

Warszawa, 23 lipca 2026 r.

Do:

Sz. P. Daniel Rutkowski

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa

Wnioskodawca:

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

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 2 lipca 2026 r. znak OTAD.4130.1.2026 – produkt leczniczy Imbruvica (kod GTIN: 05413868117011, 05413868117028, 05413868117035, 05413868117042) stosowany w ramach programu lekowego B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Szanowny Panie Prezesie,

działając w imieniu Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. (dalej jako: „Spółka”), w odpowiedzi na pismo z dnia 02.07.2026 r. znak OTAD.4130.1.2026 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Imbruvica (ibrutinibum) tabl. powł., 140 mg, 30 szt., GTIN: 05413868117011
- Imbruvica (ibrutinibum) tabl. powł., 280 mg, 30 szt., GTIN: 05413868117028
- Imbruvica (ibrutinibum) tabl. powł., 420 mg, 30 szt., GTIN: 05413868117035
- Imbruvica (ibrutinibum) tabl. powł., 560 mg, 30 szt., GTIN: 05413868117042

B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej 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 2023 r. poz. 2345), niniejszym przedstawiam wyjaśnienia na uwagi zawarte ww. piśmie:

1. *W odpowiedzi na uwagi dotyczące komparatorów uwzględnionych w analizie proszę przyjąć następujące wyjaśnienia*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Raport HTA zawiera porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, które będą zastępowane przez wnioskowaną interwencję. Raport HTA dostarcza wiarygodnego porównania wnioskowanej interwencji z terapią standardową (obejmującą etap leczenia indukcyjnego immunochemioterapią, procedurę ASCT i terapię

podtrzymującą rytuksymabem), zalecaną przez autorów wytycznych praktyki klinicznej, objętą refundacją w Polsce, która stanowi obecną praktykę kliniczną.

W raporcie HTA komparatorem dla terapii zawierającej ibrutinib jest leczenie standardowe, które zostało zdefiniowane w oparciu o [REDACTED]

Z kolei protokół Nordic, schematy R-DHAP i R-DHAOx [REDACTED] [REDACTED] stąd nie stanowią komparatora dla ibrutinibu i nie zostały ujęte w analizach HTA.¹ Przy czym warto dodać, że wyżej wymienione schematy R-DHAP i R-DHAOx stanowią elementy terapii standardowej ujętej w badaniu TRIANGLE opisanym w AKL.

Schematy wskazane przez Ekspertów jako obecnie stosowane w Polsce zostały włączone do analiz HTA w ramach komparatora (leczenie standardowe). W zakresie analizy klinicznej [REDACTED]

[REDACTED] Zatem wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie ibrutinibu względem komparatora (terapii standardowej) na podstawie badania TRIANGLE jest w pełni uzasadnione i wiarygodne, a analiza kliniczna dostarcza danych umożliwiających pełną ocenę efektu terapeutycznego terapii zawierającej ibrutinib. Schematy stanowiące obecną praktykę kliniczną w terapii nowo zdiagnozowanego MCL zostały także ujęte w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet.

Tym samym, raport HTA spełnia minimalne wymagania dla analiz HTA (§ 4 ust. 3 pkt 1 oraz § 5. i § 6. Rozporządzenia) zawierając porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi stanowiącymi obecną praktykę w Polsce, będąc odpowiednim, rzetelnym i wiarygodnym źródłem wnioskowania o skuteczności, bezpieczeństwie oraz efektywności kosztowej schematu leczenia IBR stosowanego u pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy spełniają kryteria do ASCT.

Referencje:

[REDACTED]
[REDACTED]

2. W odpowiedzi na uwagi dotyczące aktualności danych kosztowych uwzględnionych w analizie proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Odpowiedź wnioskodawcy:

W ramach uzupełnienia analizy przeprowadzono aktualizację danych kosztowych do stanu aktualnego (na dzień 13.07.2026). Wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w dalszej części pisma.

3. W odpowiedzi na uwagi dotyczące uzupełnienia informacji dotyczących liczebności populacji, w której produkt Imbruvica będzie stosowany w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Odpowiedź wnioskodawcy:

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w 2. roku, uwzględniając liczbę pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie wnioskowaną technologią w roku 1. i będą je kontynuować w roku 2 wynosi [REDACTED] w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet. Obliczenia zostały uzupełnione w pliku obliczeniowym analizy.

