



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

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

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

nr OT.422.158.2020

Data ukończenia: 15.12.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.)

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag International N.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.)

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADR</b>	działania niepożądane [leku] (ang. adverse drug reaction)
<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (and. adverse effects)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CI</b>	przedział ufności
<b>RTX</b>	radioterapia
<b>CR</b>	pełna odpowiedź na leczenie
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź na leczenie
<b>SD</b>	stabilizacja postępu choroby
<b>PD</b>	progresja choroby
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of treatment)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>IRC</b>	niezależna komisja oceniająca (ang. Independent Review Committee)
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja Leków i Żywności (ang. Food and Drug Agency)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>MZL</b>	chłoniaki strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphoma)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>ORR</b>	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>CHOP-R/R-CHOP</b>	rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
<b>R-F</b>	rytuksymab, fludarabina
<b>R-FC</b>	rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SMZL</b>	śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. splenic B-cell marginal zone lymphoma)
<b>NMZL</b>	węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. nodal B-cell marginal zone lymphoma)
<b>SPD</b>	suma zmian liczona wg najdłuższych średnic (ang. [lymph node] sum of the products of longest diameters)
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 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. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>R-B</b>	rytuksymab, bendamustyna
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Stanów Zdrowia
<b>NHL</b>	chłoniaki inne niż Hodgkina
<b>nd</b>	nie oszacowano lub brak danych

---

<b>PET/CT</b>	pozytonowo-emisyjna tomografia komputerowa
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>WBC</b>	liczba białych krwinek
<b>HGB</b>	stężenie hemoglobiny
<b>PLT</b>	liczba płytek krwi
<b>CLL</b>	całkowita liczba limfocytów
<b>KKCz</b>	koncentrat krwinek czerwonych
<b>KKP</b>	koncentrat krwinek płytkowych
<b>ECOG</b>	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia.....	12
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>13</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	14
3.1.3 Ograniczenia badań włączonych do przeglądu .....	15
3.2.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	15
3.3.3 Dodatkowe informacje .....	24
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>29</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>30</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>32</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>33</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>34</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>35</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	35

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 23 listopada 2020 r., znak PLD.4530.3181.2020.2.SG (data wpływu do Agencji 24 listopada 2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Imbruvica (ibrutynib) kapsułki twarde à 140 mg,

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

Do wniosku dołączono informacje dotyczące zastosowanego wcześniej leczenia: 6 cykli leczenia wg schematu CHOP-R (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); 4 kuracje BR (rytuksymab, bendamustyna); po kondycjonowaniu DEXA-BEAM przeprowadzono autologiczny przeszczep szpiku.

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

W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne.

## Problem zdrowotny

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, marginal zone lymphoma) to grupa chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, non-Hodgkin lymphoma) wywodzących się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej otaczającej ośrodki rozmnażania. U niektórych chorych stwierdza się obecność białka monoklonalnego, lecz rzadko towarzyszą temu objawy nadlepkoci. W badaniach obrazowych poza splenomegalią nie stwierdza się na ogół nieprawidłowości; limfadenopatia brzuszna jest stwierdzana u niewielkiej części chorych (zwykle okolica wnęki śledziony), a zajęcie innych grup węzłów chłonnych i narządów pozawęzłowych należy do rzadkości.

Szpic kostny jest często również zajęty przez komórki chłoniakowe; można je także stwierdzić we krwi obwodowej pod postacią limfocytów z charakterystycznymi wypustkami (villous lymphocytes).

Uważa się, że NMZL rokuje podobnie do FL. Analiza przeprowadzona w bazie SEER wykazała, że 5-letnie OS chorych na NMZL wynosi 76,5%.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W zasobach Agencji nie odnaleziono opinii ekspertów dotyczących oceny istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek. W związku z czym przyjęto, że skutkiem następstw nawracającego i opornego węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej mogą być: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono jedno wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie 2. fazy Noy 2017 i aktualizację Noy 2020. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali ograniczeń/nieprawidłowości ww. badania innych niż wynikające z fazy badania.

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

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

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

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

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

#### Ocena długoterminowa skuteczności ibrutynibu w monoterapii chłoniaka węzłowego strefy brzeżnej

W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby odnotowano najniższą wartość mediany PFS w przypadku podtypu węzłowego MZL w porównaniu do pozostałych – 8,3 miesiąca vs 15,7 miesięcy w populacji całkowitej, odsetek PFS po 33 miesiącach obserwacji również był najmniej korzystny w podtypie węzłowym – 24% vs 32%.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie w podtypach MZL, również wskazują, że podtyp węzłowy stanowi niekorzystną grupę rokowniczą podczas stosowania ibrutynibu, odsetek ORR wyniósł 47%, podczas gdy wynik dla populacji całkowitej wyniósł 58%.

#### Informacje o bezpieczeństwie wg ChPL Imbruvica:

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 1200 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA, w trzech badaniach klinicznych 2 fazy i sześciu randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) były: biegunka, wysypka, krwotok (np. siniaki), neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności i trombocytopenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ( $\geq 5\%$ ) były neutropenia, zapalenie płuc i trombocytopenia.

#### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

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

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

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

#### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów z opornym/nawracającym śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej można zastosować ibrutynib, copanlisib, lenalidomid + rytuksymab oraz rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup> tygodniowo w 4 dawkach). Substancje takie jak ibrutynib, copanlisib, lenalidomid nie są refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu. Jednak należy zwrócić uwagę na fakt, iż copanlisib nie jest zarejestrowany do stosowania w Polsce przez co nie może stanowić komparatora. Na tej podstawie uznano, że komparatorem dla wnioskowanej terapii będzie stosowanie lenalidomidu.

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

#### **Konkurencyjność cenowa**

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

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

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

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

Na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia można oszacować, że koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 90-dni terapii wyniesie dla 77 pacjentów [REDACTED]. Z kolei koszt oszacowany zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ wyniesie 7,6 mln zł.

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



## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 23 listopada 2020 r., znak PLD.4530.3181.2020.2.SG (data wpływu do Agencji 24 listopada 2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Imbruvica (ibrutynib) kapsułki twarde à 140 mg,

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

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

- pacjent w stanie ogólnym stabilnym, od końca maja 2020 roku zgłasza postępujące osłabienie oraz poty nocne, przedmiotowo bez istotnych odchyień;
- wykonano badanie PET/CT oraz TK - bez zmian węzłowych, aktywność metaboliczna w normie;
- trepanobiopsja z dnia 07.07.2020 - nacieczenie szpiku przez chłoniaka z małych oraz średnich limfocytów B (marginal zone lymphoma) zajmującego około 60%;
- w badaniach laboratoryjnych pancytopenia (WBC 2,2 G/l; HGB 4,2 mmol/l; PLT 26 G/l), pacjent wymaga podawania preparatów krwiopochodnych - KKCz oraz KKP;
- rozpoznanie - chłoniak węzłowy strefy brzeżnej (nodal MZL wg WHO) w stopniu zaawansowania IVB, masywne zajęcie szpiku, masy węzłowe w jamie brzusznej;
- zastosowane leczenie:
  - 15.01.2016 - 29.04.2016 - 6 cykli leczenia wg schematu CHOP-R (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon);
  - 12.04.2018 - 06.07.2018 - 4 kuracje BR (rytuksymab, bendamustyna);
  - 15.07.2019 po kondycjonowaniu DEXA-BEAM przeprowadzono autologiczny przeszczep szpiku.

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

W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne.

Źródło: SRP 87/2020, RPA 39/2020

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

Źródło: SRP 319/2019, RPA 82/2019

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

Źródło: SRP 69/2019, RPA 23/2019

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

Źródło: SRP 1/2017, RPA 1/2017

**Opinia konsultanta w dziedzinie medycyny odpowiedniej ze względu na problem zdrowotny**

65-letni chory, z rozpoznaniem, nawrotowego chłoniaka strefy brzeżnej (MZL, ang. Marginal Zone Lymphoma), leczony wieloma liniami chemioterapii, w tym transplantacją autologicznych komórek krwiotwórczych. W okresie poniżej 12 miesięcy od procedury transplantacyjnej w badaniu PET-CT stwierdzono kolejną progresję choroby.

U ww. pacjenta zostały wyczerpane wszystkie dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Zastosowanie ibrutinibu u pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem w tym chłoniakiem MZL ma udowodnioną skuteczność terapeutyczną i jest zarejestrowaną przez FDA formą terapii opornego MZL. Zastosowanie ibrutinibu w chwili obecnej pozostaje jedyną opcją terapeutyczną i stwarza choremu szansę na wyleczenie.

