysoką leukocytozą bez monocytopenii i łatwym do aspiracji, bogatokomórkowym szpikiem. vHCL występuje u 10–20% do nawet 40% chorych na HCL i stanowi 0,4% wszystkich przewlekłych białaczek limfoidalnych. Mediana wieku zachorowania wynosi ok. 70 lat, bez przewagi jednej płci. HCL jest nieuleczalna. vHCL ma bardziej agresywny przebieg niż klasyczna HCL i jest bardziej oporny na leczenie.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według opinii eksperta dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, przedstawionej w raporcie OT.422.109.2019 (Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu białaczka włochatokomórkowa (ICD-10: C91.4)), skutkiem następstw białaczki włochatokomórkowej są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono jednoramienne, wielośrodkowe badanie kliniczne 2. fazy dotyczące zastosowania ibrutynibu w białaczce włochatokomórkowej (klasycznej i w wariacie; NCT01841723). W związku z faktem, iż jest to trwające badanie, jego wstępne wyniki były dostępne jedynie w postaci dwóch abstraktów konferencyjnych: Jones 2014 oraz Jones 2016.

W abstrakcie konferencyjnym Jones 2014 opisano podgrupę 8 pacjentów otrzymujących ibrutynib (IBR), z czego dwóch miało zdiagnozowany wariant białaczki włochatokomórkowej (vHCL) (jeden pacjent nie otrzymywał wcześniej żadnego leczenia, drugi miał nawrót choroby). Po terapii u wszystkich chorych obserwowano obniżenie nasilenia objawów i poprawę morfologii krwi obwodowej. Częstymi zdarzeniami niepożądanymi (ang. adverse events, AEs) stopnia 1.-2. były biegunka, wysypka, bóle stawów i bóle mięśni, natomiast stopnia 1.-3.: przemijające podwyższenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. Autorzy publikacji zaznaczyli, że wstępne wyniki badania wykazują wpływ IBR na leczenie klasycznej białaczki włochatokomórkowej (cHCL) oraz vHCL, a także jego dobrą tolerancję wśród pacjentów.

W abstrakcie konferencyjnym Jones 2016 opisano grupę 28 pacjentów, z czego 11 miało zdiagnozowany vHCL (jeden pacjent nie otrzymywał wcześniej żadnego leczenia, 10 miało nawrót choroby). Do czasu opublikowania abstraktu, zaobserwowaną w badaniu ogólną odpowiedź na leczenie uzyskano u 46% pacjentów (całkowitą odpowiedź na leczenie CR uzyskano u 4 pacjentów z cHCL, natomiast częściową odpowiedź na leczenie PR u 9 pacjentów, z czego u 3 pacjentów z vHCL), przy czym obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano częściej u pacjentów z cHCL. Ośmiu pacjentów (29%) z ustabilizowaną chorobą odniosło korzyść kliniczną definiowaną jako ustąpienie objawów oraz poprawę liczby krwinek obwodowych. Autorzy publikacji wskazali, że ibrutynib może wywoływać remisję zarówno u pacjentów z cHCL, jak i vHCL, w tym u pacjentów poddanych wcześniej intensywnemu leczeniu. Podkreślają, że lek jest ogólnie dobrze tolerowany podczas długotrwałego stosowania, a trwałą korzyść kliniczną obserwuje się u większości leczonych pacjentów, nawet jeśli nie są spełnione obiektywne kryteria odpowiedzi.

Relacji 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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Odnalezione wytyczne kliniczne, zarówno ESMO 2015, jak i najnowsze polskie PTOK 2020 opisują wyłącznie pierwszą linię leczenia – stosowanie kładrybiny w skojarzeniu z rytuksymabem. Polskie wytyczne nie wskazują kolejnych linii leczenia, natomiast europejskie ESMO wskazują na możliwość wykonania splenektomii lub naświetlania śledziony. Pozostałe terapie dotyczą choroby odpornej na leczenie, a więc nie odnoszą się do opisywanej populacji.

