



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Imbruvica (ibrutynib)  
ramach programu lekowego:  
„Ibrutynib w leczeniu chorych [redacted]  
[redacted] chłoniaka z komórek płaszczka  
(ICD-10 C85.7)”**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.42.2022

Data ukończenia: 16 listopada 2022 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. w 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 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1781).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADC</b>	koniugaty przeciwciał z lekami (antibody-drug conjugate)
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHS</b>	Alberta Health Services
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>allo – SCT</b>	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (allogeneic stem-cell transplantation)
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>ASCT</b>	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (autologous stem cell transplantation)
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB/BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>bd</b>	brak danych
<b>BEN</b>	bendamustyna
<b>BR</b>	schemat zawierający benadamustynę i rutyksymab
<b>BSH</b>	British Society for Haematology
<b>BTK</b>	kinaza tyrozynowa Brutona
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CAR-T</b>	terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T (chimeric antigen receptors T cells)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChT</b>	chemioterapia
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CLL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź na leczenie (complete response)
<b>CRu</b>	całkowita, niepotwierdzona odpowiedź na leczenie (complete unconfirmed response)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto

<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DGHO</b>	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
<b>DHAP</b>	schemat: deksametazon, cytarabina, cisplatyna
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi (duration of response)
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (European Society For Medical Oncology)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HD-AraC</b>	wysoka dawka cytozyny (high-dose cytarabine)
<b>HDT</b>	chemioterapia w wysokich dawkach (high dose therapy)
<b>HR</b>	hazard względny (hazard ratio)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>i.v.</b>	dożylnie (intravenous)
<b>IBR</b>	ibrutynib
<b>IC</b>	wybór lekarza/terapia standardowa (investigator's choice)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>inhibitor PI3Kd</b>	inhibitor kinazy PI3 delta (kinaza 3-fosfatydyloinozytolu, phosphatidylinositide 3-kinase)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
<b>KM</b>	Krzywe Kaplana-Meiera
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 z późn. zm.)
<b>LEN</b>	lenalidomid
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MCL</b>	chłoniak z komórek płaszczka (mantle cell lymphoma)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>mTOR</b>	kinaza mTOR, tzw. ssaczy cel rapamycyny – kinaza białkowa treoninowo-serynowa
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentów
<b>N</b>	liczba wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network

<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NE</b>	nie do oszacowania (not estimable)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OBS</b>	okres obserwacji
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>ORR</b>	odsetek odpowiedzi na leczenie (objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (overall survival)
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>p.o</b>	doustnie (per os)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź na leczenie (partial response)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>R-BAC</b>	schemat zawierający rytuksymab, bendamustynę, arabinozyd cytozyny
<b>RCOP</b>	schemat: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon
<b>R-CHOP</b>	schemat: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon
<b>R-IVAC</b>	schemat: rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, cytarabina
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RDHA</b>	schemat zawierający rytuksymab, deksametazon i cytarabinę
<b>R-DHAP</b>	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, deksametazon, cytarabinę, cisplatynę
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RIT</b>	radioimmunoterapia
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2014 poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r., poz. 74):

<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SITC</b>	Society for Immunotherapy of Cancer
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TEM</b>	temsirolimus
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>11</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	11
2.2. Kompletność dokumentacji .....	11
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>12</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	12
3.1.1. Informacje podstawowe .....	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	16
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	17
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	17
3.2. Problem zdrowotny .....	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	29
3.4.3. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	30
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	33
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>34</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	34
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	35
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	37
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	42
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	44
4.1.5. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	45
4.1.5.1. Wyniki analizy skuteczności .....	45
4.1.5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	53
4.1.6. Informacje na podstawie innych źródeł .....	61
4.1.6.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	61

4.1.6.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	62
4.2.	Komentarz Agencji .....	66
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>69</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	69
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	69
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	70
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	72
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	72
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	72
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
5.2.3.1.	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	73
5.2.3.2.	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	74
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	77
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	78
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	79
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	80
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	82
5.4.	Komentarz Agencji .....	82
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>84</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	84
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy.....	84
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	84
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	87
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	88
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy.....	89
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	90
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	91
6.4.	Komentarz Agencji .....	91
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>93</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>94</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>95</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>98</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>101</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>105</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>108</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>109</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>112</b>



## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

12.09.2022 r.  
PLR.4500.1039.2022.17.PRU  
PLR.4500.1040.2022.14.PRU  
PLR.4500.1041.2022.14.PRU  
PLR.4500.1042.2022.14.PRU  
PLR.4500.1043.2022.14.PRU

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Imbruvica, Ibrutinibum, kapsułki twarde, 140 mg, 120 kaps., kod GTIN: 05909991195144,
    - Imbruvica, Ibrutinibum, tabletki powlekane, 140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011,
    - Imbruvica, Ibrutinibum, tabletki powlekane, 280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028,
    - Imbruvica, Ibrutinibum, tabletki powlekane, 420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035,
    - Imbruvica, Ibrutinibum, tabletki powlekane, 560 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117042.
  - Wnioskowane wskazanie:  
W ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na [REDAKTOWANE] chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Imbruvica, 140 mg, 120 kaps.: [REDAKTOWANE]
  - Imbruvica, 140 mg, 30 tab.: [REDAKTOWANE]
  - Imbruvica 280 mg, 30 tab.: [REDAKTOWANE]
  - Imbruvica 420 mg 30 tab.: [REDAKTOWANE]
  - Imbruvica 560 mg 30 tab.: [REDAKTOWANE]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK                      NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

---

Podmiot odpowiedzialny  
Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

---

Wnioskodawca  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Iłżecka 24  
02-135 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.09.2022 r. znak PLR.4500.1039.2022.17.PRU, PLR.4500.1040.2022.14.PRU, PLR.4500.1041.2022.14.PRU, PLR.4500.1042.2022.14.PRU, PLR.4500.1043.2022.14.PRU (data wpływu do AOTMiT 12.09. 2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Imbruvica, Ibrutinibum, kapsułki twarde, 140 mg, 120 kaps., kod GTIN: 05909991195144,
- Imbruvica, Ibrutinibum, tabletki powlekane, 140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011,
- Imbruvica, Ibrutinibum, tabletki powlekane, 280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028,
- Imbruvica, Ibrutinibum, tabletki powlekane, 420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035,
- Imbruvica, Ibrutinibum, tabletki powlekane, 560 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117042

w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na [REDAKTOWANE] z komórek płaszczka (ICD - 10 C85.7, C83.1, C83.8)

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 6.10.2022 r., znak OT.4231.42.2022.JS.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.10.2022 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest Warszawa 2016. Aktualizacja analiz: Kraków 2020, Warszawa 2022.
- [REDAKTOWANE] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2022.
- [REDAKTOWANE] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza ekonomiczna. HealthQuest Warszawa 2016. Aktualizacja analiz: Kraków 2020, Warszawa 2022.
- [REDAKTOWANE] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza wpływu na budżet. HealthQuest Warszawa 2016. Aktualizacja analiz: Kraków 2020, Warszawa 2022.
- [REDAKTOWANE] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza racjonalizacyjna HealthQuest. Warszawa 2022.
- [REDAKTOWANE] Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Odpowiedź na pismo nr OT.4231.42.2022.JS.6.
- [REDAKTOWANE] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Uzupełnienie analizy problemu decyzyjnego. HealthQuest Warszawa, październik 2022.
- [REDAKTOWANE] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Uzupełnienie analizy klinicznej. HealthQuest Warszawa, październik 2022.
- [REDAKTOWANE] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Uzupełnienie analizy ekonomicznej. HealthQuest Warszawa, październik 2022.
- [REDAKTOWANE] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Uzupełnienie analizy wpływu na budżet. HealthQuest Warszawa, październik 2022.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN *</b>	Imbruvica, kapsułki twarde, 140 mg, 120 kaps., kod GTIN: 05909991195144 Imbruvica, tabletki powlekane, 140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011 Imbruvica, tabletki powlekane, 280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028 Imbruvica, tabletki powlekane, 420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035 Imbruvica, tabletki powlekane, 560 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117042
<b>Kod ATC</b>	L01EL01 (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych)
<b>Substancja czynna</b>	Ibrutyn b
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego: „Ibrutyn b w leczeniu chorych na [ ] chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka w leczeniu MCL to 560 mg raz na dobę.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<i>Ibrutynib jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. B-cell antigen receptor) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro.</i>

\* Oprócz wnioskowanych produktów leczniczych dopuszczone do obrotu jest również inne opakowanie: Imbruvica, kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps, kod GTIN: 05909991195137 (ten produkt jest refundowany w ramach programu lekowego B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem”).

Źródło: ChPL Imbruvica

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	21.10.2014 EMA*
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<b>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL).</b> <i>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, lub obinutuzumabem, lub wenetoklaksem, jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL).</i> <i>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</i> <i>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.</i>
<b>Status leku sierociego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak

\* przy pierwszym dopuszczeniu do obrotu ChPL uwzględniał wnioskowane wskazanie, tj. MCL.

Źródło: ChPL Imbruvica (aktualizacja 22.09.2022 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Imbruvica był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka:

- w ramach wniosku o objęcie refundacją:

w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)” – zlecenie 204/2016<sup>1</sup> w BIP AOTMiT. Wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 1/2017 z 9 stycznia 2017 r.) i negatywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 1/2017 z 13 stycznia 2017 r.), wskazując na ograniczenia dowodów naukowych i konieczność pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;

- zlecenie MZ dotyczące aktualności oceny wniosku o objęcie refundacją:

ocena jakości opublikowanych dowodów naukowych oraz siły interwencji ocenionej w porównaniu do poprzedniej oceny oraz opinii czy dowody te wpływają na wcześniejsze wnioskowanie dla substancji czynnej: ibrutynib, we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka - zlecenie 193/2018<sup>2</sup> w BIP AOTMiT.

Wydano pozytywne warunkowo stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 317/2018 z 3 grudnia 2018 r.), tzn. Rada Przejrzystości uznała za *zasadną zmianę uprzedniego stanowiska Rady dotyczącego leku Imbruvica, zawierającego substancję czynną ibrutynib, kaps. twarde, 140 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991195144, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C 85.7, C 83.1)”, w oparciu o aktualnie dostępne dowody, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka RSS obniżającego koszty stosowania leku do poziomu efektywności kosztowej.*

Natomiast w Opinii Prezesa Agencji (Opinia znak BP.4320.19.2018.MP z 7 grudnia 2018 r.) podtrzymano negatywne stanowisko przedstawione w rekomendacji nr 1/2017 z 13 stycznia 2017 r.

- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:

- Imbruvica, ibrutinibum, kapsułki à 140 mg, we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych - zlecenie 42/2019<sup>3</sup> w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 70/2019 z 18 marca 2019 r.) - pod warunkiem wyczerpania u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych, a także pozytywną Opinię Prezesa Agencji (Opinia nr 24/2019 z dnia 21 marca 2019 r.)

- Imbruvica, ibrutynib, kapsułki twarde, 140 mg, we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych - zlecenie 207/2019<sup>4</sup> w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 319/2019, z dnia 7 października 2019 r.) zaznaczając, że założono, że zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, wyczerpane zostały wszystkie możliwe do zastosowania technologie medyczne finansowane ze środków, a także pozytywną Opinię Prezesa Agencji (Opinia nr 82/2019 z dnia 10 października 2019 r.)

Szczegóły dotyczące oceny wskazanego wyżej wniosku o objęcie refundacją przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii – wniosek o objęcie refundacją**

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991195144, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”. <i>Uzasadnienie</i> Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy pacjentami leczonymi ibrutynibem (IBR), a temsyrolimusem (TEM) lub IBR, a wyborem lekarza (WB), w porównaniu pośrednim (IBR vs. TEM w badaniu Dreyling 2016 (...). W badaniu Dreyling 2016 mediana przeżycia całkowitego nie została</p>

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4776-204-2016-zlc>

<sup>2</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5749-193-2018-zlc>

<sup>3</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5937-42-2019-zlc>

<sup>4</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6288-207-2019-zlc>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>osiągnięta w grupie IBR, a w grupie TEM wynosiła 21,3 miesiąca (przedziału ufności nie podano). Przeżycie całkowite było drugorzędowym punktem końcowym wszystkich przytoczonych badań. (...)</p> <p>W przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie MCL (ang. Mantle Cell Lymphoma, chłoniak z komórek płaszczka) leczenie ma charakter paliatywny i głównym jego celem jest zapewnienie pacjentowi możliwie najlepszej jakości życia (...). Jedynie badanie Dreyling 2016 zawierało wyniki pomiaru parametrów mogących pośrednio wskazywać na jakość życia: (...) na podstawie kwestionariusza FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma. (...) Wyniki wskazywały, iż stosowanie IBR wiązało się z szybszym uzyskaniem istotnej klinicznie poprawy w zakresie symptomów choroby oraz wolniejszym pogorszeniem jej objawów w porównaniu do TEM. (...)</p> <p>Przeżycie do progresji choroby oceniane zarówno przez niezależną komisję, jak i badaczka było pierwszorzędowym punktem końcowym badania Dreyling 2016<sup>5</sup>. Wykazano istotną statystycznie różnicę w przeżyciu do progresji choroby pomiędzy grupami IBR a TEM - ryzyko progresji zostało obniżone o 57% w grupie IBR w stosunku do grupy (...). Podobnie, w porównaniu pośrednim w zakresie przeżycia do progresji choroby uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami leczonymi IBR i WB na korzyść IBR, zarówno w przypadku progresji ocenianej przez niezależną komisję, jak i badaczka (...).</p> <p>Ogółem, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 99% pacjentów w obu ramionach badania Dreyling 2016. Odsetek zgonów w trakcie leczenia, do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki był wyższy w grupie osób leczonych IBR (17%) niż TEM (11%), natomiast zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi w pierwszych 6 miesiącach leczenia zdarzały się częściej w grupie TEM (8%), niż IBR (6%). Podobnie, zdarzenia niepożądane co najmniej trzeciego stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych TEM (87%) niż IBR (68%). Najczęstszą przyczyną śmierci w grupie IBR była progresja, a TEM zdarzenia niepożądane. (...)</p> <p>W obu badaniach randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego nie zastosowano metody ślepej próby (...) Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie ibrutynibu z „wyborem lekarza”. Jedynie badanie randomizowane ibrutynibu zawiera porównanie z temsyrolimusem, który nie został wybrany komparatorem z uwagi na brak jego refundacji w Polsce. Pomimo braku badań porównujących bezpośrednio ibrutynib i „wybór lekarza”, zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja badana jest szersza od wnioskowanej do objęcia refundacją co rzutuje na wiarygodność zewnętrzną, tj. możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, w której lek będzie stosowany. Wyszukane przez wnioskodawcę badania pierwotne nie donoszą o wcześniejszym stosowaniu u włączonych do nich pacjentów bendamustyny, czego wymaga wnioskowany program lekowy (lub przeciwwskazań do przyjmowania tego leku). (...)</li> <li>- brak jest badania RCT bezpośrednio porównującego lek wnioskowany do objęcia refundacją z właściwym komparatorem, tj. technologią stanowiącą aktualną praktykę kliniczną w Polsce;</li> <li>- przeprowadzone porównanie pośrednie zestawia ibrutynib z „wyborem lekarza” jako komparatorem, tym niemniej monoterapie, które składają się na „wybór lekarza” w badaniu Hess 2009 nie odzwierciedlają praktyki klinicznej w Polsce (w tym określonej przez samego wnioskodawcę). Wytyczne na temat leczenia chłoniaka z komórek płaszczka oraz eksperci kliniczni, do których zgłosił się wnioskodawca z prośbą o opinię, jednoznacznie wskazują, że technologiami opcjonalnymi dla technologii wnioskowanej w tej jednostce chorobowej są zazwyczaj różne schematy polichemioterapii. Analiza kliniczna wnioskodawcy dostarcza natomiast wyników porównania ibrutynibu do (tylko) monoterapii poszczególnymi lekami chemioterapeutycznymi (w populacji szerszej niż wnioskowana). Jednocześnie niepoparte wiarygodnymi dowodami jest twierdzenie wnioskodawcy jakoby „uwzględnienie w ramach komparatora monoterapii, mimo iż wytyczne oraz odnalezione badania wskazują na zastosowanie w nawrotach MCL terapii złożonych, nie powinno wiązać się z różnicami w aktywności biologicznej substancji leczniczych, a co za tym idzie nie powinno wpływać na wyniki kliniczne owych substancji (zarówno podejście oparte na monoterapiach jak i na schematach złożonych jest w nawrotowym bądź opornym na leczenie MCL równie mało skuteczne).”;</li> <li>- porównanie pośrednie przeprowadzono mimo różnic w liczebności oraz charakterystyce populacji uczestniczącej w badaniach Dreyling 2016 oraz Hess 2009 oraz różnic w kryteriach oceny analizowanych punktów końcowych. (...)</li> <li>- badania Dreyling 2016 oraz Hess 2009 są badaniami niezaślepienymi (...)</li> <li>- wynik odnośnie przeżycia całkowitego (które nie było pierwszorzędowym punktem końcowym) może być zaburzony przez cross-over pacjentów dopuszczony po zmianie protokołu badania Dreyling 2016. Dodatkowo, na przeżycie po progresji choroby na IBR lub TEM mogło wpływać przyjmowanie kolejnych linii leczenia. (...)</li> <li>- krótki jest czas obserwacji analizowanych badań (maksymalnie 31 miesięcy).</li> </ul> <p>W większości rekomendacji refundacyjnych wydanych przez agencje HTA innych krajów pojawia się odniesienie do niskiej efektywności kosztowej leku w porównaniu do efektów zdrowotnych. Lek nie jest efektywny kosztowo wg przyjętych w Polsce warunków jego oceny. Zaproponowany RSS nie zapewnia efektywności kosztowej.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 1/2017 z dnia 13 stycznia 2017 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> 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)”.</p>

<sup>5</sup> W publikacji Dreyling 2016 przedstawia wyniki głównej zaślepionej fazy badania RAY - szczegóły rozdz. 4.1.3.

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p><b>Prezes Agencji</b> biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.</p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem. Skuteczność ibrutynibu została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego „z wyborem lekarza” (rozumianym jako zbiór monoterapii) poprzez temsylolimus. Zasadność wykonania porównania pośredniego w rozważanym przypadku jest ograniczona ze względu na różnice w liczebności i charakterystyce pacjentów uczestniczących w badaniach Dreyling 2016 (ibrutynib vs temsylolimus) oraz Hess 2009 (temsylolimus vs „wybór lekarza” rozumiany jako zbiór monoterapii) oraz w kryteriach zastosowanych do oceny uwzględnionych punktów końcowych. Pacjenci przyjmujący temsylolimus w badaniu Hess 2009 otrzymali więcej wcześniejszych linii leczenia (52% przyjęło 2-3 linie leczenia, 48% 4 do 7) niż w badaniu Dreyling 2016 (66% przyjęło 1-2 linie leczenia, 32% 3-5 i 2% &gt;5). Natomiast można przypuszczać, że z upływem czasu i przy stosowaniu kolejnych linii leczenia uzyskiwane są u chorych coraz gorsze wyniki. Może to wpływać na zaniżenie wyników efektywności klinicznej komparatora.</p> <p>Dodatkowo badana populacja była szersza od wnioskowanej do objęcia refundacją, co rzutuje na wiarygodność zewnętrzną, tj. możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, w której lek będzie stosowany. Wyszukane przez wnioskodawcę badania pierwotne nie donoszą o wcześniejszym stosowaniu u włączonych do nich pacjentów bendamustyny, czego wymaga wnioskowany program lekowy (lub przeciwwskazań do przyjmowania tego leku). Charakterystyki badań włączonych do analizy nie wskazują, aby chociaż u jakiegoś odsetka badanych stosowano bendamustynę przed rozpoczęciem podawania technologii wnioskowanej lub jej komparatorów, a tym samym nie dostarczono dowodów na efektywność leku wnioskowanego w ocenianej populacji pacjentów.</p> <p>Porównanie pośrednie ibrutynibu z „wyborem lekarza” wskazuje na skuteczność wnioskowej technologii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia progresji oraz uzyskania odpowiedzi na leczenie. Nie wykazano jednak różnicy istotnej statystycznie dla przeżycia całkowitego.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że pomimo zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka stosowanie ibrutynibu w porównaniu z „wyborem lekarza” jest kosztowo nieefektywne. Dodatkowo należy mieć na uwadze ograniczenia modelu przedstawionego przez wnioskodawcę, w którym to między innymi: zrównane zostały efekty kliniczne poli- i monoterapii pacjentów z populacji docelowej, w ramieniu komparatora przyjęto koszt większości politerapii, a zakładając efektywność monoterapii, założono, że kolejna linia leczenia nie wpływa na przeżycie całkowite pacjentów oraz przeżycie wolne od progresji. Ograniczenia te sprawiają, że wyniki przedstawione w analizie mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego.</p> <p>Analiza wpływu na budżet w wariacie bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wskazuje, że ibrutynib spowoduje roczny wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego (w kolejnych 5 latach) od [redacted] mln PLN do [redacted] mln PLN. Jednakże oszacowania mogą nie odnaleźć potwierdzenia w rzeczywistości, gdyż brak jest danych pozwalających jednoznacznie oszacować liczbę pacjentów, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego – tj. populację chorych z MCL, u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 317/2018 z dnia 3 grudnia 2018 roku</b></p>	<p>Opinia w sprawie oceny jakości opublikowanych dowodów naukowych oraz siły interwencji ocenionej w porównaniu do poprzedniej oceny oraz opinii czy dowody te wpływają na wcześniejsze wnioskowanie dla substancji czynnej ibrutynib we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadną zmianę uprzedniego stanowiska Rady</b> dotyczącego leku Imbruvica, zawierającego substancję czynną ibrutynib, kaps. twarde, 140 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991195144, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C 85.7, C 83.1)”, w oparciu o aktualnie dostępne dowody, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka RSS obniżającego koszty stosowania leku do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p>Dowody naukowe</p> <p>W publikacji Rule 2018<sup>6</sup> w oparciu o 3-letni okres obserwacji, odnotowano tendencję w kierunku istotnej różnicy statystycznej w długości przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy pacjentami z grupy leczonej ibrutynibem oraz z pacjentami z grupy leczonej temsylolimusem (odpowiednio: 30,3 vs 23,5 miesiąca; HR=0,74 [95% CI 0,54-1,02]; p=0,0621). Na otrzymane wyniki rzutować może przejście (crossover) pacjentów do grupy ibrutynibu z grupy leczonej temsylolimusem w przypadku potwierdzonej progresji choroby. (...)</p> <p>Ponadto w publikacji Epperla 2017 (retrospektywne badanie kohortowe włączające pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL) wykazano, iż mediana OS była istotnie dłuższa u osób odpowiadających na leczenie ibrutynibem w porównaniu z pacjentami nieodpowiadającymi. Mediana PFS była dłuższa u osób odpowiadających na leczenie ibrutynibem w porównaniu z pacjentami nieodpowiadającymi na leczenie ibrutynibem (17 miesięcy vs 3 miesiące, P &lt;.0001). Wyniki publikacji Broccoli 2018 wskazują, iż po 40 miesiącach terapii ibrutynibem przeżycie bez progresji choroby wynosiło 30%.</p> <p>Wyniki badań dotyczących jakości życia (Hess 2017) ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L sugerują, że terapia ibrutynibem może oferować lepszą jakość życia w porównaniu z temsylolimusem i poprawiać jakość</p>

<sup>6</sup> Publikacja Rule 2018 przedstawia wyniki otwartej fazy przedłużonej badania RAY (wyniki głównej zaślepionej fazy badania RAY przedstawiono w publikacji Dreyling 2016) – szczegóły rozdz. 4.1.3. Wyniki te nie były jeszcze dostępne przy wydawaniu Stanowiska Rady Przejrzystości r 1/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r.

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z wartością wyjściową. Efekt wydaje się wiązać ze zmniejszeniem obciążenia chorobą. (...)</p> <p>W wyniku aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej, odnaleziono trzy rekomendacje zalecające stosowanie ibrutynibu we ocenianym wskazaniu, opublikowane po 2016 roku (NCCN 2018, USA; BSH 2018, Wielka Brytania; ESMO 2017, Europa). (...)</p> <p>Problem ekonomiczny:</p> <p>Obecna analiza nie obejmuje aspektów ekonomicznych. Aktualne pozostają zastrzeżenia dotyczące znacznego przekroczenia poziomu efektywności kosztowej.</p> <p>(...) Główne argumenty decyzji:</p> <p>Wyniki badań naukowych oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują na korzyści i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka. Program lekowy wymaga jednak modyfikacji uwzględniających wyniki badań. Koszty stosowania leku powinny być zbliżone do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p>Uwagi Rady:</p> <p>Dowody naukowe wskazują na wyższe korzyści ze stosowania ibrutynibu w grupie chorych po jednej linii leczenia, dlatego rozważyć należy zawężenie populacji poprzez doprecyzowanie kryteriów włączenia do programu.</p> <p>Wątpliwości budzi kryterium włączenia oparte o wcześniejsze leczenie bendamustyną, ponieważ nie odnaleziono badań pierwotnych odnoszących się do tak zdefiniowanej grupy pacjentów.</p> <p>Ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca, w monitorowaniu leczenia należy uwzględnić badanie elektrokardiograficzne.</p>
<p><b>Opinia Prezesa Agencji znak BP.4320.19.2018.MP BP.4320.19.2018.MP z 7 grudnia 2018 r.</b></p>	<p>Opinia Prezesa Agencji w sprawie aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych na potrzebę oceny skuteczności i bezpieczeństwa</p> <p>Rekomendacja nr 1/2017 w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)” negatywnie odnosiła się do finansowania wnioskowanej technologii. Podstawowymi argumentami takiej decyzji było:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem. Skuteczność ibrutynibu została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego z „wyborem lekarza” (rozumianym jako zbiór monoterpii) poprzez wspólny komparator - temsylolimus;</li> <li>• brak udowodnionego istotnego statystycznie wpływu na przeżycie całkowite pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję względem refundowanego komparatora;</li> <li>• nie spełnienie wymogu efektywności kosztowej względem ustawowo wskazanego progu opłacalności pomimo zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ul> <p>W ramach dokonanej aktualizacji nie odnaleziono badań potwierdzających skuteczność ibrutynibu w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka względem refundowanego komparatora, a co za tym idzie nie wykazano jego wpływu na przeżycie całkowite pacjentów. Dostępne badanie dowodziło skuteczności ibrutynibu w porównaniu z temsylolimusem, który aktualnie nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka. Wyniki badania wskazały, że ibrutynib w porównaniu z temsylolimusem istotnie wydłużał przeżycie wolne od progresji, jednakże pomimo dłuższego czasu obserwacji dostępnego w ramach badania Rule 2018 nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na przeżycie całkowite pacjentów. Ze względu na przedmiot zlecenia oraz brak badań porównawczych nie przeliczono efektywności kosztowej, tak więc można uznać, że i ten argument pozostaje aktualny. Mając to na uwadze powyższe stwierdzenia należy wskazać, iż przytoczone wyniki nie wpływają na podstawowe argumenty przytoczone w omawianej rekomendacji Prezesa Agencji.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p><b>Proponowana cena zbytu netto</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imbruvica, Ibrutinibum, kaps. twarde, 140 mg, 120 kaps., kod GTIN: 05909991195144: <span style="background-color: yellow; border: 1px solid black; display: inline-block; width: 80px; height: 15px;"></span></li> <li>• Imbruvica, Ibrutinibum, tab. powlekane, 140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011: <span style="background-color: yellow; border: 1px solid black; display: inline-block; width: 80px; height: 15px;"></span></li> <li>• Imbruvica, Ibrutinibum, tab. powlekane, 280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028: <span style="background-color: yellow; border: 1px solid black; display: inline-block; width: 80px; height: 15px;"></span></li> <li>• Imbruvica, Ibrutinibum, tab. powlekane, 420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035: <span style="background-color: yellow; border: 1px solid black; display: inline-block; width: 80px; height: 15px;"></span></li> <li>• Imbruvica, Ibrutinibum, tab. powlekane, 560 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117042: <span style="background-color: yellow; border: 1px solid black; display: inline-block; width: 80px; height: 15px;"></span></li> </ul>
<p><b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b></p>	<p>W ramach programu lekowego</p>
<p><b>Poziom odpłatności</b></p>	<p>Bezpłatnie</p>



<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca grupa limitowa 1166.0, Ibrutynib
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[Redacted]

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na [Redacted] chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	[Redacted]
<b>Kryteria wykluczające udział w programie</b>	[Redacted]
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	[Redacted]
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	[Redacted]

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL).

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na [Redacted] chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7). Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy.

## Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica zakładają finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej tj. 1166.0, Ibrutynib. W ramach tej grupy aktualnie refundowany jest produkt leczniczy Imbruvica, którego nie dotyczy wnioszek refundacyjny, tj. Imbruvica, kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps, kod GTIN: 05909991195137 - w ramach programu lekowego B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem”.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Kod ICD-10:

C83.1 - Chłoniak nieziarniczny rozlany - z małych komórek z wpuklonym jądrem (rozlany),

C83.8 - Chłoniak nieziarniczny rozlany - inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych,

C85.7 - Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarnicznego - inne określone postacie chłoniaka nieziarnicznego

### Definicja

*Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, mantle cell lymphoma) jest agresywnym chłoniakiem zbudowanym z monomorficznych małych lub średnich komórek limfoidalnych z nieregularnym obrysem jądra komórkowego (Szumera-Ciećkiewicz 2018).*

### Klasyfikacja

Kliniczne czynniki ryzyka stały się podstawą opracowania międzynarodowego wskaźnika rokowniczego (MCL International Prognostic Index – MIPI), który uzupełniony o odsetek komórek wykazujących ekspresję ki67 jest obecnie najczęściej stosowanym czynnikiem prognostycznym. Oznaczenie ki67 jest w praktyce możliwe jedynie w preparatach z węzła chłonnego lub nacieków narządowych, stąd ich wyższość nad trepanobiopatem. Dla rokowania niekorzystne znaczenie ma również brak mutacji łańcucha ciężkiego immunoglobulin (immunoglobulin heavy chain – IgVH), ekspresja SOX-11 i stwierdzenie mutacji TP53 (Jurczak 2019).

### Epidemiologia

*Chłoniak z komórek płaszczka stanowi 3–10% chłoniaków nie-Hodgkina i niemal 2-krotnie częściej występuje u mężczyzn z medianą wieku zachorowania około 60 lat (Szumera-Ciećkiewicz 2018).*

*Na chłoniaka z komórek płaszczka (mantle cell lymphoma – MCL) zapada w Polsce blisko 400 osób rocznie (Jurczak 2019).*

### Rokowanie

*Najczęstszą lokalizacją MCL są węzły chłonne. Często zajęte są także śledziona i szpik kostny; pozawęzłowo jest spotykany w obrębie pierścienia Waldeyera, płuc, opłucnej oraz przewodu pokarmowego. U większości chorych w chwili rozpoznania stwierdza się III lub IV stopień klinicznego zaawansowania choroby z towarzyszącymi limfadenopatią, hepatosplenomegalią i zajęciem szpiku kostnego. (...) Mediana przeżycia całkowitego w MCL wynosi 3–5 lat i, niestety, mimo zastosowania najnowszych terapii nie udaje się wyleczyć większości chorych (Szumera-Ciećkiewicz 2018).*

Źródło: Szumera-Ciećkiewicz 2018, Jurczak 2019

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie **C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego** wyniosła kolejno ok. **7481** w 2019 r., **7848** w 2020 r. oraz **8129** w 2021 r. Ze względu na sposób leczenia MCL (zarówno w I, jak i dalszych liniach leczenia stosowane są te same schematy chemioterapii) oraz sposób gromadzenia danych w bazach NFZ nie było możliwe wyodrębnienie populacji, która stosuje [REDAKTOWANE]

Wg obecnej klasyfikacji ICD-10 (WHO 2019) chłoniak z komórek płaszczka znajduje się w kategorii chłoniaków niegrudkowych (ang. non-follicular) i jest osobną jednostką opisaną w kodzie C83.1. Natomiast w wersji polskiej z 2008 r. nie występuje termin „chłoniak z komórek płaszczka”, a w kodzie C83.1 opisany jest chłoniak nieziarniczy rozlany (C83) z małych komórek z wpuklonym jądrem (C83.1). Podobnie, w polskiej wersji klasyfikacji w kodzie C85.7 zawarte są inne, określone postacie chłoniaka nieziarniczego: złośliwa (siatkowico-śródnabłonkowa i siatkowica) oraz mikroglioma.

Wg informacji zamieszczonej w AWA Revlimid 2019 (OT.4331.29.2019) chorzy z chłoniakami z komórek płaszczka (MCL) klasyfikowani są w większości do rozpoznania C85.7 wg ICD-10: „*Można jedynie przypuszczać, że większość przypadków MCL w Polsce jest klasyfikowana do kodu C85.7, ponieważ tylko w przypadku zaklasyfikowania chorego do tego kodu możliwe jest rozliczenie podania rytuksymabu, który jest często stosowany w rozważanej jednostce chorobowej. Potwierdzają to opinie ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię (...)*”

Należy zauważyć, że obecnie lekarze mogą stosować rytuksymab również u chorych z MCL klasyfikowanych wg rozpoznań C83.1 oraz C83.8<sup>7</sup>. Również przedstawione przez wnioskodawcę analizy dotyczą chorych z rozpoznaniem ICD-10: C83.1, C83.8 oraz C85.7, [REDAKTOWANE]

W związku z powyższym oprócz danych populacyjnych dotyczących kodu C85.7 analitycy postanowili przedstawić również dane dotyczące kodów C83.1 oraz C83.8, jednakże wśród wszystkich chorych, u których rozpoznano którykolwiek z ww. trzech kodów ICD-10, chorzy z rozpoznaniem C85.7 stanowią zdecydowaną większość (ok. 82%). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6. Liczebność populacji pacjentów z rozpoznaniem C85.7, C83.1 i C83.8 – dane NFZ**

Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)	2017	2018	2019	2020	2021	Źródło
u których rozpoznano C85.7 (kod ICD-10 główny lub współistniejący)	5 524	6 338	7 481	7 848	8 129	Baza SWIAD*
u których rozpoznano C83.1 (kod ICD-10 główny lub współistniejący)	168	156	137	129	171	
u których rozpoznano C83.8 (kod ICD-10 główny lub współistniejący)	2 251	2 280	2 233	2 087	2 195	
u których rozpoznano którykolwiek z powyższych kodów ICD-10, (tj.: C85.7, C83.1 lub C83.8)	7 484	8 318	9 352	9 535	9 908	

\*Komunikat SWIAD: Na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.) Narodowy Fundusz Zdrowia przedstawia szczegółowy komunikat sprawozdawczy XML dotyczący świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych. Baza SWIAD zawiera dane sprawozdawcze dotyczące świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych. (Źródło: NFZ. Komunikat SWIAD.

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-swiad/> dostęp: 12.10.2022 r.)

Dodatkowo z danych dotyczących pacjentów z chłoniakami leczonych ibrutynibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) wynika, że w 2021 roku zrealizowano takie świadczenie u 98 pacjentów, natomiast w I połowie 2022 roku u 69 pacjentów. Należy zwrócić uwagę, że ibrutynibem byli leczeni pacjenci z rozpoznaniem wg czterech kodów ICD-10: C83.1, C83.8, C85.7 oraz C85.9 (z danych bazy SWIAD wynika, że pacjenci z MCL mogli być sprawozdawani również wg kodu C85.9). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>7</sup> od stycznia 2021 roku rytuksymab dostępny jest w ramach katalogu chemioterapii również dla chorych z rozpoznaniem ICD-10: C82-C83 <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/news/id/4309-od-1-stycznia-rytuksymab-w-katalogu-chemioterapii-dla-chorych-z-rozpoznaniem-icd-10-c82-c83>

**Tabela 7. Liczebność populacji pacjentów z chłoniakami leczonych ibrutynibem w ramach RDTL – dane NFZ**

Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)	2021	2022*	Źródło
u których rozpoznano C83.1 (kod ICD-10 główny lub współistniejący)	1	-	Baza SWIAD
u których rozpoznano C83.8 (kod ICD-10 główny lub współistniejący)	26	13	
u których rozpoznano C85.7 (kod ICD-10 główny lub współistniejący)	73	53	
u których rozpoznano C85.9 (kod ICD-10 główny lub współistniejący)	6	4	
<b>Łącznie</b>	<b>98</b>	<b>69</b>	

\* dane za I połowę roku (do końca czerwca 2022)

### Dane przedstawione w opinii NFZ

W swojej opinii do procedowanego wniosku, przesłanej do MZ dn. 19.08.2022 r. (pismo DGL.4501.57.2022), Narodowy Fundusz Zdrowia wskazał, że:

„Koszty terapii lekami stosowanymi w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego B.93. Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B i inne chłoniaki B-komórkowe, w 2021 roku wyniosły 1,89 mln zł a leczonych było 64 pacjentów.

W 2022 roku, obok piksantronu, w programie lekowym znalazły się inne substancje – polatuzumab wedotyny, terapia CAR-T oraz lenalidomid. W okresie od stycznia do czerwca 2022 r. wydatki te wyniosły odpowiednio:

- [redacted]

NFZ podkreślił, że obecnie nie posiada informacji o dotychczasowych kosztach leczenia lenalidomidem oraz terapią CAR-T „w przypadku której każdy leczony pacjent to wydatek w kwocie [redacted]”.

### Opinie ekspertów klinicznych

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W opinii prof. Jana Walewskiego, Kierownika Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, obecnie w Polsce jest ponad 1000 chorych [redacted] chłoniakiem z komórek płaszczą (MCL). Wśród nich kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego spełniałoby ok. 400 pacjentów wcześniej nieleczonych ibrutynibem oraz ok. 50 pacjentów wcześniej leczonych tym lekiem. Docelowo, wg eksperta, ibrutynibem będzie leczonych ok. 70% chorych, którzy wcześniej nie byli leczeni tym lekiem oraz ok. 20% pacjentów, którzy już byli leczeni wnioskowaną technologią. Łącznie, wg prof. Walewskiego, ok. 290 chorych będzie leczonych ibrutynibem w ramach proponowanego programu lekowego.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela

Tabela 8. Szacunki eksperta klinicznego dotyczące wnioskowanej populacji

Populacja		Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie (stanowisko z dn. 31.10.2022 r.)
Dorośli pacjenci z [redacted] chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL)	Obecna liczba chorych w Polsce	> 1000
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	ok. 50%
Dorośli pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na [redacted] chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1, C83.8)” nieleczeni wcześniej ibrutynibem	Obecna liczba chorych w Polsce	400
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	70%
Dorośli pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na [redacted] chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1, C83.8)” leczeni wcześniej ibrutynibem	Obecna liczba chorych w Polsce	50
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	20%

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia polskich, europejskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>,
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), <http://www.pthit.pl/>,
- Alberta Health Services (AHS), <https://www.albertahealthservices.ca/>,
- American Society for Haematology Guidelines (ASH), <https://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Guidelines.aspx> ,
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org>,
- Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/>;
- British Society for Haematology (BSH), <https://b-s-h.org.uk/>,
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), <https://www.dgho.de/>,
- EuroBloodNet ERN in Rare Hematological Diseases (RHD) <http://www.eurobloodnet.com/best-practices/guidelines-repository/>,
- European Hematology Association (EHA), <http://www.ehaweb.org>,
- Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO), <https://www.esmo.org>,
- International Society of Hematology (ISH), <https://www.ishworld.org/>,
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>,
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- New Zealand Guidelines Group, <https://www.nzgg.org.nz/search>;
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC), <https://www.sitcancer.org/>,
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <https://www.sign.ac.uk/>;
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), <https://www.ebmt.org/>,
- wyszukiwarka internetowa Google <https://www.google.pl>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 4.10.2022 r. Z uwagi na fakt, iż lek Imbruvica uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE od dnia 21 października 2014 r., uwzględniono wytyczne opublikowane w krajach europejskich oraz w Kanadzie i USA<sup>8</sup>, po 2014 r. tj. po dacie zarejestrowania ocenianego produktu leczniczego.

Nie odnaleziono polskich rekomendacji opublikowanych po 2014 r. dotyczących leczenia pacjentów z [REDAKTOWANE] chłoniakiem z komórek płaszczka.<sup>9</sup>

Odnaleziono siedem rekomendacji: europejskie wytyczne British Society for Haematology (BSH) z 2018 r., European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2017 r. oraz niemieckiej organizacji Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) z 2021 r., kanadyjskie wytyczne Alberta Health Services (AHS) z 2021 r. oraz amerykańskie rekomendacje American Society of Clinical Oncology (ASCO) i National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2022 r. oraz Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) z 2021 r.

Wszystkie odnalezione wytyczne potwierdzają, iż niemożliwe jest wskazanie złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Najnowsze wytyczne (NCCN 2022, DGHO 2021, AHS 2021, SITC 2020, BSH 2018), wśród preferowanych schematów II linii leczenia, wymieniają inhibitory BTK (inhibitor kinazy Brutona, ang. *Bruton tyrosine kinase inhibitors*) w tym wnioskowany ibrutynib. Wybór leczenia II linii uwarunkowany jest schematem leczenia pierwszej linii, stanem zdrowia, stadium choroby, wiekiem oraz stanem sprawności pacjenta. Amerykańskie i kanadyjskie wytyczne: ASCO 2022 oraz AHS 2021 wskazują, iż terapia inhibitorami BTK, w tym ibrutynibem, jest uważana za najbardziej obiecującą w leczeniu nawrotowego MCL. Wytyczne europejskie (ESMO 2017) i brytyjskie (BSH 2018) wskazują, iż ibrutynib jest najskuteczniejszym lekiem u pacjentów z nawrotem choroby lub chorobą oporną spośród dostępnych terapii celowanych. Wytyczne niemieckie (DGHO 2021) podkreślają, iż ibrutynib jest skuteczniejszy od ponownej chemioterapii, szczególnie w przypadku wczesnego nawrotu choroby. Część wytycznych wskazuje na zastosowanie ibrutynibu nie tylko w monoterapii, a także w skojarzeniu z innymi lekami.