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

#### ICD-10: C85.7 - inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, marginal zone lymphoma) to grupa chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, non-Hodgkin lymphoma) wywodzących się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej otaczającej ośrodki rozmnażania. Różnorodność cech biologicznych i klinicznych stała się podstawą do ich podziału na jednostki histokliniczne, do których należą:

- śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL, splenic marginal zone lymphoma),
- węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL, nodal marginal zone lymphoma),
- pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT (mucosa-associated lymphoid tissue),
- dziecięcy węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (pediatric nodal marginal zone lymphoma).

Zaobserwowano związek epidemiologiczny między występowaniem MZL a:

- przewlekłymi infekcjami (poszczególne patogeny opisano w dalszej części rozdziału);
- chorobami autoimmunizacyjnymi;
- reumatoidalnym zapaleniem stawów, zespołem Sjögrena, układowym toczeniem rumieniowatym czy ziarniniakiem Wegenera. Uważa się, że początkowo hiperplazja chłonna zostaje wywołana przewlekłą długotrwałą stymulacją antygenową, natomiast powstanie chłoniaka jest skutkiem aktywacji szlaków sygnałowych spowodowanej zdarzeniem onkogennym (w tym powstaniem onkogennej translokacji).

Ze względu na rzadkie występowanie poszczególnych podtypów MZL przeprowadzono jedynie kilka wielośrodkowych badań randomizowanych tylko w tej grupie chorych. Dlatego diagnostyka i leczenie chorych na MZL opiera się często na wynikach badań retrospektywnych.

Źródło: PTOK 2013

### Epidemiologia

Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej jest rzadko występującym nowotworem i odpowiada za nie więcej niż 2% zachorowań na chłoniaki. Najczęściej występuje około 60. roku życia, podobnie często u kobiet i mężczyzn.

Prowizoryczną kategorią w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2008 roku jest dziecięcy węzłowy chłoniak strefy brzeżnej, który należy do wyjątkowo rzadko występujących chłoniaków w tej grupie wiekowej.

Źródło: PTOK 2013

### Obraz kliniczny

Do typowego obrazu klinicznego należy dyskomfort, a nawet dolegliwości bólowe w lewej okolicy podżebrowej. U chorych na SMZL najczęstszym odchyleniem od normy jest splenomegalia, której mogą towarzyszyć małopłytkowość i niedokrwistość, nierzadko o charakterze autoimmunologicznym, a także zajęcie szpiku kostnego i obecność komórek chłoniakowych we krwi obwodowej.

U niektórych chorych stwierdza się obecność białka monoklonalnego, lecz rzadko towarzyszą temu objawy nadlepkości. W badaniach obrazowych poza splenomegalią nie stwierdza się na ogół nieprawidłowości; limfadenopatia brzuszna jest stwierdzana u niewielkiej części chorych (zwykle okolica wnęki śledziony), a zajęcie innych grup węzłów chłonnych i narządów pozawęzłowych należy do rzadkości.

Szpik kostny jest często również zajęty przez komórki chłoniakowe; można je także stwierdzić we krwi obwodowej pod postacią limfocytów z charakterystycznymi wypustkami (villous lymphocytes).

Źródło: PTOK 2013, Wróbel 2010

### Rokowanie

Uważa się, że NMZL rokuje podobnie do FL. Analiza przeprowadzona w bazie SEER wykazała, że 5-letnie OS chorych na NMZL wynosi 76,5%.

Źródło: PTOK 2013

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W zasobach Agencji nie odnaleziono opinii ekspertów dotyczących oceny istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek. W związku z czym przyjęto, że skutkiem następstw nawracającego i opornego węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej mogą być: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

## 2.3. Oceniana technologia

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

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Imbruvica (ibrutynib), 140 mg, kapsułki twarde, 90 sztuk
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	nawracający i oporny chłoniak węzłowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7)*
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) w monoterapii. leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem leczenie dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR). leczenie w ramach monoterapii dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM) w skojarzeniu z rytuksymabem.
<b>Mechanizm działania</b>	Ibrutyn b jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutyn b 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 ibrutyn b skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro.
<b>Status leku sierocego</b>	lek został oznaczony jako lek sierocy, oznacza to, że został opracowany do stosowania w rzadkich, zagrażających życiu lub chronicznie wyniszczających stanach lub ze względów ekonomicznych, byłoby mało prawdopodobne, aby został opracowany bez szczególnych pobudek
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	4 opakowania po 90 kapsulek (4 kapsułki po 140 mg na dobę)
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

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

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących wykorzystania ibrutynibu w leczeniu nawracającego i opornego węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej: Medline via PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.12.2020. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 *Strategie wyszukiwania publikacji* niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja (P)</b>	pacjenci z rozpoznaniem: nawracający i oporny węzłowy chłoniak strefy brzeżnej kolejna linia leczenia, (uprzednie wykorzystanie rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, bendamustyna)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja (I)</b>	ibrutynib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
<b>Komparator (C)</b>	nie ograniczono	nie ograniczono
<b>Punkty końcowe (O)</b>	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
<b>Rodzaj badania (S)</b>	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne</li> </ul> Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne/metaanalizy</li> </ul> W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne kontrolowane, bez randomizacji,</li> <li>• badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>• badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków</li> </ul>	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji
<b>Inne</b>	publikacje w pełnym tekście, <ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych <ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w językach innych niż polski i angielski</li> </ul>

### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono jedno wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie 2. fazy Noy 2017, Noy 2020. Do badania włączono pacjentów po minimum jednej wcześniejszej terapii (opartej na rytuksymabie) z chłoniakiem strefy brzeżnej. W badaniu uczestniczyło 14 pacjentów w ocenie badaczy (22%) i 13 w ocenie IRC (21%) ze śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej (wnioskowana populacja).

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

**Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Noy 2017</b></p> <p><b>Noy 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pharmacyclics LLC, an AbbVie Company</p>	<p>badanie wieloośrodkowe (25 ośrodków w 5 krajach), niezaślepienie, 2. fazy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interwencja: 560 mg doustnego ibrutynibu raz dziennie do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, maksymalnie do 3 lat</li> <li>modyfikacja dawki: 420 lub 280 mg z powodu toksyczności, na podstawie wcześniej przyjętych kryteriów (patrz supp. tab. 1)</li> <li>pacjenci byli monitorowani co 4 tygodnie do 60. tygodnia badania, następnie co 12 tygodni</li> </ul> <p><u>Czas leczenia brutyn bem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana czasu leczenia brutyn bem wyniosła 11,6 miesięcy (rozstęp od 0,2 do 30,4)</li> <li>follow-up (Noy 2020) dalsze 14 miesięcy</li> </ul> <p><u>Kluczowe informacje o pacjentach włączonych do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>14 w ocenie badaczy (22%), 13 w ocenie IRC (21%) pacjentów ze śledzionowym MZL</li> <li>mediana wieku 66 (rozstęp 30-92)</li> <li>ECOG: 0 u 33 (52%), 1 u 25 (40%), 2 u 5 (8%)</li> </ul> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 linia wcześniejszej terapii u 23 (37%), 2 u 18 (29%), <math>\geq 3</math> u 22 (35%) pacjentów</li> <li>mediana liczby linii wcześniejszych terapii: 2 (rozstęp 1-9)</li> <li>17 pacjentów (27%) po monoterapii rytuksymabem</li> <li>40 (63%) po chemioimmunoterapii w oparciu o rytuksymab</li> <li>mediana l. terapii przed rytuksymabem 1 (rozstęp 1-7)</li> <li>oporność na ostatnią terapię systemową u 14 pacjentów (22%)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Pacjenci <math>\geq 18</math> r.ż. z dowolnym subtypem histologicznym MZL, którzy spełniali dodatkowo poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 1</math> zmiany (<math>&gt; 1,5</math> cm w najdłuższym wymiarze) poza śledzioną,</li> <li>otrzymali <math>\geq 1</math> wcześniejszą terapię, w tym <math>\geq 1</math> ukierunkowaną na CD20 (w monoterapii lub jako immunochemioterapię),</li> <li>z udokumentowanym niepowodzeniem ostatniej przed włączeniem do badania linii leczenia, rozumianej jako nieosiągnięcie co najmniej PR lub progresja choroby,</li> <li>inne kryteria włączenia obejmowały udokumentowaną potrzebę dalszego leczenia, ECOG <math>\leq 2</math> oraz prawidłową funkcję narządów.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>konieczność stosowania warfaryny lub innych antagonistów witaminy K,</li> <li>stosowanie silnych inhibitorów CYP3A w momencie włączenia do badania.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>N = 63 w ocenie badaczy, w tym 14 (22%) pacjentów z MZL</p> <p>N = 60 w ocenie IRC, w tym 13 (21%) pacjentów z MZL</p> <p>(IRC wykluczyło 3 pacjentów z niemierzalną chorobą w momencie rozpoczęcia leczenia w badaniu)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>ORR wg IRC (ogólny wskaźnik odpowiedzi, oceniany przez IRC)</p> <p>zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej 2007)</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <p>DOR (czas trwania odpowiedzi)</p> <p>PFS (przeżycie bez progresji choroby)</p> <p>OS (przeżycie całkowite)</p> <p>ocena bezpieczeństwa, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena AE (do 30 dni po ostatniej dawce leku),</li> <li>znaczące kliniczne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych wg oceny badacza</li> </ul>