4. W odpowiedzi na uwagi dotyczące danych bibliograficznych proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Odpowiedź wnioskodawcy:

Dokonano weryfikacji danych bibliograficznych wskazanych w piśmie OTAD.4130.1.2026. Wraz z bibliografią do AKL zostanie przekazany plik PDF [REDACTED] który zawiera plan analizy statystycznej z września 2024 roku, jako uzupełnienie ref. 17 z AKL. Plan analizy statystycznej (uwzględniający zapisy z września 2024 roku) stanowi również załącznik do publikacji Dreyling 2026 (Dreyling, M., Doorduijn, J., Giné, E. et al. European Mantle Cell Lymphoma Network (2026). Addition of autologous stem-cell transplantation to an ibrutinib-containing first-line treatment in patients aged 18-65 years with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): 4-5-year follow-up of a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European MCL Network. Lancet (London, England), 407(10542), 1953–1967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(26\)00362-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00362-4). Dostęp: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(26\)00362-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(26)00362-4/fulltext)).

5. W odpowiedzi na uwagi dotyczące źródeł informacji w analizach proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Odpowiedź wnioskodawcy:

W analizach wykorzystano opinie ekspertów wyrażone poprzez wypełnienie ankiety.

[REDACTED]

6. W odpowiedzi na dodatkowe prośby proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:
- a. Uwzględnienie w analizie klinicznej publikacji opublikowanych po dacie złożenia wniosku

Odpowiedź wnioskodawcy:

Przeprowadzono analizę publikacji Dreyling 2026 opublikowanej po dacie złożenia wniosku, wymienionej w piśmie z dnia 2 lipca 2026 r. znak OTAD.4130.1.2026. **Należy podkreślić, że dane i wyniki zawarte w wymienionej publikacji potwierdzają wyniki oraz wnioski pochodzące z raportu HTA.** Poniżej przedstawiono opis oraz ekstrakcję danych (Aneks 1 w niniejszym piśmie) wymienionej publikacji.

Publikacja pełnotekstowa **Dreyling 2026**⁷ zawiera wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w badaniu TRIANGLE dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 54,9 miesiąca dla pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (FFS) oraz 55,4 miesiąca dla przeżycia całkowitego pacjentów (OS). W publikacji Dreyling 2026 dostępna jest analiza zgodna z intencją leczenia, natomiast w AKL dostępne są dane dla wariantu z pełnego zestawu analiz.

W ramach badania TRIANGLE zrandomizowano 870 pacjentów, dla których przeprowadzono analizę zgodną z intencją leczenia (ITT, ang. *intention to treat*). Ze względów formalnych¹ wariant ITT został zawężony do wariantu z pełnego zestawu analiz (FAS, ang. *full analysis set*). W wariancie FAS ujęto 93% pacjentów zrandomizowanych w wariantcie ITT. Publikacja Dreyling 2026 zawiera wyniki analizy skuteczności terapii dla wariantu ITT oraz wyniki analizy przeprowadzonej zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT, ang. *modified intention to treat*), uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie indukujące. W AKL przekazanej wraz z wnioskiem refundacyjnym przedstawiono z kolei dane dla wariantu FAS dla najdłuższej mediany okresu obserwacji, wynoszącej również 54,9 mies. W Aneksie 1 do niniejszego pisma załączono tabele z AKL, zawierające dane dla wariantu FAS, które zostały uzupełnione o dane pochodzące z opublikowanej po dacie złożenia wniosku o refundację publikacji Dreyling 2026 dla populacji ITT oraz mITT dla porównania IBR vs ST. Tabele w Aneksie 1 zawierają zatem pełny opublikowany zestaw danych dla populacji FAS, ITT i mITT. Wyniki dla tych populacji są spójne i potwierdzają wysoką skuteczność wnioskowanej interwencji.

Wyniki przedstawione w publikacji Dreyling 2026 wskazują na bardzo dobry efekt terapeutyczny uzyskany dzięki leczeniu IBR w porównaniu z ST (Tabela 6–Tabela 11, Wykres 1). Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 54,9 mies., wykazano, że stosowanie IBR w porównaniu z ST wiązało się z istotnym statystycznie przedłużeniem:

- przeżycia całkowitego pacjentów, wiążąc się z 43/47/48-procentową redukcją ryzyka wystąpienia zgonu w wariantcie ITT:
 - HR = 0,53 [0,35; 0,79] – nieobciążony estymator mediany (MUE, ang. *median unbiased estimator*),
 - HR = 0,57 [0,36; 0,90] – skorygowany estymator MLE (ang. *maximum likelihood estimator*),
 - HR = 0,52 [0,34; 0,79] – nieskorygowana, niedostosowana analiza,

¹ Zawężenie wariantu ITT do wariantu FAS wynikało z wejścia w życie Rozporządzenia Ogólnego o Ochronie Danych Osobowych (ang. *General Data Protection Regulation*). Uczestnicy badania musieli zgodnie z nią wyrazić wyraźną zgodę na włączenie swoich danych do dokumentacji składanej do organów ds. zdrowia. Aby uwzględnić wymagania GDPR, formularz świadomej zgody został zaktualizowany w 2023 roku, natomiast nie udało się uzyskać ponownej zgody 61 pacjentów (m.in. z powodu niemożności skontaktowania się z uczestnikiem badania).