Tym samym alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████ zł (brutto). Koszt ten jest ██████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Na podstawie przyjętych założeń (maksymalna liczba pacjentów w ocenianym wskazaniu, oszacowana na podstawie opinii eksperta oraz odsetka występowania vHCL) koszty leczenia w ramach RDTL 4 pacjentów przez 3 miesiące wyniosą ██████ (brutto). Należy przy tym zaznaczyć, że dostępne dane nie umożliwiają dokładnych oszacowań wielkości populacji docelowej, natomiast przyjęte założenia są znacznie uproszczone i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 2.09.2020, znak PLD.4530.2490.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 2.09.2020), 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 á 140 mg

we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4) – wznowa po leczeniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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

- wiek: 73 lata;
- stan ogólny dobry: ECOG 1;
- rozpoznanie – listopad 2013 r., do 2019 r. bez leczenia;
- od stycznia 2019 r. wykładniki progresji (splenomegalia, hiperleukocytoza, niedokrwistość, objawy ogólne);
- włączono I linię leczenia (kladrybina w skojarzeniu z rytuksymabem, 5 podań, październik-grudzień 2019 r.), uzyskano remisję;
- od czerwca 2020 r. wykładniki progresji choroby (splenomegalia, niedokrwistość).

W związku z powyższym, niniejsze opracowanie dotyczy stosowania ibrutynibu w II linii leczenia wariantu białaczki włochatokomórkowej.

Produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib) był oceniany w Agencji w innych od analizowanego wskazaniach w raportach dotyczących:

- zbadania zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:
 - OT.422.80.2020 we wskazaniu oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD-10: C85.7) [ORP 191/2020, Opinia Prezesa Agencji 90/2020 – finansowanie zasadne/opinia pozytywna];
 - OT.422.27.2020 we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (ICD 10: C85.7) [ORP 87/2020, Opinia Prezesa Agencji 39/2020 – finansowanie zasadne/opinia pozytywna];
 - OT.422.2.2020 we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera [ORP 19/2020, Opinia Prezesa Agencji 9/2020 – finansowanie zasadne/opinia pozytywna];
 - OT.422.77.2019 we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7) [ORP 391/2019, Opinia Prezesa Agencji 82/2019 – finansowanie zasadne/opinia pozytywna];
 - OT.422.73.2019 we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD-10: C83.8) [ORP 297/2019, Opinia Prezesa Agencji 77/2019 – finansowanie zasadne/opinia pozytywna];
 - OT.422.37.2019 we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p [ORP 133/2019, Opinia Prezesa Agencji 39/2019 – finansowanie zasadne/opinia pozytywna];
 - OT.422.20.2019 we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8) [ORP 70/2019, Opinia Prezesa Agencji 24/2019 – finansowanie zasadne/opinia pozytywna];
 - OT.422.19.2019 we wskazaniu agresywny chłoniak niezziarniczny (ICD-10: C85.7) [ORP 69/2019, Opinia Prezesa Agencji 23/2019 – finansowanie niezasadne/opinia negatywna];
 - OT.422.44.2018 we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0) [ORP 306/2018, Opinia Prezesa Agencji 48/2018 – finansowanie niezasadne/opinia pozytywna];
- wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego;

- OT.4351.37.2016 „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą (ICD-10 C85.7, C83.1)” [SRP 1/2017, REK 1/2017 – finansowanie niezasadne/rekomendacja negatywna];
- OT.4351.2.2016 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)” [SRP 36/2016, REK 23/2016 – finansowanie niezasadne/rekomendacja negatywna];
- wniosku o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1)” [OT.4331.2.2019; SRP 25/2019, Rekomendacja 23/2019 – finansowanie zasadne/rekomendacja pozytywna].

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C91.4 białaczka włochatokomórkowa (variant type)

Białaczka włochatokomórkowa (HCL) jest nowotworem z dojrzałych, małych limfocytów B z charakterystycznymi wypustkami cytoplazmatycznymi (tzw. komórek włochatych) występujących we krwi, szpiku kostnym i śledzionie. Wariant białaczki włochatokomórkowej (vHCL) jest biologicznie niezwiązany z klasyczną HCL (cHCL). Obraz kliniczny i morfologiczny tej choroby jest pośredni pomiędzy klasyczną HCL a białaczką prolimfocytową, charakteryzuje się splenomegalią, wysoką leukocytozą bez monocytopenii i łatwym do aspiracji, bogatokomórkowym szpikiem. Morfologicznie komórki białaczkowe zawierają wyraźne kosmki, intensywnie zasadochłoną cytoplazmę i centralnie położone okrągłe jądro z wyraźnym jąderkiem. W porównaniu z klasyczną HCL, komórki białaczkowe w vHCL są mniejsze, mają wyższy stosunek wielkości jądra do cytoplazmy i nie mają widocznych blaszek rybosomów. Reakcja na fosfatazę kwaśną oporną na winian jest zwykle ujemna. Immunofenotyp komórek białaczkowych jest następujący: CD10⁻, CD23⁻, CD24⁻, CD25⁻, CD27⁻, CD200⁻, CD123⁻ i CD5⁻. Ekspresja CD11c, CD103, BCL-1 i HC2 jest zróżnicowana. Obecne są antygeny dojrzałych komórek B – CD20, CD19, CD79, CD22 i FMC-7. Nie stwierdza się natomiast ekspresji aneksyny A1 oraz mutacji V600E genu *BRAF*. W szpiku kostnym dominuje naciek śródmiąższowy, a w śledzionie nacieczenie miazgi czerwonej, podobnie jak w klasycznej HCL. Większość chorych na vHCL ma niezmutowane geny IGVH.