### 3.1.3 Ograniczenia badań włączonych do przeglądu

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że badanie obejmuje szerszą populację pacjentów niż wnioskowana, zgodnie z wnioskiem charakterystyka pacjentów powinna obejmować pacjentów z węzłowym chłoniakiem strefy brzeżnej oraz trzecią linię leczenia po zastosowanych schematach R-CHOP, R-B, w badaniu nMZL zdiagnozowano u 28% badanych, ibrutynib w III linii został podany u 29% przypadków. Brak dokładnej charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniu oraz informacji dotyczących rodzaju leczenia.

W badaniu nie przedstawiono analiz w podgrupach ze względu na linię leczenia.

Jakość dowodu oceniono na średnią, obciążoną ryzykiem niepewności, metodologicznie jest to badanie przeprowadzone poprawnie, aczkolwiek z uwagi na fazę badania – II faza, wnioskowanie jest ograniczone.

### 3.2.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Noy 2017

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

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

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

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

8 pacjentów zmarło w trakcie trwania badania:

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

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

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

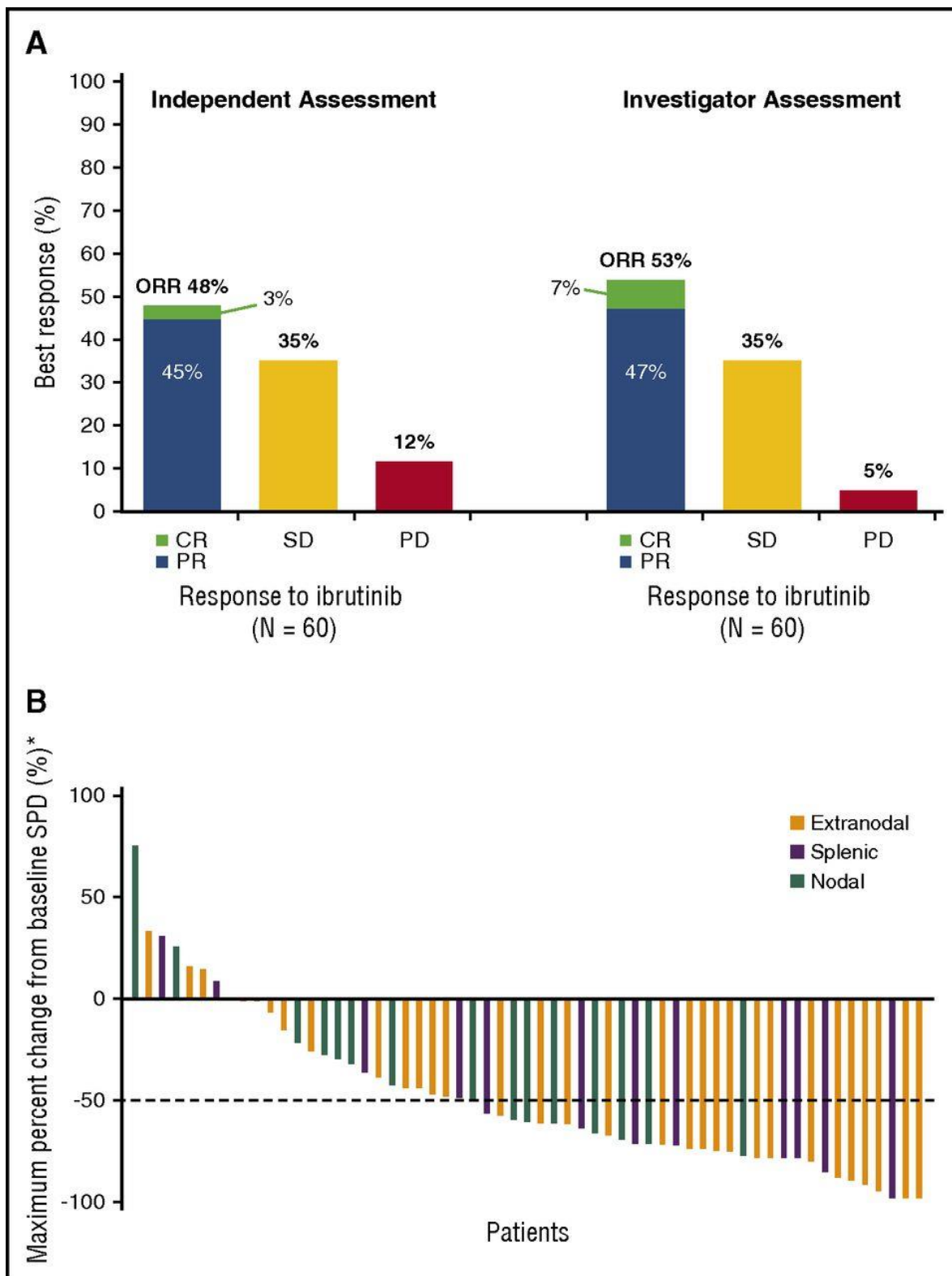
Autorzy konkludują, że zastosowanie ibrutynibu skutkowało wysokimi ORR u pacjentów z nawrotowym/opornym MZL – wniosek ten był niezależny od charakterystyk klinicznych pacjentów, wcześniejszego leczenia oraz podtypów MZL.

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

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

Parametr	Liczba pacjentów, N = 63 (%/zakres)
Mediana wieku (zakres), lata	66 (30-92)
wiek ≥65 lat	36 (57)
mężczyźni	26 (41)
<b>status ECOG</b>	
0	33 (52)
1	25 (40)
2	5 (8)
<b>podtyp chłoniaka strefy brzeżnej</b>	
pozawęzłowy	32 (51)
śledzionowy	14 (22)
węzłowy	17 (27)
choroba Bu kcy ≥6 cm	14 (22)
B objawy	15 (24)
zajęcie szpiku kostnego	21 (33)
<b>wyjściowa cytopenia</b>	
jakiegokolwiek stopnia	27 (43)
HGB ≤11 g/dL	27 (43)
PLT ≤100 × 10 <sup>9</sup> /L	6 (10)
CLL ≤1.5 × 10 <sup>9</sup> /L	1 (2)
<b>dehydrogenaza mleczanowa</b>	
mediana stężenia dehydrogenazy mleczanowej (zakres), U/L	227 (117-1198)
≥350 U/L	12 (19)
<b>klirens kreatyniny</b>	
<60 mL/min	9 (14)
<b>charakterystyka horyzontu czasowego pacjentów</b>	
czas od diagnozy, mediana (zakres), miesiące	45 (8-271)
czas od pierwszego leczenia, mediana (zakres), miesiące	38 (1-271)
czas od ostatniego leczenia, mediana (zakres), miesiące	12 (0.8-113)
<b>liczba wcześniejszych terapii</b>	
mediana (zakres)	2 (1-9)
1	23 (37)
2	18 (29)
≥3	22 (35)
<b>typ wcześniejszych terapii</b>	
rytuksymab w monoterapii	17 (27)
CHOP	40 (63)
RTX	9 (14)
splenektomia	4 (6)
autologiczny przeszczep komórek szpiku	2 (3)
mediana linii leczenia z rytuksymabem (zakres)	1 (1-7)
nawrót po ostatnim leczeniu	14 (22)





