



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 116/2026 z dnia 17 sierpnia 2026 roku
w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinibum) w ramach programu
lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe
(ICD-10: C82, C83, C85)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30 szt., kod GTIN: 05413868117011;*
- *Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30 szt., kod GTIN: 05413868117028;*
- *Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30 szt., kod GTIN: 05413868117035;*
- *Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 560 mg, 30 szt., kod GTIN: 05413868117042;*

w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” – w ramach III części: „Leczenie chorych na chłoniaka z komórek płaszcza (MCL) (ICD-10: C85.7)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, co najmniej takiego jaki obowiązuje w programie B.12.FM.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego.

W przypadku refundacji ibrutynibu w ocenianym wskazaniu należy zmodyfikować zapisy programu lekowego B.12.FM w części „2. Określenie czasu leczenia w programie” w taki sposób, aby umożliwiły stosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem przez okres 3 lat, zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ibrutynib jest silnym, małocząsteczkowym 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 częścią 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*.

Chłoniak z komórek płaszcz (ang. mantle cell lymphoma, MCL) jest rzadkim, agresywnym i nieuleczalnym, przy użyciu obecnych terapii, podtypem chłoniaka nieziarnicznego typu non-Hodgkin (ang. non-Hodgkin's lymphoma, NHL) z komórek B. MCL stanowi od 3% do 10% wszystkich nowych przypadków NHL rocznie z typową częstością występowania wynoszącą około 1 do 2 na 100 000 w Europie i Stanach Zjednoczonych. MCL występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:1), a w momencie rozpoznania pacjenci są zwykle w wieku od 60 do 70 lat. Większość przypadków chłoniaka z komórek płaszcz ma immunofenotyp, który jest dodatni dla antygenów komórek B (CD5, BCL2 i cyklinyD1), a ujemny dla CD23 i antygenów związanych z komórkami centrum pęcherzykowego, takich jak CD10 BCL-6. Standaryzowane współczynniki zachorowań na NHL w Polsce w 2023 r. wynosiły według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) 0,18–5,94/100 tys. Dane GLOBOCAN z 2022 r. wskazują natomiast, że wskaźnik zachorowalności na NHL (ICD-10: C82–86, C96) wynosił 5,6/100 tys. i był niższy od średniej europejskiej, wynoszącej 8,4/100 tys. Wnioskowane wskazanie obejmuje schemat leczenia złożony z leczenia indukującego ibrutynibem w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (Imbruvica + R-CHOP) w 1., 3. i 5. cyklu leczenia, na przemian ze schematem R-DHAP (lub R DHA0x) bez ibrutynibu w 2., 4. i 6. cyklu leczenia, a następnie 2-letniej terapii podtrzymującej z ibrutynibem w monoterapii lub opcjonalnie z rytuksymabem u pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcz, którzy spełniają kryteria do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. Autologous Stem-Cell Transplantation, ASCT).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, przy czym zostało zawężone kryteriami kwalifikacji do programu lekowego B.12.FM.

Technologie alternatywne uwzględnione w analizie klinicznej obejmują terapię standardową (ST, ang. standard therapy) uwzględniającą wyłącznie schematy immunochemioterapii: R-CHOP / R-DHAP oraz R-CHOP / R-DHAox. W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet uwzględniono dodatkowo schematy: R-CHOP / R-HAD, RB, R-CHOP, R-BAC, Hyper-CVAD.

Dowody naukowe

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki analizy efektywności klinicznej ibrutynibu (IBR) stosowanego w skojarzeniu z immunochemioterapią na przemian z immunochemioterapią bez ibrutynibu, a następnie w maksymalnie 2-letniej monoterapii z opcjonalnym leczeniem podtrzymującym rytuksymabem w porównaniu do terapii standardowej (ST) w populacji pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, kwalifikujących się do procedury ASCT w oparciu o wyniki badania fazy III TRIANGLE.