Wytyczne uwzględnione w raporcie AOTMiT w 2016 r. również zwracały uwagę na konieczność zindywidualizowanego podejścia w zależności od stanu chorego, z uwagi na brak złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Dopuszczano zarówno mono- jak i polichemioterapie. Większość rekomendacji uwzględnionych we wcześniejszym raporcie AOTMiT powstała przed zarejestrowaniem ibrutynibu we wskazaniu nawrotowy lub oporny na leczenie MCL przez EMA (październik 2014). Późniejsze wytyczne wymieniają ibrutynib jako jedną z możliwych opcji terapeutycznych w II i kolejnych liniach leczenia, zaznaczając jednak, że dostępne dowody są niepewne i potrzebny jest dłuższy okres obserwacji bądź inne badania, aby wydać bardziej jednoznaczną opinię. Większość rekomendacji zwraca uwagę na konieczność rozważenia auto- lub allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, w zależności od stanu chorego. Wytyczne wymieniają rytuksymab jako zalecany element chemioterapii, w skojarzeniu z bendamustyną, ale też w innych połączeniach.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z [REDAKTOWANE] chłoniakiem z komórek płaszczka\***

Organizacja, rok (kraj/region)**	Rekomendowane interwencje
<b>EBMT Handbook 2019</b> <i>Konflikt interesów:</i> <i>brak informacji</i>	<p><b><u>Wytyczne European Society for Blood and Marrow Transplantation z 2019 r. dotyczące Transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych i terapii komórkowych, uwzględniające postępowanie w przypadku pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka.</u></b></p> <p>Ostatnie badanie EBMT sugeruje, że ibrutynib może poprawiać perspektywę pacjentów opornych na leczenie, zakwalifikowanych do allo-HSCT (Dreger i wsp. 2018)</p> <p><i>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i></p>
<b>ASCO 2022 (USA)</b> <i>Konflikt interesów:</i> <i>autorzy złożyli deklarację dot. występowania</i>	<p><b><u>Rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 r. dotyczące nowych kierunków leczenia chłoniaka z komórek płaszczka</u></b></p> <p>Pacjentom z grupy wysokiego ryzyka (z mutacją w genie TP53) na każdym etapie leczenia zaleca się udział w badaniach klinicznych.</p> <p>Inhibitory BTK ( brutyn b, akalabrutynib, zanubrutynib) są podstawą leczenia pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka po niepowodzeniu chemoimmunoterapii. Ponadto badania</p>

<sup>8</sup> Ponadto na str. 41-42 APD Wnioskodawcy przedstawiono wytyczne azjatyckie i saudyjskie. Wnioskodawca przedstawił także wytyczne organizacji londyńskiej: Pan-London 2020, które są spójne z wytycznymi brytyjskimi przedstawionymi w niniejszym raporcie.

<sup>9</sup> polskie wytyczne PTOK 2013 nie zostały zaktualizowane w zakresie postępowania terapeutycznego u pacjentów [REDAKTOWANE] MCL

Organizacja, rok (kraj/region) **	Rekomendowane interwencje
<p><i>potencjalnego konfliktu interesów</i></p>	<p>dowodzą, iż wcześniejsze włączenie <b>ibrutynibu</b> (w drugiej linii leczenia w porównaniu z późniejszymi liniami) wiąże się z lepszą odpowiedzią na leczenie.</p> <p>W nawrotowym/opornym na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka, wytyczne poza kowalencyjnymi inhibitorami BTK wymieniają nowe immunoterapeutyki, takie jak terapia CAR-T oraz przeciwciała bispecyficzne. Terapia komórkowa CAR-T jest obecnie najczęściej stosowana po leczeniu inh bitorem BTK.</p> <p>Inhibitory BTK poprawiły rokowanie u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, jednak możliwości leczenia pacjentów, którzy doświadczyli progresji podczas lub po terapii inhibitorami BTK pozostają ograniczone.</p> <p>Badania kliniczne nad skojarzeniami BTK, wymienianymi w wytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skojarzenie lenalidomidu z rytuksymabem (badanie na pacjentach z przeciwwskazaniem do intensywnej chemioterapii),</li> <li>• skojarzenie wenetoklaks + lenalidomid + rytuksymab (trwające badanie),</li> <li>• skojarzenie zanubrytynib + rytuksymab z bendamustyną + rytuksymabem,</li> <li>• skojarzenie ibrutynib + obinutuzumab + wenetoklaks (badanie OASIS),</li> <li>• skojarzenie akalabrutynib + wenetoklaks + rytuksymab,</li> <li>• skojarzenie ibrutynib + rytuksymab + wenetoklaks (badanie WINDOW -2),</li> <li>• skojarzenie zanubrutyn b + obinutuzumab + wenetoklaks (badanie BOVEN).</li> </ul> <p>Ostatnie postępy w terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunoterapia CAR-T anty-CD19: breksukabtagen autoleucel<sup>10</sup> (KTE-X19), lizokaptagen maraleucel (JCAR017)<sup>11</sup>, aksykabtagen cyloleucel<sup>12</sup></li> <li>• koniugaty przeciwciał z lekami (ADC): Zilovetamab Vedotin (MK-2140),</li> <li>• nowe małocząsteczkowe inh bitory: pirtobrutin b (LOXO-305, inhibitor nie-cBTK), parsaclisib (inh bitor PI3Kd).</li> </ul> <p><i>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i></p>
<p><b>NCCN 2022 (USA)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: informacje na temat potencjalnego konfliktu interesów opublikowane na stronie NCCN<sup>13</sup></i></p>	<p><b>Rekomendacje National Comprehensive Cancer Network z 2022 roku dotyczące chłoniaka z komórek płaszczka</b></p> <p>Schemat postępowania w przypadku choroby nawrotowej/opornej na leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. druga linia terapii zawierająca inh bitory BTK lub nie ograniczone czasowo schematy lub ISRT       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odpowiedź na leczenie – kontynuacja leczenia BTK do czasu progresji choroby (w przypadku wystąpienia progresji postępowanie jak przy braku odpowiedzi lub progresji choroby),</li> <li>○ brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ terapia CAR-T anty-CD19,</li> <li>▪ badania kliniczne,</li> <li>▪ allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych w wybranych przypadkach, z lub bez ISRT (radioterapia obszarów pierwotnie zajętych, ang. Involved Site RT).</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>2. druga linia leczenia ograniczonymi w czasie schematami lub ISRT       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ terapia CAR-T anty-CD19,</li> <li>▪ badania kliniczne,</li> <li>▪ allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych w wybranych przypadkach, z lub bez ISRT,</li> <li>▪ jeśli wcześniej nie zastosowano, wówczas <b>BTK</b> (preferowane),</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol>

<sup>10</sup> breksukabtagen autoleucel - nazwa handlowa: Tecartus, wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie MCL u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym BTK, nie refundowany w Polsce <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus#product-information-section> [data dostępu: 20.10.2022 r.]

<sup>11</sup> lizokaptagen maraleucel – nazwa handlowa Breyanzi wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B oraz chłoniakiem grudkowym stopnia 3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, nie refundowany w Polsce [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu: 20.10.2022 r.]

<sup>12</sup> aksykabtagen cyloleucel – nazwa handlowa Yescarta, wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B i pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego oraz w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego (ang. follicular lymphoma, FL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej trzy linie leczenia systemowego, zatwierdzony przez FDA w 2017 r, nie refundowany w Polsce [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu: 20.10.2022 r.]

<sup>13</sup> <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-panels-and-disclosure/disclosure-panels> [data dostępu: 24.10.2022 r.]

Organizacja, rok (kraj/region) **	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ częściowa odpowiedź (PR, ang. partial response): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jeśli BTK są naiwne, wówczas <b>BTK</b> (preferowane),</li> <li>▪ terapia CAR-T anty-CD19,</li> <li>▪ allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych w wybranych przypadkach, z lub bez ISRT,</li> <li>▪ obserwacja,</li> </ul> </li> <li>○ całkowita odpowiedź (CR, ang. complete response): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych w wybranych przypadkach, z lub bez ISRT,</li> <li>▪ obserwacja.</li> </ul> </li> </ul> <p>Dalsze kroki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obserwacja kliniczna co 3–6 miesięcy przez 5 lat, a potem corocznie lub w wypadku wskazań klinicznych</li> <li>• w przypadku nawrotów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ terapia CAR-T anty-CD19 (jeśli wcześniej jej nie stosowano),</li> <li>○ alternatywna terapia systemowa dla choroby R/R (jeśli nie była wcześniej stosowana),</li> <li>○ badania kliniczne,</li> <li>○ paliatywne ISRT,</li> <li>○ BSC.</li> </ul> </li> </ul> <p>Do rozważenia profilaktyka zespołu lizy guza.</p> <p>Wczesne niepowodzenie leczenia po terapii pierwszej linii oraz progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od rozpoznania, wiążą się z gorszym rokowaniem.</p> <p><u>Preferowane schematy II linii leczenia i kolejnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>inhibitory BTK:</b>* <ul style="list-style-type: none"> <li>○ akalabrutynib,** (kategoria 2A)</li> <li>○ <b>ibrutynib</b> ± rytuksymab, (kategoria 2A)</li> <li>○ zanubrutynib, (kategoria 2A)</li> </ul> </li> <li>• lenalidomid + rytuksymab (jeśli inhibitor BTK jest przeciwwskazany), (kategoria 2A).</li> </ul> <p><u>Przydatne w pewnych okolicznościach<sup>14</sup> (w kolejności alfabetycznej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bendamustyna*** + rytuksymab (jeśli wcześniej nie podawano) (kategoria 2A),</li> <li>• bendamustyna + rytuksymab + cytarabina (RBAC500) (jeśli wcześniej nie podawano) (kategoria 2A),</li> <li>• bortezomib ± rytuksymab, (kategoria 2A),</li> <li>• RDHA (rytuksymab + deksametazon + cytarabina) + platyna (karboplatyna, cisplatyna, oksaliplatyna) (jeśli nie były wcześniej podawane) (kategoria 2A),</li> <li>• GemOx (gemcytabiną, oksaliplatyna) + rytuksymab (kategoria 2A),</li> <li>• <b>ibrutynib</b>, lenalidomid i rytuksymab, (kategoria 2B),</li> <li>• wenetoklaks + <b>ibrutynib</b>, (kategoria 2A),</li> <li>• wenetoklaks, lenalidomid, rytuksymab (kategoria 2B),</li> <li>• wenetoklaks + rytuksymab, (kategoria 2A),</li> <li>• terapia CAR-T.</li> </ul> <p><u>II linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych</li> </ul> <p><u>III linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• breksukabtagen autoleucel (podawany tyko po chemioimmunoterapii i inhibitorach BTK).</li> </ul> <p>* Nie wykazano, aby akalabrutynib i zanubrutynib były skuteczne w przypadku opornego na leczenie ibrutynibem chłoniaka z komórek płaszczka z mutacją BTK C481S. Pacjenci z nietolerancją brutyn bu byli z powodzeniem leczeni akalabrutynibem lub zanubrutyn bem bez nawrotu objawów.</p> <p>** Z badania ACE-LY-004 (faza II) wykluczono pacjentów leczonych inh bitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) lub inhibitorem BCL-2 i jednocześnie warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K.</p> <p>*** U pacjentów, u których planowane jest zastosowanie HDT/ASCR, bendamustynę należy stosować ostrożnie, ponieważ istnieją sprzeczne dane dotyczące możliwości pobrania obwodowych komórek progenitorowych. U pacjentów, u których planowana jest terapia CAR T-komórkowa, bendamustynę należy</p>

<sup>14</sup> Kategoria rekomendacji: Inne interwencje, które można zastosować w wybranych populacjach pacjentów (zdefiniowane zaleceniem).



Organizacja, rok (kraj/region) **	Rekomendowane interwencje
	<p>stosować ostrożnie, chyba że po leukaferizie przed terapią CAR T-komórkową, ponieważ może ona wpłynąć na powodzenie pobrania komórek T u pacjenta.</p> <p><i>Jakość dowodów naukowych: brak informacji</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji: Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej: 2A — jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p>
<p><b>DGHO 2021</b> <b>(Niemcy)</b></p> <p><i>Konflikt interesów:</i> przedstawiono informacje na temat możliwego konfliktu interesów autorów wytycznych</p>	<p><b>Wytyczne Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie dotyczące chłoniaka z komórek płaszczka</b></p> <p>Jeśli to możliwe, pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka powinni być objęci badaniem klinicznym.</p> <p>W przypadku nawrotu choroby wytyczne uwzględniają indywidualizację terapii z uwzględnieniem czynników klinicznych i biologicznych oraz przebiegu choroby.</p> <p>Dostępne ścieżki leczenia obejmują: immunochemioterapię, terapię celowaną, procedury przeszczepu oraz dodatkową terapię komórkami CAR-T. We wczesnym nawrocie tj. do 24 miesięcy po zakończeniu terapii pierwszego rzutu, terapie celowane (inhibitory BTK) są skuteczniejsze od terapii konwencjonalnych.</p> <p>Terapie opisywane w wytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ibrutynib – (BTK) przewyższa temsirolimus zwiększając odsetek remisji do 72%, wydłużając okres bez progresji, wydłużając czas do wystąpienia objawów chorobowych i redukując działania niepożądane (poprawa w zakresie przeżycia całkowitego nieistotna statystycznie)</b><sup>15</sup></li> <li>• Bendamustyna – wytyczne wskazują, iż dostępne jest badanie (BRIGHT) porównujące bendamustynę+rytuksymab vs CHOP+rytuksymab. Mediana przeżycia wolnego od progresji była istotnie dłuższa – 35,1 miesięcy w porównaniu z 22,1 miesiącami na korzyść <u>bendamustyny</u>. Wskaźnik remisji wyniósł 94% w ramieniu bendamustyna/rytuksymab.</li> <li>• Bortezom b – skuteczność u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka została potwierdzona w badaniach w połączeniach z cytostatykami, steroidami i rytuksymabem.</li> <li>• Lenalidomid – u pacjentów z nawrotem lenalidomid doprowadzał do zwiększenia odsetka remisji opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka w porównaniu z terapią wybraną przez lekarza 11 do 40% oraz wydłużenia przeżycia wolnego od progresji. Przeżycie całkowite nie było istotnie wydłużone.</li> <li>• Terapia CAR-T (KTE-X19) – zatwierdzona przez EMA w styczniu 2021 r.</li> <li>• Cyklofosfamid, szczególnie w połączeniu z doksorubicyną, winkrystyną, prednizonem i rytuksymabem (R-CHOP).</li> <li>• Cytarabina u młodszych pacjentów, w skojarzeniu z R-CHOP x 3 była skuteczniejsza od czystej terapii R-CHOP pod względem przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego.</li> <li>• Deksametazon jest stosowany w terapii indukcyjnej u młodszych pacjentów z R-DHAP.</li> <li>• Doksorubicyna stosowana w schemacie z winkrystyną i prednizonem (CHOP) oraz rytuksymabem (R-CHOP).</li> <li>• Rytuksymab w schemacie z chemioterapią prowadzi do wzrostu wskaźników remisji i wydłużenia czasu przeżycia bez progresji choroby w porównaniu z samą chemioterapią. Terapia podtrzymująca rytuksymabem zmniejszyła przeżycie bez progresji i przeżycie całkowite.</li> <li>• Temsirolimus – w randomizowanym badaniu III fazy wykazano skuteczność temsirolimusu w chłoniaku z komórek płaszczka u pacjentów z nawrotem/opornością w porównaniu z terapią wybraną przez lekarza/osrodek. Temsirolimus doprowadził do wskaźnika remisji na poziomie 22% i wpłynął na uzyskanie statystycznie znamiennej poprawy przeżycia wolnego od progresji.</li> <li>• Wenetoklaks – w badaniu I fazy w podgrupie pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka obiecującą ogólną odpowiedź uzyskano u 75% pacjentów z odsetkiem CR wynoszącym 21% stosujących monoterapię wenetoklaksem. Ponadto opublikowane niedawno wyniki badania fazy II, wykazały wysokie wskaźniki skuteczności leczenia skojarzonego ibrutinib + wenetoklaks.</li> <li>• Winkrystyna – jest składową schematów skojarzonych, takich jak R-CHOP.</li> </ul> <p><i>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i></p>
<p><b>AHS 2021</b> <b>(Kanada)</b></p> <p><i>Konflikt interesów:</i> informacje na temat potencjalnego konfliktu interesów opublikowane na stronie AHS<sup>16</sup></p>	<p><b>Rekomendacje Alberta Health Services dotyczące chłoniaków</b></p> <p>Nie istnieje standardowe leczenie nawrotowego MCL. Wybór leczenia powinien uwzględniać czas trwania odpowiedzi na poprzednie leczenie.</p> <p>Stanowisko ws. leczenia nawrotowego/opornego MCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie z zastosowaniem BTKi jest opcją preferowaną (nad chemoimmunoterapią) w ramach II linii leczenia nawrotowego MCL. Wytyczne mówią o zastosowaniu <b>ibrutynibu</b>, akalabrutyn b i zanubrutynibu.</li> </ul>

<sup>15</sup> Autorzy wytycznych powołują się na wyniki badania Dreyling 2016: Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al.: Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 387:770-778, 2016. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00667-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00667-4/fulltext) [data dostępu: 21.10.2022 r.]

<sup>16</sup> <https://www.albertahealthservices.ca/assets/about/bylaws/ahs-by-l-conflict-of-interest.pdf> [data dostępu: 24.10.2022 r.]

Organizacja, rok (kraj/region) **	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej terapii komórkowej i po niepowodzeniu leczeniem BTKi, paliatywne opcje terapii obejmują terapie oparte na bortezomibie, lenalidomidzie i badania kliniczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bendamustyna + rytuksymab (BR) lub bendamustyna, rytuksymab i cytarabina (R-BAC),</li> <li>○ bortezomib + rytuksymab ± chemioterapia,</li> <li>○ lenalidomid + rytuksymab ± chemioterapia,</li> </ul> </li> <li>• Dla pacjentów kwalifikujących się do intensywnej terapii komórkowej (ECOG 0-2 i spełniających kryteria kwalifikacyjne), przyjmujących BTKi: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ocena odpowiedzi jest zalecana po 6 miesiącach terapii i może być rozważona ponownie po 12 miesiącach.</li> <li>○ Pacjenci z nietolerancją na brutynib powinni zostać poddani terapii alternatywnym BTKi (jeśli to możliwe) przed skierowaniem na terapię komórkową.</li> <li>○ W przypadku odpowiedzi na terapię (PR/CR), u pacjentów odpowiednich i kwalifikujących się do allogenicznego SCT, zwłaszcza z grupy wysokiego ryzyka (np. TP53+), należy zasięgnąć opinii dotyczącej allogenicznego SCT.</li> <li>○ W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia progresji po leczeniu BTKi, zaleca się rozważenie terapii CAR-T, jeśli jest dostępna (brexucabtagene autoleucl – zatwierdzony u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie MCL, leczonych wcześniej BTKi).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i></p>
<p><b>SITC 2020 (USA)</b> <i>Konflikt interesów: nie zgłoszono konfliktu</i></p>	<p><b><u>Wytyczne Towarzystwa Immunoterapii Raka (SITC) dotyczące immunoterapii w leczeniu chłoniaka z 2020 r.</u></b></p> <p>Badania kliniczne powinny być rozważane jako opcja terapeutyczna na każdym etapie leczenia pacjentów z chłoniakiem.</p> <p>W przypadku pacjentów z MCL niekwalifikujących się do przeszczepu, nie osiągnięto konsensusu w zakresie II i kolejnych linii leczenia pacjentów z MCL. Dostępne opcje leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>inhibitory BTK:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w monoterapii (w wytycznych nie wskazano, który spośród inhibitorów BTK jest preferowany)</li> <li>○ w skojarzeniu z rytuksymabem (u pacjentów z MCL rytuksymab stosowany był w połączeniu z kinazą BTK – <b>ibrutynibem</b>),</li> </ul> </li> <li>• breksukabtagen autoleucl,</li> <li>• inhibitory proteosomu,</li> <li>• lenalidomid + rytuksymab (u pacjentów z MCL także monoterapia lenalidomidem).</li> </ul> <p><i>Bendamustyna nie jest wymieniana w wytycznych jako jedna z opcji leczenia pacjentów z MCL w II linii leczenia. Autorzy opisują jej zastosowanie w przypadku innych postaci chłoniaków.</i></p> <p><i>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i></p>
<p><b>BSH 2018 aktualizacja 2022 (Wielka Brytania)</b> <i>Konflikt interesów: wszyscy autorzy złożyli deklarację dot. występowania potencjalnego konfliktu interesów</i></p>	<p><b><u>Wytyczne postępowania Brytyjskiego Towarzystwa Hematologii (BSH) w przypadku chłoniaka z komórek płaszczka z 2018 roku</u></b></p> <p>Brak standardowego postępowania w II linii leczenia MCL.</p> <p>Algorytm terapeutyczny w MCL w przypadku nawrotu, przedstawiony w wytycznych (wybór leczenia uzależniony od wcześniejszej linii leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>inhibitory BTK,</b></li> <li>○ R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina),</li> <li>○ R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),</li> <li>○ BR (bendamustyna, rytuksymab),</li> <li>○ Allo-HSCT (do rozważenia).</li> </ul> </li> <li>• Leczenie pacjentów niekwalifikujących się do allo-HSCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>inhibitory BTK,</b></li> <li>○ R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina),</li> <li>○ R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),</li> <li>○ BR (bendamustyna, rytuksymab).</li> </ul> </li> <li>• Nawrót choroby (&gt;II linia leczenia) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ alternatywna immunochemioterapia,</li> <li>○ inhibitory BTK lub inne leczenie celowane.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Rekomendacje BSH 2018 w MCL:</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region) **	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak standardowego podejścia terapeutycznego w przypadku nawrotu choroby. Leczenie powinno być zindywidualizowane w zależności od wieku, chorób współistniejących, stanu sprawności oraz odpowiedzi i toksyczności wcześniejszej terapii (1B).</li> <li>• <b>Ibrutinib w monoterapii jest wskazywany jako najbardziej aktywny lek u pacjentów z nawrotem choroby lub chorobą oporną (1A).</b></li> <li>• Alternatywny schemat chemioterapii powinien być podawany w przypadku nawrotu po danej linii leczenia (1A).</li> <li>• W przypadku nawrotu choroby, rytuksymab powinien być podawany w skojarzeniu z chemioterapią (1A).</li> <li>• Aktywność nowych środków zwiększa się przy jednoczesnym podawaniu rytuksymabu (1B).</li> <li>• Według autorów wytycznych, jest niewiele dowodów na poparcie roli utrzymania rytuksymabu po leczeniu nawrotów.</li> </ul> <p><b>Aktualizacja z 2021 r. względem wytycznych z 2018 r.:</b></p> <p>Postępowanie z pacjentami z MCL, u których doszło do progresji lub nietolerancji kowalencyjnego inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona (cBTKi) pozostaje znaczącym wyzwaniem klinicznym. Terapia z użyciem tecartusa, została dopuszczona do obrotu przez EMA w przypadku nawrotu lub oporności MCL po dwóch liniach terapii, w tym BTKi.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>A – wysoka jakość, dane z badań RCT wysokiej jakości,  B – umiarkowana jakość, dane z badań RCT mniejszej jakości.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>1 – silna, istnieje pewność, że korzyści przewyższają (lub nie) ryzyko. Zalecenie może być stosowane w sposób jednolity dla wszystkich pacjentów,  2 – słaba, w przypadku kiedy nie ma dużej pewności co do wielkości korzyści lub ryzyka. Zalecenie traktowane jako rozwiązanie sugerowane.</p>
<p><b>ESMO 2017<sup>17</sup></b>  <b>(Europejskie)</b>  <i>Konflikt interesów:</i>  <i>brak konfliktu</i></p>	<p><b><u>Wytyczne praktyki klinicznej Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej w zakresie diagnostyki, leczenia i kontynuacji terapii dotyczące nowo zdiagnozowanego i nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą.</u></b></p> <p>Wybór leczenia zależy od skuteczności wcześniej stosowanych schematów. We wczesnych nawrotach (&lt;12– 24 miesięcy) preferowane powinny być skojarzenia z bendamustyną lub schematy zawierające HD-AraC, np. rytuksymab, bendamustyna i cytarabina (R-BAC)] po CHOP lub przed. Rytuksymab należy dodać, jeśli poprzedni schemat doprowadził do remisji trwającej &gt;6 miesięcy.[IV, B].</p> <p>W przypadkach wczesnych nawrotów lub w przypadkach opornych na leczenie, powinno brać się pod uwagę nowsze ukierunkowane metody. <b>Ibrutinib osiąga najwyższą skuteczność wśród zarejestrowanych związków, a w niektórych przypadkach długoterminową remisję, ale wczesne nawroty są bardzo agresywne.</b> Gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia ibrutinibem, szczególnie wysokie ryzyko krwawienia, lenalidomid (preferowane skojarzenie z rytuksymabem) może również w niektórych przypadkach osiągnąć trwającą remisję (Zinzani 2013, Goy 2013, Trneny 2016, Wang 2012)</p> <p>Rytuksymab ma korzystny profil bezpieczeństwa i wydłuża PFS i OS w chorobie nawrotowej [I, A]. Jednak nie badano profilu bezpieczeństwa u pacjentów z nawrotami po leczeniu pierwszego rzutu [IV, D].</p> <p>Schemat RIT (radioimmunoterapia) wydaje się skutkować wydłużonym czasem trwania remisji zwłaszcza u starszych pacjentów z chorobami współistniejącymi, którzy nie kwalifikują się do intensyfikacji dawki [IV, B].</p> <p>Można rozważyć ChT w dużych dawkach z ASCT u pacjentów z nawrotem po konwencjonalnej terapii pierwszego rzutu.</p> <p>U młodszych pacjentów alloSCT wywołuje długotrwałą remisję nawet u pacjentów po wczesnym nawrocie i chorobie opornej na leczenie [III, B]. W oparciu o wiek pacjenta, właściwe jest zmniejszanie dawki [IV, B].</p> <p>Haploidentyczny przeszczep BM charakteryzuje się wysokim odsetkiem odpowiedzi, ale nadal jest to metoda eksperymentalna w leczeniu MCL.</p> <p>Schemat rekomendacji terapeutycznych u pacjentów z nawrotem choroby przedstawiony w wytycznych:</p> <p><u>Po pierwszym nawrocie:</u></p> <p>Pacjenci poniżej 65 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intensywna immunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ schemat BR (bendamustyna, rytuksymab)</li> <li>○ schemat R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina)</li> </ul> </li> <li>• terapia celowana</li> <li>• do rozważenia allo-HSCT</li> </ul>

<sup>17</sup> Wytyczne ESMO 2017 zostały zatwierdzone przez EHA (European Haematology Association) w 2020 r. [https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2020/10000/EHA\\_Endorsement\\_of\\_ESMO\\_Clinical\\_Practice.1.aspx](https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2020/10000/EHA_Endorsement_of_ESMO_Clinical_Practice.1.aspx) [data dostępu: 21.10.2022 r.]

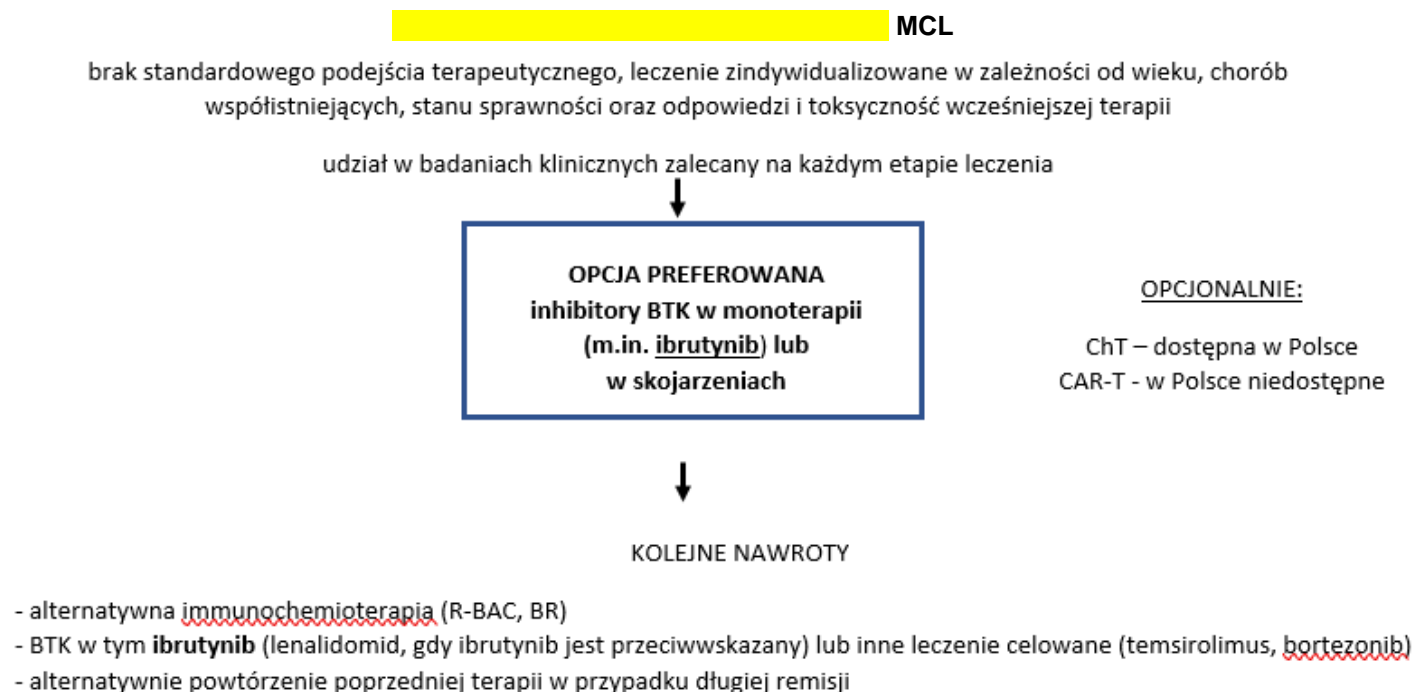
Organizacja, rok (kraj/region) **	Rekomendowane interwencje
	<p>Pacjenci powyżej 65 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunochemioterapia <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schemat BR (bendamustyna, rytuksymab)</li> <li>○ Schemat R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina)</li> </ul> </li> <li>• terapia celowana</li> <li>• rozważenie radioimmunoterapii I</li> <li>• leczenie podtrzymujące rytuksymabem</li> </ul> <p>Pacjenci ze zwiększonym obciążeniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunochemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ schemat BR o zredukowanej dawce</li> </ul> </li> <li>• terapia celowana</li> </ul> <p><u>W kolejnych nawrotach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia celowana: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>ibrutinib</b></li> <li>○ lenalidomid – gdy istnieją przeciwwskazania do terapii ibrutinibem (szczególnie wysokie ryzyko krwawienia), lenalidomid (najlepiej w połączeniu z rytuksymabem) w niektórych przypadkach może również osiągnąć trwałą remisję.</li> </ul> </li> <li>• tamsirolimus, bortezomib (skuteczne, ale powinny być stosowane w połączeniu z ChT (badania fazy II/III)).</li> <li>• alternatywnie powtórzenie poprzedniej terapii w przypadku długiej remisji</li> </ul> <p><u>Podsumowanie rekomendacji:</u></p> <p>– Należy rozważyć terapie celowane (ibrutinib, lenalidomid), tamsirolimus i bortezomib najlepiej w połączeniu z ChT</p> <p>– U młodszych pacjentów, należy rozważyć przeprowadzenie alloSCT.</p> <p>– Należy rozważyć udział w badaniach klinicznych.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I – Dowody z przynajmniej jednego, dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanalizy bez heterogeniczności wśród badań randomizowanych;</i></p> <p><i>II – Dowody z mniejszych badań randomizowanych (o gorszej jakości metodologicznej) lub z subpopulacji większych badań randomizowanych lub z metaanalizy takich badań lub metaanalizy z heterogenicznością;</i></p> <p><i>III – Badania prospektywne kohortowe;</i></p> <p><i>IV – Badania retrospektywne kohortowe lub kliniczno-kontrolne;</i></p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p><i>A – Silne dowody skuteczności, silna rekomendacja;</i></p> <p><i>B – Silne lub umiarkowane dowody skuteczności z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólna rekomendacja;</i></p> <p><i>C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka stosowania, zalecenie opcjonalne.</i></p>

Skróty: ADC – koniugaty przeciwciał z lekami (ang. antibody-drug conjugate), AHS – Alberta Health Services, allo – SCT – allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. allogeneic stem-cell transplantation), ASCO – American Society of Clinical Oncology, ASCR – , ASCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation), BR – schemat zawierający bendamustynę i rytuksymab, BSH – British Society for Haematology, BTK – kinaza tyrozynowa Brutona, CAR-T – terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T (ang. chimeric antigen receptors T cells), ChT – chemioterapia, CR – Odpowiedź całkowita (ang. complete response), DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. European Society For Medical Oncology), HD-AraC – wysoka dawka arabinozydu cytozyny (ang. high-dose cytarabine), HDT – chemioterapia w wysokich dawkach (high doses therapy), inh bitor PI3Kd – inh bitor kinazy PI3 delta (kinaza 3-fosfatydilinozytolu, ang. phosphatidylinositide 3-kinase), MCL – chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma), NCCN – National Comprehensive Cancer Network, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), R-BAC – schemat zawierający rytuksymab, bendamustynę, arabinozydu cytozyny, R-CHOP – schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, wincrystynę, doksorubicynę, prednizon, RDHA – schemat zawierający rytuksymab, deksametazon i cytarabinę, R-DHAP – schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, deksametazon, cytarabinę, cisplatynę, RIT – radioimmunoterapia, SITC – Society for Immunotherapy of Cancer)

\* opis wytycznych w oparciu o rozdz. 1.8.1 APD wnioskodawcy

\*\* W toku wyszukiwania wytycznych znaleziono również Rekomendacje National Institute for Health and Care Excellence z 2018 r.<sup>18</sup> dotyczące diagnostyki i postępowania w przypadku chłoniaków nie-Hodgkina. Nie zostały one uwzględnione w powyższej tabeli, ponieważ opisują jedynie diagnostykę i sposób postępowania w przypadku leczenia I linii chłoniaka z komórek płaszczka, nie odnoszą się do terapii pacjentów w II linii leczenia po progresji lub oporności na dotychczasowe leczenie.

<sup>18</sup> Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma Technology appraisal guidance [TA502]. Published: 31 January 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502>



Skróty: BR – schemat benadamustyna + rutyksymab, BTK – kinaza tyrozynowa Brutona, ChT – chemioterapia, MCL – chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*), R-BAC – schemat zawierający rytuksymab, bendamustynę, arabinozyd cytozyny

Rysunek 1 Schemat przedstawiający umiejscowienie terapii ibrutynibem w **chłoniaku z komórek płaszczka** w oparciu o odnalezione wytyczne kliniczne (na podstawie wytycznych ESMO 2017 i opinii eksperta Agencji)

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię jednego eksperta klinicznego dotyczącą ocenianej interwencji. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Aktualnie stosowane technologie medyczne i odsetki pacjentów, którzy je stosują	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bendamustyna + R (aktualnie: 60%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 40%)</li> <li>- lenalidomide (aktualnie: 20%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 20%)</li> <li>- inna chemioterapia (aktualnie: 40%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 20%)</li> <li>- bortezomib (aktualnie: 10%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 10%)</li> </ul>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu leczniczego Imbruvica w omawianym wskazaniu	n.d.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	wczesny nawrót (<24 mcy) ( <i>Blood</i> 2022; 139(5): 666-677)*

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	b.d.
Potencjalne problemy dostrzegane w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	n.d.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Niski wskaźnik terapeutyczny
Czy w Państwa opinii skuteczność chemioterapii stosowanej w monoterapii będzie zbliżona do skuteczności złożonych schematów chemioterapii w leczeniu MCL?	W przypadku choroby ██████████ – różnice nieistotne z punktu widzenia długotrwałego przeżycia chorych (Blood 2022; 139(5): 666-677)*

\* Eyre TA et al. Therapeutic options for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Blood 2022; 139 (5): 666–677. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2021013326>

### 3.4.3. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac wystąpiono do jednej organizacji reprezentującej pacjentów z prośbą o opinię - do Fundacji Onkocafe - Razem Lepiej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 11. Opinia Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków

Pytanie	Anna Kupiecka Prezes Fundacji Onkocafe - Razem Lepiej
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ██████████ chłoniaka z komórek płaszczka z punktu widzenia chorego.	<p>U dużej części pacjentów w chwili rozpoznania nowotwór jest w stanie zaawansowanym, przez co choroba cechuje się szybkimi nawrotami i opornością na leczenie. Chorzy doświadczają różnych objawów o zróżnicowanym nasileniu, w zależności od masy i lokalizacji guza.</p> <p>W przypadku choroby umiejscowionej w obrębie jamy brzusznej chorzy odczuwają silny ból i dyskomfort, niemożliwość przyjmowania pokarmów, spadek masy ciała. W przypadku umiejscowienia guza w śródpiersiu najbardziej dotkliwe objawy dotyczą problemów z oddychaniem, duszności, pojawianiu się płynu w opłucnej, ból i dyskomfort.</p> <p>Ponadto choroba często ma zazwyczaj dynamiczny i agresywny przebieg, przez co dochodzi do występowaniu wielu objawów jednocześnie.</p>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Obecnie dostępne opcje terapeutyczne charakteryzują się wysoką toksycnością. Ze względu na drogę podania konieczne są częste hospitalizacje. Relatywnie niska skuteczność leczenia prowadzi do szybkich nawrotów choroby.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<p>Refundacja ibrutynibu u pacjentów ██████████ chłoniakiem z komórek płaszczka.</p> <p>Poprawa organizacji opieki nad pacjentami z nowotworami krwi poprzez wdrożenie rozwiązań z zakresu koordynowanej opieki nad tą grupą chorych. Konieczne wydaje się zwiększenie odsetka pacjentów diagnozowanych na wcześniejszym etapie choroby.</p>
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	Wydłużenie czasu do progresji, wydłużenie przeżycia, poprawa jakości życia. Ze względu na jakość życia, droga podania leku ma znaczenie z punktu widzenia obciążenia chorego wizytami w ośrodku prowadzącym leczenie. W przypadku terapii doustnych łatwiej prowadzić życie społeczne, zawodowe i rodzinne.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<p>Obecnie dostępne leczenie to toksyczna chemioterapia, która nie przynosi tak dużych efektów leczenia w porównaniu z ibrutynibem. Zrefundowany niedawno lenalidomid nie zaspokaja również potrzeb w tym wskazaniu, ze względu na niską skuteczność terapii.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych terapii onkologicznych należy dążyć do standaryzacji postępowania, niezależnie od miejsca zamieszkania oraz prowadzenia leczenia chorego. Z tego punktu widzenia publikacja wytycznych postępowania oraz ich skuteczna implementacja przez płatnika publicznego ograniczy ryzyko zróżnicowanego leczenia chorych w podobnej sytuacji klinicznej.</p>

Pytanie	Anna Kupiecka Prezes Fundacji Onkocafe - Razem Lepiej
Czy zgłaszają Państwo uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na [redacted] chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”?	Brak uwag
Inne uwagi	<p><i>W leczeniu MCL zarejestrowano niedawno terapię CAR-T, która ze względu na wskazanie rejestracyjne (stosowanie po inhibitorach BTKi) w ograniczonym zakresie może być zastosowana u polskich pacjentów.</i></p> <p><i>Refundacja ibrutynibu w chłoniaku z komórek płaszczka, umożliwiłaby w przyszłości części pacjentom zastosowanie w kolejnej linii leczenia nowoczesnej terapii CAR-T.</i></p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2022 r. poz. 111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C83, C85 z poziomem odpłatności bezpłatnie:
  - siarczan bleomycyny,
  - karboplatyna,
  - chlorambucyl,
  - cisplatyna,
  - kładrybina,
  - cyklofosfamid,
  - cytarabina,
  - dakarbazyna,
  - doksorubicyna,
  - doksorubicyna liposomalna,
  - epirubicyna,
  - etopozyd,
  - fludarabina,
  - gemcytabina (w przypadku pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe),
  - hydroksykarbamid,
  - idarubicyna,
  - ifosfamid,
  - melfalan,
  - merkaptopuryna,
  - metotreksat,
  - oksaliplatyna,
  - pegaspargaza,
  - tioguanina,
  - winkrystyna,
  - pleryksafor.