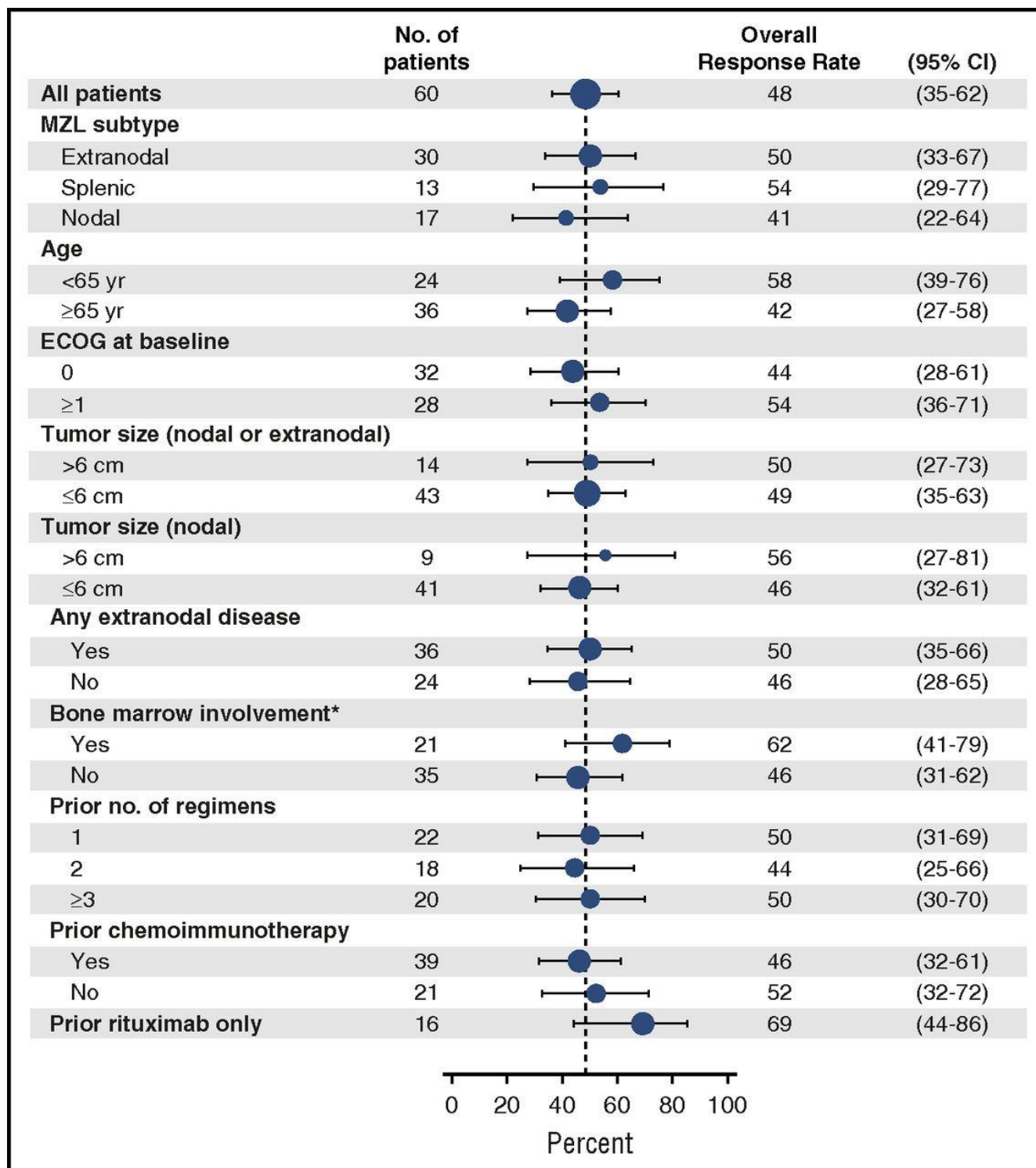
Rysunek 1. Wyniki badania Noy 2017

Wykresy ORR i dla redukcji sumy zajętych węzłów chłonnych jako suma największych średnic (SPD).

(A) ORR według oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej i badacza.

(B) Wykres dla maksymalnego procentowego zmniejszenia SPD węzłów chłonnych według oceny badacza.

\* Dane na podstawie oceny badacza dla 59 pacjentów; Nie można było ocenić 4 pacjentów, którzy przerwali leczenie przed oceną pierwszej odpowiedzi. Wykorzystano dane ocenione przez badacza, biorąc pod uwagę, że ocena IRC obejmowała 2 oddzielne zestawy danych SPD na podstawie odczytów przeprowadzonych przez 2 radiologów.



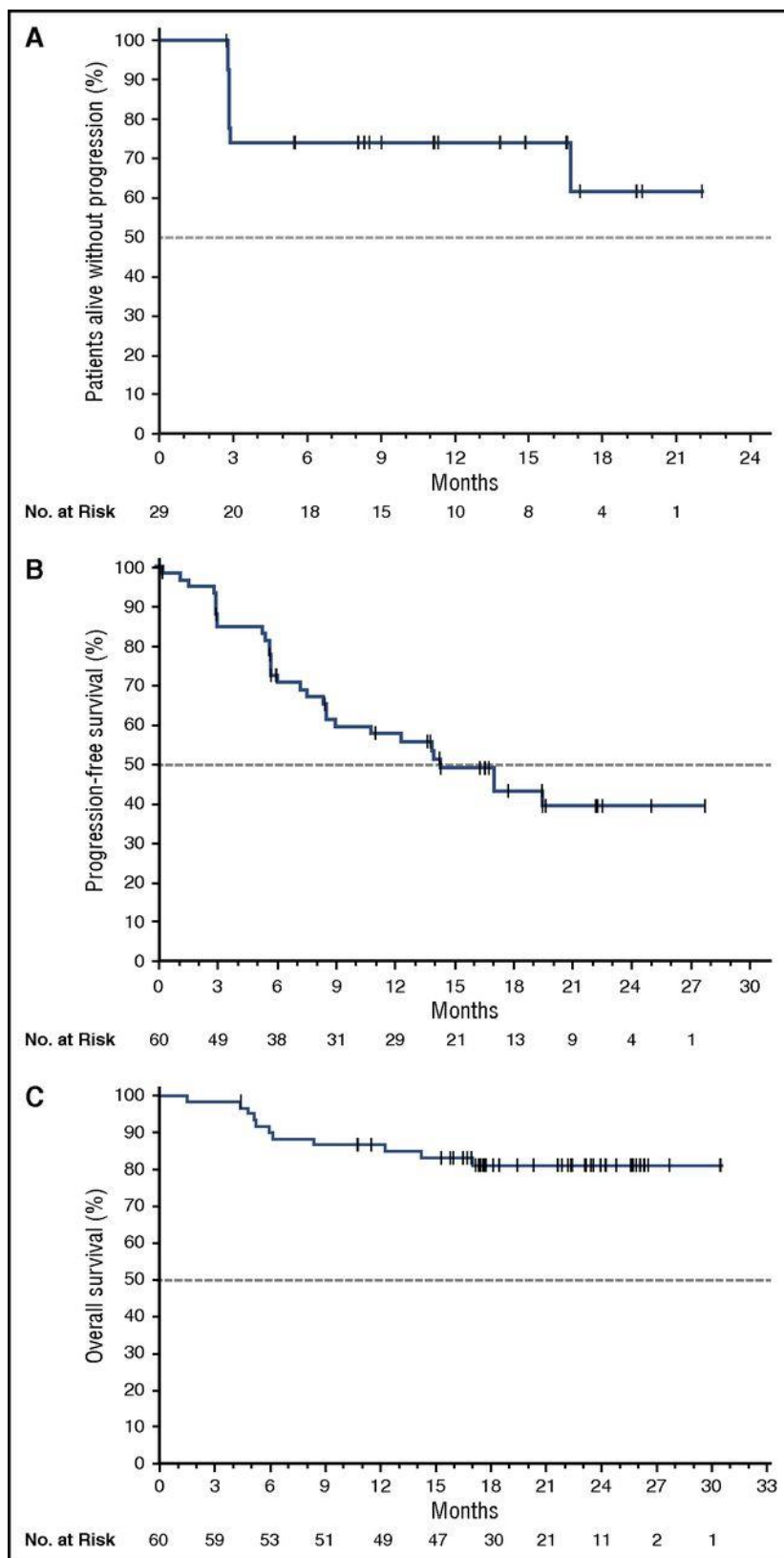
Rysunek 2. Wyniki badania Noy 2017 - ORR w subgroupach

Forest plot reprezentujący analizy podgrup ORR według oceny niezależnej komisji przeglądowej w populacji skuteczności (N = 60).