Źródła: Szczeklik 2018, Robak 2011, Robak 2010

Epidemiologia

HCL stanowi około 2-3% wszystkich białaczek u dorosłych, roczna liczba zachorowań jest szacowana na 3 przypadki na milion osób. vHCL występuje u 10–20% do nawet 40% chorych na HCL i stanowi 0,4% wszystkich przewlekłych białaczek limfoidalnych. Mediana wieku zachorowania wynosi ok. 70 lat, bez przewagi jednej płci.

Źródła: Kreitman 2019, Szczeklik 2018, Robak 2011, Robak 2010

Rokowanie

HCL jest nieuleczalna. vHCL ma bardziej agresywny przebieg niż cHCL i jest bardziej oporny na leczenie. Dotychczas nie ma ustalonych standardów leczenia chorych na vHCL. Leki aktywne u chorych z cHCL są mniej skuteczne u chorych na vHCL, a uzyskane odpowiedzi trwają krócej.

Źródła: Szczeklik 2018, Robak 2011, Robak 2010

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Około 25% pacjentów w chwili rozpoznania nie skarży się na żadne dolegliwości. U pozostałych występują objawy systemowe (osłabienie, ubytek masy ciała, zwiększona ciepłota), objawy wynikające z powiększenia śledziony (ból, uczucie pełności w jamie brzusznej) i z cytopenii (objawy niedokrwistości, skaza krwotoczna, nawracające infekcje). W badaniu fizykalnym najbardziej stałym objawem, bo występującym u około 90% pacjentów, jest powiększenie śledziony. Niekiedy stwierdza się też powiększenie węzłów chłonnych, wątroby lub nacieczenie innych narządów [PTOK 2020].