- w ramach programu lekowego B.93 „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C83, C85)”
  - lenalidomid (Revlimid) – refundowany od 1 lipca 2022 roku we wskazaniu leczenie chorych na chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) (ICD-10: C85.7)<sup>19</sup>

Szczegółowe dane dotyczące lenalidomidu przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 12. Produkty lecznicze zawierające lenalidomid refundowane w ramach programu lekowego B.93**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1120.0, Lenalidomid							
Kleder, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991466206	1121,04	1177,09	1166,88	bezpłatny	0
Kleder, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991450946	1681,56	1765,64	1750,32	bezpłatny	0
Kleder, kaps. twarde, 20 mg	21 szt.	05909991450953	2242,08	2354,18	2333,76	bezpłatny	0
Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991450960	2802,60	2942,73	2917,20	bezpłatny	0
Kleder, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991466220	560,52	588,55	583,44	bezpłatny	0
Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991472115	1111,32	1166,89	1166,88	bezpłatny	0
Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991472207	1666,98	1750,33	1750,32	bezpłatny	0
Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991472245	2778,30	2917,22	2917,20	bezpłatny	0
Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991472092	555,66	583,44	583,44	bezpłatny	0
Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05901797710910	1123,20	1179,36	1166,88	bezpłatny	0
Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05901797710996	1684,80	1769,04	1750,32	bezpłatny	0
Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05901797710934	2808,00	2948,40	2917,20	bezpłatny	0
Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05901797710903	561,60	589,68	583,44	bezpłatny	0
Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	05909991470302	1111,32	1166,89	1166,88	bezpłatny	0
Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	05909991470319	1666,98	1750,33	1750,32	bezpłatny	0
Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	05909991470333	2778,30	2917,22	2917,20	bezpłatny	0
Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	05909991470258	555,66	583,44	583,44	bezpłatny	0
Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909990086702	14276,96	14990,81	1166,88	bezpłatny	0
Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909990086764	15059,12	15812,08	1750,32	bezpłatny	0
Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909990086771	16564,76	17393,00	2917,20	bezpłatny	0
Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909990086696	13616,86	14297,70	583,44	bezpłatny	0

<sup>19</sup> Kryteria kwalifikacji do leczenia lenalidomidem (w ramach programu lekowego B.93): 1) oporny lub nawrotowy chłoniak z komórek płaszczka (MCL); 2) wiek  $\geq$  18 rok życia; 3) stan sprawności według ECOG 0-2.



Ponadto w ramach specjalistycznych świadczeń szpitalnych w hematologii we wnioskowanym wskazaniu finansowane jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT)<sup>20</sup>.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Terapia standardowa (ang. standard of care) uwzględniająca lenalidomid (Revlimid)</p>	<p>Terapia standardowa rozumiana jako [redacted] (APD, s. 109).  W ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C83, C85 z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowane są siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina (w przypadku pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe), hydroksykarbamid, idarubicyna, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatin, pegaspargaza, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor (uzupełnienie APD s. 12).</p> <p>Uwzględniając zestaw substancji refundowanych w Polsce i wyniki przeglądu systematycznego oraz mając na uwadze szczegółowy zapis wnioskowanego wskazania nie było możliwe wybranie wiarygodnego komparatora (wiarygodnego w sensie wiarygodności jego badań klinicznych popartych rekomendacją ekspertów odnośnie stosowania w praktyce klinicznej w Polsce). W związku z powyższym zdecydowano się uwzględnić w analizie jako komparator terapię standardową, dla której możliwe było przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. Ujęcie z kolei w jednym badaniu skuteczności uśrednionej dla kilku substancji czynnych wydaje się być najbardziej konserwatywnym i kompromisowym rozwiązaniem w świetle braku jednego, wiodącego schematu stosowanego w praktyce klinicznej.</p> <p>Zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych z Advisory Board w marcu 2016 r.* uwzględnienie w ramach komparatora monoterapii, mimo iż wytyczne oraz odnalezione badania wskazują na zastosowanie w [redacted] MCL terapii złożonych, nie powinno wiązać się z różnicami w aktywności biologicznej substancji leczniczych, a co za tym idzie nie powinno wpływać na wyniki kliniczne owych substancji. Eksperti kliniczni wskazują na równie małą skuteczność monoterapii, uwzględnionych w badaniu Hess 2009, co polichemioterapii na bazie tych samych substancji czynnych. Reasumując, eksperci wskazują, że forma monoterapii nie powinna wpływać na aktywność biologiczną tych substancji leczniczych, tzn. że skuteczność tej samej substancji w formie monoterapii lub schematu leczenia jest taka sama.</p> <p>(...) udostępniono opinie ekspertów dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczącej leczenia MCL w Polsce. W ocenie wnioskodawcy przedstawione opinie ekspertów klinicznych są aktualne na dzień składania wniosku. (Ibrutyn b (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Odpowiedź na pismo nr OT.4231.42.2022.JS.6, s. 4-5).</p>	<p>Komentarz Agencji przedstawiono poniżej</p>

\* Notatki ze Spotkania Ekspertów dot. chłoniaka z komórek płaszczka (MCL). Warszawa, 15 marca 2016 r.

Należy zwrócić uwagę na niespójność przedłożonych analiz w zakresie komparatorów. W ramach analizy klinicznej jako komparator przyjęto terapię standardową w postaci chemioterapeutyków stosowanych jako monoterapia, podczas gdy w analizie ekonomicznej/analizie wpływu na budżet przyjęto, że komparatorem będzie praktyka kliniczna stosowana w Polsce (terapia standardowa w postaci schematów wielolekowych). Jednocześnie nie przedstawiono dowodów (poza opiniami ekspertów z 2016 r. na jednakową skuteczność chemioterapii w postaci monoterapii i w postaci schematów złożonych).

Argumenty wnioskodawcy przedstawiono w tabeli powyżej. Ponadto zdaniem eksperta klinicznego, Prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego, w przypadku [redacted] MLC różnice w skuteczności chemioterapii stosowanej w monoterapii i złożonych schematów chemioterapii są: *nieistotne z punktu widzenia długotrwałego przeżycia chorych* (rozdz. 3.4.2).

Biorąc pod uwagę powyższe, wybór komparatorów można uznać za zasadny, chociaż należy zwrócić uwagę na ograniczenie analiz, jaką jest ich niespójność w zakresie tego, które schematy terapeutyczne, spośród schematów należących terapii standardowej, są uwzględnione w poszczególnych analizach (AKL, AE i BIA).

<sup>20</sup> Zdaniem eksperta klinicznego, prof. Walewskiego: *Kwalifikacja do allo-HCT jest bardzo hipotetyczną opcją, prawie nie stosowaną.*

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla leku Imbruvica (ibrutynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów [redacted] chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), [redacted]	- niespełnienie kryteriów włączenia	[redacted]
Interwencja	Ibrutynib stosowany zgodnie z ChPL dla MCL.	- ibrutynib stosowany niezgodnie z ChPL dla MCL	Brak uwag
Komparatory	Terapia standardowa (ang. standard of care) – w przypadku braku badań porównujących ibrutynib z terapią standardową dopuszczano włączenie badań porównujących ibrutynib z inną terapią, w celu umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego ibrutynibu z leczeniem standardowym. Wnioskodawca w pierwotnej analizie uwzględnił wyniki porównania ibrutynibu z bendamustyną, natomiast w uzupełnieniu do analizy klinicznej przedstawił wyniki badania porównującego ibrutynib z lenalidomidem. Zarówno bendamustyna, jak i lenalidomid wchodziły w skład przyjętego komparatora tj. terapii standardowej.	- niespełnienie kryteriów włączenia	Zweryfikowano brak spójności w zakresie wyboru komparatorów pomiędzy analizą kliniczną, a analizą ekonomiczną i analizą wpływu na budżet. Dane dotyczące skuteczności klinicznej komparatora uzyskano w oparciu o porównanie pośrednie IBR vs monochemioterapia. Natomiast w pozostałych częściach analizy wnioskowaną technologię porównano z terapią standardową tj. ze schematem mieszanym składającym się z schematów złożonych chemioterapii oraz monoterapii. W analizie klinicznej nie uzasadniono podejścia przyjętego w AE i BIA.
Punkty końcowe	- odpowiedź na leczenie (ORR, PR, CR) - przeżycie wolne od progresji (PFS) - przeżycie całkowite (OS) - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) - bezpieczeństwo - jakość życia	- farmakokinetyka - farmakodynamika - doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Brak uwag
Typ badań	- prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych - prospektywne, badania kliniczne bez randomizacji, z oraz bez grup kontrolnych - badania obserwacyjne i opisowe trwające co najmniej 4 tygodnie, z oraz bez grup kontrolnych - przeglądy systematyczne dla interwencji	- badania obserwacyjne i opisowe z okresem obserwacji poniżej 4 tygodni (mała wartość kliniczna wyników) - opisy przypadków - artykuły przeglądowe i poglądy	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Rodzaj publikacji	- badania kliniczne opublikowane w formie pełnego tekstu lub raportu (dopuszczano raporty z badań użytych w procesie rejestracyjnym w UE) - badania obserwacyjne i opisowe opublikowane w formie pełnego tekstu	- badania kliniczne, obserwacyjne i opisowe opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, - badania opublikowane w formie listów do redakcji	Brak uwag
Inne kryteria	- publikacje w języku angielskim, niemieckim, francuskim i polskim	- publikacje w językach innych niż angielski, niemiecki, francuski i polski	Brak uwag

Skróty: ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response), DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), MCL – chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma), ORR – odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall/objective response rate), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)

\* w przypadku braku badań porównujących ibrutynib z terapią standardową dopuszczano włączenie badań porównujących ibrutynib z inną terapią, w celu umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego ibrutynibu z leczeniem standardowym

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Analogicznie do wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę, wspomniane bazy przeszukano również pod kątem badań pierwotnych dla komparatora (tj. terapii standardowej) oraz bendamustyny, stanowiącej składową komparatora. Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano 17.05.2022 r. (data pierwszego przeglądu 13.04.2016 r., data pierwszej aktualizacji 08.06.2020 r.).

W ramach uzupełnień do wymagań minimalnych, wnioskodawca przeprowadził dodatkowo przegląd systematyczny także dla lenalidomidu – składowej komparatora, tj. terapii standardowej, który jest obecnie refundowany w Polsce we wskazaniu MCL (w badaniu Hess 2009 udział lenalidomidu wynosił jedynie 2%). Bazy MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library przeszukano pod kątem pierwotnych badań klinicznych dla lenalidomidu w leczeniu dorosłych pacjentów z [redacted] chłoniakiem z komórek płaszczka w dniu 11.10.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 8.11.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, nie zidentyfikowano badań randomizowanych spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Odnaleziono publikacje dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu, których wyniki przedstawiono w rozdziale 4.1.6.1 niniejszej analizy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania randomizowane (RCT) III fazy, prowadzone wśród pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL, wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego:

- badanie RAY (publikacja Dreyling 2016 - dla głównej zaślepionej fazy badania, publikacja Rule 2018 - dla otwartej fazy przedłużonej), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu stosowanego w dawce 560 mg (raz dziennie) w porównaniu z temsirolimusem stosowanym w zmiennej dawce (tj. przez pierwsze 3 tyg. (1 cykl) dawka 175 mg raz na tydzień, w kolejnych cyklach dawka 75 mg raz na tydzień) w populacji chorych z nawrotowym lub opornym MCL, po 1 lub więcej wcześniejszej linii immunochemioterapii (rytuksymab),
- badanie Hess 2009 – wykorzystane do porównania pośredniego ibrutynibu względem terapii standardowej (gemcytabina oraz fludarbina w monoterapii) poprzez wspólną referencję (temsirolimus) w dwóch wersjach dawkowania (I wersja – 175/75 mg: 175 mg raz na tydzień przez pierwsze 3 tyg., następnie 75 mg raz na tydzień; II wersja 175/25 mg: 175 mg raz na tydzień przez pierwsze 3 tyg., następnie 25 mg raz na tydzień) w populacji chorych z nawrotowym i/lub opornym MCL.

Z uwagi na fakt, iż bendamustyna stanowi składową komparatora tj. terapii standardowej, a nie została objęta badaniem Hess 2009, wykonano oddzielny przegląd systematyczny dla tej składowej komparatora. W ramach, którego włączono dodatkowo jedno badanie randomizowane III fazy:

- badanie Rummel 2016 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej bendamustyną i rytuksymabem w porównaniu ze schematem fludarabiną i rytuksymabem stosowanych u chorych z nawrotowym chłoniakiem indolentnym lub chłoniakiem z komórek płaszczka. Pacjenci z MCL stanowili 20,4% populacji badania.

W pierwotnej analizie klinicznej wnioskodawcy lenalidomid stanowił składową komparatora tj. terapii standardowej w badaniu Hess 2009. Lenalidomid stosowano u 54 pacjentów (2%). W wyniku przeprowadzenia dodatkowego wyszukiwania badań pierwotnych dla lenalidomidu, w zaktualizowanych analizach wnioskodawcy odnaleziono dodatkowo jedno badanie randomizowane II fazy:

- badanie SPRINT (Trneny 2016, Arcaini 2018) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii lenalidomidem z terapią standardową u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka.

Wnioskodawca zakwalifikował do raportu także 3 niekontrolowane, jednoramienne badania II fazy: Wang 2013, Maruyama 2016 i SPARK<sup>21</sup>. Opisujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w populacji z nawracającym lub opornym na leczenie MCL.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące efektywności rzeczywistej analizowanej interwencji: Broccoli 2018, Cencini 2021, Epperla 2017, Jeon 2019, McCulloh 2021, Sancho 2022 - IBRORS-MCL, Sharman 2021, Smith 2018, Tucker 2020 oraz Visco 2021 - MANTLE-FIRST, Zhang 2022. Wszystkie ww. badania miały charakter retrospektywny.

Szczegółową charakterystykę ww. badań wnioskodawca przedstawił w rozdziałach 4.4 i 9.14 AKL.

Przedstawiono również wnioski z ośmiu przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu stosowanego w nawracającym lub opornym na leczenie MCL: Njue 2015, Ball 2020, Caldeira 2019, Parrott 2018, Pellgrini 2021, Telford 2019, Wang 2020 oraz Yun 2017. Szczegółową charakterystykę ww. przeglądów systematycznych wnioskodawca przedstawił w rozdziale 4.1.1 AKL.

---

<sup>21</sup> Badanie SPARK nie posiada pełnotekstowej publikacji, jednak ze względu na ujęcie tego badania w raporcie z procesu rejestracyjnego EMA o wysokiej wiarygodności zdecydowano o jego włączeniu do analizy.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych dotyczących skuteczności eksperymentalnej włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania pierwotne ibrutynibu</b>			
<p><b>RAY</b> (Dreyling 2016, Rule 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research &amp; Development</p>	<p>- badanie randomizowane, kontrolowane, <i>open-label</i>, III fazy, - wieloośrodkowe, międzynarodowe (98 ośrodków), - hipoteza: <i>superiority</i> - typ analizy: ITT (analiza skuteczności), mITT (analiza bezpieczeństwa) – pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji: 20 mies. – analiza pierwotna IBR: 14,4 miesiąca TEM: 3 miesiące 38,7 mies. – analiza końcowa IBR: 14,4 miesiąca TEM: 3 miesiące (jak w analizie pierwotnej)</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa A: ibrutynib: 560 mg p.o. Grupa B: temsirolimus i.v. 175 mg, dzień 1, 8., 15. (pierwszy cykl); 75 mg, dzień 1., 8., i 15. (kolejny cykl); cykli 21 dniowych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - co najmniej jedna wcześniejsza linia immunochemioterapii zawierająca w swoim składzie rytuksymab; - udokumentowana oporność lub nawrót po wcześniejszej terapii; - mierzalna zmiana wg kryteriów Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma; - status ECOG: 0-1.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - chemioterapia, naświetlania, inne badane leki w ciągu 3 tygodni przed badaniem; - leczenie przeciwciałami w ciągu 4 tygodni przed badaniem; - immunokoniugaty w ciągu 10 tygodni przed badaniem; - poprzednie leczenie mTOR lub inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona.</p> <p><u>Kontynuacja leczenia:</u> - do czasu progresji choroby lub, - do czasu nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><u>Liczba pacjentów (N=280)</u> Grupa A (brutyn b w dawce 560 mg/dobę; doustnie): 139 Grupa B (temsirolimus - 175 mg dożylnie w dniu 1, 8 oraz 15 w czasie pierwszego cyklu, a następnie 75 mg w dniach 1., 8. oraz 15. każdego z 21-dniowych, kolejnych cykli): 141</p> <p><u>Pacjenci, którzy nie ukończyli badania:</u> 200 (71%), w tym 2 nie otrzymało interwencji, pozostałe przyczyny: progresja, działania niepożądane, zgony, odmowa terapii</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - PFS – przeżycie wolne od progresji, oceniane przez niezależną zaślepioną komisję</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> - ORR – ocena częstości odpowiedzi - PR – częściowa odpowiedź na leczenie - CR – całkowita odpowiedź na leczenie - PFS – przeżycie wolne od progresji, oceniane przez badacza - OS – przeżycie całkowite - jakość życia (Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma) - odsetek jednorocznego przeżycia (1-year survival rate) - czas trwania odpowiedzi (DOR) - czas do następnego leczenia - bezpieczeństwo - biomarkery - farmakokinetyka - wskaźn k zużycia zasobów medycznych</p>
<b>Badania pierwotne komparatora tj. terapii standardowej</b>			
<p><b>Hess 2009</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>- badanie randomizowane, kontrolowane, <i>open-label</i> III fazy, - wieloośrodkowe, międzynarodowe (72 ośrodki, w tym Polska), - hipoteza: <i>superiority</i> - typ analizy: ITT (analiza skuteczności), mITT (analiza bezpieczeństwa) – pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> maks. 31 miesięcy (na podstawie krzywej KM dla OS, Hess 2009) mediana czasu leczenia: TEM 175/75: 12 tygodni [1-97 tyg.] TEM 175/25: 14 tygodni [1-172 tyg.] IC: 5 tygodni [1-35 tyg.]</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek <math>\geq</math> 18 lat; - potwierdzona przez badacza diagnoza MCL na podstawie histologii, immunofenotypu i badania aktywności cykliny D1; - oporność lub/i nawrót po 2-7 wcześniejszych liniach leczenia; - zastosowanie w uprzedniej terapii: środka alkilującego, antracykliny i rytuksymabu oraz możliwe wykonanie wcześniej przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych; - oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące; - Skala Karnofsky'ego <math>\geq</math> 60; - mierzalna zmiana; - brak istotnej niewydolności narządów</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - PFS, oceniane przez niezależną komisję, w populacji ITT</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> - PFS – przeżycie wolne od progresji, oceniane przez badacza - ORR – ocena częstości odpowiedzi - PR – częściowa odpowiedź na leczenie - CR – całkowita odpowiedź na leczenie - CRu – całkowita niepotwierdzona</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Interwencja:</u>            Grupa A: TEM: 175 mg, i.v., raz na tydzień przez pierwsze 3 tygodnie;            A I 75 mg, i.v., raz na tydzień; p.o.            A II 25 mg, i.v., raz na tydzień, p.o.            Grupa B:            Stosowane w monoterapii:            - gemcytabina i.v. (n=22, 42%)            - fludarabina i.v. (n=12, 23%)            - fludarabina p.o. (n=2, 4%)            - chlorambucyl p.o. (n=3, 6%)            - kladrybina i.v. (n=3, 6%)            - etopozyd i.v. (n=3, 6%)            - cyklofosfamid p.o. (n=2, 4%)            - talidomid p.o. (n=2, 4%)            - winblastyna (n=2, 4%)            - alemtuzumab (n=1, 2%)            - lenalidomid p.o. (n=1, 2%)</p>	<p>wewnętrznych i szpiku (bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1000/\mu\text{l}</math>, liczba płytek krwi <math>\geq 75\ 000/\mu\text{l}</math> lub <math>\geq 50\ 000/\mu\text{l}</math>, jeśli zajęty szp k kostny, poziom hemoglobiny <math>\geq 8\ \text{g/dl}</math>, poziom kreatyniny <math>\leq 2\text{x}</math> górna granica normy, poziom AST <math>\leq 3\text{x}</math> górna granica normy lub <math>\leq 5\text{x}</math> górna granica normy, jeśli zajęta wątroba, poziom bilirubiny <math>\leq 1,5\text{x}</math> górna granica normy, poziom cholesterolu w surowicy krwi na czczo <math>\leq 350\ \text{mg/dl}</math>, poziom trójglicerydów <math>\leq 400\ \text{mg/dl}</math>, inne parametry <math>\leq 2</math>. stopnia zdarzeń niepożądanych wg National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 3.0 (chyba że związane z zajęciem narządu przez chłoniaka).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u>            - zajęcie OUN;            - zarażenie wirusem HIV, wątroby typu B lub C;            - inne leczenie przeciwnowotworowe;            - poważna operacja w okresie 3 tygodni przed pierwszym podaniem leku.</p> <p><u>Kontynuacja leczenia:</u>            - do czasu progresji choroby, lub do czasu nieakceptowalnej toksyczności: (bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt; 1000/\mu\text{l}</math>, liczba płytek krwi <math>&lt; 50\ 000/\mu\text{l}</math> lub niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3. i 4.).</p> <p><u>Liczba pacjentów (N=162)</u>            temsyrolimus dożylnie w dawce 175 mg na tydzień przez 3 tyg., a następnie 75 mg na tydzień (175/75), n=54 (ramię wykorzystane do porównania pośredniego)            vs            temsyrolimus dożylnie w dawce 175 mg na tydzień przez 3 tyg., a następnie 25 mg na tydzień (175/25); n=54            vs            „terapia standardowa”, n=54, ale jeden pacjent wycofał zgodę</p> <p><u>Pacjenci, którzy nie ukończyli badania:</u>            137 (85%), w tym 1 pacjent nie otrzymał interwencji, pozostałe powody: progresja, działania niepożądane, zgony, odmowa terapii</p>	<p>odpowiedź na leczenie            - OS – przeżycie całkowite            - bezpieczeństwo</p>
<b>Badania pierwotne bendamustyny (składowa komparatora tj. terapii standardowej)</b>			
<p><b>Rummel 2016</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            StiL            (Studiengruppe indolente Lymphome) group</p>	<p>- badanie randomizowane, kontrolowane, open-label, III fazy,            - wieloośrodkowe, niemieckie (55 ośrodków),            - hipoteza: <i>non-inferiority</i>            - typ analizy: mITT (analiza skuteczności i bezpieczeństwa) – pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku  <u>Okres obserwacji:</u>            96 miesięcy – mediana czasu obserwacji  <u>Interwencja:</u>            Grupa A: bendamustyna + rytuksymab            bendamustyna: 90 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 2. cyklu (podawany jako 30-minutowy wlew); co 4 tygodnie do 6 razy            rytuksymab: 375 mg/m<sup>2</sup> dnia 1. cyklu;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u>            - wiek <math>\geq 18</math> lat;            - stan sprawności wg WHO: 0-2;            - obecność jednego z następujących chłoniaków z dodatnim antygenem CD20, potwierdzonych badaniem histologicznym (nie starszym niż 6 miesięcy):            - chłoniak grudkowy (stopień 1 i 2),            - chłoniak limfoplazmatyczny (makroglobulinemia Waldenströma),            - chłoniak z małych limfocytów,            - guzowaty i uogólniony chłoniak strefy brzeżnej lub            - chłoniak z komórek płaszczka (MCL);            - stadium II (ze zmianą masywną <math>&gt;7,5\ \text{cm}</math>), III lub IV;            - z wyjątkiem chorych na chłoniaka z komórek</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u>            - PFS, w populacji per protocol  <u>Drugorzędowy:</u>            - OR – odpowiedź ogólna na leczenie            - CR – całkowita odpowiedź na leczenie            - OS – przeżycie całkowite            - bezpieczeństwo</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>co 4 tygodnie do 6 razy Grupa B: fludarabina + rytuksymab fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.-3. cyklu); co 4 tygodnie do 6 razy rytuksymab: 375 mg/m<sup>2</sup> dnia 1. cyklu; co 4 tygodnie do 6 razy</p>	<p>płatcza, do badania włączano pacjentów tylko wtedy, gdy mieli określone wskazania do leczenia, w tym objawy B, niewydolność hemopoetyczną (hemoglobina &lt;110 g/l, granulocyty &lt;1500 na µl i trombocyty &lt;100 000 komórek na µL), duży rozmiar guza (trzy obszary &gt;5 cm lub jeden obszar &gt;7,5 cm), szybką progresję (wzrost masy guza &gt;50% w ciągu 6 miesięcy) oraz powikłania choroby (np. ból, zawał śledziony lub zespół nadlepkoci).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obecność chorób współistniejących takich jak ciężkie zaburzenia pracy serca, płuc, wątroby lub nerek, ciężkie nadciśnienie lub cukrzyca, aktywne choroby auto-immunologiczne i aktywne infekcje (np. zapalenie wątroby), wymagające stosowania antybiotyków;</li> <li>- zakażenie wirusem HIV;</li> <li>- ciężkie choroby psychiczne;</li> <li>- nowotwory w wywiadzie lub nowotwory wtórne;</li> <li>- ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (N=230, w tym 47 z MCL 20,4%)</u></p> <p>Grupa A: 116 (w tym 24 pacjentów z MCL) Grupa B: 114 (w tym 23 pacjentów z MCL)</p> <p><u>Pacjenci, którzy nie ukończyli badania:</u></p> <p>11 (4,8%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5 pacjentów z powodu innej histologii chłoniaka lub białaczki</li> <li>1 pacjent utracony z obserwacji</li> <li>1 pacjent z wycofaną świadomą zgodą na leczenie</li> <li>1 pacjent, który nie otrzymał chemioterapii</li> <li>1 pacjent, który nie otrzymał przypisanego leczenia</li> </ul>	
<p><b>SPRINT</b> (Trneny 2016, Arcaini 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation</p>	<p>- badanie randomizowane, kontrolowane, open-label, II fazy, - wielośrodkowe (67 ośrodków), - typ analizy: ITT (analiza skuteczności), per protocol (analiza bezpieczeństwa)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>15,9 miesiące – pierwsza faza 41,3 miesiące – faza przedłużona</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Grupa A: lenalidomid 25 mg<sup>22</sup> p.o. raz dziennie od dnia pierwszego do 21. każdego 28-dniowego cyklu Grupa B: terapia standardowa rytuksymab i.v. (32%) gemcytabina i.v. (24%) fludarabina i.v. (21%) chlorambucyl (13%) cytarabina i.v. (10%)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- występowanie choroby mierzalnej (≥ 2 cm w najdłuższej średnicy mierzonej za pomocą CT lub rezonansu magnetycznego, jeśli CT było przeciwwskazane);</li> <li>- chłoniak z komórek płatcza potwierdzony histologicznie przez analizę immunohistochemiczną nadekspresji cykliny-D1 (alternatywnie cykliny-D2 lub cykliny-D3);</li> <li>- wiek ≥ 18 lat;</li> <li>- stan sprawności wg ECOG: 0-2;</li> <li>- szacowana przewidywana długość życia &gt;3 miesiące;</li> <li>- niekwalifikowanie się do intensywnej chemioterapii lub przeszczepu komórek macierzystych zgodnie z oceną kliniczną badacza;</li> <li>- oporność (tj. bez pełnej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi na poprzednie schematy) lub nawrót choroby (od 1 do 3 razy);</li> <li>- udokumentowana progresja choroby po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie chemioterapii skojarzonej ze środkiem alkilującym oraz jedną lub więcej z następujących opcji: antracyklina, cytarabina i</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena częstości odpowiedzi (ORR)</li> <li>- czas trwania odpowiedzi</li> <li>- czas do odpowiedzi</li> <li>- czas do progresji</li> <li>- przeżycie całkowite (OS)</li> <li>- jakość życia związana ze zdrowiem</li> <li>- bezpieczeństwo</li> </ul>

<sup>22</sup> \* 10 mg dla pacjentów z klirensiem kreatyniny od ≥30 ml/min do <60 ml/min

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		fludarabina (z lub bez rytuksymabu); - niepowodzenie przeszczepu komórek macierzystych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - choroby ośrodkowego układu nerwowego; - nowotwór złośliwy inny niż chłoniak z komórek płaszczka w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka in situ szyjki macicy lub piersi lub przypadkowego histologicznego wykrycia raka prostaty), chyba że nie jest to choroba, która przebiegała przez 5 lat lub dłużej; - utrzymująca się hematopoeza dawcy po uprzedniej transplantacji allogenicznej; - niechęć do stosowania profilaktyki zakrzepowo-zatorowej (o ile nie ma przeciwwskazań) lub antykoncepcji; - wcześniejsze przyjmowanie lenalidomidu; - wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów (więcej niż 10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika) przez tydzień lub mniej przed badaniem; - radioterapia lub lek eksperymentalny w ciągu ≤4 tygodni przed badaniem; - którakolwiek z następujących nieprawidłowości laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów poniżej $1,5 \times 10^9$ komórek na litr, liczba płytek krwi poniżej $60 \times 10^9$ komórek na litr, stężenia transaminaz wątrobowych powyżej trzykrotności górnej granicy normy (ULN), lub stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy większe niż 1,5 razy GGN, z wyjątkiem udokumentowanego zajęcia wątroby przez chłoniaka lub w przypadku zespołu Gi berta. <u>Liczba pacjentów (N=254)</u> Grupa A: 170 Grupa B: 84 <u>Pacjenci, którzy nie ukończyli badania:</u> 220 (86,6%), w tym 4 nie otrzymało interwencji, pozostali z powodu progresji, działań niepożądanych, zgonów, wycofania zgody, naruszenia protokołu i innych	

Skróty: AST – aminotransferaza asparaginianowa, CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response), CRu – całkowita, niepotwierdzona odpowiedź na leczenie (ang. complete unconfirmed response), DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, i.v. – dożylnie (ang. intravenous), ITT – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat), KM – Krzywe Kaplana-Meiera, mTOR – kinaza mTOR, tzw. ssaczy cel rapamycyny – kinaza białkowa treoninowo-serynowa, N – liczba wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, ORR – odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall/objective response rate), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), OUN – ośrodkowy układ nerwowy, p.o – doustnie (ang. per os), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań pierwotnych znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy. Charakterystykę badań Wang 2013, Maruyama 2016 i SPARK (badania II fazy) przedstawiono w rozdziale 9.14.1 AKL wnioskodawcy. Badania efektywności rzeczywistej włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4.4 AKL wnioskodawcy, opracowania wtórne - w rozdziale 4.1 AKL wnioskodawcy.

W odnalezionych badaniach stan sprawności był oceniany wg skali ECOG/WHO oraz skali Karnofsky'ego. Jakość życia mierzono kwestionariuszem FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma oraz EQ- 5D. Opis zastosowanych skal i kwestionariuszy zamieszczono w tabeli poniżej.



Tabela 16. Opis skali i kwestionariuszy zastosowanych w badaniach\*

Nazwa skali /kwestionariusza	Opis skali /kwestionariusza																												
<b>Skala sprawności WHO/ECOG</b>	<p>Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową, ale stosowana jest też w geriatricii i psychiatrii lub innych ciężkich i przewlekłych chorobach. Według mianownictwa WHO skala ta jest nazywana skalą Zubroda lub skalą Zubroda/ECOG/WHO.</p> <p>0 – sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności            1 – obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy            2 – zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność przebywania w łóżku około połowy dnia            3 – ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia            4 – konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku            5 – zgon</p>																												
<b>Skala Karnofsky'ego (KPS)</b>	<p>Skala Karnofsky'ego służy do pomiaru ogólnej aktywności pacjenta onkologicznego; jest to skala procentowa oceniająca w szczególności ogólną wydolność chorego, jak i czynnościowe możliwości chorych poddanych terapii antynowotworowej. Sprawność fizyczna chorych (ocena stopnia funkcjonalnej samodzielności) wyrażona jest jako jedna liczba w skali Karnofsky'ego. Jest to skala kompleksowa, złożona z 11 pytań, suma punktów uzyskanych za wszystkie odpowiedzi mieści się w zakresie od 0–100%, gdzie 0 oznacza zgon a 100% oznacza stan prawidłowy, bez zmian chorobowych. Opis poszczególnych wartości wyników w skali Karnofsky'ego umieszczono w poniższej tabeli. Ogółem na ocenę KPS składa się część zwana obiektywną, czyli mierzalne cechy (wielkość guza, oznaczenia biochemiczne, czas trwania remisji czy ogólne przeżycie) oraz część zwana subiektywną (objawy takie jak: ogólna słabość, wymioty, wysypka skórna i ból). [Péus 2013]</p> <table border="1" data-bbox="352 804 1422 1480"> <thead> <tr> <th data-bbox="352 804 587 846">Stan</th> <th data-bbox="587 804 699 846">Wynik</th> <th data-bbox="699 804 1422 846">Opis stanu pacjenta</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="352 846 587 1003" rowspan="3">A Jest w stanie prowadzić normalną aktywność / pracę. Nie potrzeba specjalnej opieki.</td> <td data-bbox="587 846 699 880">100%</td> <td data-bbox="699 846 1422 880">Stan prawidłowy, bez skarg, bez zmian chorobowych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="587 880 699 936">90%</td> <td data-bbox="699 880 1422 936">Pacjent zdolny do normalnej aktywności, bez większych objawów lub symptomów choroby</td> </tr> <tr> <td data-bbox="587 936 699 1003">80%</td> <td data-bbox="699 936 1422 1003">Normalna aktywność, występują objawy i symptomy choroby</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1003 587 1218" rowspan="3">B Niezdolny do pracy. Może mieszkać w domu, jest w stanie zaspokoić większość potrzeb sam. Różny stopień pomocy potrzebny.</td> <td data-bbox="587 1003 699 1070">70%</td> <td data-bbox="699 1003 1422 1070">Pacjent obsługuje się sam, jednak jest niezdolny do prowadzenia normalnej aktywności czy normalnej pracy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="587 1070 699 1126">60%</td> <td data-bbox="699 1070 1422 1126">Pacjent potrzebuje okresowo osoby towarzyszącej i często pomocy medycznej</td> </tr> <tr> <td data-bbox="587 1126 699 1218">50%</td> <td data-bbox="699 1126 1422 1218">Pacjent potrzebuje udziału osoby towarzyszącej i często pomocy medycznej</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1218 587 1480" rowspan="5">C Wymaga pomocy osób trzecich lub hospitalizacji. Objawy chorobowe mogą gwałtownie się nasilać.</td> <td data-bbox="587 1218 699 1285">40%</td> <td data-bbox="699 1218 1422 1285">Pacjent jest obezwładniony, potrzebuje specjalnej troski i osoby towarzyszącej</td> </tr> <tr> <td data-bbox="587 1285 699 1341">30%</td> <td data-bbox="699 1285 1422 1341">Chory ciężko obezwładniony, wskazana hospitalizacja, jakkolwiek śmierć nie zagraża</td> </tr> <tr> <td data-bbox="587 1341 699 1408">20%</td> <td data-bbox="699 1341 1422 1408">Pacjent bardzo chory, konieczna hospitalizacja, konieczne leczenie podtrzymujące</td> </tr> <tr> <td data-bbox="587 1408 699 1442">10%</td> <td data-bbox="699 1408 1422 1442">Pacjent umierający, gwałtowna progresja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="587 1442 699 1480">0%</td> <td data-bbox="699 1442 1422 1480">Zgon</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Wynik	Opis stanu pacjenta	A Jest w stanie prowadzić normalną aktywność / pracę. Nie potrzeba specjalnej opieki.	100%	Stan prawidłowy, bez skarg, bez zmian chorobowych	90%	Pacjent zdolny do normalnej aktywności, bez większych objawów lub symptomów choroby	80%	Normalna aktywność, występują objawy i symptomy choroby	B Niezdolny do pracy. Może mieszkać w domu, jest w stanie zaspokoić większość potrzeb sam. Różny stopień pomocy potrzebny.	70%	Pacjent obsługuje się sam, jednak jest niezdolny do prowadzenia normalnej aktywności czy normalnej pracy	60%	Pacjent potrzebuje okresowo osoby towarzyszącej i często pomocy medycznej	50%	Pacjent potrzebuje udziału osoby towarzyszącej i często pomocy medycznej	C Wymaga pomocy osób trzecich lub hospitalizacji. Objawy chorobowe mogą gwałtownie się nasilać.	40%	Pacjent jest obezwładniony, potrzebuje specjalnej troski i osoby towarzyszącej	30%	Chory ciężko obezwładniony, wskazana hospitalizacja, jakkolwiek śmierć nie zagraża	20%	Pacjent bardzo chory, konieczna hospitalizacja, konieczne leczenie podtrzymujące	10%	Pacjent umierający, gwałtowna progresja	0%	Zgon
Stan	Wynik	Opis stanu pacjenta																											
A Jest w stanie prowadzić normalną aktywność / pracę. Nie potrzeba specjalnej opieki.	100%	Stan prawidłowy, bez skarg, bez zmian chorobowych																											
	90%	Pacjent zdolny do normalnej aktywności, bez większych objawów lub symptomów choroby																											
	80%	Normalna aktywność, występują objawy i symptomy choroby																											
B Niezdolny do pracy. Może mieszkać w domu, jest w stanie zaspokoić większość potrzeb sam. Różny stopień pomocy potrzebny.	70%	Pacjent obsługuje się sam, jednak jest niezdolny do prowadzenia normalnej aktywności czy normalnej pracy																											
	60%	Pacjent potrzebuje okresowo osoby towarzyszącej i często pomocy medycznej																											
	50%	Pacjent potrzebuje udziału osoby towarzyszącej i często pomocy medycznej																											
C Wymaga pomocy osób trzecich lub hospitalizacji. Objawy chorobowe mogą gwałtownie się nasilać.	40%	Pacjent jest obezwładniony, potrzebuje specjalnej troski i osoby towarzyszącej																											
	30%	Chory ciężko obezwładniony, wskazana hospitalizacja, jakkolwiek śmierć nie zagraża																											
	20%	Pacjent bardzo chory, konieczna hospitalizacja, konieczne leczenie podtrzymujące																											
	10%	Pacjent umierający, gwałtowna progresja																											
	0%	Zgon																											
<b>Skala FACT-Lym (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma)</b>	<p>Kwestionariusz składa się z ogólnego kwestionariusza (FACT-G), kwestionariusza specyficznego dla choroby (w tym wypadku LymS, tj. Lymphoma Scale) oraz indeksu wyników badania (ang. trial outcome index, FACT-TOI), który jest sumą wyników dotyczących objawów, stanu fizycznego oraz funkcji. Im wyższa uzyskana punktacja tym lepsza jakość życia chorego. Przyjęto następujące wartości minimalnych istotnych różnic dla poszczególnych wyników FACT-Lym: ogólny wynik kwestionariusza FACT-Lym: 11,2 (6,5-11,2), TOI: 11 (5,5-11), FACT-G: 7 (3-7), LymS: 5,4 (2,9-5,4) [Harrison 2013].</p>																												
<b>Kwestionariusz EuroQol EQ-5D</b>	<p>Kwestionariusz został opracowany przez wielośrodkowy i wielodyscyplinarny zespół ekspertów europejskich EuroQol Group w 1987 roku. Jest to szeroko stosowane ogólne, standaryzowane narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS, ang. Visual Analogue Scale) (ocena stanu zdrowia). Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D ocenia się w zakresie od -0,6 do 1, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. [Petyszyn 2015]</p>																												

\* na podstawie AWA OT.4351.37.2016 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/204/AWA/204\\_AWA\\_OT-4351-37\\_Imbruvica\\_MCL\\_2016.12.29\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AWA/204_AWA_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.29_BIP.pdf) [data dostępu 2.11.2022 r.]

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania RCT włączone do analizy klinicznej, tj. badania Dreyling 2016, Hess 2009 i Rummel 2016, poddano analizie wiarygodności. Badanie Dreyling 2016 charakteryzowało się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”. W badaniach Hess 2009 i Rummel 2016 pewne zastrzeżenia co do ryzyka popełnienia błędu odnotowano w domenie: Ogólne ryzyko błędu. Ponadto w badaniu Hess 2009 odnotowano pewne zastrzeżenia co do ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji, ze względu na brak opisu metody randomizacji i metody ukrycia kodu alokacji. W badaniu Rummel 2016 odnotowano zastrzeżenia w zakresie domeny dotyczącej ryzyka błędów przy pomiarze punktu końcowego wynikającego z braku zaślepienia osób oceniających punkty końcowe. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w rozdziale 4.2.2 AKL wnioskodawcy.

W ramach zaktualizowanej AKL wnioskodawcy ryzyko błędu systematycznego w badaniu SPRINT oceniono jako niskie we wszystkich obszarach, z wyjątkiem pewnych zastrzeżeń w domenie obejmującej ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji ze względu na istotne statystycznie różnice między grupami w zakresie wysokiego obciążenia guzem oraz ciężkiej choroby, które istotnie częściej pojawiały się w grupie z lenalidomidem w porównaniu do grupy przyporządkowanej terapii standardowej. Skrócona ocena wiarygodności randomizowanego badania klinicznego SPRINT została przedstawiona w rozdziale 3.2.2 uaktualnionej AKL wnioskodawcy.

Nierandomizowane badania II fazy: Wang 2013, Maruyama 2016 i SPARK, opisujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w populacji z nawracającym lub opornym na leczenie MCL charakteryzowały się umiarkowaną wiarygodnością (badanie Wang 2013 7/8 punktów, badania Maruyama 2016 oraz SPARK 6/8 punktów – skala NICE). Szczegółową ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 9.14.1.2 AKL.

Badania dotyczące efektywności rzeczywistej analizowanej interwencji, tj. badania retrospektywne: Broccoli 2018, Cencini 2021, Epperla 2017, Jeon 2019, McCulloh 2021, Sancho 2022 - IBRORS-MCL, Sharman 2021, Smith 2018, Tucker 2020 oraz Visco 2021 - MANTLE-FIRST, Zhang 2022 cechowały się umiarkowaną wiarygodnością (wynik 6/8 pkt. w skali NICE – rozdział 4.4.1 AKL wnioskodawcy).

Spśród przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej przeglądy Njue 2015, Ball 2020, Caldeira 2019, Parrott 2018 oraz Yun 2017 charakteryzowały się niską jakością wg skali AMSTAR 2, natomiast przeglądy Pellegrini 2021, Telford 2019, Wand 2020 były przeglądami o krytycznej jakości wg skali AMSTAR 2. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w Rozdz. 7.5 AKL wnioskodawcy.