FFS (przeżycie wolne do niepowodzenia leczenia):

Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS, failure-free survival) było pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu TRIANGLE. W grupie ocenianej interwencji w zależności od metody oszacowania wykazano IS, mniejsze o 35%-36%, ryzyko niepowodzenia leczenia w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,65 (98,33%CI: 0,44; 0,97); HR=0,64 (98,33%CI: 0,43; 0,95)] przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 54,9 miesiąca.

PFS (Przeżycie wolne od progresji choroby):

IS różnicę na korzyść ocenianej interwencji wykazano także dla PK przeżycia wolnego od progresji choroby, gdzie w zależności od metody oszacowania odnotowano redukcję ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 36-37% w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,64 (98,33%CI: 0,43; 0,97); HR= 0,63 (98,33%CI: 0,42; 0,95)].

OS (przeżycie całkowite):

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 54,9 mies. mediana OS nie została osiągnięta zarówno w grupie IBR jak i ST. W grupie ocenianej interwencji odnotowano jednak mniejsze o 48% istotnie statystycznie ryzyko zgonu w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,52 (95%CI:0,34; 0,80)].

Odpowiedź na leczenie:

IS różnice w zakresie PK związanych z oceną odpowiedzi na leczenie wykazano wyłącznie dla progresji choroby (PD). Wśród pacjentów leczonych ibrutynibem wykazano niższe prawdopodobieństwo progresji choroby (PD) [RR=0,27 (95%CI:0,08; 0,97)] względem ramienia terapii standardowej (ST).

Numeryczną różnicę na korzyść ocenianej interwencji odnotowano również w zakresie PK ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) natomiast biorąc pod uwagę wartość $p=0,0627$ różnica pomiędzy grupami nie była IS.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia nasilenia, w badaniu TRIANGLE, odnotowano u prawie wszystkich jego uczestników, zarówno w grupie ocenianej interwencji (99%), jak i w grupie kontrolnej (99,6%). Ryzyko występowania AE uznanych za związane z COVID-19, SAE ogółem oraz SAE ≥ 3 . stopnia było istotnie statystycznie wyższe w grupie ocenianej interwencji w stosunku do grupy kontrolnej. Natomiast ryzyko wystąpienia zgonów ogółem w tej grupie pacjentów było IS niższe względem grupy kontrolnej [RR=0,56 (95%CI: 0,38; 0,82)]. Wśród zdarzeń niepożądanych 3. 4. stopnia w obu grupach najczęściej raportowo wystąpienie AEs związanych z zaburzeniami krwi i układu chłonnego, które odnotowano u 65% pacjentów w grupie ocenianej technologii oraz 75% pacjentów w grupie kontrolnej. Ryzyko wystąpienia AE tej kategorii było IS niższe w grupie ocenianej technologii względem grupy kontrolnej [RR=0,87 (95%CI: 0,77; 0,97)]. Leczenie IBR w porównaniu z ST wiązało się także z IS niższym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych 3. 4. stopnia takich jak niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, zmniejszona liczba leukocytów, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zapalenia błon śluzowych. Jednocześnie w kategorii AEs 3 i 4 stopnia, stosowanie IBR względem ST wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia infekcji COVID 19 [RR=5,06 (95%CI:1,12; 22,86)] oraz IS wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń metabolizmu i odżywiania oraz hipokaliemii podczas leczenia indukującego.

Wytyczne kliniczne

Do analizy włączono 4 publikacje zawierające wytyczne kliniczne: EHA-EU 2025, ESMO 2026, NCCN 2026 oraz BSH 2023. Wszystkie przedstawione wytyczne wskazują ocenianą technologię jako opcję terapeutyczną dla pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, młodszych, w dobrym stanie ogólnym (kwalifikujących się do ASCT). Dodatkowo, wytyczne ESMO przedstawiają leczenie z włączeniem kowalencyjnego inhibitora BTK (cBTKi), w tym ibrutynibu, jako preferowaną opcję leczenia. Wytyczne EHA-EU 2025 oraz ESMO 2026 wskazują również na możliwość rezygnacji z przeprowadzenia procedury ASCT, jeśli pacjent osiągnął zadowalającą odpowiedź na leczenie indukujące.