Według opinii eksperta dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, przedstawionej w raporcie OT.422.109.2019 (Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu białaczka włochatokomórkowa (ICD-10: C91.4)), skutkiem następstw białaczki włochatokomórkowej są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde á 140 mg, opakowanie 90 kapsulek
Wnioskowane wskazanie	białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4) – wznowa po leczeniu
Wskazania zarejestrowane	<p>Produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>, MCL).</p> <p>Produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, CLL).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Oceniane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych.</p>
Wnioskowane dawkowanie	3 kapsułki po 140mg na dobę
Droga podania	doustnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania ibrutynibu w II linii leczenia wariantu białaczki włochatokomórkowej wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.09.2020. 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)	białaczka włochatokomórkowa (variant type)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	brutynib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków (w przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości oraz badania najbardziej aktualne).	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, analizy ekonomiczne
Inne	publikacje w pełnym tekście, publikacje w postaci abstraktu, publikacje w języku angielskim lub polskim	publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono jednoramienne, wielośrodkowe badanie kliniczne 2. fazy dotyczące zastosowania ibrutynibu w białaczce włochatokomórkowej (klasycznej i w wariacie; NCT01841723). W związku z faktem, iż jest to trwające badanie, jego wstępne wyniki były dostępne jedynie w postaci dwóch abstraktów konferencyjnych: Jones 2014 oraz Jones 2016.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
NCT01841723 (Jones 2014, Jones 2016) <u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute (NCI)	<ul style="list-style-type: none"> • badanie jednoramienne, wielośrodkowe 2 fazy, niemaskowane • badanie interwencyjne, próba leczenia, • okres obserwacji: okres terapii: 1.-28. dni (1 cykl), cykle powtarzano co 28 dni, do 8 lub 12 cykli (ocena odpowiedzi, m.in. biopsja szpiku, immunohistochemia do oceny MRD); pacjenci mogli kontynuować leczenie przy braku niedopuszczalnej toksyczności lub progresji (po zakończeniu terapii planowana jest obserwacja pacjentów co 3 miesiące), • interwencja: cykl: IBR codziennie przez 28 dni • pierwszorzędowy punkt końcowy: ORR • pozostałe punkty końcowe: profil bezpieczeństwa, PFS, OS, markery biologiczne 	<p><u>Planowana liczba pacjentów</u> n = 44</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek \geq 18 lat, pacjenci ze zdiagnozowanym HCL/vHCL, wykazujący symptomy choroby (np. utrata masy ciała $>10\%$, gorączka, nocne poty bez infekcji), wymagający leczenia (vHCL oraz cHCL z nawrotem po co najmniej jednej serii PNA lub tacy, u których nie można zastosować PNA), ECOG \leq 2 (Karnofsky \geq 60%), spodziewany czas przeżycia $>$ 12 miesięcy, brak czynnej infekcji, zachowana czynność narządów</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> przyjęcie przeciwciał monoklonalnych \leq 6 tygodni lub chemioterapia \leq 21 dni przed pierwszym podaniem badanego leku; przyjmowanie innego leczenia w fazie badań klinicznych; przerzuty do mózgu; występowanie w przeszłości reakcji alergicznych na związki o podobnej budowie chemicznej lub biologicznej do IBR, przyjmowanie inhibitorów CYP3A4/5, antykoagulantów, kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych; ciąża; AIDS; wcześniejsze przyjmowanie inhibitorów BTK; poważna operacja w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem leku; niektóre nowotwory; klinicznie istotne choroby układu krążenia; niemożliwość połknięcia kapsułki; poważna choroba układu pokarmowego; aktywne zakażenia HBV, HCV; szczepienie żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem leku; niezaleczone AEs po poprzednich terapiach przeciwnowotworowych; udar lub krwawienie śródczaszkowe w ciągu 6 miesięcy przed rejestracją; zaburzenia krzepnięcia, hemofilia; klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby; niekontrolowane choroby współistniejące (czynna lub trwająca infekcja, objawowa zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa, arytmia serca lub choroba psychiatryczna), brak zgody lub możliwości uczestniczenia w koniecznych badaniach i ocenach; pobyt w więzieniu w czasie rejestracji</p>

2-CldA – kładrybina; AEs – (ang. *adverse events*) zdarzenia niepożądane; AIDS – (ang. *acquired immune deficiency syndrome*) zespół nabytego niedoboru odporności; BTK – (ang. *Bruton's tyrosine kinase*) kinaza tyrozynowa Brutona; cHCL – (ang. *classic hairy cell leukemia*) białaczka włochatokomórkowa klasyczna; CR – (ang. *complete response*) całkowita odpowiedź; ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); HBV – (ang. *hepatitis B virus*) wirus zapalenia wątroby typu B; HCV – (ang. *hepatitis C virus*) wirus zapalenia wątroby typu C; IBR – brutynib; MRD – (ang. *minimal residual disease*) choroba resztkowa; ORR – (ang. *overall response rate*) ogólny wskaźnik odpowiedzi; OS – (ang. *overall survival*) całkowite przeżycie; PFS – (ang. *progression-free survival*) czas przeżycia bez progresji choroby; PNA – (ang. *Purine Nucleoside Analogues*) analogi puryn; PR – (ang. *partial response*) częściowa odpowiedź; RTX – rytuksymab; vHCL – (ang. *variant hairy cell leukemia*) wariant białaczki włochatokomórkowej

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W abstrakcie konferencyjnym Jones 2014 opisano podgrupę 8 pacjentów otrzymujących ibrutynib (IBR), z czego dwóch miało zdiagnozowany vHCL (jeden pacjent nie otrzymywał wcześniej żadnego leczenia, drugi miał nawrót choroby).

Poziomy rozpuszczalnego receptora IL2 (sIL2R) zmniejszyły się po terapii u wszystkich chorych i korelowały z obniżeniem nasilenia objawów i poprawą morfologii krwi obwodowej. Klirens szpiku ($>$ 90% przed, $<$ 2% po leczeniu) był obserwowany u pierwszego pacjenta poddanego ocenie odpowiedzi po 8 cyklach. Immunobloty przed leczeniem wykazały obecność pBTK u kilku pacjentów, która została znacznie zmniejszona po IBR.