Ocena jakości badań i opracowań wtórnych przedstawiona w analizie wnioskodawcy jest zgodna z oceną analityków Agencji.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (wg rozdz. 5 AKL):

1. *Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie ibrutynibu z terapią standardową. Jedyne badanie randomizowane ibrutynibu zawiera porównanie z temsirolimusem, który nie został wybrany komparatorem z uwagi na brak jego refundacji w Polsce. Pomimo braku badań porównujących bezpośrednio ibrutynib i terapię standardową, zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie zgodnie ze wskazaniem ekspertów. Uznali oni, że w obliczu braku wiarygodnych i dobrej jakości badań dla innych, potencjalnych komparatorów spełniających kryteria wytycznych oceny technologii medycznych oraz braku wiodącego w Polsce schematu leczenia stosowanego w [redacted] MCL, komparator określany jako terapia standardowa jest najbardziej wiarygodnym odzwierciedleniem praktyki klinicznej.*

#### **Komentarz analityków:**

W analizie weryfikacyjnej z 2016 r. (OT.4351.37.2016) dotyczącej produktu Imbruvica [redacted] również założono, że podstawowe ograniczenie analizy stanowi brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego pomiędzy wnioskowaną technologią, a komparatorem tj. „wyborem lekarza”. Jedyne badanie randomizowane ibrutynibu zawierało porównanie z temsirolimusem, który nie został wybrany komparatorem z uwagi na brak jego refundacji w Polsce. Zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego. Brak możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej był jednym z argumentów uzasadniających negatywną opinię dotyczącą refundacji ibrutynibu we wnioskowanej populacji w 2016 r.

2. *Podobieństwo populacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim warunkuje wiarygodność wyników tego porównania. Do obu badań (Dreyling 2016 i Hess 2009) kwalifikowano dorosłych pacjentów*

z nawracającym lub opornym MCL, po uprzednio zastosowanej immunochemioterapii i w dobrym stanie klinicznym (według skali ECOG, skali Karnofsky'ego). Znaczna większość chorych w obu badaniach charakteryzowała się III/IV stopniem zaawansowania choroby. Obie populacje odróżniała przede wszystkim liczebność poszczególnych ramion (141 chorych leczonych ibrutynibem vs. 53 chorych leczonych terapią standardową). Ponadto, pacjenci w badaniu Hess 2009 otrzymali wcześniej większą liczbę terapii (mediana liczby poprzednich terapii: 2 (1-9) vs. 3/4 (2-7)). Z kolei w badaniu Dreyling 2016 nieco większa liczba pacjentów miała blastoidny typ histologiczny chłoniaka, który przez ekspertów traktowany jest jako gorzej rokujący.

#### **Komentarz Agencji:**

Ponadto we wspomnianym powyżej raporcie z 2016 r. (OT.4351.37.2016) rozważano jak przeprowadzenie porównania pośredniego wpływa na wiarygodność analizy, stwierdzono, że: *Wiarygodność porównania pośredniego jest niższa niż bezpośredniego, a zasadność jego wykonania w rozważanym przypadku jest ograniczona ze względu na różnice w liczebności i charakterystyce pacjentów uczestniczących w badaniach Dreyling 2016 oraz Hess 2009 oraz w kryteriach zastosowanych do oceny uwzględnionych punktów końcowych. Przede wszystkim w badaniu Hess 2009 uczestniczyli pacjenci bardziej przeleczeni niż w badaniu Dreyling 2016. Ze względu na wiedzę o przebiegu MCL wiadomo, że z upływem czasu i przy stosowaniu kolejnych linii leczenia uzyskiwane są u chorych coraz gorsze wyniki. Może to wpływać na zaniżenie wyników komparatora. Na możliwość takiego wpływu wskazuje również fakt, że wykazana skuteczność temsirolimusu była niższa w badaniu Hess 2009 niż Dreyling 2016. Pacjenci przyjmujący TEM w badaniu Hess 2009 otrzymali więcej wcześniejszych linii leczenia (52% przyjęło 2- 3 linie leczenia, 48% 4 do 7) niż w badaniu Dreyling 2016 (66% przyjęło 1-2 linie leczenia, 32% 3-5 i 2% >5). Ograniczenia związane z różnicami pomiędzy populacjami w porównywanych badaniach są aktualne także w kontekście niniejszej analizy, w której porównanie pośrednie także przeprowadzono w porównaniu o badania RAY (Dreyling 2016) i Hess 2009.*

Prezes Agencji w swojej opinii także zwrócił uwagę na różnice w liczebności i charakterystyce pacjentów uczestniczących w badaniu Dreyling 2016 oraz Hess 2009 oraz kryteriach zastosowanych do oceny uwzględnionych punktów końcowych, podkreślając, że pacjenci przyjmujący temsirolimus w badaniu Hess 2009 otrzymywali więcej wcześniejszych linii leczenia niż w badaniu Dreyling 2016, efektem czego może być uzyskiwanie gorszych wyników w kolejnych liniach leczenia i zaniżenie wyników efektywności klinicznej komparatora.

3. *W badaniu Hess 2009 terapią standardową określono zbiór możliwych do zastosowania przez lekarza monoterapii (gemcytabina, fludarabina, chlorambucyl, kładrybina, etopozyd, cyklofosfamid, talidomid, winblastyna, alemtuzumab, lenalidomid). W znaczącej większości są to substancje refundowane w Polsce we wskazaniu MCL (w grupie terapii standardowej znajdują się nierefundowane: alemtuzumab, lenalidomid, winblastyna i talidomid, jednak stanowią jedynie 12-procentowy udział grupy). Substancje te są składnikami wielu ze stosowanych w Polsce schematów leczenia w MCL. Eksperci wskazują, że forma monoterapii nie powinna wpływać na aktywność biologiczną tych substancji leczniczych, tzn. że skuteczność tej samej substancji w formie monoterapii lub schematu leczenia jest taka sama.*

#### **Komentarz analityków:**

Powyższe ograniczenia (pkt. 1-3) są analogiczne do ograniczeń wskazanych w AWA z 2016 r. (OT.4351.37.2016).

4. Badanie Rummel 2016, wykorzystane do porównania jakościowego ibrutynibu z bendamustyną, jako składową terapii standardowej, obejmowało chorych z nawrotowym chłoniakiem indolentnym lub chłoniakiem z komórek płaszczka. W suplemencie do badania przedstawiono odrębne wyniki dla pacjentów z MCL (w ramach analizy eksploracyjnej w różnych jednostkach chorobowych objętych badaniem) i to one uwzględnione zostały w niniejszej analizie klinicznej. W związku z powyższym dane dla tej grupy pacjentów i obu ramion badania (bendamustyna i rytuksymab vs. fludarabina i rytuksymab) w publikacji zestawiono obok siebie, bez wykonywania dodatkowej analizy ilościowej.

#### **Komentarz analityków:**

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu vs bendamustyny. Analiza jakościowa, którą przeprowadzono, w opinii analityków może stanowić pewne ograniczenie analizy, uniemożliwia bowiem analizę istotności statystycznej różnic w otrzymanych wynikach. Ponadto pacjenci z MCL w badaniu Rummel 2016 stanowią jedynie część pacjentów uczestniczących w badaniu. Trudno założyć, że jest to grupa reprezentatywna i wystarczająca do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bendamustyny we wnioskowanej grupie pacjentów. Do analizy włączono

badania efektywności rzeczywistej ibrutynibu, w ramach których włączono pacjentów po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem bendamustyny.

5. Ponadto w ramach uzupełnień do analiz wnioskodawca uwzględnił lenalidomid jako składową komparatora tj. terapii standardowej. Niemożliwe było jednak przeprowadzenie ilościowej analizy wyników, ponieważ nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator (temsirolimus lub terapię standardową). Zdecydowano o przeprowadzeniu analizy jakościowej na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego tj. badania Drayling 2016 (wyniki dla dłuższego okresu obserwacji opisano również w publikacji Rule 2018), dotyczącego ocenianej interwencji oraz randomizowanego badania klinicznego SPRINT (Trneny 2016, wyniki dla dłuższego okresu obserwacji opisano również w publikacji Arcaini 2018), dotyczącego skuteczności lenalidomidu. Porównywanymi interwencjami leczono podobne grupy pacjentów (139 vs. 170). Mediana czasu obserwacji wynosiła 20 miesięcy, a w przypadku analizy końcowej 38,7 miesiąca. Mediana obserwacji w badaniu SPRINT wyniosła 15,9 miesięcy, natomiast wyniki fazy przedłużonej obejmowały medianę 41,3 miesięcy.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

1. Wynik związany z przeżyciem całkowitym (które nie stanowiło pierwszorzędowego punktu końcowego) może być zaburzony przez zjawisko cross-over pacjentów po zmianie protokołu badania Dreyling 2016. W badaniu Dreyling 2016 podczas analizy pośredniej wśród pacjentów z ramienia temsirolimusu 32 chorych (23%) przeszło po progresji na leczenie ibrutynibem. Z kolei w czasie analizy końcowej 55 pacjentów (39%) z ramienia temsirolimusu otrzymywało ibrutynib, z czego 42 pacjentów (30%) rozpoczęło leczenie ibrutynibem po progresji, a 13 pacjentów (9%) przyjmowało ibrutynib poza badaniem.
2. Zdaniem analityków ograniczenie analizy stanowi także, krótki okres obserwacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (maksymalnie 31 miesięcy – publikacja Hess 2009), ponadto mediana obserwacji przy leczeniu ibrutynibem (badanie Dreyling 2016) wynosiła jedynie 14,4 miesiąca.
3. W badaniu Hess 2009 nie raportowano punktów końcowych związanych z jakością życia. Dane dotyczące jakości życia chorych pochodzą jedynie z badania Dreyling 2016.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

1. Do przeglądu badań klinicznych włączono jedno badanie RCT dla ibrutynibu, co uniemożliwiało wykonanie metaanalizy wyników. Z uwagi na brak badań (typu head to head) bezpośrednio porównujących ibrutynib z komparatorem, tj. terapią standardową, przeprowadzono stosując metodę Buchera (1997) porównanie pośrednie (ibrutynib vs „terapia standardowa”) poprzez wspólny komparator – temsirolimus. Metoda ta w 2003 r. została zaadoptowana przez Songa do oceny miar bezwzględnych (rozdział 4.1.4 AKL wnioskodawcy).

##### **Komentarz analityków:**

Przy ostatniej ocenie wniosku w 2016 r. na ograniczenie związane z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego powoływali się zarówno wnioskodawca, jak i analitycy Agencji (OT.4351.37.2016).

2. Czynnikiem różniącym oba badania zakwalifikowane do porównania pośredniego są wykorzystywane wytyczne kryteriów oceny odpowiedzi. W badaniu Dreyling 2016 odpowiedź na leczenie oceniano wg kryteriów Cheson 2007, natomiast w badaniu Hess 2009 na podstawie starszej wersji kryteriów – Cheson 1999. Różnice w obu wytycznych polegają głównie na różnych metodach oceny zajęcia węzłów chłonnych. Wytyczne Cheson 1999 uwzględniają także możliwość uzyskania całkowitej niepotwierdzonej odpowiedzi na leczenie (CRu), jednak w badaniu Hess 2009 nie odnotowano chorych z CRu, zatem nie ma to wpływu na porównanie obu badań.

##### **Komentarz analityków:**

Przy ocenie wniosku w 2016 r. na ograniczenie związane z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego powoływali się zarówno wnioskodawca, jak i analitycy Agencji (OT.4351.37.2016).

3. Z uwagi na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania ibrutynibu z bendamustyną, stanowiącą składową komparatora tj. terapii standardowej (zarówno bezpośredniego, jak i porównania pośredniego przez wspólny komparator) przeprowadzono syntezę jakościową w zakresie zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i komparatora. Synteza jakościowa polegała na tabelarycznym zestawieniu wyników w obrębie danego punktu końcowego, który wystąpił w ramionach

badan ibrutynibu i bendamustyny, włączonych do analizy. Analizie jakościowej poddano tylko te punkty końcowe, które raportowane były zarówno w badaniach ibrutynibu, jak i bendamustyny.

### **Komentarz analityków:**

W AWA z 2016 r. (OT.4351.37.2016) leczenie

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.1.5. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.1.5.1. Wyniki analizy skuteczności**

#### **PORÓWNANIE POŚREDNIE**

W porównaniu pośrednim wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby (PFS) podczas leczenia ibrutynibem w porównaniu z terapią standardową zarówno w ocenie niezależnej zaślepionej komisji, jak i badaczy. Różnice wykazane w porównaniu pośrednim skuteczności ibrutynibu vs terapii standardowej w zakresie przeżycia całkowitego (OS) nie osiągnęły istotności statystycznej.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla PFS ocenianego przez niezależną zaślepioną komisję (I rządowy punkt końcowy badań RCT RAY (Dreyling 2016) i Hess 2009) oraz przed badaczy (II rządowy punkt końcowy), a także OS w pierwszej fazie obserwacji oraz w fazie przedłużonej badań. Porównanie pośrednie zostało przeprowadzone na podstawie danych z pierwotnej publikacji.

**Tabela 17. Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. terapia standardowa na podstawie wyników badania RAY (Dreyling 2016, Rule 2018) oraz Hess 2009**

Punkt końcowy		Okres obserwacji (mies.)		Porównania bezpośrednie				Porównanie pośrednie IBR vs IC**
		IBR vs TEM	IC vs. TEM (czas maks.)	IBR vs TEM N=280		IC vs TEM 175/75mg N=108*		
				mediana – mies. (95% CI)	HR (95% CI)	mediana – mies. (95% CI)	HR (95% CI)	
PFS	oceniane przez niezależną komisję	20	24	14,6 (10,4-NR]) vs 6,2 (4,2–7,9)	0,43 (0,32; 0,58)	1,9 (1,6-2,5) vs 4,8 (3,1-8,1)	2,27 (1,28; 4) <sup>23</sup>	<b>0,19 (0,10; 0,36)</b>
	oceniane przez badaczy	20	24	15,6 (10,6-NR) vs 6,2 (4,2–7,8)	0,43 (0,32; 0,58)	1,8 (1,6-2,0) vs 4,8 (2,9-7,0)	2,56 (1,59; 4) <sup>24</sup>	<b>0,17 (0,10; 0,29)</b>
		38,7	24	15,6 (10,6-25,1) vs 6,2 (4,2–7,8)	0,45 (0,35; 0,60)	1,8 (1,6-2,0) vs 4,8 (2,9-7,0)	2,56 (1,59; 4)	<b>0,18 (0,10; 0,30)</b>
OS	pierwsza faza obserwacji	20	24	NR vs 21,3	0,76 (0,53; 1,09)	9,5 (5,3-15,1) vs 11,1 (8,2-18)	1,30 (0,78; 2,17) <sup>25</sup>	0,59 (0,31; 1,1)
		38,7	24	30,3 vs 23,5	0,74 (0,54; 1,02)	9,5 (5,3-15,1) vs 11,1 (8,2-18)	1,30 (0,78; 2,17) <sup>26</sup>	0,57 (0,31; 1,04)
	faza przedłużona obserwacji	20	31	NR vs 21,3	0,76 (0,53; 1,09)	9,7 (5,8-5,1) vs 12,8 (8,6-19,3)	1,25 (0,78; 2,00) N=112 <sup>27</sup>	0,61 (0,34; 1,1)

<sup>23</sup> Dane z publikacji Hess 2009 po przekształceniu wyniku porównania TEM 175/75 mg vs. IC [PFS, HR 0,44 (95CI: 0,25; 0,78)].

<sup>24</sup> Dane z publikacji Hess 2009 po przekształceniu wyniku porównania TEM 175/75 mg vs. IC [PFS, HR 0,39 (95CI: 0,25; 0,63)].

<sup>25</sup> Dane z publikacji Hess 2009 po przekształceniu wyniku porównania TEM 175/75 mg vs. IC [OS, HR 0,77 (95CI: 0,46; 1,28)].

<sup>26</sup> Dane z publikacji Hess 2009 po przekształceniu wyniku porównania TEM 175/75 mg vs. IC [OS, HR 0,77 (95CI: 0,46; 1,28)].

<sup>27</sup> Dane z publikacji Hess 2009 po przekształceniu wyniku porównania TEM 175/75 mg vs. IC [OS, HR 0,80 (95CI: 0,50; 1,28)].

Punkt końcowy	Okres obserwacji (mies.)		Porównania bezpośrednie				Porównanie pośrednie IBR vs IC**
	IBR vs TEM	IC vs. TEM (czas maks.)	IBR vs TEM N=280		IC vs TEM 175/75mg N=108*		
			mediana – mies. (95% CI)	HR (95% CI)	mediana – mies. (95% CI)	HR (95% CI)	HR/OR (95% CI)
	38,7	31	30,3 vs 23,5	0,74 (0,54; 1,02)	9,7 (5,8-5,1) vs 12,8 (8,6-19,3)	1,25 (0,78; 2,00 <sup>28</sup> ) N=112	0,59 (0,34; 1,04)

Skróty: HR – hazard względny (ang. hazard ratio), IBR – ibrutynib, IC – wybór lekarza/terapia standardowa (ang. investigator's choice), N – liczba wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, NR – nie osiągnięty (ang. not reached), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), TEM – temsirolimus

\* Wyjątek stanowi OS w fazie przedłużonej obserwacji gdzie wyniki otrzymano dla 112 pacjentów

\*\* W tabeli pogrubioną czcionką oznaczono wyniki istotne statystycznie.

W porównaniu pośrednim wykazano istotną statystycznie większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (ORR) podczas stosowania ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową oraz istotnie statystycznie większą szansę na uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie (PR). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutynibem i terapią standardową w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR).

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę ORR (II rzędowy punkt końcowy badania RCT RAY (Dreyling 2016) i Hess 2009) oraz CR i PR (II rzędowe punkty końcowe ww. badań). Porównanie pośrednie zostało przeprowadzone na podstawie danych pierwotnych z publikacji.

**Tabela 18. Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. terapia standardowa: odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), częściowa odpowiedź na leczenie (PR) oceniana przez niezależną komisję – badanie RAY (Dreyling 2016) i Hess 2009**

Punkt końcowy <sup>29</sup>	Okres obserwacji (m-ce)		Okres obserwacji (m-ce)		Porównanie pośrednie IBR vs IC HR/OR (95% CI)
	IBR vs TEM	IBR vs TEM (maks. czas)	IBR vs TEM N=280	IC vs. TEM 175/75mg N=108	
<b>ORR</b>	20	24	3,98 (2,38; 6,65) <sup>30</sup>	0,07 (0,01; 0,53) <sup>31</sup>	<b>60,27 (7,08; 513,4)</b>
	38,7	24	4,27 (2,47; 7,39) <sup>32</sup>	0,07 (0,01; 0,53) <sup>33</sup>	<b>61,00 (7,78; 478,31)</b>
<b>CR</b>	20	24	15,99 (3,72; 68,82) <sup>34</sup>	1,00 (0,06; 16,41) <sup>35</sup>	15,99 (0,67; 380,48)
	38,7	24	10,24 (3,51; 29,85) <sup>36</sup>	1,00 (0,06; 16,41) <sup>37</sup>	10,24 (0,51; 206,27)
<b>PR</b>	20	24	1,78 (1,11; 2,86) <sup>38</sup>	0,03 (0,002; 0,61) <sup>39</sup>	<b>51,29 (2,83; 930,74)</b>
	38,7	24	1,49 (0,93; 2,39) <sup>40</sup>	0,03 (0,002; 0,61) <sup>41</sup>	<b>49,67 (2,74; 901,59)</b>

Skróty: CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), IBR – ibrutynib, IC – wybór lekarza/terapia standardowa (ang. investigator's choice), N – liczba wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, ORR – odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall/objective response rate), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response), TEM – temsirolimus

<sup>28</sup> Dane z publikacji Hess 2009 po przekształceniu wyniku porównania TEM 175/75 mg vs. IC [OS, HR 0,80 (95CI: 0,50; 1,28)]

<sup>29</sup> Oceniany przez niezależną komisję z wyjątkiem danych dla ibrutynibu vs temsirolimus dla mediany czasu obserwacji 38,7 mies., gdzie ocena skuteczności we wszystkich punktach końcowych była wykonana wyłącznie przez badacza (na podstawie publikacji Rule 2018)

<sup>30</sup> OR na podstawie wyniku z publikacji Dreyling 2016 (mediana czasu obser. 20 mies.) oraz Rule 2018 (mediana czasu obser. 38,7 mies.)

<sup>31</sup> OR obliczone na podstawie odsetka 2% z ramienia terapii standardowej oraz 22% z ramienia temsirolimusu 175/75 mg.

<sup>32</sup> OR na podstawie wyniku z publikacji Dreyling 2016 (mediana czasu obser. 20 mies.) oraz Rule 2018 (mediana czasu obser. 38,7 mies.);

<sup>33</sup> OR obliczone na podstawie odsetka 2% z ramienia terapii standardowej oraz 22% z ramienia temsirolimusu 175/75 mg

<sup>34</sup> OR obliczone na podstawie odsetek pacjentów z CR z ramienia ibrutynibu oraz temsirolimusu;

<sup>35</sup> OR obliczone na podstawie odsetka 2% z ramienia terapii standardowej oraz 2% z ramienia temsirolimusu 175/75 mg.;

<sup>36</sup> OR obliczone na podstawie odsetka 2% z ramienia terapii standardowej oraz 2% z ramienia temsirolimusu 175/75 mg.;

<sup>37</sup> OR obliczone na podstawie odsetka 2% z ramienia terapii standardowej oraz 2% z ramienia temsirolimusu 175/75 mg

<sup>38</sup> OR obliczone na podstawie odsetek pacjentów z PR z ramienia ibrutynibu oraz temsirolimusu;

<sup>39</sup> OR obliczone na podstawie odsetka 0% z ramienia terapii standardowej oraz 20% z ramienia temsirolimusu 175/75 mg;

<sup>40</sup> OR obliczone na podstawie odsetek pacjentów z PR z ramienia ibrutynibu oraz temsirolimusu

<sup>41</sup> OR obliczone na podstawie odsetka 0% z ramienia terapii standardowej oraz 20% z ramienia temsirolimusu 175/75 mg;

W oparciu o wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) pochodzące z badań RAY (Dreyling 2016) oraz Hess 2009 niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego. Zestawienie danych przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.3.2.3.

### PORÓWNANIE JAKOŚCIOWE

Na podstawie danych pochodzących z badania RAY (Dreyling 2016, wyniki dla dłuższego okresu obserwacji opisano również w publikacji Rule 2018) oraz Rummel 2016 analizowano także skuteczność ibrutynibu w porównaniu do schematu BR (schemat bendamustyna i rytuksymab) tj. składowej terapii standardowej. Wykazano przewagę ibrutynibu w zakresie odsetka odpowiedzi całkowitej na leczenie (ORR) zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i badaczy. W grupie pacjentów leczonych ibrutynibem zaobserwowano niższą medianę przeżycia bez progresji (PFS) oraz medianę przeżycia całkowitego (OS). Wnioskodawca w swojej analizie podkreślił jednak, iż: *porównanie jakościowe wyników skuteczności ibrutynibu ze schematem BR w populacji pacjentów z MCL ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością*. Założenia oraz zestawienie wyników skuteczności ibrutynibu ze schematem BR, jako składowej komparatora tj. terapii standardowej w leczeniu MCL omówiono w rozdziale 4.3.2.5 AKL wnioskodawcy.

W ramach uzupełnionych analiz wnioskodawca przedstawił porównanie jakościowe wyników dotyczących skuteczności ibrutynibu oraz lenalidomidu będącego składową komparatora, tj. terapii standardowej, stosowanych w leczeniu MCL w oparciu o wyniki badania RAY (Dreyling 2016), dotyczące ocenianej interwencji (wyniki dla dłuższego okresu obserwacji opisano również w publikacji Rule 2018) oraz badania SPRINT (Trneny 2016, wyniki dla dłuższego okresu obserwacji opisano również w publikacji Arcaini 2018), dotyczące skuteczności lenalidomidu. Analiza jakościowa wykazała przewagę ibrutynibu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (PFS, OS, ORR). Wnioskodawca w swojej analizie podkreślił jednak, iż: *porównanie jakościowe wyników skuteczności ibrutynibu z lenalidomidem w populacji pacjentów z MCL ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością*. Założenia oraz zestawienie wyników skuteczności ibrutynibu z lenalidomidem, jako składową komparatora tj. terapii standardowej w leczeniu MCL omówiono w rozdziale 3.4.1 uzupełnień do AKL wnioskodawcy.

Analiza wyników dotyczących skuteczności ibrutynibu w leczeniu MCL wykazała wartości odsetka odpowiedzi całkowitej na leczenie ibrutynibem w zakresie od 77,0% do 71,9% przy medianie okresu obserwacji od 20,0 (Dreyling 2016) do 38,7 miesiący (Rule 2018). Przeżycie wolne od progresji choroby w przypadku ibrutynibu mieściło się w zakresie 14,6 do 15,6 miesiący. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych ibrutynibem zostały oszacowane jedynie przy dłuższej medianie obserwacji, OS w tej grupie pacjentów wyniosło 30,3 miesiący. Odsetek odpowiedzi całkowitych na leczenie wśród pacjentów leczonych bendamustyną wyniósł 70,8% przy medianie okresu obserwacji 96,0 miesiący, OS oszacowano na 35,3 miesiący, natomiast PFS wyniosło 17,6 miesiący. Natomiast w przypadku lenalidomidu przy medianie okresu obserwacji od 15,9 do 41,3 miesiąca wartość odsetka odpowiedzi całkowitych w przypadku wyniósł od 22,9% do 45,9%, OS oszacowano na 27,9 miesiący niezależnie od przyjętej mediany czasu obserwacji, a PFS mieścił się w przedziale od 8,6 do 8,7 miesiący.

Zestawienie wyników dotyczących skuteczności ibrutynibu w porównaniu do bendamustyny i lenalidomidu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Zestawienie wyników skuteczności ibrutynibu bendamustynę oraz lenalidomidem jako składowymi komparatora, tj. terapii standardowej w leczeniu MCL.**

Interwencja	Badanie		Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkty końcowe		
				ORR	PFS, mediana (95%CI)	OS, mediana (95%CI)
Ibrutynib	RAY (Dreyling 2016)	ocena przeprowadzona przez niezależną komisję	20,0	71,9% (100/139)	14,6 mies. (10,4-NR)	-
		ocena przeprowadzona przez badaczy		77,0% (107/139)	15,6 mies. (10,6-NR)	NR
	RAY (Rule 2018)		38,7	77,0% (107/139)	15,6 mies. (10,6-25,1)	30,3 mies. (bd)
Bendamustyna	Rummel 2016		96,0	70,8% (17/24)	17,6 mies. (7,9-30,4)	35,3 mies. (14,9-NR)
Lenalidomid		ocena przeprowadzona przez niezależną komisję	15,9	40,0% (68/170)	8,7 mies. (5,5; 12,1)	27,9 mies. (20,0; 36,9)

Interwencja	Badanie		Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkty końcowe		
				ORR	PFS, mediana (95%CI)	OS, mediana (95%CI)
	SPRINT (Trneny 2016)	ocena przeprowadzona przez badaczy		45,9% (78/170)	8,6 mies. (5,6; 12,1)	27,9 mies. (20,0; 37,0)
	SPRINT (Arcaini 2018)	ocena przeprowadzona przez badaczy	41,3	22,9% (39/170)	8,6 mies. (5,6; 12,1)	27,9 mies. (20,0; 37,0)

### JAKOŚĆ ŻYCIA – BADANIE RAY (Dreyling 2016)

Jednym z punktów końcowych badania RAY (Dreyling 2016) była jakość życia pacjentów oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-Lym (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma*), obejmującego funkcjonowanie fizyczne, społeczne/rodzinne, emocjonalne i domenę funkcjonalną (FACT-G) oraz ocenę objawów związanych z obecnością choroby (FACT-LymS). Ponadto jakość życia pacjentów oceniono w postaci wyniku Trial Outcome Index Score, określanego jako wynik domen funkcjonowania fizycznego i funkcjonalnego FACT-G oraz podskali FACT-LymS, z wykluczeniem domen dotyczących funkcjonowania społecznego i emocjonalnego. Dodatkowo jakość życia pacjentów oceniano za pomocą narzędzia EQ-5D-5L.

W 36. cyklu leczenia odnotowano poprawę jakości życia względem wartości początkowej ocenianej za pomocą podskali FACT-LymS kwestionariusza FACT-Lym u pacjentów leczonych ibrutynibem. Ponadto leczenie ibrutynibem w mniejszym stopniu powodowało pogorszenie jakości życia niż terapia temsirolimusem w zakresie funkcjonowania fizycznego i wyników Trial Outcome Index Score. Nie wskazano czy wyniki były istotne statystycznie.

W odniesieniu do podskali FACT-LymS istotną klinicznie poprawę jakości życia (tj. 5-punktową zmianę względem wartości początkowej) odnotowano u 62% pacjentów leczonych ibrutynibem i u 35% leczonych temsirolimusem. W odniesieniu do całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-Lym odnotowano istotną klinicznie poprawę jakości życia u 66% pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu do 48% chorych leczonych temsirolimusem. Analogiczne wyniki uzyskano we wszystkich domenach kwestionariusza FACT-Lym. Wyniki skuteczności na podstawie kwestionariusza FACT-Lym przedstawiono w tabeli 18 niniejszej analizy.

Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza FACT-Lym wskazuje na istotną klinicznie poprawę jakości życia u pacjentów z ramienia ibrutynibu oraz późniejsze pogorszenie objawów w tej grupie chorych.

Przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L odnotowano poprawę jakości życia, na korzyść ibrutynibu we wszystkich punktach czasowych, aż do cyklu 17. W ramieniu temsirolimusu zaobserwowano pogorszenie jakości życia. Istotne statystycznie różnice pomiędzy terapiami raportowano w pierwszych 2. cyklach leczenia, natomiast na dalszych etapach nie wykazano istotnych statystycznie różnic (dane niezaprezentowane w tabeli).

W skali EQ-5D-VAS wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia we wszystkich punktach czasowych (do 20. cyklu) na korzyść terapii ibrutynibem (dane niezaprezentowane w tabeli). Wyniki skuteczności na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L oraz EQ-5D-VAS przedstawiono w tabeli 18 niniejszej analizy.

**Tabela 20. Jakość życia pacjentów – wyniki kwestionariusza FACT-Lym, EQ-5D-5L oraz EQ-5D-VAS (Hess 2017)**

Punkt końcowy	Ibrutynib			Temsirrolimus		
	n	Baseline, średnia (SD)	Cykl 36., średnia zmiana (SE)	n	Baseline, średnia (SD)	Cykl 36., średnia zmiana (SE)*
FACT-LymS	130	43,4 (10,4)	1,96 (3,82)	123	45,3 (8,9)	-0,9 (5,93)
Funkcjonowanie fizyczne		22,2 (5,4)	-0,22 (1,99)		22,2 (5,3)	-2,36 (3,14)
Trial Outcome Index Score		81,8 (18,0)	-0,23 (6,97)		83,2 (16,5)	-5,25 (11,03)
EQ-5D-5L		0,7 (0,2)	-0,03 (0,08)		0,7 (0,2)	-0,02 (0,13)
EQ-5D-VAS	120	66,6 (19,3)	6,53 (7,61)	64,5 (21,9)	-2,39 (12,11)	



\*dane wnioskodawcy odczytane na podstawie wykresu

Szczegóły dotyczące oceny jakości życia przedstawiono w rozdziale 4.3.9 AKL wnioskodawcy.

## BADANIA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ

W oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny zidentyfikowano 11 badań dotyczących efektywności rzeczywistej ibrutynibu. Wszystkie badania miały charakter retrospektywny i obejmowały od 33 do 335 pacjentów leczonych ibrutynibem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Pacjenci włączeni do badań mieli oporną lub nawrotową postać MCL o wysokim stopniu zaawansowania, a mediana wcześniej stosowanych linii leczenia wynosiła najczęściej 2. Skróconą charakterystykę badań efektywności rzeczywistej ibrutynibu oraz charakterystykę populacji badań efektywności rzeczywistej, przedstawiono w rodz. 4.4 AKL analizy wnioskodawcy.

Wyniki dotyczące skuteczności stosowania ibrutynibu uzyskane z badań efektywności rzeczywistej są spójne z uzyskanymi w badaniu Dreyling 2016 w zakresie otrzymanych wartości przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego i zbliżone w zakresie odpowiedzi na leczenie ibrutynibem. Medianę czasu do progresji choroby oszacowano w zależności od badania na 12 miesięcy (Tucker 2020) do 27,4 miesiący (Jeon 2019), podczas gdy w badaniu Dreyling 2016 mediana PFS wyniosła prawie 16 miesięcy. Medianę czasu przeżycia całkowitego oszacowano na 13,2 miesiąca (Smith 2018<sup>42</sup>) do 35,1 miesiąca (Jeon 2019). Wynik ten jest spójny z uzyskanym w badaniu Dreyling 2016, w którym mediana PFS wyniosła 30,3 miesiąca. Analiza skuteczności ibrutynibu w oparciu o badania efektywności rzeczywistej, na podstawie odpowiedzi na leczenie wykazała, iż na terapię ibrutynibem odpowiedziało od 36% (Broccoli 2018) do 64-65% (Jeon 2019, Epperla 2017) uczestników ww. badań. Wartości są zbliżone do badania Dreyling 2016 gdzie podano, że na leczenie odpowiedziało 77% pacjentów.

Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało od 15% (Jeon 2019 odpowiedź finalna) do 39% (Cencini 2021) pacjentów. Częściową odpowiedź na leczenie zaraportowano u od 18% (badanie Broccoli 2018) do 64% (Jeon 2019 odpowiedź po 3 cyklach) chorych. Progresja choroby dotyczyła od 8,8% (Zhang 2022) do 66% (McCulloh 2021) pacjentów.

Odpowiedź na leczenie uzyskana w trakcie stosowania ibrutynibu utrzymywała się od 13 miesięcy (Cencini 2021) do 36 miesięcy (Broccoli 2018).

Tabela 21. Skuteczność ibrutynib na podstawie badań efektywności rzeczywistej (PFS, OS, DOR)

Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkty końcowe					
		PFS		OS		DOR	
		Mediana [mies.]	95% CI	Mediana [mies.]	95% CI	Mediana [mies.]	95% CI
Broccoli 2018	38,0	12,9	-	16,0	-	36,0	-
Cencini 2021	5,6	17,0	-	34,8	-	13,0	-
Epperla 2017	bd (maks. czas 22 mies.)	15,0	-	22,0	-	17,0	-
Jeon 2019	Bd	27,4	-	35,1	-	33,4	-
McCulloh 2021	24,0	17,8	13,1-22,2	23,9	15,0-32,8	bd	bd
Sancho 2022	19,4**	20,0	8,8-31,1	32	22,6-41,3	29,1	13,1-45,1
Sharman 2021	48,0	19,6	16,5-24,3	25,8	19,9-NR	bd	bd
Smith 2018	bd (pacjenci zdiagnozowani w okresie wrzesień 2004–sierpień 2015 i obserwowani do marca 2017)	-	-	13,2***	-	bd	bd

<sup>42</sup> mediana 1,1 roku, obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. 12-miesięczny OS wynosił 60,6% (95%CI: 39,5-76,4)

Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkty końcowe					
		PFS		OS		DOR	
		Mediana [mies.]	95% CI	Mediana [mies.]	95% CI	Mediana [mies.]	95% CI
Tucker 2020	bd (całkowity czas obserwacji: 60 mies.)	12,0	-	18,5	-	ba	bd
Visco 2021*	60,0	24,0	10-NR	29,7	15,7-NR	bd	bd
Zhang 2022	20,5	18,5	12,1-21,8	28,2	21,5-NE	14,8	11,2-22,7

\*\* dotyczy 50 (19%) pacjentów leczonych ibrutynibem, wczesna progresja choroby

\*\* dotyczy pacjentów, którzy przeżyli

\*\*\* mediana 1,1 roku, na podstawie obliczeń wnioskodawcy

Skróty: bd – brak danych, DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), NE – nie do oszacowania, NR – nie osiągnięto, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)

**Tabela 22 Skuteczność ibrutynib na podstawie badań efektywności rzeczywistej (ORR, CR, PR, stabilna choroba, progresja choroby)**

Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkty końcowe									
		ORR		CR		PR		Stabilna choroba		Progresja choroby	
		n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Broccoli 2018	38,0	28/77	36	14/77	18	14/77	18	8/77	10	41/77	53
Cencini 2021	5,6	43/69	62	27/69	39	16/69	23	8/69	12	15/69	22
Epperla 2017	bd (maks. czas 22 mies.)	63/97	65	32/97	33	31/97	32	10/97	10	24/97	25
Jeon 2019 odpowiedź finalna	Bd	21/33	64	5/33	15	16/33	48	bd	bd	bd	bd
Jeon 2019 odpowiedź po 3 cyklach	Bd	27/33	82	5/33	18	21/33	64	bd	bd	bd	bd
McCulloh 2021	24,0	124/179	69	49/179	27	75/179	42	bd	bd	100/154	66
Sancho 2022	19,4**	40/63	63,5	24/63	38,1	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Sharman 2021	48,0	Bd	bd	Bd	bd	bd	bd	bd	bd	46/133	35
Smith 2018	bd (pacjenci zdiagnozowani w okresie wrzesień 2004–sierpień 2015 i obserwowani do marca 2017)	Bd	bd	Bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tucker 2020	bd (całkowity czas obserwacji: 60 mies.)	Bd	bd	Bd	bd	bd	bd	bd	bd	36/65	55
Visco 2021*	60,0	154/261	59	19/50	38	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zhang 2022	20,5	41/68	60,3	11/68	16,2	30/68	44,1	21/68	30,9	6/68	8,8

Skróty: bd – brak danych, CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response), n – liczba pacjentów, N – liczba wszystkich uczestników badania, ORR – odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall/objective response rate), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)

Szczegółowe wyniki skuteczności ibrutynibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej przedstawiono w rozdziale 4.4.2.1 AKL wnioskodawcy.

## OPRACOWANIA WTÓRNE

### Wnioski z przeglądów systematycznych wg rozdz. 4.1 AKL wnioskodawcy:

#### Njue 2015

*Cel przeglądu: systematyczne podsumowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).*

Przeszukano bazy: Pubmed, Embase, Cochrane Library (od stycznia 1997 do sierpnia 2012) oraz bazy konferencyjne. Do analizy zostało włączonych 59 badań: 6 badań z grupą kontrolną (5 RCT), 53 badania z pojedynczym ramieniem oraz jeden abstrakt dotyczący ibrutynibu, związany z później opublikowanym badaniem II fazy (Wang 2013/2015).

*Pomimo znacznej liczby badań klinicznych przeprowadzonych w celu oceny skuteczności leczenia różnych schematów terapeutycznych wśród pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL, mała liczba badań dobrej jakości (w tym randomizowanych) utrudnia scharakteryzowanie optymalnego leczenia.*

#### Ball 2020

*Cel przeglądu: systematyczne podsumowanie wyników dotyczących częstości występowania ryzyka zakażeń w trakcie leczenia nowotworów B-komórkowych (w tym nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka) z zastosowaniem ibrutynibu.*

Przeszukano bazy: Embase, Medline, Web of Science, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, European Union Clinical Trials Register oraz ClinicalTrials.gov (przeszukanie ograniczone do 15 stycznia 2019 roku). Do ostatecznej ilościowej analizy włączono 7 badań randomizowanych III fazy, które obejmowały łączną populację 2167 pacjentów. Tylko jedno badanie dotyczyło populacji z MCL. Pozostałe badania w większości dotyczyły populacji pacjentów z CLL.

*(...) Nie zaprezentowano odrębnych wyników dla pacjentów z MCL. Na podstawie wyników wszystkich badań (cała populacja chorych z nowotworami B-komórkowymi) wykazano statystycznie istotny wzrost częstości zakażeń ogółem (dowolnego stopnia) u pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 1,34 [1,06; 1,69]; p = 0,015). Ryzyko wystąpienia zakażeń stopnia 3-5 było również znacząco zwiększone w grupie ibrutynibu, ze znamienne różnicą w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 1,35 [1,05; 1,74]; p = 0,018). Wyniki z uwzględnieniem dostosowania do trwania leczenia także wykazały istotne statystycznie różnice pomiędzy ibrutynibem i grupą kontrolną zarówno w odniesieniu do występowania zakażeń ogółem oraz zakażeń stopnia 3-5 (odpowiednio IRR = 1,28 [1,02; 1,62]; p = 0,037 oraz IRR = 1,30 [1,03; 1,64]; p = 0,026). Uwzględniając dominujące typy zakażeń odnotowane u pacjentów, stosowanie ibrutynibu nie wpływało na istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zapalenia płuc (RR = 1,25 [0,85; 1,84]; p = 0,260) oraz wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych ogółem (RR = 1,26 [0,94; 1,70]; p = 0,122).*

#### Caldeira 2019

*Cel przeglądu: systematyczne podsumowanie wyników dotyczących częstości występowania ryzyka nadciśnienia oraz migotania przedsionków u pacjentów leczonych ibrutynibem.*

Przeszukano bazy: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, Clinical-Trials.gov. (przeszukanie przeprowadzone w grudniu 2018 roku). Do analizy włączono 8 badań randomizowanych, które obejmowały łączną populację 2580 pacjentów. Tylko jedno badanie dotyczyło populacji z MCL. Pozostałe badania w większości dotyczyły populacji pacjentów z CLL.

*Autorzy odnieśli wyniki do wszystkich włączonych badań. Nie zaprezentowano odrębnych wyników dla pacjentów z MCL. Analiza wykazała, że ibrutynib w porównaniu z innymi terapiami znamienne zwiększa ryzyko występowania nadciśnienia tętniczego (RR = 2,82 [1,52; 5,23]; p < 0,001) oraz ryzyko wystąpienia migotania przedsionków (RR = 4,69 [2,17; 7,64]; p < 0,001).*

#### Parrott 2018

*Cel przeglądu: systematyczna ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia terapii stosowanych w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL), w przypadku którego nie można zastosować intensywnej terapii.*

Przeszukano bazy: Medline, Embase, i Cochrane Library (od 1 stycznia 1994 roku do 29 maja 2016 roku). Do analizy włączono 7 badań randomizowanych obejmujących łącznie populację około 930 pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL.