- czasu wolnego od niepowodzenia leczenia, wiążąc się z 31/37-procentową redukcją ryzyka niepowodzenia leczenia w wariancie ITT oraz z 32-procentową redukcją ryzyka niepowodzenia leczenia w wariancie mITT:
 - ITT:
 - HR = 0,69 [0,45; 0,97] – MUE,
 - HR = 0,63 [0,48; 0,83] – MLE,
 - HR = 0,69 [0,49; 0,97] – nieskorygowana, niedostosowana analiza oraz
 - mITT:
 - HR = 0,68 [0,49; 0,96] – nieskorygowana, niedostosowana analiza, a także
- czasu wolnego od progresji choroby, wiążąc się z 30-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w wariancie ITT:
 - HR = 0,70 [0,50; 0,99] – nieskorygowana, niedostosowana analiza.

Stosowanie IBR w porównaniu z ST wiązało się z 45-procentową redukcją ryzyka zgonu (RR = 0,55 [0,37; 0,82]; NNT = 11 [6;29], a dane te były spójne z wynikami przedstawionym w AKL dla wariantu FAS (Tabela 13).

Wyniki z publikacji Dreyling 2026 potwierdzają istotny kliniczny i statystycznie bardzo dobry efekt terapeutyczny uzyskany u chorych z nowo zdiagnozowanym MCL dzięki leczeniu ibrutinibem w porównaniu ze schematem leczenia zawierającym znacznie obciążającą pacjenta procedurę ASCT.

Referencje:

2. Dreyling, M., Doorduijn, J., Giné, E. et al. European Mantle Cell Lymphoma Network (2026). Addition of autologous stem-cell transplantation to an ibrutinib-containing first-line treatment in patients aged 18-65 years with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): 4.5-year follow-up of a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European MCL Network. *Lancet* (London, England), 407(10542), 1953–1967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(26\)00362-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00362-4). Dostęp: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(26\)00362-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(26)00362-4/fulltext) (6.7.2026).

b. Aktualizacja analiz do aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ, komunikatów NFZ i komunikatów DGL

Odpowiedź wnioskodawcy:

W poniższych tabelach zestawiono porównanie kosztów jednostkowych leków uwzględnionych w analizie. Uwzględniono Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r., Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2026 r., aktualne przetargi, ceny realne NFZ wyznaczone na podstawie danych o kwocie refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań za okres od kwietnia 2025 r. do marca 2026 r. oraz dane ze sprawozdań z działalności NFZ za 2025 rok prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie IkarPro (<https://ikarpro.pl/>).

Tabela 1. Ceny jednostkowe komparatorów

Substancja	Dane refundacyjne NFZ	Komunikat DGL	Dane przetargowe	Obwieszczenie MZ	Realizacja PL
Przedłożona analiza					
Rytuksymab	2,61 zł	1,82 zł	-	5,27 zł	-
Cyklofosfamid – podanie dożylnie	0,04 zł	0,04 zł	-	0,04 zł	-
Doksorubicyna	0,71 zł	0,71 zł	-	1,21 zł	-
Winkrystyna	29,26 zł	-	-	30,60 zł	-

Substancja	Dane refundacyjne NFZ	Komunikat DGL	Dane przetargowe	Obwieszczenie MZ	Realizacja PL
Deksametazon	-	-	-	0,64 zł	-
Cytarabina	0,09 zł	0,09 zł	-	0,09 zł	-
Cisplatyna	0,63 zł	0,63 zł	-	0,66 zł	-
Bendamustyna	1,16 zł	1,10 zł	-	1,82 zł	-
Metotreksat	0,06 zł	0,06 zł	-	0,06 zł	-
Oksaliplatyna	0,45 zł	0,45 zł	-	0,65 zł	-
Mesna	0,02 zł	-	-	0,03 zł	-
Pegfilgrastym	49,46 zł	-	-	228,96 zł	-
Folinian wapnia	0,17 zł	0,17 zł	-	0,17 zł	-
Prednizon	-	-	-	0,06 zł	-
Prednizolon	-	-	-	0,07 zł	-
Aktualnie obowiązujące koszty					
Rytuksymab	2,12 zł	1,12 zł	-	5,05 zł	-
Cyklofosfamid – podanie dożylnie	0,04 zł	0,04 zł	-	0,07 zł	-
Doksorubicyna	0,74 zł	0,78 zł	-	1,21 zł	-
Winkrystyna	29,58 zł	-	-	30,60 zł	-
Deksametazon	-	-	-	0,64 zł	-
Cytarabina	0,09 zł	0,09 zł	-	0,09 zł	-
Cisplatyna	0,63 zł	0,63 zł	-	0,82 zł	-
Bendamustyna	1,14 zł	1,09 zł	-	1,82 zł	-
Metotreksat	0,06 zł	0,06 zł	-	0,06 zł	-
Oksaliplatyna	0,45 zł	0,45 zł	-	0,65 zł	-
Mesna	0,02 zł	-	-	0,03 zł	-
Pegfilgrastym	45,50 zł	37,41 zł	-	228,96 zł	-
Folinian wapnia	0,17 zł	0,17 zł	-	0,17 zł	-
Prednizon	-	-	-	0,06 zł	-
Prednizolon	-	-	-	0,07 zł	-