Analizowane wytyczne wskazują również na 3-letni okres leczenia podtrzymującego rytuksymabem u pacjentów we wskazaniu zgodnym z przedmiotem oceny, podczas gdy proponowane zapisy PL B.12.FM umożliwiają jedynie 2 lata leczenia podtrzymującego rytuksymabem.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ibrutynibu w miejsce terapii standardowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania IBR vs ST wyniósł [REDACTED] w wariancie z RSS i 389 193 zł/QALY w wariancie bez RSS. Wartość ICUR w wariancie z RSS znajduje się poniżej, a w wariancie bez RSS powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartości progowe cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu (244 821 zł/QALY), są tożsame w wariancie z RSS i bez RSS, i wynoszą [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio dla dawek 30 x 140 mg, 30 x 280 mg, 30 x 420 mg i 30 x 560 mg. Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanych cen zbytu netto.

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy obejmują niedojrzałość danych z badania TRIANGLE, brak danych dotyczących jakości życia w badaniu TRIANGLE, niepewność związaną z modelowaniem śmiertelności, kolejnych linii leczenia i skuteczności kolejnych terapii, a także ograniczoną możliwość weryfikacji wyników probabilistycznej analizy wrażliwości.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną, dla 2-letniego horyzontu czasowego. Oszacowania wnioskodawcy w wariancie z RSS wskazują, że w przypadku wprowadzenia finansowania leku Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED] płatnika publicznego wyniosą [REDACTED] w I roku, natomiast w II roku nastąpi [REDACTED]. W wariancie bez RSS dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 13,09 mln zł i 37,51 mln zł odpowiednio w I i II roku.

W opinii analityków Agencji przyjęty w AWB wnioskodawcy horyzont czasowy jest zbyt krótki, aby pokazać maksymalne prognozowane dodatkowe wydatki związane z realizacją wnioskowanego programu lekowego. Biorąc pod uwagę czas leczenia w programie lekowym (leczenie podtrzymujące ibrutynibem trwające 2 lata), przyjęty horyzont czasowy może być zbyt krótki, aby pokazać rzeczywistą kumulację pacjentów w kolejnych latach, a co za tym idzie realne obciążenie związane z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono pozytywną warunkowo rekomendację agencji kanadyjskiej CDA-AMC 2025 (dla szerszego wskazania niż wnioskowane, obejmującego również możliwość stosowania ibrutynibu w skojarzeniu z immunochemioterapią i ASCT) oraz pozytywną rekomendację agencji francuskiej HAS 2025. Dodatkowo odnaleziono draft rekomendacji NICE 2026 - dotyczący ibrutynibu

w skojarzeniu z R-CHOP stosowanego u pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza, kwalifikujących się do ASCT. W drafcie rekomendacji zwrócono uwagę na niepewności w modelu ekonomicznym i danych klinicznych, które nie pozwoliły na określenie efektywności kosztowej dla ocenianej interwencji, w związku z czym nie zarekomendowano jej finansowania.

Główne argumenty decyzji

- *Badania kliniczne wskazujące na skuteczność terapii.*
- *Rekomendacje kliniczne międzynarodowych towarzystw naukowych.*
- *Dostępne dowody naukowe, stanowią wystarczającą podstawę do finansowania ibrutynibu w pierwszej linii leczenia wcześniej nieleczonych chorych na MCL oraz do odstąpienia od rutynowej konsolidacji ASCT w ramach tego schematu.*
- *Duża niepewność wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OTAD.4131.10.2026 „Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego B.12.FM. »Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85). – w ramach III części: »Leczenie chorych na chłoniaka z komórek płaszcza (MCL) (ICD-10: C85.7)«”, data ukończenia: 6 sierpnia 2026 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. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.).

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

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