Ze względu na dużą heterogeniczność badań nie przeprowadzono analizy ilościowej badań. Autorzy odnieśli wyniki do odrębnie porównywanych schematów leczenia w poszczególnych badaniach. Wyniki dotyczące ibrutynibu zawarte były we włączonym badaniu Dreyling 2016 porównującym interwencję z temsirolimusem. Analiza (mediana okresu obserwacji 20 miesięcy) wykazała, że ibrutynib w porównaniu z temsirolimusem przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji (HR = 0,43 [0,32; 0,58];  $p < 0,0001$ ). Ibrutynib przyczynił się także do redukcji ryzyka zgonu, aczkolwiek nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (HR = 0,76 [0,53; 1,09];  $p = 0,1324$ ). W grupie leczonej ibrutynibem nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, podczas gdy w grupie stosującej temsirolimus mediana OS wyniosła 21,3 miesiące. W badaniu wykazano także istotne statystycznie różnice na korzyść ibrutynibu w odniesieniu do odsetka osób uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie ocenianą przez niezależną komisję (72% vs 40%;  $p < 0,001$ ). Analiza bezpieczeństwa wykazała zmniejszone ryzyko zdarzeń doprowadzających do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki w grupie ibrutynibu w porównaniu z grupą leczoną temsirolimusem (odpowiednio 6% i 4% vs 26% i 43%).

### Pellergrini 2021

**Cel przeglądu:** Ocena częstości występowania oraz czynników prognostycznych powikłań krwotocznych i migotania przedsionków u pacjentów leczonych ibrutynibem w dowolnych warunkach i wskazaniach.

Przeszukano bazy: Medline, Embase (przeszukanie przeprowadzono 6 kwietnia 2019). Do analizy włączono 85 publikacji (39 pełnotekstowych manuskryptów i 46 abstraktów konferencyjnych), w tym 11 RCT, 49 prospektywnych badań kohortowych i 25 badań retrospektywnych, które obejmowały łączną populację 7317 pacjentów. Populacji z MCL dotyczyły 22 badania. Pozostałe badania obejmowały pacjentów z CLL (N=57), WM (N=6) i MZL (N=1).

Zgłaszane przypadki krwawienia różniły się znacznie w poszczególnych badaniach. W 3 badaniach nie opisano żadnych przypadków krwawień, podczas gdy w innym badaniu krwawienia (dowolnego stopnia) zgłoszono u 78% pacjentów.

Łączne dane szacunkowe wyniosły 28% dla jakichkolwiek krwawień (95%CI: 22%; 34%;  $I^2=94%$ ) i 3% dla poważnych krwawień (95%CI: 2%; 4%;  $I^2=70%$ ). Ryzyko krwawień było wyższe w badaniach obejmujących starszą populację tj. mediana wieku  $\geq 66$  lat (34% vs. 22% dla krwawień dowolnego stopnia oraz 4% vs. 2% dla poważnych krwawień), większą dawkę ibrutynibu tj. 560 mg w porównaniu do 420 mg (34% vs. 29% dla krwawień dowolnego stopnia oraz 3% vs. 2% dla poważnych krwawień), większy odsetek pacjentów z małopłytkowością (31% vs. 21% dla krwawień dowolnego stopnia oraz 3% vs. 2% dla poważnych krwawień) oraz większy odsetek pacjentów poddanych leczeniu przeciwwzakrzepowemu (59% vs. 33% dla krwawień dowolnego stopnia oraz 9% vs. 2% dla poważnych krwawień).

Odnotowywana częstość nowo pojawiającego się migotania przedsionków (AF) u pacjentów leczonych ibrutynibem różniła się znacznie w poszczególnych badaniach. W 3 badaniach nie zgłoszono żadnych nowych przypadków AF, podczas gdy w innym badaniu odsetek pacjentów z nowo rozpoznanym AF wyniósł 38%. Łączny odsetek pacjentów z AF wyniósł 8% (95%CL 7%; 10%,  $I^2=73%$ ). Częstość diagnozowania AF była wyższa w badaniach obejmujących starszą populację tj. mediana wieku  $\geq 66$  lat (10% vs. 7%). Łączna częstość występowania wyniosła 9% u pacjentów leczonych 420 mg ibrutynibu, w porównaniu do 8% u pacjentów leczonych wyższą dawką tj. 560 mg.

### Telford 2019

**Cel przeglądu:** porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa akalabrutynibu z innymi terapiami celowanymi (w tym ibrutynibem, bortezumibem, lenalidomidem, temsirolimusem także schematami skojarzonymi z tymi terapiami) stosowanych w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).

Przeszukane bazy: Embase, Medline, Medline In Process, the Cochrane Library oraz abstrakty konferencyjne American Society of Clinical Oncology, the European Society for Medical Oncology, the American Society of Hematology, the International Conference on Malignant Oncology, the Academy of Managed Care Pharmacy congress (od 1996 do grudnia 2017 roku). Do porównania pośredniego włączono 14 badań (randomizowanych lub jednoramiennych) obejmujących populację z nawracającym lub opornym na leczenie MCL (brak informacji o liczbie pacjentów).

Odnosnie do przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego odnotowano brak istotnych statystycznie różnic między akalabrutynibem i ibrutynibem. Profil bezpieczeństwa był porównywalny między akalabrutynibem oraz ibrutynibem. Odnotowano znamienne statystycznie różnicę na niekorzyść akalabrutynibu w odniesieniu do występowania ryzyka niedokrwistości w porównaniu ze schematem ibrutynibu i rytuksymabu (estymowana średnia różnica [95% CI] wyniosła 9,7% [3,2; 16,2];  $p < 0,01$ ).

**Wang 2020**

*Cel przeglądu: Oszacowanie względnego ryzyka ogólnego krwawienia (krwawienia jakiegokolwiek stopnia) poważnego krwawienia związanego z przyjmowaniem ibrutynibu u pacjentów z nowotworami złośliwymi z komórek B.*

Przeszukano bazy: PubMed, Embase, Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov (od stycznia 2000 do lutego 2020 roku). Do analizy włączono 11 randomizowanych badań klinicznych, w tym 9 opublikowanych w formie pełnotekstowej, 1 w formie abstraktu konferencyjnego i 1 zarejestrowane na clinicaltrials.gov. Badania obejmowały łącznie 4 288 pacjentów (2 357 pacjentów leczonych ibrutynibem i 1 1931 pacjentów w grupach kontrolnych). Większość (8 z 11) badań dotyczyła populacji pacjentów z CLL, 1 badanie przeprowadzono wśród pacjentów z WM, 1 w populacji z MCL i 1 u pacjentów z DLBCL.

**Yun 2017**

*Cel przeglądu: ocena ryzyka migotania/trzepotania przedsionków oraz ocena ryzyka wystąpienia krwawienia związanego z leczeniem ibrutynibem u pacjentów z różnymi nowotworami hematologicznymi w porównaniu z leczeniem chemioterapeutycznym lub biologicznym.*

Przeszukano bazy: PubMed, Embase, Cochrane of Systematic Reviews oraz abstrakty konferencyjne (przeszukanie ograniczone do 15 maja 2016 roku). Do analizy włączono 4 badania randomizowane, które obejmowały łączną populację 1518 pacjentów. Tylko jedno badanie dotyczyło populacji z MCL. Pozostałe badania w większości dotyczyły populacji pacjentów z CLL.

Autorzy odnieśli wyniki do wszystkich włączonych badań. Nie zaprezentowano odrębnych wyników dla pacjentów z MCL. Ibrutynib w porównaniu z innymi terapiami istotnie statystycznie zwiększa ryzyko występowania ciężkich przypadków migotania przedsionków oraz trzepotania przedsionków (RR = 3,80 [1,56; 9,29];  $p < 0,003$ ), jak również przypadków migotania/trzepotania przedsionków ogółem (RR = 8,81 [2,70; 28,75]);  $p = 0,0003$  oraz przypadków krwawień ogółem (RR = 2,93 [1,14; 7,52];  $p = 0,03$ ). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu dużych krwawień u pacjentów otrzymujących ibrutynib w porównaniu z grupami kontrolnymi (RR = 1,72 [0,95; 3,11];  $p = 0,07$ ).

**4.1.5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa****PORÓWNANIE POŚREDNIE**

Porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową przeprowadzono w oparciu o rejestrowane częstości wspólnych dla obu badań zdarzeń niepożądanych. Porównanie oparto na metodzie Buchera dla miar względnych. Wykazano, że stosowanie ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia neutropenii a także istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki oraz kaszlu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutynibem a terapią standardową odnośnie do ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia.

Szczegółowe wyniki porównania pośredniego ibrutynibu z terapią standardową związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia przedstawiono poniżej w dwóch medianach czasu obserwacji 20 mies. (publikacja Dreyling 2016) oraz 38,7 mies. (publikacja Rule 2018).

**Tabela 23. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa ibrutynibu vs. terapia standardowa: zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia (Dreyling 2016, Rule 2018 mediana czasu obserwacji 20 i 38,7 mies.)**

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI) mediana czasu obserwacji 20 mies.		Porównanie pośrednie OR (95% CI) IBR vs IC	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI) mediana czasu obserwacji 38,7 mies.		Porównanie pośrednie OR (95% CI) IBR vs IC
	IBR vs TEM N=278	IC vs TEM 175/75mg N=107		IBR vs TEM N=278	IC vs TEM 175/75mg N=107	
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>						
Trombocytopenia	0,17 (0,10; 0,30)	0,43 (0,19; 0,96)	0,39 (0,15; 1,05)	0,17 (0,10; 0,30)	0,43 (0,19; 0,96)	0,40 (0,15; 1,05)

Anemia	0,29 (0,17; 0,50)	0,71 (0,33; 1,52)	0,41 (0,16; 1,03)	0,31 (0,18; 0,53)	0,71 (0,33; 1,52)	0,44 (0,17; 1,11)
Neutropenia	0,54 (0,30; 0,97)	2,07 (0,90; 4,76)	<b>0,26 (0,09; 0,71)</b>	0,52 (0,29; 0,94)	2,07 (0,90; 4,76)	<b>0,25 (0,09; 0,70)</b>
Biegunka	0,90 (0,54; 1,51)	0,13 (0,04; 0,38)	<b>6,91 (2,11; 22,64)</b>	1,10 (0,67; 1,83)	0,13 (0,04; 0,38)	<b>8,46 (2,47; 29,03)</b>
Gorączka	0,75 (0,41; 1,38)	0,68 (0,30; 1,52)	1,1 (0,4; 3,02)	0,87 (0,48; 1,58)	0,68 (0,30; 1,52)	1,28 (0,47; 3,50)
Obrzęki obwodowe	0,52 (0,27; 0,98)	0,62 (0,23; 1,67)	0,84 (0,26; 2,71)	0,51 (0,27; 0,95)	0,62 (0,23; 1,67)	0,82 (0,25; 2,66)
Krwawienie z nosa	0,30 (0,15; 0,62)	0,11 (0,03; 0,40)	2,72 (0,62; 11,93)	0,33 (0,17; 0,66)	0,11 (0,03; 0,40)	3,00 (0,70; 12,94)
Nudności	0,61 (0,33; 1,14)	0,75 (0,30; 1,84)	0,82 (0,27; 2,46)	0,61 (0,33; 1,14)	0,75 (0,30; 1,84)	0,81 (0,27; 2,44)
Kaszele	1,00 (0,57; 1,76)	0,30 (0,10; 0,90)	<b>3,36 (0,97; 11,65)</b>	1,04 (0,59; 1,83)	0,30 (0,10; 0,90)	<b>3,47 (1,01; 11,93)</b>
Zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej	0,11 (0,04; 0,33)	0,02 (0,001; 0,29)	6,46 (0,31; 135,6)	0,11 (0,04; 0,33)	0,02 (0,001; 0,29)	5,50 (0,27; 113,26)
<b>Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia</b>						
Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia	0,31 (0,17; 0,57)	0,26 (0,09; 0,74)	1,17 (0,35; 3,88)	0,44 (0,24; 0,83)	0,26 (0,09; 0,74)	1,69 (0,50; 5,75)
Trombocytopenia	0,14 (0,07; 0,27)	0,38 (0,18; 0,84)	0,36 (0,13; 1,01)	0,14 (0,07; 0,26)	0,38 (0,18; 0,84)	0,37 (0,13; 1,01)
Anemia	0,34 (0,16; 0,72)	0,80 (0,30; 2,12)	0,43 (0,12; 1,46)	0,37 (0,18; 0,77)	0,80 (0,30; 2,12)	0,46 (0,14; 1,56)
Neutropenia	0,75 (0,38; 1,46)	2,06 (0,78; 5,43)	0,36 (0,11; 1,18)	0,71 (0,37; 1,38)	2,06 (0,78; 5,43)	0,34 (0,11; 1,11)
Biegunka	0,66 (0,18; 2,38)	0,10 (0,01; 2,00)	6,29 (0,25; 156,57)	0,83 (0,25; 2,78)	0,10 (0,01; 2,00)	8,30 (0,45; 152,37)
Kaszel	NE	3,11 (0,12; 78,18)	NE	3,02 (0,12; 74,82)	3,11 (0,12; 78,18)	0,97 (0,01; 93,38)
Gorączka	0,33 (0,03; 3,20)	0,14 (0,01; 2,73)	2,4 (0,06; 101,57)	0,33 (0,03; 3,20)	0,14 (0,01; 2,73)	2,36 (0,06; 90,64)
Nudności	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Obrzęki obwodowe	0,14 (0,01; 2,73)	0,33 (0,01; 8,37)	0,42 (0,01; 33,53)	0,14 (0,01; 2,73)	0,33 (0,01; 8,37)	0,42 (0,01; 33,89)
Krwawienia z nosa	0,50 (0,04; 5,54)	NE	NE	0,50 (0,04; 5,54)	NE	NE
Zapalenie jamy ustnej/ Zapalenie błony śluzowej	0,09 (0,00; 1,60)	0,14 (0,01; 2,73)	0,65 (0,01; 41,15)	0,09 (0,005; 1,60)	0,14 (0,01; 2,73)	0,64 (0,01; 35,92)

Skróty: IBR – ibrutynib, IC – wybór lekarza/terapia standardowa (ang. investigator's choice), N – liczba wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, NE – nie do oszacowania (ang. not estimable), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), TEM – temsirolimus

## PORÓWNANIE JAKOŚCIOWE

W badaniu Dreyling 2016 dla mediany wynoszącej 20 miesięcy zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 99% pacjentów w obu ramionach badania, natomiast zdarzenia niepożądane co najmniej trzeciego stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych temsirolimusem (TEM, 87%) niż ibrutynibem (IBR, 68%). Odsetek zgonów w trakcie leczenia lub do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki był wyższy w grupie osób leczonych IBR (17%) niż TEM (11%). Najczęstszą przyczyną śmierci w przypadku leczenia ibrutynibem była progresja choroby, natomiast w przypadku temsirolimusu działania niepożądane.

W analizie końcowej dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 38,7 miesiąca (publikacja Rule 2018), zdarzenia niepożądane ogółem stwierdzono w grupie 94% pacjentów w ramieniu ibrutynibu i 99% w ramieniu temsirolimusu. W dłuższym okresie obserwacji raportowano także ciężkie zdarzenia niepożądane, które dotyczyły 57% pacjentów leczonych IBR i 60% chorych stosujących terapię TEM. Zdarzenia niepożądane co najmniej trzeciego stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych TEM (87%) niż IBR (75%). Ze względu na działania niepożądane badanie przerwało 24 (17%) pacjentów z ramienia IBR i 44 (32%) z ramienia TEM.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie leczenia) na postawie badania RAY (Dreyling 2016, Rule 2018)**

Punkt końcowy	Interwencja	Liczba pacjentów, n (%)	
		Dreyling 2016 <sup>43</sup>	Rule 2018 <sup>44</sup>
zgony w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia	IBR	24 (17%)	bd
	TEM	15 (11%)	bd
zgony w wyniku zdarzeń niepożądanych	IBR	8 (6%)	bd
	TEM	11 (8%)	bd
zdarzenia niepożądane (ogółem)	IBR	138 (99%)	130 (94%)
	TEM	138 (99%)	137 (99%)
zdarzenia niepożądane (stopień $\geq$ 3)	IBR	94 (68%)	104 (75%)
	TEM	121 (87%)	121 (87%)
ciężkie zdarzenia niepożądane	IBR	bd	79 (57%)
	TEM	bd	83 (60%)
zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii	IBR	9 (6%)	24 (17%)
	TEM	36 (26%)	44 (32%)

Skróty: bd – brak danych, IBR – ibrutynib, n – liczba pacjentów, TEM – temsirolimus

W badaniach raportowano zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia, a także zdarzenia niepożądane szczególnie istotne klinicznie.

Wyniki badania Dreyling 2016 (mediana obserwacji 20 miesięcy) wskazują, że najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi ( $\geq$ 20% pacjentów) były w przypadku leczenia ibrutynibem: biegunka (29%), kaszel (22%) i zmęczenie (22%), natomiast w przypadku terapii temsirolimusem: trombocytopenia (56%), anemia (43%), biegunka (31%), zmęczenie (29%), neutropenia (26%), krwawienie z nosa (24%), kaszel (22%), obrzęk obwodowy (22%), mdłości (22%), gorączka (21%) oraz zapalenie jamy ustnej (21%).

Dłuższa obserwacja pacjentów, której wyniki przedstawiono w publikacji Rule 2018 (mediana czasu obserwacji 38,7 miesiąca) jest spójna z wynikami badania Dreyling 2016, wykazano, iż najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były w przypadku terapii ibrutynibem: biegunka (33%), zmęczenie (24%), kaszel (23%), natomiast w przypadku leczenia temsirolimusem: trombocytopenia (56%), anemia (44%) i biegunka (31%).

Dodatkowo wnioskodawca w oparciu o wyniki badania Rummel 2016 dokonał także porównania jakościowego wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania bendamustyny, składowej komparatora tj. terapii standardowej. Ponadto wnioskodawca przedstawił także wyniki dla ramienia terapii skojarzonej fludarabina-rytuksymab, będącej komparatorem dla bendamustyny w badaniu Rummel 2016. Fludarabina stanowi bowiem również składową terapii standardowej w badaniu Hess 2009, które w niniejszej analizie klinicznej umożliwiło porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową. Wyniki dla terapii skojarzonej fludarabina-rytuksymab przedstawiono w rozdziale 4.3.4.3 AKL wnioskodawcy.

Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi w przypadku leczenia bendamustyną były: neutropenia (69%), anemia (61%), nudności (35%), trombocytopenia (34%) oraz neutropenia  $\geq$ 3 stopnia (29%).

Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi w przypadku leczenia lenalidomidem były: neutropenia ogółem 51%, neutropenia (stopień  $\geq$ 3) 44%, trombocytopenia 37%, anemia 29%, zmęczenie ogółem (21%) oraz biegunka ogółem (23%).

Ze względu na brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator – temsirolimus, nie przeprowadzono ilościowej analizy wyników bezpieczeństwa ibrutynibu z bendamustyną, która w niniejszej analizie stanowi składową komparatora tj. terapii

<sup>43</sup> Na podstawie publikacji Dreyling 2016 – mediana czasu obserwacji: 20 mies., populację objętą analizą bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (mITT)

<sup>44</sup> Na podstawie publikacji Rule 2018 – mediana czasu obserwacji: 38,7 mies., populację objętą analizą bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (mITT)

standardowej, a nie została objęta badaniem umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutynib z terapią standardową poprzez syntezę jakościową.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań – zdarzenia niepożądane hematologiczne oraz związane z krwawieniami. Wyłuszczone wyniki dotyczące  $\geq 20\%$  pacjentów**

Punkt końcowy	Interwencja	Liczba pacjentów, n (%)			
		Dreyling 2016 <sup>45</sup> N=139	Rule 2018 <sup>46</sup> N=139	Rummel 2016 <sup>47</sup> N=114	SPRINT <sup>48</sup> N=167
<b>Zdarzenia niepożądane hematologiczne oraz związane z krwawieniami</b>					
<b>Niedokrwistość/Anemia (ogółem)</b>	IBR	25 (18%)	27 (19%)	-	-
	TEM	<b>60 (43%)</b>	<b>61 (44%)</b>	-	-
	BEN	-	-	<b>(69) 61%</b>	-
	LEN	-	-	-	<b>48 (29%)</b>
<b>Niedokrwistość/Anemia (stopień <math>\geq 3</math>)</b>	IBR	11 (8%)	12 (9%)	-	-
	TEM	<b>28 (20%)</b>	<b>28 (20%)</b>	-	-
	BEN	-	-	6 (5%)	-
<b>Małopłytkowość/Trombocytopenia (ogółem)</b>	IBR	25 (18%)	25 (18%)	-	-
	TEM	<b>78 (56%)</b>	<b>78 (56%)</b>	-	-
	BEN	-	-	39 (34%)	-
	LEN	-	-	-	<b>61 (37%)</b>
<b>Małopłytkowość/Trombocytopenia (stopień <math>\geq 3</math>)</b>	IBR	13 (9%)	13 (9%)	-	-
	TEM	<b>59 (42%)</b>	<b>60 (43%)</b>	-	-
	BEN	-	-	9 (8%)	-
	LEN	-	-	-	30 (18%)
<b>Neutropenia (ogółem)</b>	IBR	22 (16%)	22 (16%)	-	-
	TEM	<b>36 (26%)</b>	<b>37 (27%)</b>	-	-
	BEN	-	-	<b>79 (69%)</b>	-
	LEN	-	-	-	<b>85 (51%)</b>
<b>Neutropenia (stopień <math>\geq 3</math>)</b>	IBR	18 (13%)	18 (13%)	-	-
	TEM	23 (17%)	24 (17%)	-	-
	BEN	-	-	<b>33 (29%)</b>	-
	LEN	-	-	-	<b>73 (44%)</b>
<b>Krwawienia ogółem</b>	IBR	-	<b>56 (40%)</b>	-	-
	TEM	-	<b>46 (33%)</b>	-	-
<b>Poważne krwawienie</b>	IBR	14 (10%)	-	-	-
	TEM	9 (6%)	-	-	-
<b>Krwawienie ogółem (stopień <math>\geq 3</math>)</b>	IBR	-	13 (9%)	-	-
	TEM	-	7 (5%)	-	-
<b>Krwawienie z nosa (ogółem)</b>	IBR	12 (9%)	13 (9%)	-	-
	TEM	<b>33 (24%)</b>	<b>33 (24%)</b>	-	-
<b>Krwawienie z nosa (stopień <math>\geq 3</math>)</b>	IBR	1 (1%)	1 (1%)	-	-
	TEM	2 (1%)	2 (1%)	-	-
<b>Zdarzenia niepożądane niehematologiczne</b>					
<b>Biegunka (ogółem)</b>	IBR	<b>40 (29%)</b>	<b>46 (33%)</b>	-	-
	TEM	<b>43 (31%)</b>	<b>43 (31%)</b>	-	-

<sup>45</sup> Na podstawie publikacji Dreyling 2016 – mediana czasu obserwacji: 20 mies.

<sup>46</sup> Na podstawie publikacji Rule 2018 – mediana czasu obserwacji: 38,7 mies.

<sup>47</sup> Na podstawie publikacji Rummel 2016 – mediana czasu obserwacji: 96 mies., liczba pacjentów oraz wartości % są wyliczeniami własnymi analityków na podstawie sumy wyników zdarzeń niepożądanych ogółem, 1. stopnia, 2. stopnia, 3. stopnia, i 4. stopnia. opublikowanych w badaniu Rummel 2016

<sup>48</sup> Na podstawie publikacji Trneny 2016 – mediana czasu obserwacji 15,9 mies., obliczenia własne analityków Agencji



Punkt końcowy	Interwencja	Liczba pacjentów, n (%)			
		Dreyling 2016 <sup>45</sup> N=139	Rule 2018 <sup>46</sup> N=139	Rummel 2016 <sup>47</sup> N=114	SPRINT <sup>48</sup> N=167
	BEN	-	-	1 (1%)	-
	LEN	-	-	-	<b>38 (23%)</b>
Biegunka (stopień ≥3)	IBR	4 (3%)	5 (4%)	-	-
	TEM	6 (4%)	6 (4%)	-	-
	BEN	-	-	1 (1%)	-
	LEN	-	-	-	6 (4%)
Kaszel (ogółem)	IBR	<b>31 (22%)</b>	<b>32 (23%)</b>	-	-
	TEM	<b>31 (22%)</b>	<b>31 (22%)</b>	-	-
	LEN	-	-	-	19 (11%)
Kaszel (stopień ≥3)	IBR	0 (0%)	1 (1%)	-	-
	TEM	0 (0%)	0 (0%)	-	-
	LEN	-	-	-	0 (0%)
Zmęczenie (ogółem)	IBR	<b>31 (22%)</b>	<b>33 (24%)</b>	-	-
	TEM	<b>40 (29%)</b>	<b>40 (29%)</b>	-	-
	BEN	-	-	15 (13%)	-
	LEN	-	-	-	<b>35 (21%)</b>
Zmęczenie (stopień ≥3)	IBR	6 (4%)	7 (5%)	-	-
	TEM	10 (7%)	10 (7%)	-	-
	BEN	-	-	1 (1%)	-
	LEN	-	-	-	2 (1%)
Gorączka (ogółem)	IBR	23 (17%)	26 (19%)	-	-
	TEM	<b>29 (21%)</b>	<b>29 (21%)</b>	-	-
	LEN	-	-	-	28 (17%)
Gorączka (stopień ≥3)	IBR	1 (1%)	1 (1%)	-	-
	TEM	3 (2%)	3 (2%)	-	-
	LEN	-	-	-	4 (2%)
Nudności (ogółem)	IBR	20 (14%)	20 (14%)	-	-
	TEM	<b>30 (22%)</b>	<b>30 (22%)</b>	-	-
	BEN	-	-	<b>40 (35%)</b>	-
	LEN	-	-	-	18 (11%)
Nudności (stopień ≥3)	IBR	0 (0%)	0 (0%)	-	-
	TEM	0 (0%)	0 (0%)	-	-
	BEN	-	-	4 (4%)	-
	LEN	-	-	-	0 (0%)
Obrzęk obwodowy	IBR	18 (13%)	19 (14%)	-	-
	TEM	<b>31 (22%)</b>	<b>33 (24%)</b>	-	-
	LEN	-	-	-	17 (10%)
Obrzęk obwodowy (stopień ≥3)	IBR	0 (0%)	0 (0%)	-	-
	TEM	0 (0%)*	0 (0%)**	-	-
	LEN	-	-	-	1 (1%)
Migotanie przedsionków	IBR	5 (4%)	-	-	-
	TEM	2 (1%)	-	-	-
Migotanie przedsionków (stopień ≥3)	IBR	-	7 (5%)	-	-
	TEM	-	1 (1%)	-	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych (ogółem)	IBR	-	<b>28 (20%)</b>	-	-
	TEM	-	16 (12%)	-	-
	LEN	-	-	-	20 (12%)
	IBR	-	3 (2%)	-	-

Punkt końcowy	Interwencja	Liczba pacjentów, n (%)			
		Dreyling 2016 <sup>45</sup> N=139	Rule 2018 <sup>46</sup> N=139	Rummel 2016 <sup>47</sup> N=114	SPRINT <sup>48</sup> N=167
Zakażenie górnych dróg oddechowych (stopień $\geq 3$ )	TEM	-	1 (1%)	-	-
	LEN	-	-	-	1 (1%)
Zapalenie jamy ustnej (ogółem)	IBR	4 (3%)	4 (3%)	-	-
	TEM	29 (21%)	29 (21%)	-	-
	BEN	-	-	1 (1%)	-
	LEN	-	-	-	25 (16%)
Zapalenie jamy ustnej (stopień $\geq 3$ )	IBR	0 (0%)	0 (0%)	-	-
	TEM	5 (4%)	5 (4%)	-	-
	BEN	-	-	1 (1%)	-
	LEN	-	-	-	0 (0%)
Zdiagnozowanie innych nowotworów	IBR	5 (4%) <sup>***</sup>	-	-	-
	TEM	4 (3%) <sup>***</sup>	-	-	-

Skróty: BEN – bendamustyna, IBR – ibrutynib, LEN – lenalidomid, N – liczba pacjentów, TEM – temsirolimus

\*zweryfikowano różnicę pomiędzy analizą wnioskodawcy, a źródłem. W publikacji Dreyling 2016 obrzęk obwodowy (stopień  $\geq 3$ ) wystąpił u 3 pacjentów (2%).

\*\* zweryfikowano różnicę pomiędzy analizą wnioskodawcy, a źródłem. W publikacji Rule 2018 obrzęk obwodowy (stopień  $\geq 3$ ) wystąpił u 3 pacjentów (2%).

\*\*\* głównie nieczerniakowe nowotwory skóry

### PRZERWANIE LECZENIA - PORÓWNANIE POŚREDNIE (IBR vs IC)

Wykazano mniejsze ryzyko przerwania terapii ogółem na korzyść wnioskowanej technologii (OR=0,02; 95%CI (0,004; 0,12)). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w odniesieniu do odsetka pacjentów przerywających terapię z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych i wystąpienia zgonu. Szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 4.3.6 AKL wnioskodawcy. W tabeli poniżej zestawiono odsetki chorych przerywających terapię z poszczególnych przyczyn.

Tabela 26 Porównanie pośrednie dotyczące przerwania leczenia ibrutynibem vs. terapia standardowa

Powody przerwania leczenia	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	IBR vs. TEM N=280	IC vs. TEM 175/75mg N=107	IBR vs. IC
<b>Czas obserwacji: mediana 20 mies. vs maks. czas 24 mies.</b>			
Ogółem	0,16 (0,09; 0,29)	7,29 (1,54; 34,38)	0,02 (0,004; 0,12)
Zdarzenia niepożądane	0,20 (0,09; 0,44)	0,45 (0,15; 1,30)	0,44 (0,12; 1,70)
Progresja	0,94 (0,58; 1,51)	2,21 (1,02; 4,80)	0,43 (0,17; 1,06)
Zgony	0,75 (0,25; 2,22)	0,33 (0,01; 8,37)	2,27 (0,07; 78,15)
<b>Czas obserwacji: mediana 38,7 mies. vs maks. czas 24 mies.</b>			
Zdarzenia niepożądane	0,25 (0,12; 0,50)	0,45 (0,15; 1,30)	0,56 (0,15; 2,03)
Zgony	1,02 (0,37; 2,79)	0,33 (0,01; 8,37)	3,09 (0,09; 103,72)

Skróty: IBR – ibrutynib, IC – wybór lekarza/terapia standardowa (ang. investigator's choice), N – liczba wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), TEM – temsirolimus

Ponadto wnioskodawca omówił także wyniki w zakresie przerwania leczenia ibrutynibem w porównaniu z temsirolimusem na podstawie badania III fazy (Dreyling 2016). Wykazano, że przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 20 miesięcy mniejsza grupa pacjentów przerwała leczenie ibrutynibem vs. temsirolimusem (53% vs 88%). Zdarzenia niepożądane były przyczyną zaprzestania terapii u 6% pacjentów leczonych ibrutynibem i 26% osób leczonych temsirolimusem. Szansa na wystąpienie progresji choroby po leczeniu była bardzo zbliżona, niezależnie od zastosowanej terapii (IBR:40%, TEM:41%). Zgony po leczeniu nieco częściej obserwowano wśród chorych leczonych temsirolimusem (IBR:4%, TEM:6%).

W dłuższej medianie obserwacji (38,7 miesięcy) zaobserwowano, iż progresja choroby częściej stanowi przyczynę przerwania leczenia w obu analizowanych grupach. Progresję choroby obserwowano częściej wśród pacjentów leczonych ibrutynibem (56%) niż temsirolimusem (47%). Zdarzenia niepożądane oraz zgony w analogicznym stopniu jak przy krótszej medianie obserwacji były przyczyną przerwania leczenia w tej grupie

pacjentów (zdarzenia niepożądane: IBR 9%, TEM 28%, zgony IBR 6%, TEM 6%). Szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 4.3.5 ALK wnioskodawcy.

Natomiast z uwagi na fakt, iż w badaniu Rummel 2016 nie podano informacji o pacjentach, którzy przerwali leczenie nie przeprowadzono porównania ibrutynibu ze schematem BR w zakresie przerywania leczenia. Badania nie ukończyło 11 z 230 pacjentów jednak nie podano przyczyny, dla której pacjenci nie ukończyli badania (rozdział 4.3.7 AKL wnioskodawcy).

### BADANIA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ

Najczęstsze zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania terapii ibrutynibem, zdarzenia niepożądane niehematologiczne i hematologiczne raportowane w ramach badań efektywności rzeczywistej częściej niż u >5% pacjentów w danym badaniu przedstawiono w tabeli poniżej. Częstość zdarzeń niepożądanych w badaniu Epperla 2017 wynosiła <5% i z tego powodu badanie to nie znalazło się w poniższym zestawieniu. Częstość wszystkich występujących w badaniach efektywności rzeczywistej zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 4.4.2.2 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 27. Wyniki badań efektywności rzeczywistej – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania terapii, zdarzenia niepożądane niehematologiczne i hematologiczne (wybrane zdarzenia niepożądane)**

Badanie	OBS (mies.)	Zdarzenie niepożądane	IBR	
			n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania terapii</b>				
Cencini 2021	5,6	Toksyczność	8 (12%)	69
		Zgon <sup>49</sup>	7 (10%)	
Jeon 2019	16	Zapalenie płuc ze wstrząsem anafilaktycznym	2 (6%)	33
McCulloch 2021	24	Zdarzenie niepożądane związane z lekiem	10 (7%)	211
		Zgon <sup>50</sup>	18 (12%)	
Broccoli 2018	38	Leukocytoza/ limfocytoza	5 (6%)	77
Sharman 2021	48	Progresja choroby/ utrata odpowiedzi	46 (35%)	133
		Toksyczność	34 (26%)	
		Inne	21 (16%)	
		Zgon	19 (14%)	
Tucker 2020	60	Zakażenia	5 (8%)	65
<b>Zdarzenia niepożądane niehematologiczne</b>				
Cencini 2021	5,6	Biegunka	8 (12%)	69
		Infekcje	9 (13%)	
		Infekcje dróg oddechowych st. 3-5	3 (5%)	
		Krwawienie	4 (6%)	
		Powikłania nerwowo-mięśniowe	4 (6%)	
		Artralgia	4 (6%)	
Sancho 2022	19,4	Infekcja	11 (16,7%)	66
		Biegunka	8 (12,1%)	
		Atromialgia	5 (7,6%)	
		Astenia	4 (6,1%)	
		Migotanie przedsionków	4 (5%)	

<sup>49</sup> 4 przypadki bez dowodów choroby i 3 przypadki, w których nie przeprowadzono ponownej oceny choroby

<sup>50</sup> posocznica (5 przypadków), krwiak podtwardówkowy (1 przypadek), udar zakrzepowy (1 przypadek), zator płucny (1 przypadek), powikłania pooperacyjne (1 przypadek), niewydolność serca (1 przypadek), przyczyna nieznana (8 przypadków)

Badanie	OBS (mies.)	Zdarzenie niepożądane	IBR	
			n (%)	N
Zhang 2022	20,5	Nudności/wymioty	10 (18,2%)	55
		Wysypka	7 (12,7%)	
		Infekcja	13 (23,6%)	
		Krwawienie	9 (16,4%)	
		Nieprawidłowości w EKG	7 (12,7%)	
Broccoli 2018	38	Biegunka	7 (9%)	77
		Zakażenie płuc	7 (9%)	
Sharman 2021	48	Hospitalizacja	35 (22%)	159
		Biegunka	17 (11%)	
		Migotanie przedsionków	15 (9%)	
		Zakażenie dróg moczowych	15 (9%)	
		Inne	108 (68%) <sup>51</sup>	
<b>Hematologiczne zdarzenia niepożądane</b>				
Cencini 2021	5,6	Neutropenia	11 (16%)	69
		Neutropenia st. 3-5	7 (10 %)	
		Trombocytopenia	6 (9%)	
Sancho 2022	19,4	Wybroczyny/siniaki	8 (12,1%)	66
		Małopłytkowość	5 (7,6%)	
		Neutropenia	5 (7,6%)	
Zhang 2022	20,5	Neutropenia	7 (12,7%)	55
		Małopłytkowość	19 (34,6%)	
		Anemia	11 (20%)	
Broccoli 2018	38	Trombocytopenia	11 (14%) <sup>52</sup>	77
		Limfocytoza	13 (17%) <sup>53</sup>	

Skróty: IBR – ibrutynib, N – liczba wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, n – liczba pacjentów z działaniem niepożądanym, OBS – okres obserwacji

Badania efektywności rzeczywistej ibrutynibu obejmowały różnej długości okresy obserwacji od 5,6 miesięcznego w badaniu Cencini 2021 do 60-miesięcznego okresu obserwacji badania Tucker 2020. Badania obejmowały także różne pod względem liczebności populacje od 33 pacjentów w badaniu Jeon 2019 do 211 w badaniu McCulloch 2021.

Zgony zareportowano w 3 badaniach: Cencini 2021 – 8 przypadków (12%) w 5,6-miesięcznym okresie obserwacji, McCulloch 2021 – 18 przypadków (12%) w 24-miesięcznym okresie obserwacji oraz w badaniu Sharman 2021 – 19 przypadków (14%) w 48-miesięcznym okresie obserwacji. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano w badaniach: Cencini 2021, Jeon 2019, McCulloch 2021, Broccoli 2018, Sharman 2021, Tucker 2020 oraz Epperla 2017<sup>54</sup>.

Migotanie przedsionków wśród pacjentów leczonych ibrutynibem zostało zareportowane w badaniu Sancho 2022 – 4 pacjentów (5%) oraz Sharman 2021 – 15 przypadków (9%).

<sup>51</sup> Takie jak zmieniony stan psychiczny, upadek, ból oraz schorzenia hematologiczne i niebiegunkowe przewodu pokarmowego.

<sup>52</sup> W tym u 2 pacjentów trombocytopenia 4. stopnia, u 1 pacjenta trombocytopenia 3. stopnia, u 8 pacjentów trombocytopenia uznana za związaną z leczeniem.

<sup>53</sup> Prócz tego limfocytoza występowała u 14 pacjentów na początku badania, w tym u 10 pacjentów utrzymywała się do końca leczenia.

<sup>54</sup> W badaniu odnotowano 4 przypadki zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia co stanowiło 4% wszystkich uczestników badania (<5%)

## 4.1.6. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.1.6.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych randomizowanych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy. Odnaleziono natomiast publikacje przedstawiające zbiorczą analizę wyników stosowania ibrutynibu.

#### Rule 2017

Publikacja stanowi zbiorczą analizę z trzech otwartych badań (PCYC-1104 n=111, SPARK n=120, RAY n=139) i przedstawia wyniki 370 pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczki leczonych ibrutynibem (w badaniach uwzględniono jedynie ramię ibrutynibu). Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 15,5, 14,9 oraz 20 miesięcy. Pacjenci otrzymywali ibrutynib w dawce 560 mg doustnie raz na dobę do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Uzyskano spójne wyniki w zakresie ORR, odpowiednio 68%, 63% i 72%, mediana PFS wyniosła 13,9, 10,5, 14,6 miesięcy, mediana OS odpowiednio: 22,5, 25,4 miesięcy, natomiast w przypadku badania RAY nie została osiągnięta. Wnioskowano, iż PFS i OS różniły się znacznie u pacjentów w zależności od liczby poprzednich linii leczenia. Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej tylko jedną linię leczenia, charakteryzowali się najdłuższym PFS i OS (mediana nie osiągnięta) oraz szacunkowo 2-letnim PFS i OS wynoszącym 57% i 68%.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u 364 (98,4%). AE stopnia  $\geq 3$ . zareportowano u 265 (71,6%) pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (dowolnego stopnia) były biegunka (n = 146, 39,5%), zmęczenie (n = 129, 34,9%), kaszel (n = 81, 21,9%), nudności (n = 80, 21,6%), obrzęki obwodowe i małopłytkowość (obie n = 74, 20,0%). Wśród innych zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym wymieniano: migotanie przedsionków stopnia  $\geq 3$  u 17 (4,6%) pacjentów i poważne krwawienie stopnia  $\geq 3$  u 18 (4,9%) pacjentów.

#### Rule 2019 (abstrakt konferencyjny)

Publikacja przedstawia zaktualizowane wyniki zbiorczej analizy Rule 2017 z 15 miesięcy dodatkowej obserwacji i porównanie wyników ibrutynibu z poprzednim schematem leczenia. Pacjenci uczestniczący w badaniach SPARK (MCL2001; NCT01599949), RAY (MCL3001; NCT01646021) i PCYC-1104 (NCT01236391) otrzymywali ibrutynib w dawce 560 mg doustnie raz na dobę, aż do progresji choroby lub osiągnięcia nieakceptowalnej toksyczności.

W kwietniu 2019 mediana czasu obserwacji wyniosła 41 miesięcy i 11,1 miesięcy. 32/87 (37%) pacjentów w badaniu CAN3001 pozostała na ibrutynibie. Czas trwania leczenia wynosił  $\geq 3$  lata u 22,4% pacjentów. Po 5 latach prawdopodobieństwo PFS i przeżycia całkowitego (OS) (95% CI) wyniosły odpowiednio 19% i 41%. Najlepsze wyniki uzyskali pacjenci, z 1 wcześniejszą linią terapii oraz pacjenci, którzy uzyskali CR. Mediany PFS i OS u pacjentów z 1 wcześniejszą linią leczenia wyniosły odpowiednio 25,4 i 61,6 miesiąca. Mediany PFS i OS u pacjentów z CR wyniosły odpowiednio 67,7 miesiąca i NR.