Rozmiary kół są proporcjonalne do rozmiarów podgrup; słupki błędów wskazują 95% CI.

Przerzywana pionowa linia przedstawia ogólny efekt leczenia dla wszystkich pacjentów.

\* Wyniki oceny szpiku kostnego uznano za nieokreślone u 4 pacjentów.



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

(A) DOR według oceny IRC.

(B) PFS w populacji skuteczności (N = 60) według oceny IRC.

(C) OS w populacji skuteczności (N = 60).

Haczyki wskazują pacjentów z ocenianymi danymi.

Mediana PFS wyniosła 14,2 miesiąca (95% CI, 8,3 do NE), a mediana OS nie została osiągnięta.

Tabela 5. Odsetki odpowiedzi w podziale na podtyp MZL – suplement do Noy 2017

## Wskaźniki odpowiedzi według niezależnej oceny według podtypów MZL (populacja całkowita)

	pozawęzłowy (n =30)	śledzionowy (n=13)	węzłowy (n=17)
ORR n (%)	15 (50)	7 (54)	7 (41)
95% CI	33-67	29-77	22-64
kategoria odpowiedzi, n (%)	pozawęzłowy (n =30)	śledzionowy (n=13)	węzłowy (n=17)
CR	2 (7)	0 (0)	0 (0)
PR	13 (43)	7 (54)	7 (41)
SD	13 (43)	3 (23)	5 (29)
PD	2 (7)	1 (8)	4 (24)
nieznana	0 (0)	2 (15)	1 (6)

## Wskaźniki odpowiedzi według niezależnej oceny według podtypów MZL (populacja ITT)

	pozawęzłowy (n =32)	śledzionowy (n=14)	węzłowy (n=17)
ORR n (%)	15 (47)	7 (50)	7 (41)
95% CI	29-65	23-77	18-67
kategoria odpowiedzi, n (%)	pozawęzłowy (n =32)	śledzionowy (n=14)	węzłowy (n=17)
CR	2 (6)	0 (0)	0 (0)
PR	13 (41)	7 (50)	7 (41)
SD	13 (41)	3 (21)	5 (29)
PD	2 (6)	1 (7)	4 (24)
nieznana	0 (0)	2 (14)	1 (6)

ORR – wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie, CI – przedział ufności, CR – całkowita odpowiedź na leczenie, PR – częściowa odpowiedź na leczenie, SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby, MZL – chłoniak strefy brzeżnej, ITT – populacja zależna od wyleczenia

Tabela 6. Zdarzenia niepożądane w badaniu Noy 2017

zdarzenie niepożądane	liczba zdarzeń (N = 63)
<b>Najczęstsze zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia *</b>	
zmęczenie	28 (44)
biegunka	27 (43)
anemia	21 (33)
nudności	16 (25)
ból stawów	15 (24)
obrzęk obwodowy	15 (24)
trombocytopenia	15 (24)
kaszel	14 (22)
duszność	13 (21)
infekcje górnego odcinka przewodu pokarmowego	13 (21)
<b>AEs stopnia ≥3†</b>	
anemia	9 (14)
zapalenie płuc	5 (8)
zmęczenie	4 (6)
zapalenie tkanki tłuszczowej	3 (5)
biegunka	3 (5)
nadciśnienie	3 (5)
zmniejszona liczba limfocytów	3 (5)
neutropenia	3 (5)
astenia	2 (3)
niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna	2 (3)
zwiększenie bilirubiny we krwi	2 (3)
skurcze mięśni	2 (3)
niewydolność wielonarządowa	2 (3)
zwiększenie liczby neutrofilii	2 (3)
odma płucna	2 (3)
sepsa	2 (3)
<b>poważne AEs‡</b>	
zapalenie płuc	5 (8)
zapalenie tkanki tłuszczowej	2 (3)
niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna	2 (3)
odma płucna	2 (3)
sepsa	2 (3)

Dane przedstawiono jako n (%) pacjentów, chyba że wskazano inaczej.

\* Wymienione zdarzenia to zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów.

† Wymienione zdarzenia to zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, które wystąpiły u co najmniej 2 pacjentów (3%).

‡ Wymienione zdarzenia to poważne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 2 pacjentów (3%).

## Noy 2020

Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w monoterapii u pacjentów z nawrotowym opornym na leczenie MZL zostały ocenione w publikacji będącej aktualizacją wyników badania pierwotnego Noy 2017. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 33,1 miesiący w tej końcowej analizie badania fazy 2, stanowiącej 14 miesięcy dodatkowej obserwacji od czasu pierwotnej analizy, ibrutynib w monoterapii nadal wykazuje trwałe korzyści kliniczne u pacjentów z nawrotowym opornym na leczenie MZL. Zaktualizowane wyniki są spójne we wszystkich podtypach MZL i cechach klinicznych.

Przy długotrwałym leczeniu ibrutynibem ORR oceniany przez badacza wzrósł z 53% w analizie pierwotnej do 58% w analizie końcowej. W momencie końcowej analizy 10% pacjentów (n=6) osiągnęło najlepszą, pełną odpowiedź na leczenie. 48% (n=29) odpowiedziało częściowo, u 30% (n=18) odnotowano stabilną chorobę, w przypadku 5% (n=3) odnotowano progresję. Czterech pacjentów, którzy przerwali leczenie przed pierwszą oceną odpowiedzi, liczone jako nieodpowiadających.

ORR wzrósł z 48% w 1 roku do 58% po 3 latach, wskaźnik CR wzrósł z 5% po 1 roku do 10% po 3 latach. Pierwszą odpowiedź oceniono po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a mediana czasu do początkowej odpowiedzi wyniosła 5,6 miesiąca (zakres: 2,4-22,4).

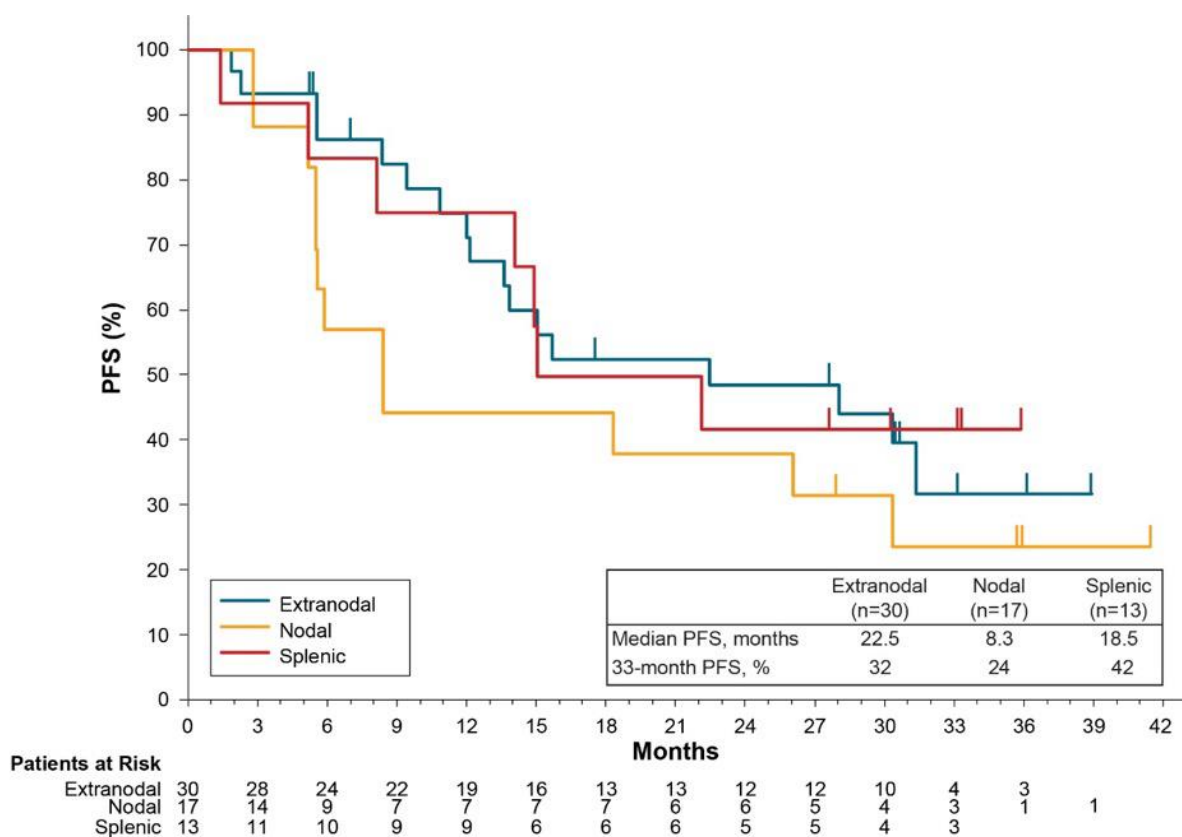
Mediana DOR od czasu pierwszej odpowiedzi wyniosła 27,6 miesiąca (95% CI: 12,1; NE); 48% pacjentów pozostało z odpowiedzią w 33 miesiącu.