Częstymi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *adverse events*, AEs) były:

- w stopniu 1.-2.: biegunka, wysypka, bóle stawów i bóle mięśni;

- w stopniu 1.-3.: przemijające podwyższenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Podczas 1. cyklu zaobserwowano 3 przypadki neutropenii 3. stopnia i 2 przypadki neutropenii z gorączką, które ustąpiły po krótkiej przerwie w podawaniu IBR i/lub terapii G-CSF (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów). Limfocytoza redystrybucyjna (szczyt w 8. dniu) wystąpiła u obu pacjentów vHCL i 1 pacjenta cHCL z podtypem V34.4.

Autorzy publikacji zaznaczyli, że wstępne wyniki badania wykazują wpływ IBR na leczenie cHCL oraz vHCL, a także jego dobrą tolerancję wśród pacjentów.

W abstrakcie konferencyjnym Jones 2016 opisano podgrupę 28 pacjentów, z czego 11 miało zdiagnozowany vHCL (jeden pacjent nie otrzymywał wcześniej żadnego leczenia, 10 miało nawrót choroby). Pacjenci z nawrotem otrzymali od 1 do 11 wcześniejszych linii leczenia, wszyscy przyjmowali wcześniej analogi puryn (ang. *Purine Nucleoside Analogues*, PNA), a 81% rytuksymab. Do czasu opublikowania abstraktu, ogólną odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*), uzyskano u 46% pacjentów (całkowitą odpowiedź na leczenie CR uzyskano u 4 pacjentów z cHCL, natomiast częściową odpowiedź na leczenie PR u 9 pacjentów, z czego u 3 pacjentów z vHCL), przy czym obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano częściej u pacjentów z cHCL. Ośmiu pacjentów (29%) z ustabilizowaną chorobą odniosło korzyść kliniczną definiowaną jako ustąpienie objawów oraz poprawę liczby krwinek obwodowych. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 22 miesiące 20 pacjentów (71%) kontynuowało leczenie, u 3 pacjentów (1 vHCL, 2 cHCL) doszło do progresji, 2 pacjentów (cHCL) z ciężką neutropenią na początku badania zmarło z powodu zapalenia płuc, 1 pacjent (cHCL) przerwał leczenie w trakcie 8. cyklu z powodu braku ustąpienia początkowej neutropenii, a 2 pacjentów (vHCL) przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) nie została osiągnięta. Obserwowano limfocytozę redystrybucyjną. Toksyczność nie różniła się w zależności od poziomu dawki ani histologii choroby. Najczęstszymi (> 10%) zdarzeniami niepożądanymi (AEs) stopnia ≥ 3 . były: limfopenia (21%), neutropenia (18%), zakażenie płuc (18%), trombocytopenia (14%), hipofosfatemia (11%) i nadciśnienie. (11%). Do częstych objawów toksyczności niehematologicznej stopnia 1.-2. zaliczono: bóle mięśni (57%), biegunkę (54%), zmęczenie (50%), nudności/wymioty (46%), siniaki (46%) i wysypkę (46%); migotanie przedsionków 1.-2. stopnia (żadnego stopnia ≥ 3 .) obserwowano u 5 pacjentów. Zakażenie ≥ 3 . stopnia obserwowano u 25%, ale nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniem stopnia ≥ 3 .

Autorzy publikacji wskazali, że ibrutynib może wywoływać remisję zarówno u pacjentów z cHCL, jak i vHCL, w tym u pacjentów poddanych wcześniej intensywnemu leczeniu. Podkreślają, że lek jest ogólnie dobrze tolerowany podczas długotrwałego stosowania, a trwałą korzyść kliniczną obserwuje się u większości leczonych pacjentów, nawet jeśli nie są spełnione obiektywne kryteria odpowiedzi.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Imbruvica należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie skóry), zaburzenia krwi i układu chłonnego (neutropenia, małopłytkowość), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), zaburzenia naczyniowe (krwotok, siniaczenie, nadciśnienie), zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy).