Zbiorcza analiza z przedłużonym okresem obserwacji do 7,5 lat wskazuje na opóźnienie fazy plateau na krzywej PFS ze znaczną liczbą pacjentów z remisją  $> 5$  lat. Czas leczenia ibrutynibem w drugiej linii w porównaniu z późniejszymi liniami wydłużył medianę PFS i zwiększył prawdopodobieństwo CR. Pacjenci, którzy osiągnęli CRs po terapii ibrutynibem, mieli trwałe odpowiedzi, z medianą czasu trwania  $> 5,5$  roku. Połowa wszystkich pacjentów leczonych ibrutynibem doświadczyła dłuższego PFS niż w przypadku poprzedniego schematu leczenia, a jedna czwarta miała  $\geq 1$  rok dodatkowej korzyści. U pacjentów z wczesną progresją po pierwszej linii leczenia, ibrutynib zapewnił podobne korzyści w zakresie PFS w drugiej linii. U pacjentów wrażliwych na chemioterapię z późną progresją pierwszej linii, PFS drugiej linii ibrutynibu był o 36% dłuższy niż w przypadku pierwszej linii leczenia.

Nie zaobserwowano późnej nieoczekiwanej toksyczności.

#### Dreyling 2022

Publikacja Dreyling 2022 obejmuje 10-letni okres obserwacji pacjentów z R/R MCL leczonych ibrutynibem i stanowi analizę zbiorczą 3 badań ibrutynibu: Wang 2013 (jednoramienne badanie II fazy), SPARK (jednoramienne badanie II fazy) i Dreyling 2016 (randomizowane badanie kliniczne III fazy). Analiza obejmowała wyniki przedstawione dla 370 pacjentów, wśród których 99 (26,8%) pacjentów przyjmowało uprzednio jedną terapię, 271 (73,2%)  $> 1$  linię leczenia oraz 162 (43,8%)  $\geq 3$  linie leczenia.

Wyniki zastosowania ibrutynibu w terapii wskazały na długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo. Najlepsze wyniki leczenia ibrutynibem odnotowano u pacjentów przyjmujących uprzednio jedną linię leczenia oraz u tych

z całkowitą odpowiedzią na leczenie. U 99 pacjentów stosujących ibrutynib w II linii, mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 25,4 miesiący, mediana przeżycia całkowitego 61,6 miesiący; odpowiedź na leczenie i odpowiedź całkowita odnotowana została u odpowiednio 77,8% i 37,4% pacjentów, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 35,6 miesiący. Obejmująca 10 lat obserwacji analiza wskazała, że znaczna liczba pacjentów miała stałą kontrolę choroby przez >5 lat.

W ciągu długoterminowej obserwacji pacjentów leczonych ibrutynibem nie odnotowano żadnych niespodziewanych zdarzeń niepożądanych.

#### 4.1.6.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### ChPL

*Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziału 1981 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA, w czterech badaniach klinicznych 2 fazy i ośmiu randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni na MCL, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 560 mg raz na dobę, a pacjenci leczeni na CLL lub WM, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta z wyjątkiem badań z zastosowaniem produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem, w których pacjenci otrzymywali leczenie o ustalonym czasie trwania (badania CLL3011 i PCYC- 1142-CA).*

*Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥20%) były biegunka, neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwotok (np. siniaki), wysypka, nudności, trombocytopenia, ból stawów i zakażenia górnych dróg oddechowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. (≥5%) były neutropenia, limfocytoza, trombocytopenia, nadciśnienie i zapalenie płuc.*

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

###### • 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 (...), niektóre ze skutkiem śmiertelnym, obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnętrzny, krwimocz.*

*Nie należy stosować warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem IMBRUVICA. Stosowanie leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi (leki przeciwplatekcyjne) jednocześnie z produktem IMBRUVICA zwiększa ryzyko poważnych krwawień (...). Należy obserwować objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia. Należy unikać stosowania suplementów takich jak olej rybi i witamina E.*

*Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA przez co najmniej 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym, w zależności od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia. (...)*

###### • Leukostaza

*Stwierdzono kilka przypadków leukostazy u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA. Duża liczba krążących limfocytów (> 400 000/μl) może powodować zwiększone ryzyko. Należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania produktu IMBRUVICA. (...)*

###### • Pęknięcie śledziony

*Zgłaszano przypadki pęknięcia śledziony po przerwaniu terapii produktem leczniczym IMBRUVICA. Stan choroby i wielkość śledziony należy dokładnie monitorować (np. badaniem klinicznym, USG), gdy terapia produktem leczniczym IMBRUVICA zostanie przerwana lub zakończona. Pacjenci, u których wystąpią bóle lewego górnego odcinka jamy brzusznej lub barku powinni zostać zbadani i należy rozważyć możliwość pęknięcia śledziony.*

###### • Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano zakażenia (w tym posocznicę, posocznicę neutropeniczną, zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze) (...). U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię (...). Po zastosowaniu ibrutynibu zgłaszano przypadki inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym zakażeń *Aspergillus*, *Cryptococcus* i *Pneumocystis jiroveci*. 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 (...).

- **Zdarzenia dotyczące wątroby**

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA występowały przypadki działania toksycznego na wątrobę, reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu E, które mogą być przewlekłe. U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA występowała niewydolność wątroby, w tym zdarzenia zakończone zgonem (...).

- **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 i niewydolność serca**

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA występowały zakończone zgonem i ciężkie zaburzenia rytmu serca oraz niewydolność serca. Pacjenci w zaawansowanym wieku, w stanie sprawności  $\geq 2$  wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) lub ze współistniejącymi chorobami serca mogą być bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia zdarzeń, w tym nagłych zdarzeń sercowych ze skutkiem śmiertelnym. Stwierdzano migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, tachyarytmię komorową oraz niewydolności serca szczególnie u pacjentów z ostrymi zakażeniami lub czynnikami ryzyka sercowego, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i niemiarowość rytmu serca w wywiadzie.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego IMBRUVICA należy przeprowadzić odpowiednią ocenę kliniczną wywiadu i czynności serca. Pacjenci powinni być uważnie monitorowani w trakcie leczenia, w celu wykrycia objawów klinicznego pogorszenia czynności serca i powinni być prowadzeni klinicznie. U pacjentów, u których istnieją zagrożenia sercowo-naczyniowe, należy rozważyć dalszą ocenę (np. EKG, echokardiogram), jeśli jest to wskazane. U pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowych, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka; można rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia. 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. Pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca podczas stosowania produktu leczniczego IMBRUVICA. W niektórych z tych przypadków niewydolność serca ustąpiła lub uległa poprawie po odstawieniu produktu leczniczego IMBRUVICA lub zmniejszeniu dawki.

- **Incydenty naczyniowo-mózgowe**

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA zgłaszano występowanie incydentów naczyniowo-mózgowych, przemijających napadów niedokrwiennych mózgu i udaru niedokrwiennego, w tym także zakończonych zgonem, z jednoczesnym migotaniem przedsionków i (lub) nadciśnieniem tętniczym oraz bez nich. Wśród przypadków ze zgłoszonym opóźnieniem, od czasu rozpoczęcia leczenia produktem IMBRUVICA do wystąpienia niedokrwiennych zmian naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym upływało kilka miesięcy (ponad 1 miesiąc w 78% i ponad 6 miesięcy w 44% przypadków), co podkreśla konieczność regularnego kontrolowania stanu pacjentów.

- **Zespół rozpadu guza**

Podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano występowanie zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS). 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.

- **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.

- **Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH)**

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA zgłaszano przypadki HLH (w tym przypadki śmiertelne). Limfohistiocytoza hemofagocytarna jest zagrażającym życiu zespołem patologicznej aktywacji immunologicznej, charakteryzującym się objawami klinicznymi i objawami skrajnego uogólnionego stanu zapalnego. Limfohistiocytoza hemofagocytarna charakteryzuje się gorączką, hepatosplenomegalią, hipertriglicydemią, wysokim stężeniem ferrytyny w surowicy i cytopenią. Pacjenci powinni być informowani o objawach HLH. Pacjenci, u których występują wczesne objawy patologicznej aktywacji immunologicznej, powinni być natychmiast poddani ocenie klinicznej i należy rozważyć rozpoznanie HLH.

- **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.

Źródło: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf)  
[data dostępu: 7.11.2022 r.]



**Komentarz analityków:**

W AWA z 2016 r. (OT.4351.37.2016) na podstawie wówczas obowiązującej treści ChPL w raporcie podano, iż profil bezpieczeństwa produktu Imbruvica określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem prawie dwukrotnie mniejszej liczby pacjentów (981 osób) przyjmujących produkt Imbruvica w tylko trzech badaniach klinicznych II fazy i jedynie czterech randomizowanych badaniach 3 fazy. Aktualnie dane pochodzą od 1981 pacjentów z czterech badań klinicznych II fazy i ośmiu badań randomizowanych III fazy.

Nie zidentyfikowano znaczących różnic pomiędzy występowaniem częstych oraz bardzo częstych działań niepożądanych wg AWA z 2016 r. (OT.4351.37.2016) i aktualnie obowiązującej ChPL. Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania w aktualnej ChPL opisano dodatkowo: pęknięcie śledziony, zdarzenia dotyczące wątroby, incydenty naczyniowo-mózgowe, nadciśnienie oraz limfohistiocytozę hemofagocytarną (HLH).

**EMA/URPL**

Na stronach internetowych EMA (komunikat z dn. 3.11.2022 r.) oraz URPL (komunikat z dn. 2.11.2022 r.) opublikowano komunikaty dotyczące nowych środków minimalizacji ryzyka, w tym zaleceń z zakresu modyfikacji dawki, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib). Zaznaczono, iż ibrutynib zwiększa ryzyko wystąpienia śmiertelnych i ciężkich zaburzeń rytmu serca oraz niewydolności serca. Ponadto pacjenci w zaawansowanym wieku, ze stanem sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2. lub współistniejącymi chorobami serca mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowych, w tym nagłych zdarzeń sercowych ze skutkiem śmiertelnym. Przed rozpoczęciem leczenia ibrutynibem należy przeprowadzić ocenę kliniczną historii choroby i czynności serca, ocenić stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Imbruvica, natomiast podczas leczenia należy monitorować pacjentów w zakresie objawów pogorszenia czynności serca.

Źródło: [https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Imbruvica%202.11.2022\\_0.pdf](https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Imbruvica%202.11.2022_0.pdf), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-imbruvica-ibrutinib-new-risk-minimisation-measures\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-imbruvica-ibrutinib-new-risk-minimisation-measures_en.pdf) [data dostępu: 7.11.2022 r.]

**EMA (wg rozdz. 7 AKL)**

*Produkt Imbruvica jest objęty dodatkowym monitorowaniem. W ramach oceny leku EMA wymaga przedłożenia przez producenta okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania (ang. Periodic Safety Update Report, PSUR), zgodnie z wymogami dyrektyw unijnych. Dane o zdarzeniach niepożądanych występujących podczas stosowania ibrutynibu (Imbruvica®) będą zbierane w ramach planu zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). W grudniu 2016 roku na stronie EMA pojawiła się informacja o występowaniu postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej prawdopodobnie z powodu przyjmowanego ibrutynibu (agencja zarekomendowała uzupełnienie ulotki produktu leczniczego o informację dotyczącą ryzyka wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego). W kolejnym roku agencja opublikowała komunikat o uzasadnionym uzupełnieniu ulotki produktu leczniczego Imbruvica o informacje dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B oraz tachyarytmii komorowej.*

**EMA (EudraVigilance)**

Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek ibrutynibu (rok 2014) zgłoszono 16 933 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu (stan na 8.10.2022 r.)

Źródło: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [data dostępu: 10.10.2022 r.]

**FDA**

*Lek Imbruvica® został zarejestrowany w Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) w listopadzie 2013 r. Ibrutynib we wskazaniu MCL otrzymał tzw. accelerated approval, tj. program przyspieszonej rejestracji, polegający na zatwierdzeniu do stosowania leku w oparciu o zastępcze punkty końcowe badań, jeśli po pierwszych wynikach można przewidzieć jego korzyści kliniczne oraz, jeśli spełnia to niezaspokojone potrzeby medyczne. Agencja FDA uznała ponadto, że nie jest konieczne obejmowanie leku specjalnym programem monitorującym (ang. Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS). W oficjalnie zatwierdzonej ulotce leku wskazuje jedynie na ostrzeżenia przed możliwymi zdarzeniami niepożądanymi, w tym m.in. krwotokiem, infekcjami, cytopeniami, migotaniem przedsionków, nadciśnieniem, innym nowotworem, zespołem rozpadu guza.*

Źródło: rozdział 7 AKL

Na stronie FDA odnaleziono trzy komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Imbruvica:

- styczeń 2015: informacje o ryzyku wystąpienia krwotoków (raportowano przypadki krwawień, które zakończyły się zgonem) oraz zespołu rozpadu guza (ang. tumor lysis syndrome, TLS) podczas terapii ibrutynibem
- maj 2016: informacje o zarejestrowanych działaniach niepożądanych: zaburzenia wątrobowo-żółciowe, w tym niewydolność wątroby, zespół rozpadu guza oraz szok anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka
- czerwiec 2016: informacje o zarejestrowanych działaniach niepożądanych: śródmiąższowe choroby płuc.
- lipiec-wrzesień 2017: informacje o zarejestrowanych działaniach niepożądanych: hepatotoksyczności i arytmii komorowej.

Źródło:

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/205552Orig1s000TOC.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/205552Orig1s000TOC.cfm)

<http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm374857.htm>

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/205552Orig1s000RiskR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/205552Orig1s000RiskR.pdf)

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/205552s010s013lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205552s010s013lbl.pdf)

<https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarket-drug-and-biologic-safety-evaluations-completed-january-march-2016>

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2016-report-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda>

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [data dostępu: 7.11.2022 r.]

### **WHO (dane z bazy VigiBase, WHO Uppsala Monitoring Centre)**

Od momentu wprowadzenia na rynek substancji czynnej ibrutynib (rok 2013) zgłoszono 51 814 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (16 892 zdarzeń niepożądanych, 14%).

Na stronie VigiAccess WHO przedstawiono całkowite zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 31.10.2022 r.).

Źródło: <https://www.vigiaccess.org/> [data dostępu: 10.10.2022 r.]

## **4.2. Komentarz Agencji**

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego ibrutynibu stosowanego w leczeniu [redacted] chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących ibrutynib z wybranym komparatorem, tj. terapią standardową w populacji pacjentów [redacted] MCL. Przeprowadzono porównanie pośrednie z terapią standardową poprzez wspólną grupę referencyjną, tj. temsirolimus, wykorzystując badanie RAY (Dreyling 2016), porównujące ibrutynib vs temsirolimus oraz badanie Hess 2009, przedstawiające porównanie temsirolimusu z terapią standardową (stosowane w monoterapii: gemcytabina, fludarabina, chlorambucyl, kładrybina, etopozyd, cyklofosfamid, talidomid, winblastyna, alemtuzumab lenalidomid). W ramach porównania wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby (PFS) podczas leczenia ibrutynibem w porównaniu z terapią standardową zarówno w ocenie niezależnej zaślepionej komisji, jak i badaczy. W czasie analizy końcowej porównanie skuteczności ibrutynibu i terapii standardowej w zakresie przeżycia całkowitego (OS) wskazało na przewagę ibrutynibu nad leczeniem standardowym (30,3 mies. vs 23,5 mies.). W czasie analizy pośredniej (mediana okresu obserwacji 20 mies.) nie osiągnięto mediany OS w grupie leczonej ibrutynibem, zaś w grupie leczonej temsirolimusem mediana ta wynosiła 21,3 miesiąca. Należy zaznaczyć, że brak istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy pacjentami leczonymi ibrutynibem (IBR), a temsirolimusem (TEM) lub IBR, a wyborem lekarza, w porównaniu pośrednim przedstawione w poprzednim raporcie (AWA OT.4351.37.2016 Imbruvica) było jednym z kluczowych ograniczeń i powodem negatywnego stanowiska Rady Przejrzystości w 2016 r. W 2018 r. Rada stwierdziła, iż pomimo korzyści i bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu w leczeniu

chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą należy rozważyć zawężenie populacji przez doprecyzowanie kryteriów włączenia do programu.

Uzyskano istotny statystycznie wzrost szansy na uzyskanie odpowiedzi na leczenie podczas stosowania ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową (60,27 (95% CI 7,08; 513,4) dla mediany 20 mies. i 61,00 (95% CI 7,78; 478,31) dla mediany 37,7 mies.) oraz istotny statystycznie wzrost szansy na uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (51,29 (95% CI 2,83; 930,74) i 49,67 (95% CI 2,74; 901,59) odpowiednio dla mediany 20 i 38,7 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutynibem i terapią standardową w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Zaobserwowano istotne różnice w parametrach populacyjnych pomiędzy badaniami wykorzystanymi w porównaniu pośrednim, zwłaszcza w zakresie liczby wcześniej przyjmowanych terapii, dlatego wyniki porównania pośredniego zgodnie z opinią wnioskodawcy powinny być interpretowane ze szczególną ostrożnością.

Przeanalizowano także wyniki badań dotyczących efektywności rzeczywistej w zakresie skuteczności ibrutynibu, których wyniki są spójne z uzyskanymi w badaniu Dreyling 2016 w zakresie otrzymanych wartości przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego i zbliżone w zakresie odpowiedzi na leczenie ibrutynibem. Wszystkie badania zostały opublikowane po dacie publikacji badania Dreyling 2016.

Dodatkowo w niniejszej analizie uwzględniono wyniki badania skuteczności ibrutynibu w porównaniu z bendamustyną, która nie została uwzględniona jako składnik komparatora tj. terapii standardowej i objęta badaniem Hess 2009. Źródłem danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bendamustyny, które posłużyły do przeprowadzenia syntezy jakościowej było badanie Rummel 2016. W stanowisku Rady Przejrzystości z 2018 r. do AWA OT.4320.18.2018, zgłoszono wątpliwości dotyczące kryterium włączenia, które opierało się o wcześniejsze leczenie bendamustyną z uwagi na ówczesny brak badań pierwotnych odnoszących się do tak zdefiniowanej grupy pacjentów. W dzisiejszym projekcie programu lekowego usunięto zapis dotyczący bendamustyny.

W analizie z 2016 r. dane dotyczące jakości życia chorych pochodziły jedynie z badania Dreyling 2016, zatem nie było możliwe przeprowadzenie jakiegokolwiek analizy porównawczej w tym zakresie co stanowiło jeden z argumentów negatywnego stanowiska Rady Przejrzystości w 2016 r. W 2018 roku w raporcie uwzględniono wyniki badań dotyczących jakości życia (Hess 2017) ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L i stwierdzono, że terapia ibrutynibem może oferować lepszą jakość życia w porównaniu z temsirolimusem i poprawiać jakość życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z wartością wyjściową (zmniejszenie obciążenia chorobą). Aktualnie dysponujemy danymi dotyczącymi jakości życia pacjentów leczonych IBR w porównaniu do TEM ocenianej na podstawie wyników badania III fazy Dreyling 2016 dla dłuższego okresu obserwacji. Wykazano istotną klinicznie poprawę jakości życia u pacjentów leczonych IBR vs TEM (66% vs 48%, kwestionariusz FACT-Lym). Zaobserwowano późniejsze pogorszenie objawów w grupie chorych leczonych ibrutynibem. Wskazano także na poprawę jakości życia we wszystkich punktach czasowych aż do 17. cyklu terapii u pacjentów leczonych IBR (kwestionariusz EQ - 5D - 5L, istotne statystycznie różnice pomiędzy terapiami w pierwszych 2. cyklach leczenia) Ponadto wykazano także pogorszenie jakości życia wśród pacjentów leczonych temsirolimusem do 17. cyklu.

Analizę bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu względem komparatora tj. terapii standardowej, rozpatrywano w ramach analizy pośredniej na podstawie dwóch badań (ibrutynib vs komparator) w dwóch okresach obserwacji: dla mediany 20 miesięcy (Dreyling 2016) oraz w ramach analizy końcowej dla mediany 38,7 miesięcy (Rule 2018). Ogółem zdarzenia niepożądane raportowano u 94-99% pacjentów w ramieniu ibrutynibu i 99% pacjentów w ramieniu temsirolimusa niezależnie od przyjętej długości obserwacji. Najczęstszą przyczyną śmierci w przypadku leczenia ibrutynibem (mediana 20 miesięcy) była progresja choroby, natomiast w przypadku temsirolimusa działania niepożądane. W dłuższym okresie obserwacji raportowano także ciężkie zdarzenia niepożądane, które dotyczyły 57% pacjentów leczonych IBR i 60% chorych stosujących terapię TEM. Zdarzenia niepożądane co najmniej trzeciego stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych TEM (87%) niż IBR (75%). Ze względu na działania niepożądane badanie przerwało 24 (17%) pacjentów z ramienia IBR i 44 (32%) z ramienia TEM.

W badaniach efektywności rzeczywistej wśród zdarzeń niepożądanych szczególnie istotnych klinicznie u pacjentów leczonych ibrutynibem wskazano migotanie przedsionków, które zaraportowano w badaniu Sancho 2022 – 4 pacjentów (5%) oraz Sharman 2021 – 15 przypadków (9%). Zgon zaraportowano w 3 badaniach: Cencini 2021 – 8 przypadków (12%) w 5,6 miesięcznym okresie obserwacji, McCulloch 2021 – 18 przypadków (12%) w 24-miesięcznym okresie obserwacji oraz w badaniu Sharman 2021 – 19 przypadków (14%) w 48-miesięcznym okresie obserwacji. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano w badaniach: Cencini 2021, Jeon 2019, McCulloch 2021, Broccoli 2018, Sharman 2021, Tucker 2020 oraz Epperla 2017.

Podczas pracy nad raportem zidentyfikowano także dodatkowe publikacje, przedstawiające wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu. Wśród zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym wymieniano:

migotanie przedsionków stopnia  $\geq 3$  u 17 (4,6%) pacjentów i poważne krwawienie stopnia  $\geq 3$  w 18 (4,9%) pacjentów (publikacja Rule 2017). Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 15,5, 14,9 oraz 20 miesięcy. Zaktualizowane wyniki zbiorczej analizy Rule 2017 z 15 miesięcy dodatkowej obserwacji (Rule 2019) nie wskazywały na występowanie późnej nieoczekiwanej toksyczności. W publikacji Dreyling 2022 obejmującej 10 - letni okres obserwacji pacjentów z R/R MCL leczonych ibrutinibem w ciągu długoterminowej obserwacji pacjentów na podstawie 3 badań (Wang 2013, SPARK, Dreyling 2016) nie odnotowano żadnych niespodziewanych zdarzeń niepożądanych.

Rekomendacje uwzględnione we wcześniejszych raportach AOTMiT opublikowane po dacie rejestracji ibrutinibu we wskazaniu nawrotowy lub oporny na leczenie MCL (po 2014 r.), wymieniają wnioskowaną technologię jako jedną z możliwych opcji terapeutycznych w II i kolejnych liniach leczenia. W AWA z 2016 r. OT.4351.37.2016 zaznaczano, że dostępne dowody są niepewne i wymagany jest dłuższy okres obserwacji. W AWA z 2018 r. OT.4320.18.2018 dodano, że stosowanie ibrutinibu w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem jest jedną z preferowanych opcji leczenia u pacjentów z krótkim czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię (< oczekiwanej mediany PFS). Natomiast najbardziej aktualne wytyczne opisane w niniejszej analizie (NCCN 2022, DGHO 2021, AHS 2021, SITC 2020, BSH 2018, ESMO 2017), wymieniają inhibitory BTK (inhibitor kinazy Brutona, ang. Bruton tyrosine kinase inhibitors) w tym wnioskowany ibrutinib wśród preferowanych schematów II linii leczenia. Ponadto w opinii eksperta Agencji Profesora Jana Walewskiego stosowanie BTKi jest optymalną opcją leczenia, natomiast drugą obecnie, realną formą terapii są limfocyty chimerowe (CAR-T), niedostępne w Polsce.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania preparatu Imbruvica (ibrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów [redacted] chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) w ramach zaproponowanego programu lekowego.

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

Analizowaną interwencją, tj. ibrutynib (IBR) porównano z chemioterapią (terapia standardowa). Jako terapię standardową przyjęto [redacted]



##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

##### Horyzont czasowy

Dożywotni horyzont czasowy (30-letni).

##### Dyskontowanie

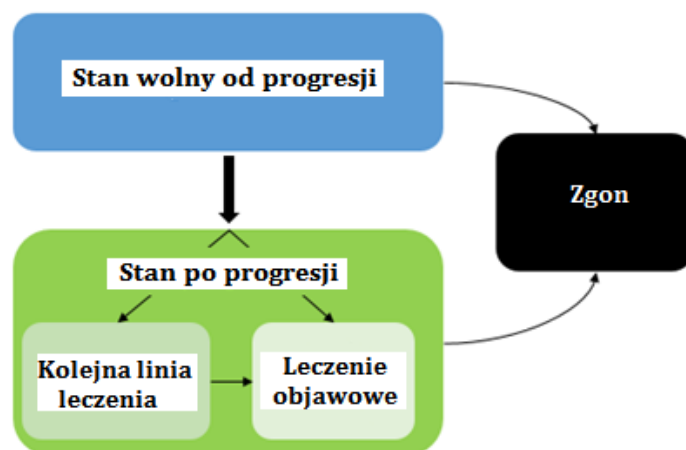
Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o adaptowany do warunków polskich model typu AUC (ang. *ang. area under curve*) oparty na krzywych OS i PFS ze śledzeniem czasu przebywania w stanie po progresji, stworzony w programie Microsoft Excel. W modelu uwzględniono 3 stany zdrowia:

- stan wolny od progresji choroby,
- stan po progresji choroby,
- zgon.

W modelu uwzględniono cykle 4-tygodniowe oraz korektę połowy cyklu. Schemat modelu podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono poniżej.



Rycina 1. Schemat modelu wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 2 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną ibrutynibu w porównaniu z chemioterapią standardową w populacji pacjentów z MCL uzyskano w oparciu o porównanie pośrednie danych z badania RAY oraz Hess 2009 (szczegóły: rozdz.4 AE wnioskodawcy).

Z uwagi na krótszy okres obserwacji z badań w stosunku do horyzontu czasowego analizy przeprowadzono ekstrapolację przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

Do danych dot. PFS oraz OS dla pacjentów z ramienia ibrutynibu dopasowano krzywe parametryczne o rozkładzie wykładniczym, Weibulla, log-normalnym, Gomperta oraz log-logistycznym. Następnie krzywe oceniono pod kątem wiarygodności klinicznej oraz w oparciu o parametry AIC i BIC. W oparciu o powyższe w analizie podstawowej przyjęto rozkład wykładniczy dla PFS oraz log-normalny dla OS. W modelowaniu PFS i OS dla komparatora założono, że krzywa ma ten sam kształt jak krzywa dla ibrutynibu.

Krzywą dla komparatora określono poprzez uwzględnienie współczynnika HR dla ibrutynibu i komparatora. W analizie podstawowej dla parametru OS przyjęto HR bez uwzględnienia korekty efektu cross-over (podejście konserwatywne). W analizie wrażliwości uwzględniono HR dla OS z uwzględnieniem korekty efektu cross-over dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z badania RAY i Hess 2009.

W modelu uwzględniono zmniejszenie dawki ibrutynibu wynikające z toksyczności. Intensywność dawkowania ibrutynibu została uzyskana na podstawie danych z badania RAY i wyniosła 96,29% (wartość średnia).

Tabela 28. Wyniki skuteczności dla porównania ibrutynibu z terapią standardową

Parametr	HR (95%CI)	Źródło
PFS	0,18 (0,10-0,30)	Porównanie pośrednie między ibrutynibem a terapią standardową (badanie RAY i Hess 2009)
OS Bez uwzględnienia korekty efektu cross-over	0,57 (0,31-1,04)	Porównanie pośrednie między ibrutynibem a terapią standardową (badanie RAY wg danych dla mediany obserwacji 20 mies. i Hess 2009 wg danych na dzień 19.07.2007).
	0,59 (0,34; 1,04)	Porównanie pośrednie między ibrutynibem a terapią standardową (badanie RAY wg danych dla mediany obserwacji 38,7 mies. i Hess 2009 wg danych na dzień 01.02.2008). Wykorzystano w ramach scenariusza podstawowego. Wykorzystano w analizie podstawowej.
OS Z uwzględnieniem korekty efektu cross-over	0,55 (0,29-1,03)	Porównanie pośrednie między ibrutynibem a terapią standardową (badanie RAY wg danych dla mediany obserwacji 20 mies. i Hess 2009 wg danych na dzień 19.07.2007).
	0,57 (0,32; 1,02)	Porównanie pośrednie między ibrutynibem a terapią standardową (badanie RAY wg danych dla mediany obserwacji 38,7 mies. i Hess 2009 wg danych na dzień 01.02.2008). Wykorzystano w ramach analizy wrażliwości.

## Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt programu lekowego,
- koszt schematów chemioterapii
- koszt świadczeń, np. porady ambulatoryjnej oraz hospitalizacji niezwiązanych z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi,
- koszt leczenia działań niepożądanych 3. i 4. stopnia,
- koszt opieki w fazie terminalnej, tj. koszt opieki paliatywnej.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Imbruvica będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, [REDAKTOWANE]. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 29. Koszty produktu leczniczego Imbruvica (wariant bez RSS)**

Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Imbruvica, 140 mg, 120 kaps.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Imbruvica, 140 mg, 30 tab.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Imbruvica 280 mg, 30 tab.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Imbruvica 420 mg 30 tab.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Imbruvica 560 mg 30 tab.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

**CZN** – cena zbytu netto; **CHB** – cena hurtowa brutto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **PO** – poziom odpłatności; **WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; **WLF** – wysokość limitu finansowania

**Tabela 30. Koszty produktu leczniczego Imbruvica (wariant z RSS)\***

Opakowanie	Cena netto, po której szpital zakupi lek [PLN]	Cena brutto, po której szpital zakupi lek [PLN]	Koszt za 1 mg [PLN/mg]
Imbruvica, 140 mg, 120 kaps.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Imbruvica, 140 mg, 30 tab.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Imbruvica 280 mg, 30 tab.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Imbruvica 420 mg 30 tab.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Imbruvica 560 mg 30 tab.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Koszty schematów chemioterapii oparto o dane DGL za lipiec 2022 r. (folinian wapnia, cisplatyna, cytarabina, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, mesna, metotreksat, rytuksymab, bendamustyna, fligrastim, pegfilgrastim, deksametazon, prednizon) oraz dane z przetargów (cyklofosfamid, ifosfamid, winkrystyna, chlorambucyl, kładrybina, fludarabina p.o.). Koszt lenalidomidu oparto o wysokość aktualnego limitu finansowania z obwieszczenia z dnia 22 sierpnia 2022 r.

## Użyteczności stanów zdrowia

W ramach analizy podstawowej wykorzystano użyteczności stanów zdrowia indywidualnych pacjentów uzyskane w badaniu RAY mierzone skalą EQ-5D-5L, dostosowane do polskich norm w oparciu o publikację Golicki 2019. Założono, że różnica w użyteczności u pacjentów leczonych ibrutynibem i terapią standardową będzie taka sama jak różnica występująca pomiędzy grupą leczoną ibrutynibem i temsyrolimusem.

W modelu uwzględniono również zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpieniem działań niepożądanych 3. i 4. stopnia. Założono, że działania niepożądane występują jednokrotnie, a koszt ich leczenia i związane z nimi zmniejszenie użyteczności są naliczane w pierwszym cyklu modelu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu wnioskodawcy**

Stan	Wartość użyteczności [SE]	Zmiana użyteczności [SE]	Źródło
Bazowa wartość użyteczności	0,863	-	Dane niepublikowane z badania RAY
PFS na leczeniu ibrutynibem	0,889 (0,011)	+0,026 (0,010)	Dane niepublikowane z badania RAY
Po progresji	0,763	-0,100 (0,021)	Dane niepublikowane z badania RAY
PFS na kolejnej linii leczenia	0,797	+0,033	+4,41% x (stan po progresji). Na podstawie Beusterien 2010

Skróty: SE – błąd standardowy (ang. standard error)

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ**

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Ibrutynib	Terapia standardowa	Ibrutynib	Terapia standardowa
Koszt leczenia [PLN]		57 115		57 115
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]	3,71	1,87	3,71	1,87
Efekt inkrementalny [QALY]	1,84		1,84	
ICUR [PLN/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ibrutynibu w miejsce terapii standardowej jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy płatnika publicznego dla porównania ibrutynib vs terapia standardowa wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki z perspektywy wspólnej [redacted]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>55</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, została przedstawiona w tabeli poniżej. W perspektywie płatnika publicznego oszacowana wartość progowa [redacted]

<sup>55</sup> 175 926 PLN/QALY



**Tabela 33. Wyniki analizy progowej dla wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej\***

Opakowanie Ibruvica	Progowa cena zbytu netto za opakowanie [PLN]			
	NFZ		Wspólna	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
140 mg 120 kaps.	████████	████████	████████	████████
140 mg 30 tab.	████████	████████	████████	████████
280 mg 30 tab.	████████	████████	████████	████████
420 mg 30 tab.	████████	████████	████████	████████
560 mg 30 tab.	████████	████████	████████	████████

\* Wyniki uzyskane z modelu wnioskodawcy po zaktualizowaniu progę opłacalności

W związku z tym, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanego badania klinicznego, dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki zrównania CUR-ów IBR z terapią standardową przedstawione przez wnioskodawcę. W perspektywie płatnika publicznego oszacowana cena zbytu netto ██████████

**Tabela 34. Wyniki analizy dla wartości CUR oszacowanych w analizie podstawowej**

Opakowanie Ibruvica	Cena zbytu netto za opakowanie [PLN] względem CUR			
	NFZ		Wspólna	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
140 mg 120 kaps.	████████	████████	████████	████████
140 mg 30 tab.	████████	████████	████████	████████
280 mg 30 tab.	████████	████████	████████	████████
420 mg 30 tab.	████████	████████	████████	████████
560 mg 30 tab.	████████	████████	████████	████████

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 3.2 oraz 3.3). Zestawienia parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości znajdują się w rozdz. 2.10 AE wnioskodawcy.

#### 5.2.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej AW przetestowano łącznie 16 wariantów analizy (szczegóły: Rycina 2).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje ██████████

Analiza scenariuszy wykazała, że wyniki dotyczące ██████████

W perspektywie płatnika publicznego

Wyniki analizy były również wrażliwe na zmianę kosztów rutynowej opieki medycznej oraz zmianę czasu trwania leczenia ibrutynibem:

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono na rycinie poniżej.

**Rycina 2. Wykres tornado dla porównania ibrutynib vs terapia standardowa. Perspektywa płatnika publicznego z RSS. Opracowanie własne**

### 5.2.3.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną, w perspektywie płatnika publicznego dla porównania ibrutynib vs terapia standardowa. Prawdopodobieństwo, że interwencja jest efektywna kosztowo wynosi w przybliżeniu

Wyniki PSA dla ww. porównania zostały przedstawione na wykresach poniżej.



**Rycina 3.** Wyniki PSA: scenariusz bez RSS, perspektywa płatnika



**Rycina 4.** Krzywa akceptowalności: scenariusz bez RSS, perspektywa płatnika



**Rycina 5.** Wyniki PSA: scenariusz z RSS, perspektywa płatnika



**Rycina 6.** Krzywa akceptowalności: scenariusz z RSS, perspektywa płatnika

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	<p>Wnioskowaną technologię porównano z terapią standardową tj. ze schematem mieszanym składającym się ze schematów złożonych chemioterapii oraz monoterapii bendamustyną i lenalidomidem. Należy jednak zaznaczyć, że dane dotyczące skuteczności klinicznej komparatora uzyskano w oparciu o porównanie pośrednie IBR vs monochemioterapia. Dane dotyczące skuteczności nie odpowiadają zatem przyjętemu komparatorowi – w modelu zrównano skuteczność kliniczną poli- i monoterapii. Wnioskodawca przyjął powyższe założenie w oparciu o opinie ekspertów klinicznych z Advisory Board, wg których uwzględnienie dla komparatora efektywności monoterapii nie powinno wiązać się z różnicami w uzyskiwanych wynikach klinicznych.</p> <p>Powyższe zdanie zostało podzielone przez eksperta klinicznego Agencji, który wskazał, że w przypadku choroby [redacted] pomiędzy monoterapią a chemioterapią złożoną występują różnice nieistotne z punktu widzenia długotrwałego przeżycia chorych.</p> <p>Kolejne ograniczenie wynika z różnic w charakterystykach populacji w badaniach dla IBR oraz IC, mogące prowadzić do uzyskania wyników w zakresie skuteczności na korzyść ibrutynibu.</p> <p>Powyższe ograniczenia mogą prowadzić do zawyżenia różnic efektów klinicznych na korzyść ibrutynibu, czego konsekwencją jest zaniżony współczynnik ICUR.</p> <p>Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1 niniejszej analizy.</p>
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny, w ramach którego porównał stosowanie technologii wnioskowanej do chemioterapii stosowanej w monoterapii. Nie odnaleziono danych dotyczących porównania wnioskowanej terapii ze schematami skojarzonymi oraz monoterapii bendamustyną, pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	<p>W analizie podstawowej przyjęto horyzont dożywności (30-letni). W ramach analizy wrażliwości przetestowano horyzont 15-letni.</p> <p>[redacted]</p> <p>Należy zaznaczyć, że MCL jest jednostką chorobową o niekorzystnym rokowaniu oraz dotyka starszej populacji (początkowy wiek pacjentów w modelu to 67 lat). Z uwagi na powyższe ekstrapolacja danych na tak długi horyzont czasowy wiąże się ze znaczącą niepewnością.</p> <p>Należy również zaznaczyć, że w odnalezionych analizach ekonomicznych przyjęty horyzont czasowy analizy był krótszy i wynosił 15 lat lub 10 lat. Horyzont 15-letni założono w analizie podstawowej [redacted] jak i rekomendacjach innych Agencji HTA tj. NICE, SMC. Powyższe rekomendacje zostały wydane w okresie, gdy dojrzałe dane dot. skuteczności ibrutynibu nie były dostępne, jednak w AE wnioskodawcy nie odniesiono się do zaistniałej rozbieżności.</p>
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/ NIE	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane niepubl kowane uzyskane od wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną (16 wariantów) oraz analizę probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (pełną treść ograniczeń przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 4)

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednie lub pośrednie ibrutynibu z poszczególnymi schematami chemioterapii stosowanymi w Polsce. Mała liczba i niska jakość badań dla innych interwencji niż ibrutynib jest związana z relatywnie małą liczbą pacjentów, gdyż MCL jest chorobą rzadką, sklasyfikowaną w rejestrze Orphanet (nr w klasyfikacji Orphanet: ORPHA52416), oraz różnorodnością schematów stosowanych w leczeniu MCL. W toku przeglądu systematycznego analizy klinicznej odnaleziono badanie Hess 2009 umożliwiające wykonanie porównania pośredniego z terapią standardową. (...) Dane z 7 ośrodków hematologicznych zebrane w ramach badania EPIC MCL zostały wykorzystane do określenia struktury najczęściej stosowanych terapii w MCL u pacjentów >1 linii leczenia(...). Należy w tym miejscu zaznaczyć, że zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych z Advisory Board uwzględnienie w ramach komparatora monoterapii, mimo iż wytyczne oraz odnalezione badania wskazują na zastosowanie w [redacted] MCL terapii złożonych, nie powinno wiązać się z różnicami w aktywności biologicznej substancji leczniczych, a co za tym idzie nie powinno wpływać na wyniki kliniczne owych substancji. Podsumowując biorąc pod uwagę brak danych dla poszczególnych schematów chemioterapii oraz opinie ekspertów podjęto decyzję o wykorzystaniu danych z badania Hess 2009 do określenia skuteczności terapii standardowej będącego odzwierciedleniem praktyki klinicznej w Polsce.

### Komentarz Analityka Agencji:

Wnioskowaną technologię porównano z terapią standardową tj. ze schematem mieszanym składającym się z schematów złożonych [REDAKTOWANE]

Należy jednak zaznaczyć, że dane dotyczące skuteczności klinicznej komparatora uzyskano w oparciu o porównanie pośrednie IBR vs monochemioterapia. Dane dotyczące skuteczności nie odpowiadają zatem przyjętemu komparatorowi. Ramię komparatora sparametryzowano jedynie w zakresie danych kosztowych. Wnioskodawca wskazuje powyższe jako ograniczenie uzasadniając przyjęte podejście opiniami ekspertów klinicznych, którzy wskazali, że nie powinno być różnic klinicznych pomiędzy monoterapią a polichemioterapią. Powyższa opinia została podzielona przez eksperta klinicznego prof. Jana Walewskiego, który wskazał, że w przypadku choroby [REDAKTOWANE], pomiędzy monoterapią a chemioterapią złożoną nie występują różnice istotne z punktu widzenia długotrwałego przeżycia chorych.

Należy zaznaczyć, że pomimo opinii ekspertów wskazujących na porównywalność skuteczności mono i polichemioterapii, założenie to stanowi istotne ograniczenie analizy. Ponadto, samo porównanie pośrednie wiązało się ograniczeniami. Mianowicie jak wskazano w niniejszej AWA, populacja w badaniu klinicznym stosująca IBR charakteryzowała się cechami, np. stopniem zaawansowania choroby, liczbą poprzednich terapii, potencjalnie mającymi przełożenie na lepsze wyniki kliniczne względem populacji stosującej monochemioterapię (szczegółowo: rozdz. 4.1.3.2 i 4.1.4).