Mediana PFS w ocenie badacza wyniosła 15,0 miesiący w analizie wstępnej i 15,7 miesiąca (95% CI: 12,2; 30,4) w analizie końcowej, ze wskaźnikiem PFS 32% w 33 miesiącu. Mediana OS w 33 miesiącu wyniosła 72%.

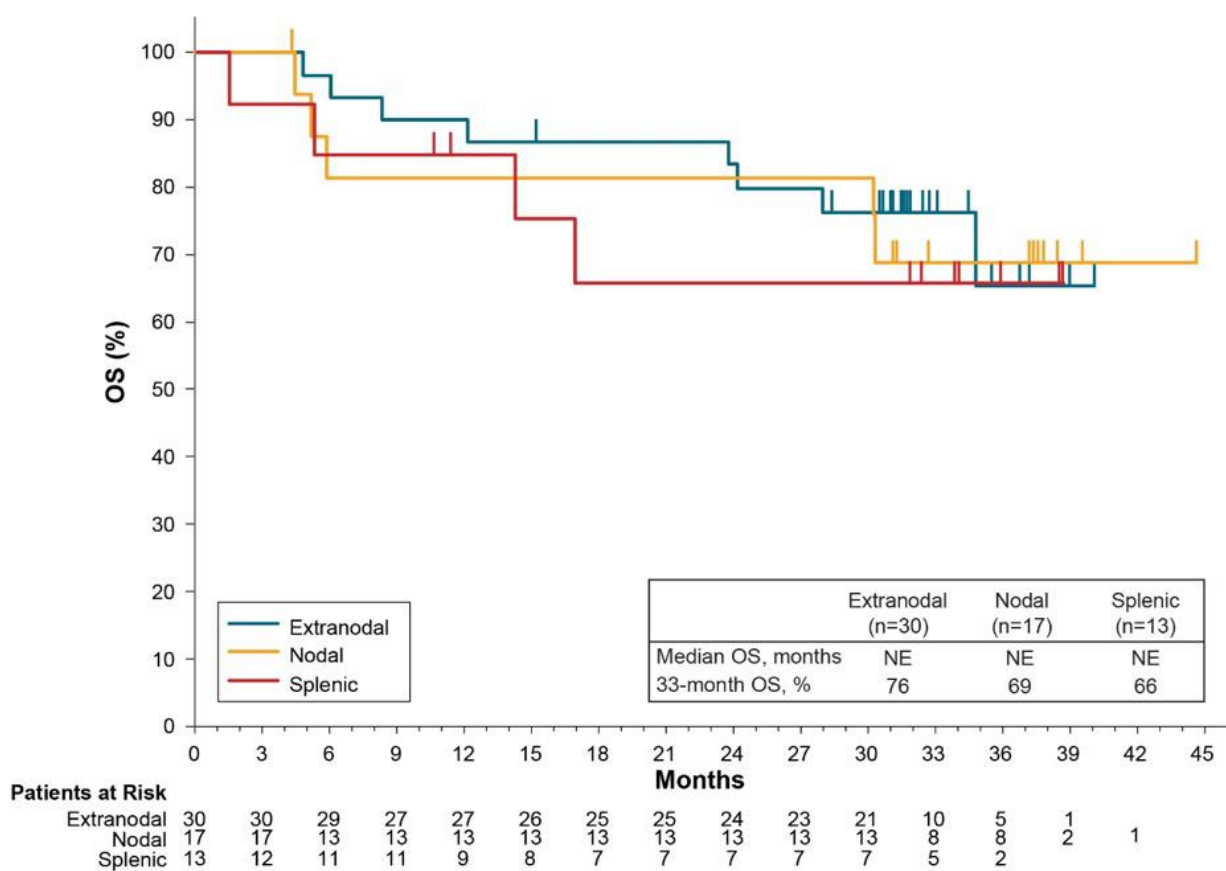
U wszystkich pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE), a 71% (n=45) miało TEAE stopnia 3 lub wyższego. Najczęstszymi TEAE dowolnego stopnia były biegunka (48%; n=30), zmęczenie (46%; n=29), niedokrwistość (37%; n=23) i nudności (32%; n=20); częstość występowania najpowszechniejszych TEAE dowolnego stopnia na ogół pozostawała stabilna lub zmniejszała się w czasie.

Najczęstszym TEAE stopnia 3 lub wyższego była niedokrwistość (16%; n=10). Ogólnie, częstość występowania zmniejszyła się z 59% do 42% po roku 2 i do 36% po 3 roku obserwacji. Zakażenia stopnia 3 lub wyższego wystąpiły u 22% pacjentów (n=14); większość z tych zakażeń wystąpiła w pierwszym roku leczenia (n=10), u 4 pacjentów wystąpiło zakażenie po pierwszym okresie leczenia. U 8% pacjentów występowało migotanie przedsionków (n=5), u 3 wystąpiły epizody migotania przedsionków w ciągu pierwszego roku leczenia. Wszystkie zdarzenia migotania przedsionków miały stopień nasilenia 1/2 i żadne z nich nie wymagało modyfikacji dawki ani przerwania leczenia ibrutynibem. Krwawienia dowolnego stopnia wystąpiły u 68% pacjentów (n=43) i były głównie stopnia 1/2 (65%; n=41); duży krwotok wystąpił u 3% pacjentów (n=2). Poważne TEAE wystąpiły u 46% pacjentów (n=29), z których najczęstszym było zapalenie płuc (8%; n=5). TEAE (stopień 1 do 4) doprowadziły do przerwania leczenia u 17% pacjentów (n=11) i obejmowały biegunkę (n=2); zapalenie płuc (n=2); i eozynofilowe zapalenie płuc, nieprawidłowa czynność wątroby, chłoniak, zapalenie płuc, zator tętnicy płucnej, wysypka plamkowo-grudkowa i wysypka grudkowa (po=1). Przerwanie leczenia nastąpiło głównie w pierwszym roku leczenia (10/11 pacjentów).

Ogółem 5% pacjentów (n=3) miało TEAE prowadzące do zgonu: zaostrzenie choroby (n=1), zakażenie wirusem paragrypy prowadzące do zespołu dysfunkcji wielonarządowej (n=1) i krwotok mózgowy (n=1). Spośród nich śmierć z powodu zakażenia wirusem paragrypy została uznana za prawdopodobnie związaną z ibrutynibem. Krwotok mózgowy wystąpił u pacjenta 19 dni po odstawieniu ibrutynibu i był zgłaszany jako mało prawdopodobny związek z ibrutynibem, ponieważ pacjent otrzymywał antykoagulację dalteparyną przed krwawieniem.



Rysunek 1. Przeżycie wolne od progresji choroby według podtypu chłoniaka strefy brzeżnej



Rysunek 2. Całkowite przeżycie według podtypu chłoniaka strefy brzeżnej

**Tabela 7. Skuteczność monoterapii ibrutynibu w podtypach MZL**

wynik	śledzionowy (n=14)	węzłowy (n=17)	pozawęzłowy (n =32)	ogółem (N=60)
ORR	8 (62)	8 (47)	19 (63)	35 (58)
CR	1 (8)	0	5 (17)	6 (10)
PR	7 (54)	8 (47)	14 (47)	29 (48)
SD	3 (23)	6 (35)	9 (30)	18 (30)
PD	0	2 (12)	1 (3)	3 (5)
Mediana DOR (95% CI)	-	-	27,6 (7,3-NE)	27,6 (12,1-NE)
Mediana PFS (95% CI)	18,5 (5,2-NE)	8,3 (5,6-30,3)	22,5 (12,2-NE)	15,7 (12,2-30,4)

CI - przedział ufności; DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie; MZL - chłoniak strefy brzeżnej; NE - niemożliwe do oszacowania; PFS - przeżycie wolne od progresji.