Tabela 2. Ceny jednostkowe pozostałych substancji

Substancja	Dane od Zamawiającego	Dane refundacyjne NFZ	Komunikat DGL	Dane przetargowe	Obwieszczenie MZ	Realizacja PL
Przedłożona analiza						
Cyclofosamid – podanie doustne	-	0,03 zł	-	-	0,03 zł	-
Lenalidomid	-	0,79 zł	0,93 zł	-	3,16 zł	-
Fludarabina	-	8,19 zł	-	-	8,24 zł	-
Gemcytabina	-	0,07 zł	0,07 zł	-	0,09 zł	-
Ibrutynib (kolejna linia leczenia)	■	0,68 zł	-	0,69 zł	2,09 zł	0,68 zł
Autoleucel brexukabtagenu	-	1 335 116,15 zł	-	1 354 243,95 zł	1 319 760,00 zł	1 346 329,76 zł

Substancja	Dane od Zamawiającego	Dane refundacyjne NFZ	Komunikat DGL	Dane przetargowe	Obwieszczenie MZ	Realizacja PL
Aktualnie obowiązujące koszty						
Cyclofosamid – podanie doustne	-	0,03 zł	-	-	0,03 zł	-
Lenalidomid	-	0,90 zł	0,77 zł	-	3,18 zł	-
Fludarabina	-	8,21 zł	-	-	8,24 zł	-
Gemcytabina	-	0,07 zł	0,07 zł	-	0,09 zł	-
Ibrutynib (kolejna linia leczenia)	████	0,68 zł	-	0,67 zł	2,09 zł	0,68 zł
Autoleucel brexukabtagenu	-	1 303 611,29 zł	-	1 334 724,57 zł	1 319 760,00 zł	1 314 344,28 zł

Dodatkowo przeprowadzono aktualizację odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ uwzględnionych w ramach wyceny świadczeń. W obliczeniach uwzględniono:

- Zarządzenie nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe z późniejszymi zmianami – ostatnie akt zmieniający nr 53/2026/DGL (<https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43890/>);
- Zarządzenie nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia z późniejszymi zmianami – ostatnie akt zmieniający nr 44/2026/DGL (<https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43865/>);
- Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna z późniejszymi zmianami – ostatnie akt zmieniający nr 61/2026/DSOZ (<https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43906/>);
- Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ).
- Najbardziej aktualną wycenę punktów dla świadczeń na podstawie danych z Informatora o zawartych umowach NFZ.

W szczególności uwzględniono poniższe zmiany w wycenie świadczeń:

Tabela 3. Świadczenia, dla których zmieniła się wycena zgodnie z najbardziej aktualnymi Zarządzeniami Prezesa NFZ

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	
		Przedłożona analiza	Aktualizacja
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72	497,90
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych: dzień 1-3	5.08.05.0000170	686	697
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych: dzień 4 i kolejny		612,73	623,91

Biorąc pod uwagę niewielkie różnice w kosztach, nie przeprowadzono aktualizacji danych i wyników analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet płatnika, zaś wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono poniżej. Ponadto, w ramach odpowiedzi na pismo przekazano zaktualizowany plik obliczeniowy analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet (zakładka *HTAC_Polish Costs*).

Tabela 4. Wyniki CUA – z RSS

Scenariusz	Koszty [zł]	QALY	LY	Koszty [zł]	QALY	LY	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	Δ LY	ICUR [zł/QALY]	ICER [zł/LY]
Analiza podstawowa											
Aktualne koszty											

Tabela 5. Wyniki BIA – wydatki płatnika publicznego – z RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2027	2028	2027	2028
Analiza podstawowa	Koszty leków w 1. linii leczenia, w tym:				
	<i>Ibrutinib</i>				
	<i>iCTH</i>				
	Koszty związane z ASCT w 1. linii leczenia				
	Koszty podania leków w 1. linii leczenia				
	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
	Koszty monitorowania*				
	Koszty kolejnych linii leczenia**				
	Koszty opieki terminalnej				
	Wydatki całkowite				
Aktualne koszty	Koszty leków w 1. linii leczenia, w tym:				
	<i>Ibrutinib</i>				
	<i>iCTH</i>				
	Koszty związane z ASCT w 1. linii leczenia				
	Koszty podania leków w 1. linii leczenia				
	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
	Koszty monitorowania*				

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2027	2028	2027	2028
	Koszty kolejnych linii leczenia**				
	Koszty opieki terminalnej				
	Wydatki całkowite				