Warto zauważyć, że do kwestii niepewności wyników skuteczności ibrutynibu względem komparatora tj. chemioterapii opartej na rytuksymabie wskazywano również w rekomendacjach NICE oraz SMC. W poprzedniej AWA nr OT.4351.37.2016 odnoszącej się [REDAKTOWANE]<sup>56</sup> problemu decyzyjnego również zwrócono uwagę na ograniczenia wynikające ze zrównania efektów klinicznych poli- i monoterapii oraz ograniczenia związane z porównaniem pośrednim wynikające z różnic w charakterystykach populacji w badaniach Dreyling 2016 oraz Hess 2009.

Powyższe ograniczenia mogą prowadzić do zawyżenia różnic efektów klinicznych na korzyść ibrutynibu, czego konsekwencją jest zaniżony współczynnik ICUR.

Wnioskodawca nie przeanalizował wpływu przyjęcia alternatywnego współczynnika HR dla parametrów PFS oraz OS na wyniki analizy w ramach deterministycznej AW. W związku z czym zdecydowano o zbadaniu niepewności związanej z ww. parametrami i przeprowadzono obliczenia własne, w których przyjęto dane odnotowane w badaniu RAY dla porównania bezpośredniego ibrutynib vs temsyrolimus. Alternatywny wariant HR w przypadku przeżycia wolnego od progresji został uwzględniony zarówno przez NICE, jak i SMC.

### Dodatkowe zidentyfikowane ograniczenia

Dane dotyczące udziału polichemioterapii oraz bendamustyny uzyskano w oparciu o badanie ankietowe EPIC MCL 2016 [REDAKTOWANE] i leczenie MCL w okresie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Lenalidomid w ramach programu lekowego B.93 „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C83, C85)” jest objęty refundacją od 1 lipca 2022 roku.

W odniesieniu do udziału poszczególnych terapii to prof. dr hab. n. med. Jan Walewski wskazuje, że w populacji docelowej obecnie stosowana jest bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem, [REDAKTOWANE]

Z uwagi na to, że schemat rytuksymab + bendamustyna [REDAKTOWANE]

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (pełną treść ograniczeń przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 4)

1. *Innym ograniczeniem analizy, typowym dla tego rodzaju analiz, jest konieczność ekstrapolacji krzywych przeżycia w dożywotnym horyzoncie czasowym. Kluczowa dla wyników analizy jest zwłaszcza ekstrapolacja krzywej OS. Dokonując wyboru rodzaju krzywej parametrycznej porównywano kształty poszczególnych krzywych z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej dla pacjentów z [REDAKTOWANE]*

<sup>56</sup> W 2016 r. wniosek dotyczył populacji wcześniej leczonej bendamustyną lub posiadającej przeciwwskazania do jej stosowania.

**MCL.** Ponadto wykonano walidację zewnętrzną oszacowania przeżycia całkowitego ekstrapolowanego na podstawie danych z badania RAY w odniesieniu do skompilowanych danych z 3 badań dla ibrutynibu: RAY, SPARK i jednoramiennego badania 1104, która wskazuje na konserwatywność przyjętych założeń. W modelu wykonano analizy wrażliwości, w ramach której testowano zmianę założeń dotyczących modelowania OS.

2. W ramach przeglądu użyteczności nie odnaleziono opublikowanych wartości dla populacji MCL, które mogłyby zostać wykorzystane do sparametryzowania modelu. W badaniu RAY zostały wykonane pomiary EQ-5D, które pozwoliły na oszacowanie użyteczności dla stanu bazowego, PFS na leczeniu ibrutynibem oraz użyteczności po progresji choroby. Z uwagi na metodykę zbierania danych nie było możliwe określenie użyteczności dla pozostałych stanów z modelu, tj. stanu PFS na kolejnej linii leczenia oraz zmniejszenia użyteczności po wystąpieniu działań niepożądanych. Pomiary EQ-5D były wykonywane w określonych punktach czasowych a nie w powiązaniu z wystąpieniem zdarzenia (działanie niepożądane, progresja). Pacjenci z działaniami niepożądanymi o największym nasileniu mogli przedwcześnie zaprzestawać terapii (przed dokonaniem pomiaru użyteczności) lub mogli mieć pomiar w dłuższym okresie od wystąpienia zdarzenia. Użyteczności z badania RAY nie zostały opublikowane, ale szczegółową metodykę i wyniki oszacowania zamieszczono w aneksie. Nie odnaleziono badań użyteczności dla populacji pacjentów z MCL dla stanów występujących w modelu, z tego względu posłużono się badaniami w zbliżonej populacji pacjentów, tj. populacji pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi (grupa do której należy MCL). Przy wyborze badania kierowano się występowaniem wartości różnicy pomiędzy stanem PFS a stanem po progresji, metodą przeprowadzenia badania, populacją oraz charakterystyką i przebiegiem choroby. Starano się by w miarę możliwości zestaw użyteczności wprowadzony do modelu wyznaczony był jedną metodą, gdyż zastosowanie różnych metod wyznaczania użyteczności wprowadza niepewność oszacowań, co zostało podkreślone przez irlandzką agencję HTA.<sup>1</sup> W analizie uwzględniono wyniki badania Beusterien 2010, tj. jedyne badania, na podstawie którego możliwe było określenie użyteczności dla stanu PFS na kolejnej linii leczenia. W badaniu tym wartość dla stanu PFS różniła się od wartości raportowanej w badaniu RAY. Z tego względu w celu zachowania wiarygodności do modelu ekonomicznego wprowadzono względną zmianę użyteczności po wystąpieniu PFS na kolejnej linii leczenia oszacowaną na podstawie danych z Beusterien 2010. Różnica użyteczności dla stanów przed i po progresji w badaniu Beusterien 2010 wyniosła 12,8%. Zwiększenie użyteczności z powodu PFS na kolejnej linii leczenia oszacowane na podstawie badania Beusterien 2010 wyniosło 4,41%.

#### **Komentarz Analityka Agencji:**

W toku prac nad raportem wnioskodawca nie przekazał danych nieopublikowanych, pozwalających na weryfikację wykorzystanych w modelu użyteczności.

Ponadto przyjęto założenie, że różnica w użyteczności u pacjentów leczonych ibrutynibem i terapią standardową jest łożsą z różnicą występującą pomiędzy grupą leczoną ibrutynibem i temsyrolimusem.

#### **Dodatkowe zidentyfikowane ograniczenia**

W modelowaniu PFS i OS dla komparatora założono, że krzywa ma ten sam kształt jak krzywa dla ibrutynibu, nie dokonano walidacji zewnętrznej przyjętego założenia.

W analizie nie uwzględniono czasu leczenia ibrutynibem odnotowanego w badaniach oceniających efektywność rzeczywistą.

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.12 AE wnioskodawcy.

#### **Walidacja wewnętrzna**

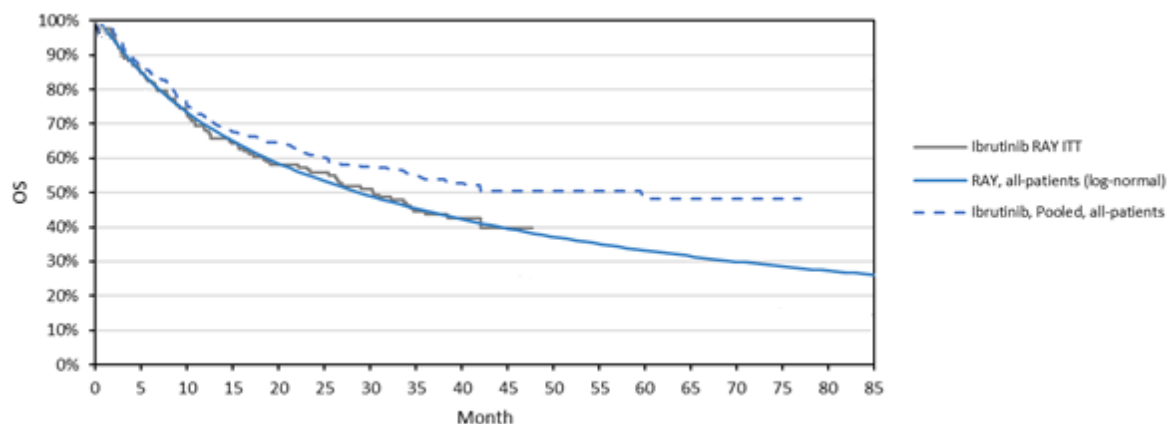
Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

#### **Walidacja zewnętrzna**

Wnioskodawca przeprowadził walidację zewnętrzną w oparciu o skompilowane dane z 3 badań ibrutynibu: RAY, SPARK i jednoramiennego badania 1104 (mediana okresu obserwacji 60 miesięcy). Długoterminowa krzywa Kaplana-Meiera dla OS z tych badań przebiega wyżej niż krzywa z badania RAY, co w opinii wnioskodawcy wskazuje na to, że przyjęta ekstrapolacja OS jest wiarygodna, a nawet konserwatywna.

Porównanie przedstawiono poniżej.





**Rycina 7.** Porównanie ekstrapolowanej krzywej OS (rozkład log-normalny) dla IBR vs. krzywa OS uzyskana z trzech badań RAY, SPARK oraz 1140.

### Walidacja konwergencji

W toku przeszukiwania baz danych do analizy włączono 8 analiz ekonomicznych, 5 z nich uwzględniono w ramach walidacji konwergencji z uwagi na brak danych w zakresie QALY lub brak danych dotyczących stopy dyskontowej.

Niniejsza analiza stanowi aktualizację analizy AOTMiT 2016 i została przeprowadzona na tym samym modelu ekonomicznym (po aktualizacji danych). W porównaniu z poprzednią analizą uzyskano wyższe wartości QALY, z uwagi na uwzględnienie danych dotyczących efektywności klinicznej z dłuższego okresu obserwacji i w konsekwencji odmiennych założeń odnośnie ekstrapolacji krzywych PFS i OS w dożywotnim horyzoncie czasowym oraz ze względu na przyjęcie wartości użyteczności wyznaczonych dla polskich norm.

### Komentarz Agencji

Analicyści Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji wewnętrznej można uznać za wystarczający, nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu. Zidentyfikowano natomiast pewne braki w przedstawionej walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

W ramach walidacji konwergencji nie odniesiono się do kwestii niepewności wyników skuteczności ibrutynibu względem komparatora wskazywanych w rekomendacjach NICE oraz SMC. W rekomendacji NICE Komitet doszedł do wniosku, że istnieje znaczna niepewność związana z porównaniem pośrednim i że korzyści ze stosowania ibrutynibu w porównaniu z R-chemioterapią są niejasne. Jednocześnie uznano, że dostępne dowody i doświadczenie z praktyki klinicznej zdecydowanie sugerują, że ibrutynib jest bardziej skuteczny. Należy przy tym zaznaczyć, że w przeciwieństwie do niniejszej AE w modelu przekazanym NICE firma dostosowała efekt leczenia chemioterapią, oszacowany na podstawie porównania pośredniego, w celu uwzględnienia dodatkowego efektu dodania rytuksymabu (HR=0,28 dla PFS). Firma zaprezentowała również alternatywne oszacowanie zakładając, że temsyrolimus ma taką samą skuteczność jak R-chemioterapia na podstawie wyników RAY, co wiązało się z mniej korzystnym współczynnikiem ryzyka dla ibrutynibu (HR=0,43 dla PFS).

W rekomendacji SMC zwrócono uwagę, iż skuteczność terapii opartych na rytuksymabie, stanowiących aktualną praktykę kliniczną, może być niedoszacowana. W toku dyskusji Komitet NDC (ang. New Drugs Committee) zasugerował, że skuteczność temsyrolimusu może być zbliżona do schematów opartych na rytuksymabie. Wobec powyższego w modelu dla ramienia komparatora wprowadzono wartość uzyskaną dla TEM.

Dodatkowo odnotowano rozbieżność w horyzoncie czasowym analizy. Mianowicie w odnalezionych analizach ekonomicznych (NICE 2018, AOTMiT 2016, SMC 2016, CADTH 2016, Critchlow 2016, Peng 2014, NCPE 2015) przyjęty horyzont czasowy analizy wynosił 15 lat lub 10 lat, zatem był on istotnie krótszy niż uwzględniony w modelu horyzont 30-letni. Horyzont 15-letni założono w analizie podstawowej [redacted] i rekomendacjach innych Agencji HTA tj. NICE, SMC. Należy przy tym zaznaczyć, że powyższe rekomendacje zostały wydane w okresie, gdy dojrzałe dane dot. skuteczności ibrutynibu nie były dostępne. Należy zaznaczyć, że obejmująca 10 lat obserwacji analiza dot. skuteczności klinicznej wskazała, że znaczna liczba pacjentów miała stałą kontrolę choroby przez >5 lat (Dreyling 2022, szczegóły: rozdz. 4.1.6.1).

W ramach walidacji zewnętrznej nie przeprowadzono walidacji dla ramienia komparatora oraz nie uwzględniono czasu leczenia ibrutynibem w badaniach oceniających efektywność rzeczywistą.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z faktem, iż wnioskodawca nie przeanalizował wpływu przyjęcia alternatywnego współczynnika HR zarówno w przypadku PFS, jak i OS na wyniki analizy, zdecydowano o zbadaniu niepewności związanej z ww. parametrami i przeprowadzono obliczenia własne, w których zaimplementowano alternatywne współczynniki HR dla PFS (0,45) oraz OS (0,71) odnotowane w badaniu RAY dla porównania bezpośredniego ibrutynib vs temsylolimus. W perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS oszacowany ICUR wyniósł [redacted] Przyjęcie [redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Wyniki obliczeń własnych perspektywa NFZ z RSS**

Wariant	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana względem scenariusza podstawowego [%]	Źródło/Komentarz
Uwzględnienie PFS oraz OS w ramieniu komparatora zgodnie z wynikami dla TEM	[redacted]	[redacted]	W oszacowaniach uwzględniono dane z badania RAY: – OS HR=0,71 – PFS=0,45

#### Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Wnioskodawca wykonał analizę zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji i wyznaczył cenę zbytu IBR w przypadku zrównania wartości CUR dla ibrutynibu oraz terapii standardowej ([redacted])

Analitycy Agencji wyznaczyli cenę przy zrównaniu CUR-ów dla najtańszej składowej komparatora [redacted]

**Tabela 37. Ceny zbytu netto po zrównaniu CURów [redacted] Perspektywa NFZ**

Opakowanie Ibruvica	Cena zbytu netto za opakowanie [PLN]	
	Bez RSS	Z RSS
140 mg 120 kaps.	[redacted]	[redacted]
140 mg 30 tab.	[redacted]	[redacted]
280 mg 30 tab.	[redacted]	[redacted]
420 mg 30 tab.	[redacted]	[redacted]
560 mg 30 tab.	[redacted]	[redacted]

### 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego ibrutynib vs terapia standardowa w horyzoncie 30-letnim (dożywotnim).

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR dla porównania ibrutynib vs terapia standardowa wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej [redacted]

Wnioskowaną technologię porównano z terapią standardową tj. ze schematem uśrednionym udziałami składającym się ze schematów złożonych z chemioterapii: [redacted]. Należy jednak zaznaczyć, że dane dotyczące skuteczności klinicznej komparatora uzyskano w oparciu o porównanie pośrednie IBR vs monochemioterapia. Dane dotyczące

skuteczności nie odpowiadają zatem przyjętemu komparatorowi, ramię komparatora sparametryzowano jedynie w zakresie danych kosztowych.

Należy zaznaczyć, że pomimo opinii ekspertów wskazujących na porównywalność skuteczności mono i polichemioterapii, założenie to stanowi istotne ograniczenie analizy. Ponadto, samo porównanie pośrednie wiązało się z ograniczeniami, wynikającymi przede wszystkim z różnic w charakterystykach populacji na korzyść ibrutynibu względem monochemioterapii.

Powyższe ograniczenia mogą prowadzić do zawyżenia różnic efektów klinicznych na korzyść ibrutynibu czego konsekwencją jest zaniżony współczynnik ICUR.

Warto zauważyć, że do kwestii niepewności wyników skuteczności ibrutynibu względem komparatora tj. chemioterapii opartej na rytuksymabie wskazywano również w rekomendacjach NICE oraz SMC oraz w poprzedniej AWA nr OT.4351.37.2016. W związku z faktem, iż wnioskodawca nie przeanalizował wpływu przyjęcia alternatywnego współczynnika HR zarówno w przypadku PFS, jak i OS na wyniki analizy, zdecydowano o zbadaniu niepewności związanej z ww. parametrami i przeprowadzono obliczenia własne. W wariancie alternatywnym uwzględniającym HR uzyskane w oparciu o dane z badania RAY

Wśród istotnych ograniczeń analizy należy wskazać, iż użyteczności wykorzystane w modelu nie były możliwe do pełnego zweryfikowania z uwagi na to, iż wnioskodawca nie udostępnił nieopublikowanych danych.

Wątpliwości budzi również przyjęty 30-letni horyzont czasowy. Należy zaznaczyć, że MCL jest jednostką chorobową o niekorzystnym rokowaniu oraz dotyka starszej populacji (początkowy wiek pacjentów w modelu to 67 lat), zatem ekstrapolacja na tak długi horyzont czasowy wiąże się ze znaczącą niepewnością. Zgodnie z wykorzystaną w wariancie podstawowym krzywą OS po 15 latach odsetek żyjących pacjentów wynosi 14% w ramieniu IBR oraz 3% w ramieniu komparatora, po 30 latach odsetki te wynoszą odpowiednio 1% i 0%. Przyjęty horyzont nie jest również zgodny z założeniami w innych analizach ekonomicznych, w których wynosił 10 lub 15 lat. Powyższe analizy zostały jednak wykonane, gdy dojrzałe dane dot. skuteczności klinicznej wskazała, że znaczna liczba pacjentów miała stałą kontrolę choroby przez >5 lat.

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że wyniki dotyczące

Podsumowując, z uwagi na szereg ograniczeń przedstawione oszacowania są związane z niepewnością, co ma również odzwierciedlenie w wynikach analizy probabilistycznej. Zgodnie z PSA prawdopodobieństwo,

W odniesieniu do wyników analizy przedstawionych w AWA nr OT.4351.37.2016,

Zaistniałe różnice wynikają przede wszystkim z odmiennych założeń odnośnie do ekstrapolacji krzywych PFS i OS w dożywotnym horyzoncie czasowym, przyjęcia wartości użyteczności wyznaczonych dla polskich norm oraz innego horyzontu czasowego analizy tj. 30-letniego zamiast 15-letniego.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych leku ibrutynib (Imbruvica) w ramach programu lekowego leczenia [redacted] chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wnioskodawca nie przeprowadził analizy z perspektywy wspólnej ze względu na nieznaczne koszty ponoszone przez pacjentów (koszty steroidów stosowanych w ramach schematów lekowych takich jak np.: RCHOP, RIVAC).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęto założenie, że ibrutynib będzie finansowany w programie lekowym od 1 stycznia 2023 roku.

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z [redacted] chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL).

Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami proponowanego programu lekowego.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu Imbruvica w programie lekowym (PL) oraz refundację leku u części pacjentów w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). W scenariuszu tym większość pacjentów z [redacted] MCL jest nadal leczona terapią standardową (najczęściej schematy chemioterapii: [redacted]).

Scenariusz nowy zakłada wprowadzeniu refundacji leku Imbruvica w ramach programu lekowego leczenia MCL i finansowanie go w ramach istniejącej grupy limitowej 1166.0, *Ibrutynib*. W scenariuszu nowym przyjęto również, że pacjenci leczeni ibrutynibem w ramach RDTL w momencie rozpoczęcia finansowania ibrutynibu w programie lekowym zostaną automatycznie zakwalifikowani do tego programu lekowego.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka, [redacted]

Do oszacowania liczebności pacjentów chorujących na MCL w Polsce wnioskodawca wykorzystał dane epidemiologiczne z Wielkiej Brytanii (współczynnik 10-letniej chorobowości wg rejestr HMRN) oraz dane GUS na temat liczebności populacji w Polsce. Przy szacunkach pominięto kryterium wieku  $\geq 18$  lat uzasadniając to minimalnym odsetkiem pacjentów, u których rozpoznaje się MCL poniżej 50 r.ż.

**Tabela 38. Oszacowanie liczebności pacjentów z MCL w Polsce**

Parametr	Wartość
Współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii (rejestr HMRN)	3,6/100 tys. mieszkańców
Populacja Polski	38 162 224
<b>Liczba chorych na MCL w Polsce</b>	<b>1 374</b>

Wnioskodawca przyjął konserwatywne założenie, że wszyscy pacjenci chorzy na MCL są aktualnie zdiagnozowani i leczeni.


Wnioskodawca oszacował również roczną liczbę nowo diagnozowanych pacjentów z MCL, którzy będą spełniać kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Do tego celu wykorzystano liczbę rozpoznawanych przypadków MCL w Polsce, którą zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego za rok lat 2006. Dane ekstrapolowano na kolejne lata zakładając 29,9% wzrost zapadalności wg wzrostu zapadalności chłoniaków nieziarniczych raportowanych do KRN, zakładając, że podobny wzrost zostanie odnotowany w przypadku chłoniaków z komórek płaszczą. Również w tym przypadku pominięto kryterium wieku powyżej 18 r.ż.

**Tabela 40. Oszacowanie rocznej zapadalności na MCL w Polsce**

Parametr	Wartość
Liczba nowych przypadków MCL w roku 2006 w Polsce (dane z Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego)	245
Prognozowany wzrost zapadalności na MCL w Polsce w latach 2006-2022 (dane z KRN dotyczące wzrostu zapadalności na NHL w latach 2006-2019)	29,9%
Oszacowana zapadalność roczna na MCL w Polsce	318

Arbitralnie założono, że w każdym z ośmiu kwartałów (2-letni horyzont analizy) odsetek pacjentów wchodzących do programu będzie taki sam i wyniesie 12,5%. Czas pozostawiania pacjentów w programie lekowym określono na podstawie danych z badania RAY. Czas trwania terapii w ramieniu komparatora określono spójnie z założeniami analizy ekonomicznej.

**Tabela 41. Liczba pacjentów włączanych do PL w poszczególnych cyklach modelu BIA**





### Udziały w rynku

W modelu BIA przyjęto, że terapię standardową stanowią będą terapię lekowe najczęściej stosowane w praktyce klinicznej w Polsce

[redacted], które przedstawiono w tabeli poniżej (łącznie z terapią ibrutynibem stosowanym w ramach RDTL).

**Tabela 42. Przyjęte w modelu BIA udziały poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym**

[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

W scenariuszu nowym na podstawie opinii ekspertów klinicznych określono liczbę pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego, którzy zostaną do niego włączeni.

**Tabela 43. Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi liniami, kwalifikujących się do PL, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem**

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Na podstawie powyższych odsetków oszacowano, iż populacja pacjentów leczonych ibrutynibem w ramach proponowanego PL wyniesie [redacted]

**Tabela 44. Liczba pacjentów kwalifikujących się do PL, którzy zostaną do niego włączeni**

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

## Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty różniące:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty rutynowej opieki nad pacjentami chorymi na MCL.

Poszczególne kategorie kosztowe oraz dawkowanie przyjęto analogicznie do analizy ekonomicznej (rozdz. 5.1.2 niniejszego opracowania oraz AE Wnioskodawcy).

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

\* Obecnie ibrutynib jest finansowany ze środków publicznych w ramach PL B.92: „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)” oraz u pacjentów z MCL w ramach RDTL

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów [mln PLN]	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	<p>Należy jednak wziąć pod uwagę, że w przypadku rozpoczęcia finansowania ibrutynibu w proponowanym programie lekowym większość pacjentów z MCL najprawdopodobniej będzie klasyfikowana wg rozpoznania C85.7.</p> <p>W oszacowaniach wykorzystano dane z 2006 roku (KRN układu limfatycznego) co również wpływa na niepewność szacunków,</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że rozpoczęcie finansowania wnioskowanej terapii w proponowanym programie lekowym nastąpi od 1 stycznia 2023 roku, co biorąc pod uwagę długość procesu przygotowywania i podejmowania decyzji refundacyjnych, jest mało prawdopodobne. Przesunięcie rozpoczęcia refundacji ibrutynibu będzie skutkowało zwiększeniem zakładanej populacji docelowej, (ze względu na zakładany w analizie coroczny ok. 3% wzrost zachorowalności na MCL), a co za tym idzie zwiększeniem wydatków płatnika publicznego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przyjął założenie szacunki eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, który wskazał, że odsetek ten wyniesie ok. 50%.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	<p>W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił porównanie wnioskowanej interwencji z terapią standardową, w skład której wchodziły chemioterapeutyki stosowane w postaci monoterapii, podczas gdy w analizie ekonomicznej/analizie wpływu na budżet jako komparator przyjęto terapię standardową w postaci schematów wielolekowych. Jednocześnie nie przedstawiono dowodów na jednakową skuteczność chemioterapii w postaci monoterapii i w postaci schematów złożonych.</p> <p>Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo o niespełnieniu wymagań minimalnych wyjaśnił, że w analizie klinicznej uwzględniono komparator, dla którego możliwe było przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego.</p>

<sup>57</sup> C83.1 - Chłoniak nieziarniczy rozlany - z małych komórek z wpuklonym jądrem (rozlany), C83.8 - Chłoniak nieziarniczy rozlany - inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych, C85.7 - Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego - inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane NFZ nie pozwalają na dokładne określenie liczebności pacjentów spełniających kryteria włączenia i wyłączenia z programu lekowego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Określona we wniosku roczna wielkość dostaw w pierwszym i drugim roku refundacji jest wystarczająca do pokrycia zapotrzebowania na lek oszacowanego przez wnioskodawcę w wariantcie minimalnym oraz w wariantcie podstawowym BIA. Nie jest jednak wystarczająca by pokryć oszacowane zapotrzebowanie w wariantcie maksymalnym analizy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała m.in. analizę scenariuszy skrajnych.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 9.3)

1. *Ograniczenia zidentyfikowane w ramach Analizy Ekonomicznej dotyczące wykorzystanych w BIA parametrów dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.*
2. *Ograniczeniem analizy jest brak szczegółowych danych na temat chorobowości i zapadalności na MCL w Polsce. Do oszacowania populacji wykorzystano najbardziej wiarygodne współczynniki chorobowości i zapadalności, dane z polskich rejestrów nowotworowych oraz opinie ekspertów.*

#### **Komentarz analityka Agencji:**

Ze względu na fakt, że

[redacted], wykorzystane przez wnioskodawcę dane na temat chorobowości i zapadalności dotyczą chorych z MCL z rozpoznaniem na podstawie kodów ICD-10 również innych niż uwzględniony w proponowanym programie lekowym kod C.85.7. [redacted]

Nie we wszystkich źródłach wykorzystanych do oszacowania populacji docelowej przez wnioskodawcę możliwe było zidentyfikowanie wg których kodów ICD-10 klasyfikowani są pacjenci z MCL. Można jedynie przypuszczać, że obecnie większość pacjentów z chłoniakami z komórek płaszczka klasyfikowanych jest z rozpoznaniem C83.1, C83.8 oraz C85.7 (rozd. 3.2). Natomiast wg danych NFZ (rozd. 3.3) chorzy z rozpoznaniem C85.7 stanowią ok. 98% pacjentów z MCL klasyfikowanych wg rozpoznań C83.1 i C85.7, oraz ok. 82% wszystkich pacjentów z MCL klasyfikowanych wg rozpoznań C83.1, C83.8 oraz C85.7.

3. *W celu uproszczenia analizy nie uwzględniono kosztów kolejnej linii leczenia oraz kosztów działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę większą częstość występowania działań niepożądanych oraz krótszy czas do progresji i do rozpoczęcia kolejnej linii w ramieniu terapii standardowej zastosowane podejście jest konserwatywne.*
4. *W modelu nie modelowano czasu rozpoczęcia terapii standardowej oraz ewentualnej kontynuacji w kolejnym roku, ale dla uproszczenia przypisano całkowity koszt tej terapii do pojedynczego roku. Wpływ takiego założenia na wyniki jest znikomy jako, że w każdym roku jednocześnie nieznacznie mogły zostać zaniżone*

wydatki w związku z brakiem uwzględnienia kontynuacji terapii przez część pacjentów z roku poprzedniego oraz nieznacznie zawyżone wydatki w związku z przypisaniem pełnego kosztu terapii pacjentom rozpoczynającym leczenie pod koniec danego roku.

5. Ibrutynib jest obecnie finansowany u części pacjentów z populacji docelowej w ramach RDTL, co uwzględniono w niniejszej analizie. Dla uproszczenia przyjęto równomierny przyrost pacjentów leczonych w ramach RDTL i założono, że będzie on stabilny również w kolejnych latach w przypadku braku refundacji ibrutynibu w programie lekowym.

#### Dodatkowe uwagi

W analizie założono, że rozpoczęcie refundacji ibrutynibu w proponowanym programie lekowym nastąpi 1 stycznia 2023 r. Ze względu na długość procesu podejmowania decyzji refundacyjnych termin ten wydaje się mało prawdopodobny. Jednocześnie przesunięcie terminu rozpoczęcia finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązać się ze wzrostem populacji docelowej szacowanej w analizie (wg informacji zamieszczonych przez wnioskodawcę częstość zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rośnie ok. 3-4% w skali roku).

W 2018 roku przeprowadzono aktualizację AWA z 2016 roku, jednak dotyczyła ona jedynie nowych dowodów skuteczności klinicznej leku.

Podobnie jak w przypadku AWA Ibrutynib 2016 przy szacowaniu populacji docelowej w BIA wnioskodawca pominął kryterium „wiek powyżej 18 r.ż.”, co uzasadnił danymi ze Stanów Zjednoczonych, zgodnie z którymi zachorowalność poniżej 50 r.ż. określono na poziomie 0,07 (na 100 000 mieszkańców) [publikacja Zhou 2008] oraz

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę scenariusza minimalnego i maksymalnego populacji (założenia przedstawiono w tabeli poniżej).

**Tabela 48. Założenia scenariuszy minimalnego i maksymalnego BIA**

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Chorobowość MCL</b>		
Sc. Podstawowy	3,6/100 tys. mieszkańców (1 374 osób w Polsce)	10-letnia chorobowość MCL w Wielkiej Brytanii (rejestr HMRN)
Sc. Minimalny	3,5/100 tys. mieszkańców (1 336 osób w Polsce)	Dane z Raportu Orphanet 2022
Sc. Maksymalny	4,0/100 tys. mieszkańców (1 526 osób w Polsce)	Analiza BIA_Lenalidomid 2019
<b>Zapadalność na MCL</b>		
Sc. Podstawowy	318 nowych chorych rocznie	zapadalność na MCL na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego (Gałązka 2007) skorygowana o prognozowany wzrost równy wzrostowi zapadalności na chłoniaki nieziarnicze na podstawie danych KRN
Sc. Minimalny	245 nowych chorych rocznie	zapadalność na MCL na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego (Gałązka 2007)
Sc. Maksymalny		

Dodatkowo przedstawiono wyniki 3 scenariuszy, w których testowano:

1. wariant AW1 - wpływ zmiany sposobu analizy uzyskanych odpowiedzi z ankiety dot. aktualnej praktyki leczenia MCL w Polsce, przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych, na wyniki analizy BIA (w scenariuszu podstawowym uwzględniono mediany z uzyskanych odpowiedzi natomiast w analizie wrażliwości wartości średnie).
2. wariant AW2 - wpływ zmiany krzywej dla czasu pozostawania w programie lekowym/RDTL (z krzywej czasu terapii na krzywą PFS).
3. wariant AW3 - wpływ zmiany sposobu oszacowania rocznego kosztu leczenia lenalidomidem z oszacowania wg PFS zaczerpniętego z modelu na koszt oszacowany wg danych z badania SPRINT.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej.

Wyniki inkrementalne scenariusza z RSS obejmującego minimalną liczebność populacji wykazały, że wydatki NFZ

Uwzględnienie średnich z wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych (AW1) powoduje zmniejszenie inkrementalnych wydatków NFZ o 14% względem scenariusza podstawowego. Uwzględnienie krzywej dla czasu pozostawania w programie lekowym/RDTL zgodnie z krzywą PFS (AW2) skutkuje zwiększeniem wydatków inkrementalnych o 1% w I roku i o 4% w II roku względem scenariusza podstawowego, natomiast uwzględnienie innego kosztu leczenia lenalidomidem powoduje zmniejszenie wydatków NFZ o 1% zarówno w I jak i II roku analizy.

**Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości z RSS**

Wariant scenariusza	Wariant z RSS	
	I rok	II rok
Podstawowy		
Minimalna populacja		
Maksymalna populacja		
AW1		
AW2		
AW3		

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Należy jednak zaznaczyć, że choć oszacowania liczebności populacji wiążą się z dużą niepewnością to z uwagi na brak alternatywnych wiarygodnych danych i analitycy odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji



Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego leczenia chłoniaka z komórek płaszczą (MCL).

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ibrutynibu spowoduje

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości, z perspektywy płatnika publicznego wydatki NFZ

w II roku analizy.

Warto zwrócić uwagę, że oszacowanie wielkości populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące chorobowości i zapadalności ze źródeł wykorzystujących rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczka wg kodów ICD-10 również innych niż uwzględniony w proponowanym programie lekowym kod C.85.7. Jednakże należy przypuszczać, że w przypadku rozpoczęcia finansowania ibrutynibu w proponowanym programie lekowym większość pacjentów z MCL najprawdopodobniej będzie klasyfikowana wg rozpoznania C85.7. W analizie przyjęto również zaniżoną (względem danych otrzymanych z NFZ) liczbę pacjentów obecnie leczonych ibrutynibem w ramach RDTL. Dodatkowo



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na [REDACTED]

Przyjęcie powyższego założenia pozwoli na wygenerowanie [REDACTED] finansowania produktu leczniczego Imbruvica poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie nie zgłosił uwag do proponowanego projektu programu lekowego.

W opinii Rady Przejrzystości nr 317/2018 z dnia 3 grudnia 2018 roku (patrz rozdz. 3.1.1.3) zawarto następującą uwagę dotyczącą zapisów projektu programu lekowego z 2016 r. „Ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca, w monitorowaniu leczenia należy uwzględnić badanie elektrokardiograficzne”.

Ponadto prof. dr hab. n. med. Jan Walewski w odpowiedzi na pytanie jak często należy monitorować pacjentów zakwalifikowanych do wnioskowanego programu lekowego wskazał, że: *zapisy w projektowanym programie lekowym są właściwe.*

Należy zwrócić uwagę, że na etapie uzgadniania projektu lekowego Ministerstwo Zdrowia, zgodnie z sugestią Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii, prof. Ewy Lech-Marańdy,

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu [REDAKTOWANE] chłoniak z komórek płaszczka przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.10.2022 r. przy zastosowaniu ibrutinib/ relapsed or refractory mantle cell lymphoma. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (w tym 3 pozytywne warunkowo) i 1 rekomendację negatywną. Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2016 r., w której wskazano na znaczącą dodatkową korzyść ibrutynibu względem temsyrolimusu, z uwagi na różnice w zakresie jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na złe rokowanie i agresywny przebieg choroby, niewystarczającą skuteczność dostępnych schematów chemioterapii, korzyść IBR w zakresie m.in. wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z temsyrolimusem, a także łatwiejszą tj. doustną drogę podawania i umiarkowany profil toksyczności IBR. W rekomendacjach kanadyjskiego CADTH, angielskiego NICE oraz szkockiego SMC jako warunek refundacji wskazano obniżenie ceny leku pozwalające na osiągnięcie efektywności kosztowej.

W rekomendacji negatywnej NCPE z 2015 r. wskazano na brak efektywności kosztowej ibrutynibu, jednak został on objęty refundacją po pomyślnych negocjacjach cenowych.

W przypadku trzech rekomendacji wskazania refundowane zostały zawężone względem wskazania zarejestrowanego. W rekomendacji NICE 2015 oraz PBAC 2018 populacja pacjentów, w której leczenie jest finansowane to pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię. Natomiast w rekomendacji PTAC 2015 populację zawężono do chorych z nawrotowym i/lub opornym na leczenie MCL, u których nastąpiła progresja w ciągu 24 miesięcy po przeszczepie allogenicznym lub chemioterapii lub chemioimmunoterapii (opartej na rytuksymabie).