### Ocena długoterminowa skuteczności ibrutynibu w monoterapii chłoniaka węzłowego strefy brzeżnej

W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby odnotowano najniższą wartość mediany PFS w przypadku podtypu węzłowego MZL w porównaniu do pozostałych – 8,3 miesiąca vs 15,7 miesięcy w populacji całkowitej, odsetek PFS po 33 miesiącach obserwacji również był najmniej korzystny w podtypie węzłowym – 24% vs 32%.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie w podtypach MZL, również wskazują, że podtyp węzłowy stanowi niekorzystną grupę rokowniczą podczas stosowania ibrutynibu, odsetek ORR wyniósł 47%, podczas gdy wynik dla populacji całkowitej wyniósł 58%.

### 3.3.3 Dodatkowe informacje

#### Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Imbruvica

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 1 552 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA, w trzech badaniach klinicznych 2 fazy i siedmiu 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 420mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

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

**Tabela 8. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie ChPL Imbruvica**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg, oddechowych zapalenie zatok, zakażenie skóry	Bardzo często
	Posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok	Często



Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Zakażenia <i>Cryptococcus</i> , zakażenia <i>Pneumocystis</i> , zakażenia <i>Aspergillus</i> reaktywacja wirusa WZW B	Niezbyt często
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	Rak skóry niebędący czerniakiem, rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, małopłytkowość	Bardzo często
	Neutropenia z gorączką, leukocytoza, limfocytoza	Często
	Leukostaza	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Śródmiąższowa choroba płuc	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zespół rozpadu guza, hiperurykemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Neuropatia obwodowa, zawroty głowy	Często
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Często
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często
	Tachyarytmia komorowa	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok, siniaczenie, nadciśnienie	Bardzo często
	Krwawienie z nosa, wybroczyny	Często
	Krwak podtwardówkowy	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
	Pokrzywka, rumień, łamliwość paznokci	Często
	Obrzęk naczynioruchowy, zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej	Niezbyt często
	Zespół Stevensa - Johnsona	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, obrzęk obwodowy	Bardzo często

## **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL**

### Zdarzenia związane z krwawieniem

Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości. Obejmowały one niewielkie zdarzenia krwotoczne, takie jak uraz, krwawienie z nosa i wybroczyny; i duże zdarzenia krwotoczne, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwiomocz.

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.

Większe ryzyko poważnych krwawień obserwowano w przypadku leków przeciwzakrzepowych, niż w przypadku leków przeciwplatekcyjnych. Należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego lub przeciwplatekcyjnego podczas jednoczesnego stosowania z produktem IMBRUVICA.

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/ $\mu$ l) może powodować zwiększone ryzyko. Należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania produktu IMBRUVICA. Należy dokładnie obserwować pacjentów. W razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające, obejmujące nawodnienie i (lub) leczenie cytoredukcyjne.

### 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). Niektóre z tych zakażeń skutkowały hospitalizacją i śmiercią. U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia gorączki, neutropenii i zakażenia i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciw infekcyjne. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych należy rozważyć profilaktykę, wg standardów postępowania.

Po zastosowaniu ibrutynibu zgłaszano przypadki inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym zakażeń *Aspergillus*, *Cryptococcus* *Pneumocystis jirovecii*. Zgłoszone przypadki inwazyjnych zakażeń grzybiczych wiązały się ze skutkami śmiertelnymi.

Zgłaszano przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML), w tym zakończone zgonem po stosowaniu ibrutynibu podczas wcześniejszej lub jednoczesnej terapii immunosupresyjnej. W diagnostyce różnicowej należy rozważyć możliwość wystąpienia PML u pacjentów z nowymi neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, lub nasileniem istniejących. W razie podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania i przerwać leczenie, do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć konsultację neurologiczną oraz przeprowadzenie badań diagnostycznych w kierunku PML, w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC oraz powtórne badania neurologiczne.

### Cytopenie

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano, związane z leczeniem, cytopenie stopnia 3. lub 4. (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Należy badać morfologię krwi raz w miesiącu.

### Śródmiąższowa choroba płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Należy obserwować pacjentów czy nie występują objawy płucne, wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc. W razie wystąpienia objawów należy przerwać stosowanie produktu IMBRUVICA i zastosować odpowiednie leczenie śródmiąższowej choroby płuc. Jeśli objawy będą utrzymywać się należy ocenić ryzyko i korzyści terapii produktem IMBRUVICA i zastosować zalecenia dotyczące modyfikacji dawki.

### Niemiarowość rytmu serca

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków i przypadki tachyarytmii komorowej. Przypadki migotania i trzepotania przedsionków zgłaszano szczególnie u pacjentów z sercowymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem, ostrymi zakażeniami i migotaniem przedsionków w wywiadzie. Należy okresowo badać wszystkich pacjentów, w celu wykrycia niemiarowości rytmu serca. Pacjentów, u których wystąpią objawy niemiarowości lub duszność po raz pierwszy oraz zawroty głowy i omdlenia, należy zdiagnozować klinicznie i w razie potrzeby, wykonać elektrokardiogram (EKG).

U pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe tachyarytmii komorowej, należy czasowo odstawić produkt leczniczy IMBRUVICA i dokonać dokładnej oceny klinicznej korzyści do ryzyka przed ewentualnym wznowieniem leczenia.

U pacjentów z wcześniej występującym migotaniem przedsionków, wymagającym 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.

### 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. Pacjentom z dużym obciążeniem nowotworem przed leczeniem zagraża wystąpienie zespołu rozpadu guza. Należy dokładnie obserwować pacjentów i stosować odpowiednie środki ostrożności.

### Rak skóry niebędący czerniakiem

Raki skóry niebędące czerniakiem zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA niż u pacjentów otrzymujących komparatory w zbiorczych porównawczych randomizowanych badaniach fazy 3. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia raka skóry niebędącego czerniakiem.

### Reaktywacja wirusa

U pacjentów otrzymujących produkt IMBRUVICA zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B. Przed rozpoczęciem leczenia produktem IMBRUVICA należy określić status wirusa WZW B. Pacjentów z pozytywnym wynikiem WZW B zaleca się konsultować ze specjalistą w leczeniu WZW B. Pacjentów z dodatnim wynikiem serologicznym WZW B zaleca się konsultować przed rozpoczęciem leczenia ze specjalistą chorób wątroby. Pacjenta należy obserwować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami, aby zapobiec reaktywacji wirusa WZW B.

### Nadciśnienie

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA stwierdzano nadciśnienie tętnicze. Należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA i jeśli zajdzie taka potrzeba, włączyć lub dostosować leczenie przeciwnadciśnieniowe w trakcie terapii produktem IMBRUVICA.

### 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.

### **Informacje ze stron URPL, EMA i FDA**

Na dzień 04.12.2020 r. nie odnaleziono nowych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w zaktualizowanej Charakterystyce Produktu Leczniczego Imbruvica.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

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

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

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 04.12.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

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

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów z opornym/nawracającym śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej można zastosować ibrutynib, copanlisib, lenalidomid + rytuksymab oraz rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup> tygodniowo w 4 dawkach). Substancje takie jak ibrutynib, copanlisib, lenalidomid nie są refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu. Jednak należy zwrócić uwagę na fakt, iż copanlisib nie jest zarejestrowany do stosowania w Polsce przez co nie może stanowić komparatora. Na tej podstawie uznano, że **komparatorem dla wnioskowanej terapii będzie stosowanie lenalidomidu + rytuksymabu**. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli na kolejnej stronie.