* w tym: koszty monitorowania terapii, koszty monitorowania po zakończeniu terapii, koszty monitorowania po niepowodzeniu leczenia / po progresji

** w tym: koszty leków i podania kolejnych linii leczenia

Jednocześnie, uprzejmie proszę o przyjęcie poniższych wyjaśnień:

1. Wskazuję, że wszelkie dane, informacje oraz dokumenty stanowiące elementy niniejszego wniosku, które nie zostały ujawnione do wiadomości publicznej, stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa Spółki i jako takie podlegają ochronie na podstawie przepisów ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t. j. Dz.U. z 2022 r. poz. 1233) oraz podlegają ochronie w ramach tajemnicy refundacyjnej, zgodnie z art. 30b Ustawy o refundacji, i w szczególności nie mogą one zostać ujawnione w ramach dostępu do informacji publicznej, zgodnie z art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 902).
2. Zastrzegam, że w przypadku chęci przekazania, na podstawie art. 30b ust. 4 i 5 Ustawy o refundacji, informacji stanowiących tajemnicę przedsiębiorstwa Spółki, w rozumieniu art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t. j. Dz.U. z 2022 r. poz. 1233), jakimkolwiek podmiotom, w tym organom krajowym bądź zagranicznym organom regulacyjnym, Spółka powinna zostać poinformowana o planach przekazania takich informacji z odpowiednim wyprzedzeniem, a samo przekazanie tych informacji nie powinno nastąpić bez uprzedniego wyrażenia przez Spółkę pisemnej zgody na takie działanie.
3. W przypadku wątpliwości co do charakteru tajemnicy konkretnych informacji, Spółka zastrzega sobie prawo do wskazania, które z nich stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa przed ich ewentualnym przekazaniem oraz powinny być zaanimizowane.

Z poważaniem,

Tomasz Łukawski

Pricing Manager
Health Economics, Market Access and Reimbursement
J&J Innovative Medicine

Wszystkie informacje zawarte w niniejszym dokumencie stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa w rozumieniu art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) tj. informacje w nim zawarte posiadają wartość gospodarczą i jako całość lub w szczególnym zestawieniu i zbiorze ich elementów nie są powszechnie znane osobom zwykle zajmującym się tym rodzajem informacji albo nie są łatwo dostępne dla takich osób, a Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. podjęła, przy zachowaniu należytej staranności, wszelkie działania w celu utrzymania ich w poufności. Tym samym dostęp do niniejszego dokumentu podlega ograniczeniu na mocy art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 902).

ANEKS 1 – wyniki analizy klinicznej uzupełnione o dane z publikacji Dreyling 2026

Tabela 6. Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT, mITT i FAS)

Mediana okresu obserwacji	IBR		ST		IBR vs ST		Wartość p [^]
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [96,67% CI]*	HR [98,33% CI]**	
ITT							
54,9 mies. ^a	290	bd	288	bd	0,69 [0,45; 0,97] ^b	nd	0,0208
	290	bd	288	bd	0,63 [0,48; 0,83] ^c	nd	0,0208
	290	bd	288	bd	0,69 [0,49; 0,97] ^d	nd	0,0194
mITT							
54,9 mies. ^a	288	bd	286	bd	0,68 [0,49; 0,96] ^e	nd	0,0172
FAS							
54,9 mies. ^f	268	NR	269	NR	nd	0,65 [0,44; 0,97] ^g	0,0112
	268	NR	269	NR	nd	0,64 [0,43; 0,95] ^h	0,0068

* Zaplanowano, że dla porównania IBR vs ST przeprowadzone będą testy dla HR z dwustronnym 96,67-procentowym przedziałem ufności.

** Zaplanowano, że głównym estymatorem będzie nieobciążony estymator mediany (MUE, ang. *median unbiased estimator*) dla HR z jednostronnym 98,33-procentowym przedziałem ufności, z uwzględnieniem korekty na analizy sekwencyjne.

[^] Wartość raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Dreyling 2026 (mediana okresu obserwacji dla FFS w ramieniu IBR: 50,0 mies., a w grupie kontrolnej: 54,5 mies.).

b) Do oszacowania wartości HR wykorzystano MUE. Analiza skorygowana ze względu na sekwencyjny charakter badania.

c) Do oszacowania wartości HR wykorzystano skorygowany estymator MLE (ang. *maximum likelihood estimator*). Analiza skorygowana ze względu na sekwencyjny charakter badania.

d) Nieskorygowana, niedostosowana analiza.

e) Nieskorygowana, niedostosowana analiza dla zmodyfikowanej analizy zgodnej intencją leczenia (mITT, ang. *Modified Intention to Treat Analysis*).

f) Dane pochodzą z raportu EMA².

g) Do oszacowania wartości HR wykorzystano MUE.

h) Do oszacowania wartości HR wykorzystano stratyfikowany model regresji Cox'a.