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.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniach 11-14.09.2020 przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna;
- europejskie: European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/guidelines>.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Wariant białaczki włochatokomórkowej</u> Wskazania do leczenia są podobne jak w postaci klasycznej. Ze względu na małą skuteczność analogu puryn w monoterapii w leczeniu pierwszej linii proponuje się kladrybinę 0,15 mg/kg w dniach 1.–5. oraz rytuksymab w 8 cotygodniowych podaniach po 375 mg/m² począwszy od pierwszego dnia (IIB). Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</p>
<p>ESMO 2015 (Europa) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie vHCL</u> Dane dotyczące leczenia vHCL są ograniczone i w większości stanowią opisy przypadków z praktyki klinicznej. Leczenie wyłącznie PNA jest mało skuteczne, około połowa pacjentów osiąga PR zwykle po więcej niż 1 cyklu leczenia, a jedynie nieliczni CR. Monoterapia RTX lub terapia RTX po splenektomii również mogą indukować PR i CR. Skuteczniejsze niż powyższe terapie wydaje się być podanie 2-Cl₂A w dawce 0,15 mg/kg w dniach 1.-5. z RTX w 8 cotygodniowych podaniach 375 mg/m² od 1. dnia terapii – takie leczenie powinno być rozważane jako I linia leczenia [IV, B]. Pojedyncze opisy wskazują na możliwość wykorzystania alemtuzumabu, również po niepowodzeniu terapii rytuksymabem. Splenektomia przynosi korzyści u części pacjentów i jest zalecana, ponieważ koryguje cytopenie, redukuje rozmiar nowotworu i może poprawić odpowiedź na PNA [V, B]. Radioterapia śledziony może być stosowana u starszych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do splenektomii [V, B]. Pojedyncze opisy wskazują na możliwość stosowania moksetumomabu pasudotoksu [V, B]. Opisano przypadki dobrej odpowiedzi na autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek hematopoetycznych [V, B].</p> <pre> graph TD HCL[HCL variant] --> Symptomatic[Symptomatic patients] HCL --> Asymptomatic[Asymptomatic patients] Asymptomatic --> Observation[Observation only] Symptomatic --> FirstLine[First-line treatment] Symptomatic --> Refractory[Refractory patients] FirstLine --> RituximabCladribine[Rituximab + cladribine] FirstLine --> RituximabSplenectomy[Rituximab alone, or splenectomy followed by rituximab] Refractory --> Alemtuzumab[Alemtuzumab] Refractory --> Splenectomy[OR splenectomy] Refractory --> Moxetumomab[OR moxetumomab pasudotox if available] Refractory --> StemCell[OR consider allogeneic or autologous stem cell transplantation] </pre>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</p> <p>II – małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</p> <p>III – badania kohortowe prospektywne</p> <p>IV – badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V – badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p>Kategorie rekomendacji:</p> <p>A – silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</p> <p>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty, itp.), rekomendacja opcjonalna</p> <p>D – umiarkowanie silne dowody świadczące przeciwko skuteczności lub o niekorzystnym wyniku, interwencja zasadniczo nie rekomendowana</p> <p>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana</p>

2-CldA – kładrybina; CR – (ang. *complete response*) całkowita odpowiedź; ESMO – *European Society for Medical Oncology*; IBR – ibrutynib; PNA – (ang. *Purine Nucleoside Analogues*) analogi puryn; PR – (ang. *partial response*) częściowa odpowiedź; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; RTX – rytuksymab; vHCL – (ang. *variant hairy cell leukemia*) wariant białaczki włochatokomórkowej

Odnalezione wytyczne kliniczne, zarówno ESMO 2015, jak i najnowsze polskie PTOK 2020 opisują wyłącznie pierwszą linię leczenia – stosowanie kładrybiny w skojarzeniu z rytuksymabem. Polskie wytyczne nie wskazują kolejnych linii leczenia, natomiast europejskie ESMO wskazują na możliwość wykonania splenektomii lub naświetlania śledziony. Pozostałe terapie dotyczą choroby odpornej na leczenie, a więc nie odnoszą się do opisywanej populacji.

W odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego publikacji Kreitman 2019 opisującej dostępne metody leczenia HCL, autor podkreśla, że brakuje publikacji z badań klinicznych, na podstawie których eksperci mogliby opracować jednolite wytyczne. W publikacji zaproponowano algorytm postępowania, z którego wynika, że w 1. i 2. linii leczenia HCL/vHCL zaleca się stosowanie kładrybiny w skojarzeniu z rytuksymabem lub ibrutynib.

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 oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 5. Ceny i koszty produktu leczniczego Imbruvica

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
według Obwieszczenia MZ (24.08.2020)	24 551,27 ^B	73 653,81 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