### Skuteczność i bezpieczeństwo

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

#### **Badanie Sacchi 2016**

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej lenalidomid + rytuksymab, było to badanie II fazy. W badaniu wzięli udział pacjenci z nawrotowym chłoniakiem w strefie brzeżnej (MZL), chłoniakiem limfoplazmatycznym (LPL) i małym chłoniakiem limfocytowym (SLL). Do badania włączono 39 pacjentów. Pacjenci otrzymywali lenalidomid doustnie w dawce 20 mg/dobę przez 21 dni. Rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup>) podawano w 14 dniu każdego cyklu. Leczenie powtarzano co 28 dni przez maksymalnie 6 cykli. Aby uniknąć zaostżenia objawów nowotworu, pacjenci z SLL rozpoczęli terapię lenalidomidem w dawce 10 mg/dobę, z miesięcznym zwiększaniem dawki o 5 mg, do 20 mg/dzień przy braku toksyczności

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

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

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

#### **Badanie Witzig 2009**

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

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

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

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESMO 2020 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b>Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines [Chłoniaki strefy brzeżnej: wytyczne ESMO dotyczące praktyki klinicznej]</b></p> <p>Jeśli u pacjenta wymagane jest leczenie ogólnoustrojowe chemioterapię można powtórzyć po długiej początkowej remisji (≥ 24 miesiące). U pacjentów z klinicznie agresywnym nawrotem choroby należy rozważyć wykonanie przeszczepu autologicznego.</p> <p>W innych przypadkach można zastosować alternatywny schemat chemioterapii.</p> <p>Zalecane leczenie farmakologiczne dla pacjentów z krótkimi remisjami po podaniu chemoimmunoterapii opartej na rytuksymabie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ibrutynib</b> (w badaniu fazy II wykazano skuteczność monoterapii ibrutynibem u pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej, którzy wymagają systemowego leczenia i byli poddani co najmniej jednej wcześniejszej terapii przeciwciałem monoklonalnym antyCD20 (rytuksymab);</li> <li>• Copanlisib (inhibitor kinazy 3-fosfatydyloinozytolu) w badaniu Dreyling 2017, wykazał istotną statystycznie skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa u pacjentów przeleczonych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem strefy brzeżnej. (III, B).</li> </ul> <p>Zalecane leczenie początkowe węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej to monoterapia rytuksymabem (III, A). Podanie chemoimmunoterapii jest wskazane, gdy monoterapia rytuksymabem jest nieskuteczna, jak również u pacjentów z obecnością rozsiały objawów choroby i / lub objawów transformacji chłoniaka (III, B).</p> <p><b>Poziomy dowódów:</b></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV - retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne;</i></p> <p><b>Siła rekomendacji:</b></p> <p><i>A – rekomendacja silna, oparta o mocnej jakości dowody na skuteczność;</i></p> <p><i>B – rekomendacja oparta o mocne lub umiarkowanej jakości dowody na skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną</i></p>
<p><b>NCCN 2020 (USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b>NCCN Guidelines Version 4.2020 MZL [wytyczne postępowania w chłoniakach strefy brzeżnej NCCN]</b></p> <p>Wytyczne dla pacjentów z śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej leczonych wcześniej rytuksymabem, u których leczenie oparte na chemioterapii wg schematów R-B, R-CHOP, R-CVP nie umożliwiło uzyskania poprawy lub nie jest tolerowane zalecają zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ibrutynibu;</b></li> <li>• Lenalidomidu/bendamustyna + rytuksymabu;</li> <li>• Rytuksymabu (2A)</li> <li>• po 2 liniach leczenia zalecane są Copanlisib, Duvelisib, Idelalisib</li> </ul> <p><b>Kategoria dowodów:</b></p> <p><i>2A - bazując na dowodach niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i></p>
<p><b>PTOK 2020a</b></p> <p><b>PTOK 2020b</b></p> <p><b>(Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Leczenie jest analogiczne jak u chorych na chłoniaka grudkowego o podobnym zaawansowaniu.</p> <p><b>Choroba oporna lub nawrotowa – Chłoniak grudkowy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunochemioterapia jak w 1. linii leczenia oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> co 3 mies., przez 2 lata</li> <li>• Bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> co 2 mies. × 12</li> <li>• R-B</li> <li>• Lenalidomid ± rytuksymab</li> <li>• RIT</li> <li>• Idelalisib (oporność na rytuksymab i leki alkilujące)</li> <li>• Copanlisib, duvelis b (nawrót/ oporność po 2 wcześniejszych liniach leczenia)</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano</i></p>

## 6. Konkurencyjność cenowa

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

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

**Tabela 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib)**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 90-dniowej terapii [PLN]
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ (brutto)	██████████	██████████ <sup>A</sup>
wg obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2020 r. (brutto)	24 551,27 <sup>B</sup>	98 205,08

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość brutto terapii

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

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

Jak wskazano w rozdziale 5. niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest stosowanie lenalidomidu + rytuksymabu. Koszt 3-miesięcznej terapii lenalidomidem (3 cykle po 28 dni, 20 mg dziennie przez 21 dni, następnie 7 dni przerwy; max 6 cykli, za Sacchi 2016) wynosi 89 944,86 zł. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano ceny pochodzące z aktualnego obwieszczenia MZ, op. Revlimid 10 mg, 21 tab. Do kosztu terapii lenalidomidem należy dodać koszty terapii refundowanym rytuksymabem (375 mg/m<sup>2</sup> w 14. dniu każdego 28-dniowego cyklu, za Sacchi 2016).

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



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

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

Zgodnie z danymi KRN w 2017 r. dla rozpoznania w kodzie ogólnym C85 - inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarniczych, odnotowano łącznie 848 zachorowań, C81 choroba Hodgkina – 753, C82 chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy) – 442, C83 chłoniaki nieziarnicze rozlane – 1 535, C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek t - 244. Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej jest rzadko występującym nowotworem i odpowiada za nie więcej niż 2% zachorowań na chłoniaki, w związku z czym populację docelową oszacowano na około 77 pacjentów.

**Tabela 11. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

L. pacjentów	77
<b>Koszt 90-dniowej terapii brutto w populacji docelowej [PLN]</b>	
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ (brutto)	██████████
wg obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2020 r. (brutto)	7 561 791,16

Na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia można oszacować, że koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 90-dni terapii wyniesie dla 77 pacjentów ██████████. Z kolei koszt oszacowany zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ wyniesie 7,6 mln zł.

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

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

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Noy 2017** Noy A., S. de Vos et al., Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma, *Blood* (2017) 129 (16): 2224–2232,  
<https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-747345>
- Noy 2020** Noy A, de Vos S et al., Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. *Blood Adv.* 2020 Nov 24;4(22):5773-5784.. PMID: 33227125; PMCID: PMC7686907  
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003121>
- Witzig 2009** Witzig E. et al. Lenalidomide Oral Monotherapy Produces Durable Responses in Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma, *American Society of Clinical Oncology*, 2009,  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1169>
- Sacchi 2016** Sacchi S. et al. Safety and efficacy of lenalidomide in combination with rituximab in recurrent indolent non-follicular lymphoma: final results of a phase II study conducted by the Fondazione Italiana Linfomi, *Haematologica* 2016; 101:e196  
<https://doi.org/10.3324/haematol.2015.139329>

### Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2020** Zucca E. et al. European Society for Medical Oncology, Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, volume 31, 2020,  
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.010>
- NCCN 2020** National Comprehensive Cancer Network, B-Cell Lymphomas, version 4.2020 (4 grudnia 2020)
- PTOK 2020a** Kalinka E. et al. Chłoniaki strefy brzeżnej, Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory – 2020 r.
- PTOK 2020b** Lech-Marańda E. et al. Chłoniak grudkowy, Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory – 2020 r.
- PTOK 2013** Kalinka-Warzocha E. et al. Chłoniaki strefy brzeżnej, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.

### Pozostałe publikacje

- ChPL Imbruvica** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica (dostęp: 03.12.2020)
- Wróbel 2010** Wróbel T., Chłoniaki strefy brzeżnej, Marginal zone Lymphomas Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu, *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41, Nr 2, str. 223–227

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 04.12.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
3	("lymphoma, b cell, marginal zone"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "b cell"[All Fields] AND "marginal"[All Fields] AND "zone"[All Fields]) OR "marginal zone b-cell lymphoma"[All Fields] OR ("nodal"[All Fields] AND "marginal"[All Fields] AND "zone"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "nodal marginal zone lymphoma"[All Fields]) AND ("pci 32765"[Supplementary Concept] OR "pci 32765"[All Fields] OR "ibrutinib"[All Fields] OR "ibrutinib s"[All Fields])	27
2	"lymphoma, b cell, marginal zone"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "b cell"[All Fields] AND "marginal"[All Fields] AND "zone"[All Fields]) OR "marginal zone b-cell lymphoma"[All Fields] OR ("nodal"[All Fields] AND "marginal"[All Fields] AND "zone"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "nodal marginal zone lymphoma"[All Fields]	6 516
1	"pci 32765"[Supplementary Concept] OR "pci 32765"[All Fields] OR "brutinib"[All Fields] OR "brutinib s"[All Fields]	2 365