Tabela 7. Estymowane przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT i FAS)

Czas od randomizacji	IBR		ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
ITT^a				
48 mies.	290	81% [76; 86]	288	70% [65; 76]
FAS^b				
60 mies.	268	75% [69; 81]	269	65% [58; 71]
54 mies.	268	81% [75; 85]	269	69% [63; 74]
48 mies.	268	82% [77; 86]	269	70% [64; 76]

a) Dane pochodzą z publikacji Dreyling 2026¹. Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies. (mediana okresu obserwacji dla FFS w ramieniu IBR: 50,0 mies., a w grupie kontrolnej: 54,5 mies.).

b) Dane pochodzą z raportu EMA². Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

Tabela 8. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT i FAS)

Mediana okresu obserwacji	IBR		ST		IBR vs ST		Wartość p ^a
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [96,67% CI]*	HR [98,33% CI]**	
ITT ^a							
54,9 mies.	290	bd	288	bd	0,70 [0,50; 0,99] ^b	nd	0,028
FAS ^c							
54,9 mies.	268	NR	269	NR	nd	0,64 [0,43; 0,97] ^d	0,0103
	268	NR	269	NR	nd	0,63 [0,42; 0,95] ^e	0,0060

* Zaplanowano, że dla porównania IBR vs ST przeprowadzone będą testy dla HR z dwustronnym 96,67-procentowym przedziałem ufności.

** Zaplanowano, że głównym estymatorem będzie nieobciążony estymator mediany (MUE, ang. *median unbiased estimator*) dla HR z jednostronnym 98,33-procentowym przedziałem ufności, z uwzględnieniem korekty na analizy sekwencyjne.

^a Wartość raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Dreyling 2026¹.

b) Analiza nieskorygowana, niedostosowana.

c) Dane pochodzą z raportu EMA².

d) Do oszacowania wartości HR wykorzystano MUE.

e) Do oszacowania wartości HR wykorzystano stratyfikowany model regresji Cox'a.

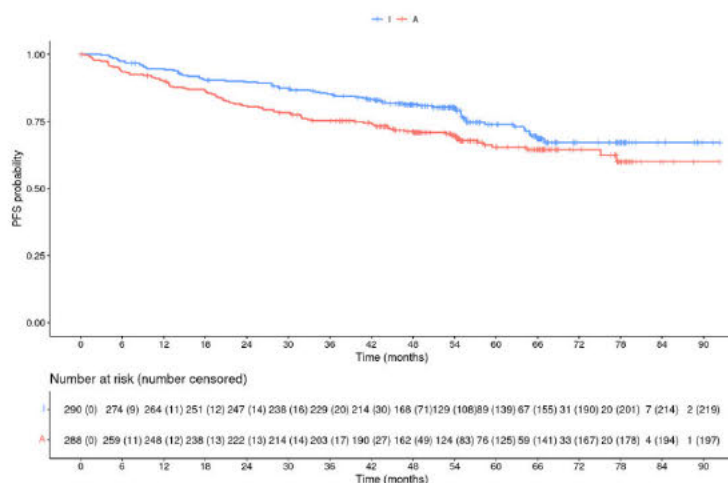
Tabela 9. Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT i FAS)

Czas od randomizacji	IBR		ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
ITT^a				
48 mies.	290	81% [77; 86]	288	bd
FAS^b				
60 mies.	268	76% [70; 81]	269	66% [59; 71]
54 mies.	268	81% [76; 86]	269	69% [63; 75]
48 mies.	268	82% [77; 87]	269	71% [65; 76]

a) Dane pochodzą z publikacji Dreyling 2026¹. Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

b) Dane pochodzą z raportu EMA². Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

Wykres 1. Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR (ramię I) vs ST (ramię A) u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT)



Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

Tabela 10. Przeżycie całkowite pacjentów (OS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT i FAS)

Mediana okresu obserwacji	IBR		ST		IBR vs ST	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
ITT ^a						
55,4 mies.	290	bd	288	bd	0,53 [0,35; 0,79] ^b	0,0019
	290	bd	288	bd	0,57 [0,36; 0,90] ^c	0,0019
	290	bd	288	bd	0,52 [0,34; 0,79] ^d	0,0023
FAS ^e						
54,9 mies.	268	NR	269	NR	0,52 [0,34; 0,80]	0,0023

* Wartość raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Dreyling 2026¹ (mediana okresu obserwacji dla OS w ramieniu IBR: 55,0 mies., a w grupie kontrolnej: 55,9 mies.).

b) Do oszacowania wartości HR wykorzystano MUE (ang. *median unbiased estimator*). Analiza skorygowana ze względu na analizy pośrednie.

c) Do oszacowania wartości HR wykorzystano skorygowany estymator MLE (ang. *maximum likelihood estimator*). Analiza skorygowana ze względu na analizy pośrednie.

d) Analiza nieskorygowana, niedostosowana.

e) Dane pochodzą z raportu EMA².