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

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł (brutto). Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Populację docelową stanowią pacjenci z wariantem białaczki włochatokomórkowej (vHCL). W 2019 r. przedmiotem oceny Agencji był produkt leczniczy Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (raport nr. OT.422.109.2019), przy czym w zleceniu MZ nie zaznaczono czy chodzi o wariant białaczki. Na potrzeby ww. raportu zwrócono się z prośbą o opinię do ekspertów klinicznych – w opinii prof. dr hab. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii) *częstość występowania białaczki włochatokomórkowej w Polsce nie jest znana. Wiadomo, że stanowi ona ok. 2-3% wszystkich białaczek. Ponieważ 90% chorych uzyskuje długoletnie remisje po leczeniu pierwszej linii, liczebność populacji docelowej można w przybliżeniu ocenić na nie więcej niż ok. 10 chorych w ciągu roku.* Jak wskazano w rozdz. 2.1, vHCL występuje u 10–20% do nawet 40% chorych na HCL. Biorąc pod uwagę powyższe należy przyjąć, że analizowana w niniejszym raporcie populacja docelowa obejmuje pojedynczych pacjentów w ciągu roku – maksymalna liczba pacjentów w ocenianym wskazaniu, oszacowana na podstawie opinii prof. dr hab. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś oraz odsetka występowania vHCL, może wynieść 4 pacjentów. Koszty leczenia maksymalnej liczby pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli. Należy przy tym zaznaczyć, że dostępne dane nie umożliwiają dokładnych oszacowań wielkości populacji docelowej, natomiast przyjęte założenia są znacznie uproszczone i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów.

Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Imbruvica

Źródła danych	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]*	
	1 pacjenta	4 pacjentów
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████ (netto) / ██████ (brutto) ^A	██████ (netto) / ██████ (brutto) ^A
według Obwieszczenia MZ (24.08.2020)	73 653,81 (brutto) ^B	294 615,24 (brutto)

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

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

* zgodnie z wnioskiem: 3 op. po 90 tabl. á 140 mg

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Jones 2014 Jones, J. A. *et al.* (2014) Preliminary safety and efficacy of the Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor ibrutinib (IBR) in patients (pts) with hairy cell leukemia (HCL), *Journal of Clinical Oncology*, 32(15_suppl), s. 7063–7063. doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.7063.
- Jones 2016 Jones, J. *et al.* (2016) Efficacy and Safety of the Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Patients with Hairy Cell Leukemia: Stage 1 Results of a Phase 2 Study, *Blood*, 128(22), s. 1215–1215. doi: 10.1182/blood.V128.22.1215.1215.

Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2015 Robak, T. *et al.* (2015) Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 26, s. v100–v107. doi: 10.1093/annonc/mdv200.
- PTOK 2020 Wołowicz, D. (2020) 2.6. Białaczka włochatokomórkowa, s. 266-273.

Pozostałe publikacje

- ChPL Imbruvica Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica (data ostatniej aktualizacji przez EMA 25.08.2020)
- NCT01841723 Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01841723> (data dostępu 18.09.2020)
- Szczeklik 2018 Robak, T. (2018) 2.2. Białaczka włochatokomórkowa, *Interna Szczeklika 2018*, s. 1812–1814.
- Robak 2011 Robak, T. (2011) Rzadsze przewlekłe białaczki limfoidalne, *Acta Haematologica Polonica*, 42(3), s. 343–355.
- Robak 2010 Robak, T. (2010) Hairy-cell leukemia variant: Recent view on diagnosis, biology and treatment, *Cancer Treatment Reviews*, 37(1), s. 3–10. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.05.003.
- Kreitman 2019 Kreitman, R. J. (2019) Hairy cell leukemia: present and future directions, *Leukemia & lymphoma*, 60(12), s. 2869–2879. doi: 10.1080/10428194.2019.1608536.
- Raport nr. OT.422.109.2019 Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu białaczka włochatokomórkowa (ICD-10: C91.4) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (nr w BIP 295/2019)
- Raport nr. OT.422.80.2020 Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C85.7) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (nr w BIP 161/2020)
- ORP 191/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 191/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C85.7) (nr w BIP 161/2020) <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6858-161-2020-zlc>
- Opinia Prezesa Agencji 90/2020 Opinia Prezesa Agencji 90/2020 z dnia 13 sierpnia 2020 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C85.7) (nr w BIP 161/2020) <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6858-161-2020-zlc>
- Raport nr. OT.422.27.2020 Imbruvica (ibrutynib) 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 w BIP 67/2020)
- ORP 87/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 87/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7) (nr w BIP 67/2020) <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6656-67-2020-zlc>
- Opinia Prezesa Agencji 39/2020 Opinia Prezesa Agencji nr 39/2020 z dnia 24 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7) (nr w BIP 67/2020) <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6656-67-2020-zlc>