Należy zaznaczyć, że większość rekomendacji została wydana w okresie, gdy dojrzałe dane dot. skuteczności ibrutynibu nie były dostępne.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu oporny lub nawrotowy chłoniak z komórek płaszczka**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2016 (Kanada)	Nawracający lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka	<p>Rekomendacja <b>pozytywna warunkowa</b></p> <p>pERC rekomenduje refundację ibrutynibu (Imbruvica) w leczeniu pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka pod warunkiem poprawienia efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Leczenie powinno być prowadzone dla pacjentów w dobrym stanie sprawności i do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p>pERC wydała te zalecenia, ponieważ była usatysfakcjonowana, że dla porównania z temsyrolimusem dla ibrutynibu wykazano ogólną korzyść kliniczną w oparciu o istotną klinicznie i statystycznie poprawę przeżycia wolnego od progresji, umiarkowany profil toksyczności oraz poprawę jakości życia. Jednak pERC przyznało, że istnieje niepewność co do wielkości efektu klinicznego w porównaniu ze standardem opieki w Kanadzie, ponieważ nie ma dostępnych bezpośrednich dowodów pozwalających na porównanie brutyn bu z terapiami standardowymi.</p> <p>Leczenie ibrutynibem było również zgodne z wartościami (preferencjami) pacjentów, ponieważ istnieje potrzeba na bardziej skuteczne opcje leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.</p> <p>pERC uznał ibrutynib za nieefektywny kosztowo w porównaniu z opieką standardową dostępną w Kanadzie ze względu na jego wysoki koszt. Podkreślono również, że przedstawiony potencjalny wpływ brutyn bu na budżet jest prawdopodobnie niedoszacowany i może być znaczny.</p>
G-BA 2016 (Niemcy)	Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka	<p>Dodatkowa korzyść produktu leczniczego w odniesieniu do komparatorów.</p> <p>Dla pacjentów, dla których temsirolimus stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną:</p> <p><b>Wskazano na znaczącą dodatkową korzyść</b></p> <p>Dla pacjentów, dla których temsirolimus nie jest odpowiednią opcją terapeutyczną:</p> <p><b>Dodatkowa korzyść nie została udowodniona</b></p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wykazano wyraźną przewagę ibrutynibu nad temsirolimusem w zakresie punktów końcowych takich jak chorobowość, jakość życia i działania niepożądane. Nie wykazano jednak statystycznie istotnych korzyści w zakresie przeżycia całkowitego. Pomimo ograniczeń badania MCL3001 uznano, że z przedstawionych wyników można wywnioskować, iż istnieją dodatkowe korzyści ibrutynibu.</p> <p>Dla pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, u których temsirolimus nie stanowi najodpowiedniejszej opcji terapii nie przedstawiono żadnych dowodów. Dodatkowa korzyść ibrutynibu nie została zatem udowodniona w tej populacji pacjentów.</p>
HAS 2015 (Francja)	Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b></p> <p><u>Korzyść terapeutyczna – Service Médical Rendu (SMR)</u></p> <p>Komitet stwierdził, że korzyść kliniczna preparatu Imbruvica (ibrutynib) jest istotna we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.</p> <p><u>Dodatkowa korzyść terapeutyczna – Amélioration du service médical rendu (ASMR)</u> Imbruvica zapewnia niewielką poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR IV) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.</p> <p>W rekomendacji wskazano m.in., że stosunek skuteczności brutynibu do działań niepożądanych w tym wskazaniu jest wysoki.</p> <p>W świetle dostępnych dowodów (ty ko nieporównawcze badanie fazy II pokazujące całkowity (w większości częściowy) odsetek odpowiedzi dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 miesiące) i braku danych porównawczych nie oczekuje się, aby Imbruvica miała wpływ na chorobowość, śmiertelność i jakość życia pacjentów.</p>
NCPE 2015 (Irlandia)	Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka	<p>Rekomendacja <b>negatywna</b></p> <p>Nie wykazano efektywności kosztowej brutyn bu (Imbruvica) w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL. W związku z tym nie zaleca się jego refundacji po przedłożonej cenie.</p> <p>HSE objął ibrutynib refundacją po poufnych negocjacjach cenowych.</p>



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p><b>NICE 2018</b> <b>Rewizja 2021</b> <b>(Anglia)</b></p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka</p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna warunkowa</b> Produkt leczniczy jest rekomendowany u dorosłych, jeśli: – stosowali oni uprzednio ty ko jedną linię leczenia, – firma zapewni brutinib z rabatem cenowym uzgodnionym z NHS England. <u>Uzasadnienie</u> Komitet uznał, że przedstawione przez firmę współczynniki efektywności kosztowej (ICER) dla populacji osób z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, uwzględniające poufne ustalenia handlowe (Patient Access Scheme, PAS), przekraczają zakres uważany za kosztowo-efektywne wykorzystanie zasobów NHS (tj. od 20 000 do 30 000 GBP/QALY). Komitet zauważył, że dowody z badań i doświadczenia klinicznego sugerują, że brutinib jest najbardziej skuteczny u osób, które były uprzednio leczone wyłącznie 1 linią leczenia. Stwierdzono, że ibrutynib jest leczeniem efektywnym kosztowo dla tej podgrupy. Komitet doszedł do wniosku, że ibrutynib spełnia wszystkie kryteria, aby można go było uznać za leczenie przedłużające życie u schyłku życia (ang. life-extending treatment at the end of life). <b>Rewizja rekomendacji – lipiec 2021</b> Decyzja 1. Istniejące rekomendacje (TA502) pozostają aktualne i ich aktualizacja nie jest potrzebna. <u>Uzasadnienie</u> 2. Nie zidentyfikowano żadnych nowych dowodów, które mogłyby zmienić istniejące zalecenia, dlatego stwierdza się, że aktualizacja nie jest potrzebna.</p>
<p><b>PBAC 2018</b> <b>[PBAC 2016/17]</b> <b>PBAC 2020</b> <b>(Australia)</b></p>	<p>Pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię</p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b> <u>Uzasadnienie</u> PBAC uznał, że efektywność kosztowa ibrutynibu w nawrotowym/opornym na leczenie chłoniaku z komórek płaszczka była akceptowalna. Rekomendacja odzwierciedlała wysoką potrzebę kliniczną w stanie klinicznym, który dotyczy niewiele kiej liczby pacjentów. <b>PBAC 2016/17: PBAC</b> nie rekomenduje finansowania ibrutynibu w ocenianym wskazaniu ze względu na brak efektywności kosztowej oraz niewystarczającą korzyść kliniczną. W <b>PBAC 2017</b> wskazano, że: – ICER/QALY wynikający ze scenariusza 4 modelu, 105 000 USD/QALY-200 000 USD/QALY, był niedopuszczalnie wysoki, szczególnie w kontekście niepewnej dodatkowej korzyści ibrutynibu w porównaniu z R-CHOP, oraz – liczebność pacjentów była znacznie zawyżona. Oszacowanie niższe byłoby wymagane, aby zaproponowany RSS był przydatny. <b>PBAC 2020:</b> pozytywna rekomendacja w sprawie finansowania brutynibu w dawkach 140 mg, 280 mg, 420 mg i 560 mg w takich samych wskazaniach jak obecnie finansowane w dawce 140 mg.</p>
<p><b>PTAC 2015</b> <b>(Nowa Zelandia)</b></p>	<p>Pacjenci z nawrotowym i/lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, u których nastąpiła progresja w ciągu 24 miesięcy po przeszczepie allogenicznym lub chemioterapii lub chemioimmunoterapii (opartej na rytuksymabie)</p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b> <u>Dyskusja [wybrane fragmenty]</u> Komitet zauważył, że obecnie finansowane opcje leczenia dostępne dla pacjentów z MCL w Nowej Zelandii obejmowały R-CHOP (rytuksymab plus cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) lub R-CVP (rytuksymab plus cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon) lub chlorambucyl ze steroidami. Członkowie zauważyli, że MCL generalnie charakteryzuje się szybką progresją, wysokim odsetkiem nawrotów po początkowym leczeniu i medianą czasu przeżycia wynoszącą około 3 lat. Zauważono, że istnieją ograniczone dowody na skuteczność dostępnych terapii stosowanych w nawrotowym lub opornym na leczenie MCL. Komitet uznał, że pomimo niepewności co do korzyści klinicznej brutinib może być korzystną alternatywną opcją leczenia dla pacjentów z MCL ze względu na agresywny przebieg choroby i złe rokowanie w stosunku do obecnie finansowanych opcji leczenia. Ibrutyn b prawdopodobnie zapewni przewagę nad obecnie finansowanymi metodami leczenia ze względu na doustną drogę podawania i umiarkowany profil toksyczności. Komitet uznał również, że wiele dowodów dotyczących ibrutyn bu pochodzi z niedojrzałych i nieopublikowanych badań oraz że nie można określić długoterminowych danych dla przeżycia na podstawie obecnie dostępnych dowodów. Członkowie uznali, że przy obecnej proponowanej cenie efektywność kosztowa ibrutynibu w leczeniu MCL była niedopuszczalnie wysoka.</p>
<p><b>SMC 2016</b> <b>(Szkocja)</b></p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka</p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna warunkowa</b> <u>Uzasadnienie</u> W randomizowanym, otwartym badaniu III fazy brutyn b znacząco wydłużył przeżycie wolne od progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy), w porównaniu z chemioterapią, u pacjentów z nawracającym lub opornym MCL. Niniejsza rekomendacja SMC uwzględnia korzyści płynące z zaproponowanych ustaleń handlowych (Patient Access Scheme, PAS), które poprawiają efektywność kosztową ibrutynibu. Rekomendacja jest uzależniona od kontynuacji dostępności PAS w NHS Scotland lub ceny produktu leczniczego, która jest równoważna lub niższa.</p>

Skróty: CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé; IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA<sup>58</sup>

Państwo	Imbruvica, kaps. twarde			Imbruvica, tabl. powlekane											
	140 mg, 120 kaps., koGTIN: 05909991195144			140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011			280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028			420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035,			560 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117042		
	Refundacja	Warunki i ogranicz. refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Refundacja	Warunki i ogranicz. refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Refundacja	Warunki i ogranicz. refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Refundacja	Warunki i ogranicz. refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Refundacja	Warunki i ogranicz. refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
AL	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BG	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CZ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DK	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
EE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ES	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
FI	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
FR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
GR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
HU	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
IE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
IT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
LU	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
LT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
LV	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
NL	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PL	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
RO	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SK	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SI	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
UK	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

<sup>58</sup> Według wniosku refundacyjnego

Państwo	Imbruvica, kaps. twarde			Imbruvica, tabl. powlekane											
	140 mg, 120 kaps., koGTIN: 05909991195144			140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011			280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028			420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035,			560 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117042		
	Refundacja	Warunki i ogranicz. refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Refundacja	Warunki i ogranicz. refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Refundacja	Warunki i ogranicz. refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Refundacja	Warunki i ogranicz. refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Refundacja	Warunki i ogranicz. refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy:

- Imbruvica, kaps. twarde, 140 mg, 120 kaps., kod GTIN: 05909991195144 jest finansowany

- Imbruvica, tab. powlekane, 140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011 jest finansowany

- Imbruvica, tab. powlekane, 280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028 jest finansowany

- Imbruvica, tab. powlekane, 420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035, jest finansowany

- Imbruvica, tab. powlekane, 560 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117042, jest finansowany

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.09.2022 r. znak PLR.4500.1039.2022.17.PRU, PLR.4500.1040.2022.14.PRU, PLR.4500.1041.2022.14.PRU, PLR.4500.1042.2022.14.PRU, PLR.4500.1043.2022.14.PRU (data wpływu do AOTMiT 12.09. 2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Imbruvica, ibrutinibum, kapsułki twarde, 140 mg, 120 kaps., kod GTIN: 05909991195144,
- Imbruvica, ibrutinibum, tabletki powlekane, 140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011,
- Imbruvica, ibrutinibum, tabletki powlekane, 280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028,
- Imbruvica, ibrutinibum, tabletki powlekane, 420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035,
- Imbruvica, ibrutinibum, tabletki powlekane, 560 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117042

w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na [REDAKTOWANE] chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7).

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL).

### Problem zdrowotny

*Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, mantle cell lymphoma) jest agresywnym chłoniakiem zbudowanym z monomorficznych małych lub średnich komórek limfoidalnych z nieregularnym obrysem jądra komórkowego (Szumera-Ciećkiewicz 2018).*

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi niemożliwe jest wskazanie złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka.

Wnioskodawca jako komparator przyjął terapię standardową (ang. standard of care) uwzględniającą lenalidomid (Revlimid). Terapia standardowa obejmuje różne schematy chemioterapii, zarówno monoterapii jak politerapii, refundowane w ramach Katalogu chemioterapii w ocenianym wskazaniu.

Według eksperta klinicznego aktualnie stosowane technologie medyczne to: bendamustyna + R, lenalidomid, inna chemioterapia, bortezomib.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących ibrutinib z wybranym komparatorem, tj. terapią standardową w populacji pacjentów [REDAKTOWANE] MCL. Przeprowadzono porównanie pośrednie z terapią standardową poprzez wspólną grupę referencyjną tj. temsirolimus wykorzystując badanie RAY (Dreyling 2016), porównujące ibrutinib vs temsirolimus oraz badanie Hess 2009, przedstawiające porównanie temsirolimusu z terapią standardową. Wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby (PFS) podczas leczenia ibrutinibem w porównaniu z terapią standardową zarówno w ocenie niezależnej zaślepionej komisji, jak i badaczy. W czasie analizy końcowej porównanie skuteczności ibrutinibu i terapii standardowej w zakresie przeżycia całkowitego (OS) wskazało na przewagę ibrutinibu nad leczeniem standardowym (30,3 mies. vs 23,5 mies.). Nie osiągnięto mediany OS w grupie leczonej ibrutinibem, natomiast w grupie leczonej temsirolimusem mediana ta wynosiła 21,3 miesiąca. Uzyskano istotny statystycznie wzrost szansy na uzyskanie odpowiedzi na leczenie podczas stosowania ibrutinibu w porównaniu z terapią standardową (60,27 (95% CI 7,08; 513,4) dla mediany 20 mies. i 61,00 (95% CI 7,78; 478,31) dla mediany 37,7 mies.) oraz istotny statystycznie wzrost szansy na uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (51,29 (95% CI 2,83; 930,74) i 49,67 (95% CI 2,74; 901,59) odpowiednio dla mediany 20 i 38,7 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutinibem i terapią standardową w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.

## Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu względem komparatora tj. terapii standardowej, rozpatrywano w ramach analizy pośredniej na podstawie dwóch badań: dla mediany 20 miesięcy (Dreyling 2016) oraz w ramach analizy końcowej dla mediany 38,7 miesięcy (Rule 2018). Ogółem zdarzenia niepożądane raportowano u 94-99% pacjentów w ramieniu ibrutynibu i 99% pacjentów w ramieniu komparatora niezależnie od przyjętej długości obserwacji. W dłuższym okresie obserwacji raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane, które dotyczyły 57% pacjentów leczonych IBR i 60% chorych stosujących terapię TEM. Ze względu na działania niepożądane badanie przerwało 24 (17%) pacjentów z ramienia IBR i 44 (32%) z ramienia TEM.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego ibrutynib vs terapia standardowa w horyzoncie 30-letnim (dożywnim).

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR dla porównania ibrutynib vs terapia standardowa wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej [redacted]

Wnioskowaną technologię porównano z terapią standardową tj. ze schematem uśrednionym udziałami składającym się ze schematów złożonych z chemioterapii: [redacted]. Należy jednak zaznaczyć, że dane dotyczące skuteczności klinicznej komparatora uzyskano w oparciu o porównanie pośrednie IBR vs monochemioterapia. Dane dotyczące skuteczności nie odpowiadają zatem przyjętemu komparatorowi, ramię komparatora sparametryzowano jedynie w zakresie danych kosztowych.

Należy zaznaczyć, że pomimo opinii ekspertów wskazujących na porównywalność skuteczności mono i polichemioterapii, założenie to stanowi istotne ograniczenie analizy. Ponadto, samo porównanie pośrednie wiązało się z ograniczeniami, wynikającymi przede wszystkim z różnic w charakterystykach populacji na korzyść ibrutynibu względem monochemioterapii.

Powyższe ograniczenia mogą prowadzić do zawyżenia różnic efektów klinicznych na korzyść ibrutynibu czego konsekwencją jest zaniżony współczynnik ICUR.

Warto zauważyć, że do kwestii niepewności wyników skuteczności ibrutynibu względem komparatora tj. chemioterapii opartej na rytuksymabie wskazywano również w rekomendacjach NICE oraz SMC oraz w poprzedniej AWA nr OT.4351.37.2016. W związku z faktem, iż wnioskodawca nie przeanalizował wpływu przyjęcia alternatywnego współczynnika HR zarówno w przypadku PFS, jak i OS na wyniki analizy, zdecydowano o zbadaniu niepewności związanej z ww. parametrami i przeprowadzono obliczenia własne. W wariantcie alternatywnym uwzględniającym HR uzyskane w oparciu o dane z badania RAY [redacted]

Wśród istotnych ograniczeń analizy należy wskazać, iż użyteczności wykorzystane w modelu nie były możliwe do pełnego zweryfikowania z uwagi na to, iż wnioskodawca nie udostępnił nieopublikowanych danych.

Wątpliwości budzi również przyjęty 30-letni horyzont czasowy. Należy zaznaczyć, że MCL jest jednostką chorobową o niekorzystnym rokowaniu oraz dotyka starszej populacji (początkowy wiek pacjentów w modelu to 67 lat), zatem ekstrapolacja na tak długi horyzont czasowy wiąże się ze znaczącą niepewnością. Zgodnie z wykorzystaną w wariantcie podstawowym krzywą OS po 15 latach odsetek żyjących pacjentów wynosi 14% w ramieniu IBR oraz 3% w ramieniu komparatora, po 30 latach odsetki te wynoszą odpowiednio 1% i 0%. Przyjęty horyzont nie jest również zgodny z założeniami w innych analizach ekonomicznych, w których wynosił 10 lub 15 lat. Powyższe analizy zostały jednak wykonane, gdy dojrzałe dane dot. skuteczności ibrutynibu nie były dostępne, warto zauważyć, że obejmująca 10 lat obserwacji analiza dot. skuteczności klinicznej wskazała, że znaczna liczba pacjentów miała stałą kontrolę choroby przez >5 lat.

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że wyniki dotyczące [redacted]

Podsumowując, z uwagi na szereg ograniczeń przedstawione oszacowania są związane z niepewnością, co ma również odzwierciedlenie w wynikach analizy probabilistycznej. Zgodnie z PSA prawdopodobieństwo,

W odniesieniu do wyników analizy przedstawionych w AWA nr OT.4351.37.2016,

Zaistniałe różnice wynikają przede wszystkim z odmiennych założeń odnośnie do ekstrapolacji krzywych PFS i OS w dożywotnym horyzoncie czasowym, przyjęcia wartości użyteczności wyznaczonych dla polskich norm oraz innego horyzontu czasowego analizy tj. 30-letniego zamiast 15-letniego.

W związku z tym, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanego badania klinicznego, dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca przedstawił wyniki zrównania CUR-ów IBR z terapią standardową

W perspektywie płatnika publicznego oszacowana cena zbytu netto

Analitycy Agencji wyznaczyli cenę przy zrównaniu CUR-ów dla najtańszej składowej komparatora

Wnioskodawca przedstawił również wyniki analizy progowej.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Imbruvica w ramach proponowanego programu lekowego spowoduje

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości, z perspektywy płatnika publicznego wydatki NFZ

w II roku analizy.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca przyjętych szacunków populacji docelowej. Oszacowanie jej przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące chorobowości i zapadalności ze źródeł wykorzystujących rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczka wg kodów ICD-10 również innych niż uwzględniony w proponowanym programie lekowym kod C.85.7. Jednakże należy przypuszczać, że w przypadku rozpoczęcia finansowania ibrutynibu w proponowanym programie lekowym większość pacjentów z MCL najprawdopodobniej będzie klasyfikowana wg rozpoznania C85.7. W analizie korzystano z danych z 2006 roku oraz przyjęto zaniżoną (względem danych otrzymanych z NFZ) liczbę pacjentów obecnie leczonych ibrutynibem w ramach RDTL. Dodatkowo

W porównaniu do

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Ekspert kliniczny nie zgłosił uwag do proponowanego projektu programu lekowego.

W opinii Rady Przejrzystości nr 317/2018 z dnia 3 grudnia 2018 roku (patrz rozdz. 3.1.1.3) zawarto następującą uwagę dotyczącą zapisów projektu programu lekowego z 2016 r. „Ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca, w monitorowaniu leczenia należy uwzględnić badanie elektrokardiograficzne”.

Ponadto ekspert kliniczny w odpowiedzi na pytanie jak często należy monitorować pacjentów zakwalifikowanych do wnioskowanego programu lekowego wskazał, że: *zapisy w projektowanym programie lekowym są właściwe.*

Należy zwrócić uwagę, że na etapie uzgadniania projektu lekowego Ministerstwo Zdrowia, zgodnie z sugestią Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii, prof. Ewy Lech-Marańdy, [REDAKTOWANE]

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (w tym 3 pozytywne warunkowo) i 1 rekomendację negatywną. Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2016 r., w której wskazano na znacząca dodatkową korzyść ibrutynibu względem temsyrolimusu, z uwagi na różnice w zakresie jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na złe rokowanie i agresywny przebieg choroby, niewystarczającą skuteczność dostępnych schematów chemioterapii, korzyść IBR w zakresie m.in. wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z temsyrolimusem, a także łatwiejszą tj. doustną drogę podawania i umiarkowany profil toksyczności IBR. W rekomendacjach kanadyjskiego CADTH, angielskiego NICE oraz szkockiego SMC jako warunek refundacji wskazano obniżenie ceny leku pozwalające na osiągnięcie efektywności kosztowej.

W rekomendacji negatywnej NCPE z 2015 r. wskazano na brak efektywności kosztowej ibrutynibu, jednak został on objęty refundacją po poufnych negocjacjach cenowych.

W przypadku trzech rekomendacji wskazania refundowane zostały zawężone względem wskazania zarejestrowanego. W rekomendacji NICE 2015 oraz PBAC 2018 populacją pacjentów, w której leczenie jest finansowane to pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię. Natomiast w rekomendacji PTAC 2015 populację zawężono do chorych z nawrotowym i/lub opornym na leczenie MCL, u których nastąpiła progresja w ciągu 24 miesięcy po przeszczepie allogenicznym lub chemioterapii lub chemioimmunoterapii (opartej na rytuksymabie).

Należy zaznaczyć, że większość rekomendacji została wydana w okresie, gdy dojrzałe dane dot. skuteczności ibrutynibu nie były dostępne.



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Uwagi do całości analiz:		
<p>Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>Należy zwrócić uwagę na niespójność przedłożonych analiz w zakresie uwzględnionych komparatorów. W ramach analizy klinicznej jako komparator przyjęto terapię standardową w postaci chemioterapeutyków stosowanych jako monoterapia, podczas gdy w analizie ekonomicznej/analizie wpływu na budżet przyjęto, że komparatorem będzie praktyka kliniczna stosowana w Polsce (terapia standardowa w postaci schematów wielolekowych). Jednocześnie nie przedstawiono dowodów (poza opiniami ekspertów, których nie udostępniono wraz z analizami) na jednakową skuteczność chemioterapii w postaci monoterapii i w postaci schematów złożonych.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia,  § 5 ust. 2 pkt 1–6 Rozporządzenia,  § 6 ust. 1 pkt 3–6 Rozporządzenia.</p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych, tak aby zachowały one spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności bezpieczeństwa i komparatorów. Dodatkowo zwracam się z prośbą o uwzględnienie we wszystkich analizach faktu rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) w analogicznym do ocenianego, wskazaniu (leczenie chorych na chłoniaka z komórek płaszczą (MCL) (ICD 10: C85.7). Lek ten został objęty refundacją od 1 lipca 2022 roku w ramach programu lekowego B.93 „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B komórkowe (ICD-10: C83, C85)” i aktualnie stanowi jeden z komparatorów dla ibrutynibu.</p>	TAK	<p>W ramach uzupełnień wnioskodawca uwzględnił wśród komparatorów produkt leczniczy Revlimid (lenalidomid). Ponadto przedstawił następujące wyjaśnienia:</p> <p><i>Uwzględniając zestaw substancji refundowanych w Polsce i wyniki przeglądu systematycznego oraz mając na uwadze szczegółowy zapis wnioskowanego wskazania nie było możliwe wybranie wiarygodnego komparatora (wiarygodnego w sensie wiarygodności jego badań klinicznych popartych rekomendacją ekspertów odnośnie stosowania w praktyce klinicznej w Polsce). W związku z powyższym zdecydowano się uwzględnić w analizie jako komparator terapię standardową dla której możliwe było przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. Ujęcie z kolei w jednym badaniu skuteczności uśrednionej dla kilku substancji czynnych wydaje się być najbardziej konserwatywnym i kompromisowym rozwiązaniem w świetle braku jednego, wiodącego schematu stosowanego w praktyce klinicznej.</i></p> <p><i>(...) W badaniu Hess 2009 w ramach terapii standardowej uwzględniono wyłącznie monoterapie, jednak nie odnaleziono innego badania spełniającego jednocześnie warunków umożliwiający wykonanie porównania pośredniego z ibrutynibem (przez wspólny komparator) oraz obejmującego schematy terapii.</i></p> <p><i>(...) Zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych z Advisory Board w marcu 2016 r.<sup>59</sup> uwzględnienie w ramach komparatora monoterapii, mimo iż wytyczne oraz odnalezione badania wskazują na zastosowanie w MCL terapii złożonych, nie powinno wiązać się z różnicami w aktywności biologicznej substancji leczniczych, a co za tym idzie nie powinno wpływać na wyniki kliniczne owych substancji. Eksperti kliniczni wskazują na równie małą skuteczność monoterapii, uwzględnionych w badaniu Hess 2009, co polichemioterapii na bazie tych samych substancji czynnych. Reasumując, eksperci wskazują, że forma monoterapii nie powinna wpływać na aktywność biologiczną tych substancji leczniczych, tzn. że skuteczność tej samej substancji w formie monoterapii lub schematu leczenia jest taka sama.</i></p>

<sup>59</sup> Źródło podane przez wnioskodawcę: *Notatki ze Spotkania Ekspertów dot. chłoniaka z komórek płaszczą (MCL). Warszawa, 15 marca 2016.*

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:		
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):</p> <p>W analizie problemu decyzyjnego nie uwzględniono wytycznych klinicznych: ASCO 2022 oraz wytycznych refundacyjnych AWMSG 2016 i G-BA 2016. Ponadto w analizach wykorzystano dane z badań ankietowych przeprowadzonych wśród ekspertów, pochodzących z 2014 roku, które mogą nie odzwierciedlać obecnej sytuacji chorych na [REDAKTOWANE] chłoniaka z komórek płaszczka. Koniecznym byłoby uaktualnienie wskazanych danych.</p> <p>Ponadto prosimy o uwzględnienie wytycznych opublikowanych po dacie złożenia wniosku: BSH 2022, stanowiących uzupełnienia rekomendacji BSH z 2018 r.</p>	TAK/NIE	<p>Analizy uzupełniono w zakresie aktualizacji wytycznych klinicznych i refundacyjnych. Nie zaktualizowano danych z badań ankietowych, przedstawiając jedynie następujące wyjaśnienie:</p> <p><i>Wykorzystane w analizach opinie ekspertów na temat rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczącej leczenia MCL w Polsce, w ocenie Wnioskodawcy, są aktualne na dzień składania wniosku.</i></p>
II. W ramach analizy klinicznej (AKL):		
<p>2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>W analizie problemu decyzyjnego (APD) Wnioskodawcy niewystarczająco przedstawiono sposób wyboru komparatora, w tym nie udostępniono poniższych źródeł wykorzystanych przez Wnioskodawcę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>opinii ekspertów klinicznych [REDAKTOWANE] na temat częstości stosowania w praktyce klinicznej proponowanych komparatorów w leczeniu [REDAKTOWANE] MCL (ankieta);</li> <li>notatki ze Spotkania Ekspertów dot. chłoniaka z komórek płaszczka (MCL), które odbyło się w Warszawie w dniu 15 marca 2016 r.</li> </ul> <p>Brak powyższych dokumentów uniemożliwia weryfikację poprawności wyboru komparatora.</p>	TAK	Wnioskodawca uzupełnił APD i przekazał Agencji odpowiednie źródła.
III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):		
<p>3. Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii w przypadku zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii, o którym mowa w § 5 ust. 6 pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Pomimo zachodzenia okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, cena wnioskowanej technologii nie została skalkulowana względem komparatora o najkorzystniejszym stosunku osiągniętych efektów do kosztów, tj. względem najtańszego refundowanego produktu leczniczego będącego składową terapii standardowej. Przedstawione przez wnioskodawcę oszacowanie opiera się na średniej cenie produktów składających się na komparator.</p>	NIE	Wnioskodawca przedstawił zrównanie CUR-ów dla [REDAKTOWANE].
<p>4. Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>W modelu analizy ekonomicznej w przypadku leczenia migotania przedsionków przyjęto koszt hospitalizacji wg grupy JGP E62 (Zaburzenia rytmu serca &gt; 17 r.ż. &lt; 70 r.ż.). W opinii Agencji zasadnym byłoby przyjęcie kosztu wg JGP E61 (Zaburzenia rytmu serca &gt; 69 r.ż.) ze względu na przyjęty w modelu wejściowy wiek populacji (67 lat) i założony horyzont czasowy analizy.</p>	TAK	W ramach uzupełnień przekazano dodatkowy wariant analizy wrażliwości. Według wnioskodawcy: <i>Uwzględnienie kosztu leczenia migotania przedsionków wg JGP E61 nie miało wpływu na wyniki analizy.</i>

V. Wskazanie źródeł danych:		
<p>5. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>W AE i BIA brak jest możliwości zidentyfikowania oraz zweryfikowania niepublikowanych źródeł (nie zostały one przekazane wraz z analizami):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wniosków ze spotkania Ekspertów dot. chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) z dnia 15 marca 2016 r.;</li> <li>raportu podsumowującego [redacted]</li> <li>danych zamieszczonych przez autorów modelu: Parametry krzywych przeżycia oszacowane na podstawie danych indywidualnych pacjentów z badania RAY zbieżne z wynikami skumulowanymi z publikacji RAY;</li> <li>danych zamieszczonych przez autorów modelu z badania RAY niedostępnych w publikacjach (Dreyling 2016, Hess 2017, Rule 2018);</li> <li>opinii zebranych od ekspertów klinicznych: [redacted] (maj 2016 r.);</li> <li>notatki ze Spotkania Ekspertów dot. chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) (Łódź, 5 listopada 2014 r.);</li> <li>wyników ankiety przeprowadzonej drogą poczty elektronicznej, w której wzięło udział 5 polskich ekspertów w dziedzinie [redacted]</li> </ul> <p>Ponadto, biorąc pod uwagę, iż w oszacowaniach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia bazujące na opiniach ekspertów, należy przedstawić dane osobowe wszystkich ekspertów, w tym osób uczestniczących w spotkaniach organizowanych w Warszawie i w Łodzi w latach 2014-2016 oraz treść wypełnionych ankiet.</p>	TAK/NIE	<p>Wnioskodawca przekazał Agencji ankiety ekspertów i ich dane osobowe.</p> <p>W przypadku pozostałych źródeł jedynie przekazał następujące wyjaśnienia:</p> <p><i>(pozycja 18 bibliografii AE) Parametry krzywych przeżycia oszacowane zostały przez autorów modelu. Wyniki z badania RAY z najdłuższego okresu obserwacyjnego nie pozwalają na określenie przebiegu pełnej krzywej PFS. W momencie analizy danych pewien odsetek pacjentów z badania nie doświadczył progresji. Do modelowania wszystkich pacjentów z modelowanej kohorty niezbędna była ekstrapolacja danych. Metodę ekstrapolacji danych szczegółowo opisano w złożonej AE w rozdziale 2.6.1.1. W rozdziale tym podano również szczegółowe parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) na podstawie danych z badania RAY, oszacowanych przez autorów modelu.</i></p> <p><i>(pozycja 19 bibliografii AE) Dane odnoszą się do oszacowania autorów modelu, dotyczącego ryzyka zgonu w cyklu. Struktura modelu dopuszcza możliwość przejść ze stanu PFS do zgonu. Wykorzystano informację o ryzyku zgonu w PFS do oszacowania występowania progresji. Występowanie progresji określono korzystając z formuły opisanej w AE w rozdziale 2.6.1.3 (Ryzyko zgonu podczas PFS (w celu kalkulacji występowania progresji)). Autorzy modelu oszacowali prawdopodobieństwo zgonu na podstawie krzywych KM z ramion ibrutynibu i temsyrolimusu z badania RAY, którego wyniki zaimplementowano w modelu. Należy zauważyć, że zgon podczas PFS był stosowany tylko do oszacowania częstości progresji i nie był używany do oszacowania OS. Przeżycie całkowite było modelowane bezpośrednio z krzywej.</i></p>

### 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

**Informacje wstępne:** nie dotyczy

**Analiza problemu decyzyjnego:** Nie zachowano zgodności komparatorów w AKL, AE i BIA.

**Analiza kliniczna:** zweryfikowano błędy w zapisie historii wyszukiwania w bazie EMBASE przez co nie możliwe było bezpośrednie powtórzenie wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę, do analizy wnioskodawcy nie załączono skali i kwestionariuszy (FACT-Lym oraz EQ-5D-5L) wykorzystanych w analizie, w dyskusji nie przedstawiono rezultatów innych analiz dotyczących [REDACTED]

**Analiza ekonomiczna:** nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów, do oceny wyników zdrowotnych związanych z naturalnym przebiegiem choroby nie użyto danych dotyczących efektywności praktycznej.

**Analiza wpływu na budżet:** Populacja docelowa w analizie nie jest zgodna z populacją wnioskowaną [REDACTED]

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Ball 2020 Ball S, Das A, Vutthkraivit W, et al. Risk of Infection Associated With Ibrutinib in Patients With B-Cell Malignancies: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2020; Vol. 20, No. 2, 87-97.
- Broccoli 2018 Broccoli A, Casadei B, Morigi A, et al. Italian real life experience with ibrutinib: results of a large observational study on 77 relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Oncotarget*. 2018 May 4;9(34):23443-23450.
- Caldeira 2019 Caldeira D, Alves D, Costa J, et al. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019; 14(2):e0211228.
- Cencini 2021 Cencini E, Mecacci B, Morelli F et al. Ibrutinib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a real-life, retrospective, multicenter trial on behalf of the "RTL" (regional Tuscan lymphoma network). *Am J Blood Res* 2021;11(4):373-83.
- Dreyling 2016 Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:770-778.
- Dreyling 2022 Dreyling M et al. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9010121/pdf/hs9-6-e712.pdf> [data dostępu: 8.11.2022]
- Epperla 2017 Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma—a "real world" study. *Hematol Oncol*. 2017 Dec;35(4):528-535.
- Goy 2013 Goy A, Sinha R, Williams ME et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3688–3695.
- Hess 2009 Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to compare temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3822-9.
- Jeon 2019 Jeon Y-W, Yoon S, Min GJ, et al. Clinical outcomes for ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma in real world experience. *Cancer Med*. 2019 Nov;8(16):6860-6870.
- Maruyama 2016 Maruyama D, Nagai H, Fukuhara N, et al. Efficacy and safety of ibrutinib in Japanese patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2016 Dec;107(12):1785-1790.
- McCulloch 2021 McCulloch R, Lewis D, Crosbie N et al. Ibrutinib for mantle cell lymphoma at first relapse: a United Kingdom real-world analysis of outcomes in 211 patients. *British Journal of Haematology*, 2021, 193,290–8.
- Njue 2015 Njue A, Colosia A, Trask PC et al. Clinical efficacy and safety in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a systematic literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:1-12.
- Parrott 2018 Parrott M, Rule S, Kelleher M, et al. A Systematic Review of Treatments of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2018; Vol. 18, No. 1, 13-25
- Pellegrini 2021 Pellegrini L, Novak U, Andres M et al. Risk of bleeding complications and atrial fibrillation associated with ibrutinib treatment: A systematic review and meta-analysis. *Hematology* 2021;159:103238.
- Rummel 2016 Rummel M, Kaiser U, Balsem Ch et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, noninferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016 ;17(1):57-66.
- Rule 2017 Br J Haematol. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies 2017 November ; 179(3): 430–438. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5912680/pdf/nihms945023.pdf> [data dostępu: 8.11.2022]
- Rule 2019 Simon Rule et al.; Long-Term Outcomes with Ibrutinib Versus the Prior Regimen: A Pooled Analysis in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) with up to 7.5 Years of Extended Follow-up. *Blood* 2019; 134 (Supplement\_1): 1538. [https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement\\_1/1538/427356/Long-Term-Outcomes-with-Ibrutinib-Versus-the-Prior](https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/1538/427356/Long-Term-Outcomes-with-Ibrutinib-Versus-the-Prior) [data dostępu: 8.11.2022]
- Sancho 2022 Sancho JM, Marin-Niebla A, Fernández S et al. IBRORS-MCL study: a Spanish retrospective and observational study of relapsed/refractory mantle-cell lymphoma treated with ibrutinib in routine clinical practice. *International Journal of Hematology* 2022;
- Sharman 2021 Sharman J, Kabadi SM, Clark J, Andorsky D. Treatment patterns and outcomes among mantle cell lymphoma patients treated with ibrutinib in the United States: a retrospective electronic medical record data base and chart review study. *British Journal of Haematology*, 2021, 192, 737–746. 220/221
- Smith 2018 Smith A, Roman E, Appleton S, et al. Impact of novel therapies for mantle cell lymphoma in the real world setting: a report from the UK's Haematological Malignancy Research Network (HMRN). *Br J Haematol*. 2018 Apr;181(2):215-228.
- Telford 2019 Telford C, Kabadi SM, Abhyankar S, et al. Matching adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clinical Therapeutics*. 2019; Volume 41, Number 11.

Trneny 2016 Trneny M, Lamy T, Walewski J et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 319–331. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26899778/> [data dostępu: 21.10.2022]

Tucker 20 Tucker D, Morley N, MacLean P, et al. The 5-year follow-up of a real-world observational study of patients in the United Kingdom and Ireland receiving brutinib for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2020 May 23.

Visco 2021 Visco C, Di Rocco A, Evangelista A et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia* (2021) 35:787–95.

Wang 2012 Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 716–723. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22677155/> [data dostępu: 21.10.2022]

Wang 2020 Wang J, Zhao A, Zhou H et al. Risk of Bleeding Associated With Ibrutinib in Patients With B-Cell Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Pharmacology* 2020;11:580622.

Wang 2020 Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):507-16. Epub 2013 Jun 19.

Zhang 2022 Zhang Y, Liu P, Cai J et al. Ibrutinib as monotherapy versus combination therapy in Chinese patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A multicenter study. *Cancer Medicine* 2022;00:1–12.

Zinzani 2013 Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. *Ann Oncol* 2013; 24: 2892–2897. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24030098/> [data dostępu: 21.10.2022]

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AHS 2021 Alberta Health Services. Cancer Guidelines. Lymphoma. Special Lymphomas. Mantle cell lymphoma. Last reviewed. July 2021. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf> [data dostępu: 21.10.2022]

ASCO 2022 Kumar A, Eyre TA, Lewis KL, Thompson MC, Cheah CY. New Directions for Mantle Cell Lymphoma in 2022. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022 Apr;42:1-15. doi: 10.1200/EDBK\_349509. PMID: 35561299. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35561299/> [data dostępu: 21.10.2022]

BSH 2018 McKay P, Leach M, Jackson B, Robinson S, Rule S. Guideline for the management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018 Jul;182(1):46-62. doi: 10.1111/bjh.15283. Epub 2018 May 16. PMID: 29767454. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29767454/> [data dostępu: 21.10.2022]

BSH 2022 O'Reilly MA, Sanderson R, Wilson W, Iyengar S, Lambert J, McCulloch R, Eyre TA; BSH Guidelines Committee Haemato-oncology Task Force. Addendum to British Society for Haematology Guideline for the management of mantle cell lymphoma, 2018 (*Br. J. Haematol*. 2018; 182: 46-62): Risk assessment of potential CAR T candidates receiving a covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor for relapsed/refractory disease. *Br J Haematol*. 2022 Oct;199(1):40-44. doi: 10.1111/bjh.18378. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35894253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35894253/> [data dostępu: 21.10.2022]

CADTH 2016 <https://www.cadth.ca/imbruvica-mantle-cell-lymphoma-relapsedrefractory>

DGHO 2021 Martin Dreyling, Christian Buske, Anne Cairoli, Georg Heß, Ulrich J. M. Mey, Christiane Pott, Markus Raderer Mantelzell-Lymphom DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Mai 2021 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [data dostępu: 21.10.2022]

EBMT Handbook 2019 Enric Carreras, Carlo Dufour, Mohamad Mohty, Nicolaus Kröger The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies 2019 <https://www.ebmt.org/education/ebmt-handbook> [data dostępu: 21.10.2022]

ESMO 2017 Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl 4):iv62-iv71. doi: 10.1093/annonc/mdx223. PMID: 28881919. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881919/> [data dostępu: 21.10.2022]

G-BA 2016 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/#beschluesse>

HAS 2015 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2049868/fr/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2049868/fr/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk)

NCCN 2022 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines version 2.2022. B-Cell Lymphomas. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480> [data dostępu: 21.10.2022]

NCPE 2015 <https://www.ncpe.ie/drugs/ibrutinib-imbruvica-for-mcl/>

NICE 2016 National Guideline Alliance (UK). Non-Hodgkin's Lymphoma: Diagnosis and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 Jul. PMID: 27466666. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52> [data dostępu: 21.10.2022]

NICE 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502>

NICE 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/evidence/review-decision-july-2021-9192819565?tab=evidence>

PBAC 2016	PBAC Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2016 PBAC Meeting. Ibrutinib (Imbruvica). <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/brutinib-mcl-psd-november-2016.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/brutinib-mcl-psd-november-2016.pdf</a>
PBAC 2017	PBAC Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2017 PBAC Meeting. Ibrutinib (Imbruvica). <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/brutinib-mcl-psd-november-2017.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/brutinib-mcl-psd-november-2017.pdf</a>
PBAC 2018	PBAC Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – March 2018 PBAC Meeting. Ibrutinib (Imbruvica). <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/brutinib-mcl-psd-march-2018.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/brutinib-mcl-psd-march-2018.pdf</a>
PBAC 2020	PBAC. Public Summary Document. <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/ibrutinib-psd-nov-2020.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/ibrutinib-psd-nov-2020.pdf</a>
PTAC 2015	PTAC Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Ibrutinib for chronic Lymphocytic leukaemia (CLL) and mantle cell lymphoma (MCL). <a href="https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2015-11.pdf">https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2015-11.pdf</a>
SITC 2020	Neelapu SS, Adkins S, Ansell SM, Brody J, Cairo MS, Friedberg JW, Kline JP, Levy R, Porter DL, van Besien K, Werner M, Bishop MR. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lymphoma. <i>J Immunother Cancer</i> . 2020 Dec;8(2):e001235. doi: 10.1136/jitc-2020-001235. Erratum in: <i>J Immunother Cancer</i> . 2021 Jan;9(1): PMID: 33361336; PMCID: PMC7768967. <a href="https://jitc.bmj.com/content/8/2/e001235">https://jitc.bmj.com/content/8/2/e001235</a> [data dostępu: 21.10.2022]
SMC 2016	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brutinib-imbruvica-mcl-fullsubmission-115016/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brutinib-imbruvica-mcl-fullsubmission-115016/</a>

#### Pozostałe publikacje

AWA OT.4351.37.2016 Imbruvica/AOTMiT 2016	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)”. Analiza Weryfikacyjna Agencji nr: OT.4351.37.2016. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AWA/204_AWA_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.29_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AWA/204_AWA_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.29_BIP.pdf</a>
ChPL Imbruvica	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica (aktualizacja 22.09.2022) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf</a> [data dostępu: 09.11.2022 r.]
Critchlow 2016	Critchlow S, Lee D, Latour A, Wildgust M, Goldberg J, Rule S, Wang M. Modelling the effectiveness of ibrutinib versus rituximab-based chemotherapy regimens in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. <i>ISPOR Europe 2016</i> , Wiedeń <a href="https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-19th-annual-european-congress/modelling-the-effectiveness-of-ibrutinib-versus-rituximab-based-chemotherapy-regimens-in-relapsed-refractory-mantle-cell-lymphoma">https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-19th-annual-european-congress/modelling-the-effectiveness-of-ibrutinib-versus-rituximab-based-chemotherapy-regimens-in-relapsed-refractory-mantle-cell-lymphoma</a>
Jurczak 2019	Jurczak W., Długosz-Danecka M. Chłoniak z komórek płaszczka – rola terapii celowanych. <i>Acta Haematol Pol</i> 2019;50(3):116-120. <a href="https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/75157">https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/75157</a>
Peng 2014	Peng S, Sorensen S, Pan F, Dorman E, Sun S, Van Sanden S, Sengupta N, Gaudig M. Simulation model of ibrutinib in treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL). <i>ISPOR Europe 2014</i> . Amsterdam. <a href="https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-17th-annual-european-congress/simulation-model-of-ibrutinib-in-treatment-of-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma-mcl">https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-17th-annual-european-congress/simulation-model-of-ibrutinib-in-treatment-of-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma-mcl</a>
Szumera-Ciećkiewicz 2018	Szumera-Ciećkiewicz A., Prochorec-Sobieszek M. Najważniejsze zmiany w diagnostyce agresywnych chłoniaków z komórek B według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2017 roku. <i>Hematologia</i> 2018;9(1):1-14. <a href="https://journals.viamedica.pl/hematologia_in_clinical_practice/article/view/Hem.2018.0001/44183">https://journals.viamedica.pl/hematologia_in_clinical_practice/article/view/Hem.2018.0001/44183</a>

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. [redacted] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest Warszawa 2016. Aktualizacja analiz: Kraków 2020, Warszawa 2022.
- Załącznik 2. [redacted] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2022.
- Załącznik 3. [redacted] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza ekonomiczna. HealthQuest Warszawa 2016. Aktualizacja analiz: Kraków 2020, Warszawa 2022.
- Załącznik 4. [redacted] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza wpływu na budżet. HealthQuest Warszawa 2016. Aktualizacja analiz: Kraków 2020, Warszawa 2022.
- Załącznik 5. [redacted] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza racjonalizacyjna HealthQuest. Warszawa 2022.
- Załącznik 6. [redacted] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Odpowiedź na pismo nr OT.4231.42.2022.JS.6.
- Załącznik 7. [redacted] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Uzupełnienie analizy problemu decyzyjnego. HealthQuest Warszawa, październik 2022.
- Załącznik 8. [redacted] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Uzupełnienie analizy klinicznej. HealthQuest Warszawa, październik 2022.
- Załącznik 9. [redacted] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Uzupełnienie analizy ekonomicznej. HealthQuest Warszawa, październik 2022.
- Załącznik 10. [redacted] Ibrutynib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Uzupełnienie analizy wpływu na budżet. HealthQuest Warszawa, październik 2022.