Tabela 11. Estymowane przeżycie całkowite pacjentów (OS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT i FAS)

Czas od randomizacji	IBR		ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
ITT ^a				
48 mies.	290	90% [87; 94]	288	81% [76; 85]
FAS ^b				
60 mies.	268	86% [80; 90]	269	75% [69; 81]
54 mies.	268	87% [82; 91]	269	78% [72; 83]
48 mies.	268	90% [85; 93]	269	80% [74; 84]

a) Dane pochodzą z publikacji Dreyling 2026¹ Mediana okresu obserwacji: 55,4 mies. (mediana okresu obserwacji dla OS w ramieniu IBR: 55,0 mies., a w grupie kontrolnej: 55,9 mies.).

b) Dane pochodzą z raportu EMA². Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

Tabela 12. Odsetki pacjentów, u których doszło do uzyskania częściowej odpowiedzi (PR) po zakończeniu leczenia indukującego oraz odsetki pacjentów, u których doszło do konwersji odpowiedzi na leczenie podczas okresu *follow-up* w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT i FAS)

Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy	IBR	ST	IBR vs ST		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	Wartość p*
ITT ^a						
54,9 mies.	Pacjenci z częściową odpowiedzią (PR) po zakończeniu leczenia indukującego	150/290 (52%)	159/288 (55%)	0,94 [0,80; 1,09]	-0,03 [-0,12; 0,05]	bd
	Konwersja częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) do całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) podczas okresu <i>follow-up</i>	94/150 (63%)	109/159 (69%)	0,91 [0,78; 1,08]	-0,06 [-0,16; 0,05]	bd
FAS ^b						
54,9 mies.	Pacjenci z częściową odpowiedzią (PR) po zakończeniu leczenia indukującego**	138/268 (51%)	150/269 (56%)	0,92 [0,79; 1,08]	-0,04 [-0,13; 0,04]	bd
	Konwersja częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) do całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) po zakończeniu leczenia indukującego**	60/138 (44%)	76/150 (51%)	0,858 [0,670; 1,099]* 0,858 [0,670; 1,099]	-0,07 [-0,19; 0,04]	0,2389

* Wartość raportowana przez autorów badania.

** Pacjenci z brakującymi danymi po randomizacji i z odpowiedziami niemożliwymi do oceny byli traktowani jako osoby, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie.

a) Dane pochodzą z publikacji Dreyling 2026¹.

b) Dane pochodzą z raportu EMA².

Tabela 13. Zgony w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT i FAS)

Punkt końcowy	IBR	ST	IBR vs ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
ITT^a				
Zgon ogółem*	33/285 (12%) ^b	60/286 (21%) ^c	0,55 [0,37; 0,82]	NNT = 11 [6; 29]
Zgon uznany za związany z leczeniem	1/285 (<1%) ^b	4/286 (1%) ^c	0,25 [0,03; 2,23]	RD = -0,010 [-0,026; 0,005]
FAS^d				
Zgon ogółem**	33/265 (13%) ^e	60/268 (22%) ^f	0,56 [0,38; 0,82]	NNT = 10 [6; 28]

* W trakcie całego procesu leczenia – leczenie indukujące i leczenie podtrzymujące dla schematu IBR, a dla ramienia ST: leczenie indukujące, chemioterapia wysokodawkowa i przebiecie ASCT oraz leczenie podtrzymujące.

** Mediana czasu ekspozycji na IBR wyniosła 28,45 mies. i była znacznie dłuższa, niż mediana czasu ekspozycji na ST, która wyniosła 5,16 mies. Dane raportowane dla bezpieczeństwa terapii nie zostały skorygowane ze względu na różnice dotyczące ekspozycji pacjentów na przydzielone im leczenie.

a) Dane pochodzą z publikacji Dreyling 2026¹. Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies. Mediana czasu ekspozycji na IBR wyniosła 24,0 mies.

b) W ramieniu IBR 2/290 pacjentów (1%) nie rozpoczęło przydzielonego leczenia, a 3/290 pacjentów (1%) przeżyło ASCT, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 285 pacjentów.

c) W ramieniu ST 2/288 pacjentów (1%) nie rozpoczęło przydzielonego leczenia, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 286 pacjentów.

d) Dane pochodzą z raportu EMA². Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

e) W ramieniu IBR 3/268 pacjentów (1%) przeżyło ASCT, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 265 pacjentów.

f) W ramieniu ST 1/269 pacjentów (<1%) nie rozpoczął przydzielonego leczenia, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 268 pacjentów.