Raport nr. OT.422.2.2020	Imbruvica (ibrutynib) 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 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (nr w BIP 7/2020)
ORP 19/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 19/2020 z dnia 20 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu Przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera (nr w BIP 7/2020) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6524-7-2020-zlc
Opinia Prezesa Agencji 9/2020	Opinia Prezesa Agencji nr 9/2020 z dnia 21 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu Przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera (nr w BIP 7/2020) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6524-7-2020-zlc
Raport nr. OT.422.77.2019	Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych (nr w BIP 207/2019)
ORP 391/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 319/2019 z dnia 7 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7) (nr w BIP 207/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6288-207-2019-zlc
Opinia Prezesa Agencji 82/2019	Opinia Prezesa Agencji nr 82/2019 z dnia 10 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7) (nr w BIP 207/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6288-207-2019-zlc
Raport nr. OT.422.73.2019	Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: Nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych (nr w BIP 186/2019)
ORP 297/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 297/2019 z dnia 16 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: Nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8) (nr w BIP 186/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6243-186-2019-zlc
Opinia Prezesa Agencji 77/2019	Opinia Prezesa Agencji nr 77/2019 z dnia 20 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: Nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8) (nr w BIP 186/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6243-186-2019-zlc
Raport nr. OT.422.37.2019	Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p (ICD-10: C91.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych (nr w BIP 85/2019)
ORP 133/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 133/2019 z dnia 20 maja 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p (nr w BIP 85/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6029-85-2019-zlc
Opinia Prezesa Agencji 39/2019	Opinia Prezesa Agencji nr 39/2019 z dnia 24 maja 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p (nr w BIP 85/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6029-85-2019-zlc
Raport nr. OT.422.19.2019	Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: agresywny chłoniak niezziarniczny (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych (nr w BIP 43/2019)
ORP 69/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 69/2019 z dnia 18 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: agresywny chłoniak niezziarniczny (ICD-10: C85.7) (nr w BIP 43/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5939-43-2019-zlc

Opinia Prezesa Agencji 23/2019	Opinia Prezesa Agencji nr 23/2019 z dnia 22 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: agresywny chłoniak nieziarniczy (ICD-10: C85.7) (nr w BIP 43/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5939-43-2019-zlc
Raport nr. OT.422.20.2019	Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: L83.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych (nr w BIP 42/2019)
ORP 70/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 70/2019 z dnia 18 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: L83.8) (nr w BIP 42/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5937-42-2019-zlc
Opinia Prezesa Agencji 24/2019	Opinia Prezesa Agencji nr 24/2019 z dnia 21 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: L83.8) (nr w BIP 42/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5937-42-2019-zlc
Raport nr. OT.4331.2.2019	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1)” (nr w BIP 17/2019)
SRP 25/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” (nr w BIP 17/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5882-17-2019-zlc
Rekomendacja 23/2019	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 23/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” (nr w BIP 17/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5882-17-2019-zlc
Raport nr. OT.422.44.2018	Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych (nr w BIP 204/2018)
ORP 306/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 306/2018 z dnia 26 listopada 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0) (nr w BIP 204/2018) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5773-204-2018-zlc
Opinia Prezesa Agencji 48/2018	Opinia Prezesa Agencji nr 48/2018 z dnia 29 listopada 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0) (nr w BIP 204/2018) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5773-204-2018-zlc
Raport nr. OT.4351.37.2016	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)” (nr w BIP 204/2016)
SRP 1/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib), kod EAN: 5909991195144, we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)” (nr w BIP 204/2016) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4776-204-2016-zlc
REK 1/2017	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 1/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt. w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)” (nr w BIP 204/2016) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4776-204-2016-zlc
Raport nr. OT.4351.2.2016	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1) (nr w BIP 056/2016)

SRP 36/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib) kod EAN: 5909991195137, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” (nr w BIP 056/2016) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4457-056-2016-zlc
REK 23/2016	Rekomendacja nr 23/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” (nr w BIP 056/2016) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4457-056-2016-zlc

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 14.09.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((imbruvica[Title/Abstract] OR brutin b[Title/Abstract] OR PCI 32765[Title/Abstract])) OR "PCI 32765" [Supplementary Concept]) AND (((((((Leukemic Reticuloendotheliosis [Title/Abstract] OR (Leukemic Reticuloendothelioses [Title/Abstract])) OR (Reticuloendothelioses, Leukemic [Title/Abstract])) OR (Hairy Cell Leukemia [Title/Abstract])) OR (Leukemias, Hairy Cell [Title/Abstract])) OR (Hairy Cell Leukemias [Title/Abstract])) OR ("Leukemia, Hairy Cell"[Mesh]))	19