Tabela 14. Ekspozycja na leczenie w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT – odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne interwencje (ITT i FAS)

Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy	IBR	ST
		n/N (%)	n/N (%)
ITT ^a			
54,9 mies.	Nie rozpoczęcie przydzielonego leczenia	2/290 (1%)	2/288 (1%)
	Rozpoczęcie leczenia indukującego	288/290 (99%)	286/288 (99%)
	Ukończenie leczenia indukującego	272/290 (94%)	261/288 (91%)
	Ukończenie chemioterapii wysokodawkowej	1/290 (<1%)	238/288 (83%)
	Przebycie ASCT	3/290 (1%)	246/288 (85%)
	Rozpoczęcie leczenia podtrzymującego ibrutynibem	262/290 (90%)	nd
	Ukończenie leczenia podtrzymującego ibrutynibem	262/290 (90%)	nd
	Ukończenie 2-letniego leczenia podtrzymującego ibrutynibem	156/290 (54%)	nd
	Otrzymanie leczenia podtrzymującego RTX	168/290 (58%)	175/288 (61%)
FAS ^b			
54,9 mies.	Nie rozpoczęcie przydzielonego leczenia	0/268 (0%)	1/269 (<1%)
	Rozpoczęcie leczenia indukującego	268/268 (100%)	268/268 (100%)
	Ukończenie leczenia indukującego	258/268 (96%)	248/268 (93%)
	Rozpoczęcie chemioterapii wysokodawkowej	nd	234/268 (87%)
	Ukończenie chemioterapii wysokodawkowej oraz ASCT	nd	234/268 (87%)
	Rozpoczęcie leczenia podtrzymującego ibrutynibem	248/268 (93%)	nd
	Ukończenie leczenia podtrzymującego ibrutynibem	180/268 (67%)	nd
	Otrzymanie leczenia podtrzymującego RTX	160/268 (60%)	168/268 (63%)
	Pacjenci, którzy ukończyli przydzielone leczenie	180/268 (67%)	234/268 (87%)

a) Dane pochodzą z publikacji Dreyling 2026¹.

b) Dane pochodzą z raportu EMA².

Tabela 15. Ekspozycja na leczenie ibrutynibem w ramieniu IBR badania TRIANGLE u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT i FAS)

Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy	IBR		ST
		N = 285 (ITT) ^a / N = 265 (FAS) ^b		N = 268 (FAS) ^c
ITT				
54,9 mies. ^d	Okres leczenia	Mediana (zakres)	24,0 mies. (0,2–28,3)	bd
		Mediana [IQR]	24,0 mies. [21,5; 24,0]	bd
	Intensywność dawki, mediana % [IQR]	94% [70; >99]	nd	
FAS				
54,9 mies. ^e	Okres leczenia	Mediana (zakres)	28,45 mies. (0,2–35,5)	5,16 mies. (0,2–12,7)
		Mediana [IQR]	28,45 mies. [23,62; 29,34]	5,16 mies. [4,75; 5,78]
	Średnia (SD)	24,42 mies. (8,688)	5,22 mies. (1,546)	

a) W ramieniu IBR 2/290 pacjentów (1%) nie rozpoczęło przydzielonego leczenia, a 3/290 pacjentów (1%) przeżyło ASCT, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 285 pacjentów.

b) W ramieniu IBR 3/268 pacjentów (1%) przeżyło ASCT, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 265 pacjentów.

c) W ramieniu ST 1/269 pacjentów (<1%) nie rozpoczął przydzielonego leczenia, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 268 pacjentów.

d) Dane pochodzą z publikacji Dreyling 2026¹.

e) Dane pochodzą z raportu EMA².

Referencje:

1. Dreyling, M., Doorduijn, J., Giné, E. et al. European Mantle Cell Lymphoma Network (2026). Addition of autologous stem-cell transplantation to an ibrutinib-containing first-line treatment in patients aged 18-65 years with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): 4·5-year follow-up of a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European MCL Network. *Lancet* (London, England), 407(10542), 1953–1967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(26\)00362-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00362-4). Dostęp: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(26\)00362-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(26)00362-4/fulltext) (6.7.2026).
2. EMA. (2025) Assessment report. Imbruvica. International non-proprietary name: Ibrutinib. Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0092EMA/CHMP/200822/2025. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-003791-ii-0092-epar-assessment-report-variation_en.pdf (6.7.2026).
3. Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, Mey U, Riise J, Trneny M, Vergote VK, Donnarumma D, Shpilberg O, da Silva MG, Leppä S, Jiang L, et al. (2024) Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Context of Ibrutinib-Containing First-Line Treatment in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. Dostęp: <https://ashpublications.org/blood/article/144/Supplement%201/240/530925/Role-of-Autologous-Stem-Cell-Transplantation-in> & prezentacja konferencyjna. *Blood* 144(Supplement 1):240.
4. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, Mey U, Riise J, Trneny M, Vergote V, Shpilberg O, Gomes da Silva M, Leppä S, Jiang L, Stilgenbauer S, et al. (2024) Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Dostęp: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00184-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00184-3/fulltext). *Lancet* 403(10441):2293–2306.