

**Ibrutynib (Imbruvica®)
w chłoniaku
z komórek płaszczka (MCL)**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2016

Autorzy raportu:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa
tel. (22) 237 60 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	7
1 CEL ANALIZY	11
2 POPULACJA	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	12
2.2 Epidemiologia.....	12
2.3 Etiologia i patogenezą	14
2.4 Klasyfikacja.....	16
2.5 Obraz kliniczny	19
2.6 Diagnostyka.....	21
2.7 Leczenie.....	22
2.7.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	23
2.8 Praktyka kliniczna terapii MCL w Polsce.....	32
2.9 Przebieg naturalny i rokowanie	36
3 INTERWENCJA - IBRUTYNIB (IMBRUVICA®)	39
3.1 Wskazania	39
3.2 Dawkowanie	40
3.3 Przeciwwskazania	41
3.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	41
3.5 Działania niepożądane.....	41
3.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (Imbruvica®) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka	44
4 WSKAZANIE REFUNDACYJNE	46
5 KOMPARATORY	47
5.1 Wybór komparatora zgodnego z istniejącą praktyką i wytycznymi postępowania klinicznego.....	48
5.2 Zestawienie odnalezionych badań klinicznych dla wybranych schematów leczenia stosowanych w nawracającym lub opornym na leczenie MCL	50
5.3 Komparator - wybór lekarza	82

6	EFEKTY ZDROWOTNE.....	85
7	REKOMENDACJE	86
8	DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE	89
9	PROBLEM DECYZYJNY WG PICO.....	94
10	ANEKS	96
10.1	Skala sprawności ECOG.....	96
10.2	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	97
10.3	Ocena wartości dodanej ibrutynibu.....	98
	SPIS TABEL.....	102
	SPIS RYCIN	104
	PIŚMIENNICTWO.....	105

SKRÓTY I AKRONIMY

allo-SCT	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic stem-cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>)
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
BCSH	Brytyjski Komitet do spraw Standardów w Hematologii (ang. <i>The British Committee for Standards in Haematology</i>)
BR	schemat leczenia: bendamustyna i rytuksymab
Btk	kinaza tyrozynowa Brutona
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
CHOP	schemat leczenia: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMC	schemat leczenia: kladrybina, mitoksantron, cyklofosfamid
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
EMCLN	Europejska Grupa Badawcza MCL (ang. <i>European MCL Network</i>)
EPOCH	schemat leczenia: etopozyd, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon
ESHAP	schemat leczenia: etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society For Medical Oncology</i>)
FC±R	schemat leczenia: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
FCM±R	schemat leczenia: fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron ± rytuksymab
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>)
FMR	schemat leczenia: fludarabina, mitoksantron, rytuksymab

G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>)
GLSG	Niemiecka Grupa Badawcza ds. leczenia chłoniaków o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>German Low Grade Lymphoma Study Group</i>)
GMR	schemat leczenia: gemcytabina, mitoksantron, rytuksymab
HDT/ASCR	Radykalna terapia (zastosowanie chemioterapii w wysokich dawkach i autologiczny przeszczep komórek) (ang. <i>High Dose Therapy and Autologous Stem Cell Rescue</i>)
Hyper-CVAD	schemat leczenia: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon
IC	komparator tzw. „wybór lekarza” (<i>investigator’s choice</i>)
IFN	interferon
Ig	immunoglobulina
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
MA	schemat leczenia: metotreksat, cytarabina
MALT	pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue</i>)
MCL	chłoniak z komórek płaszcza (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
MIPI	wskaźnik rokowniczy dla chorych na MCL (ang. <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>)
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)
NHL	chłoniaki nieziarnicze (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
NHS	Narodowy System Ochrony Zdrowia (ang. <i>National Health Service</i>)
NK	komórki naturalnej toksyczności (ang. <i>natural killers</i>)
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PCR	schemat leczenia: pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab
P±DG	schemat leczenia: cisplatyna ± gemcytabina, deksametazon
PEPC	schemat leczenia: prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid

PET-CT	tomografia hybrydowa: połączenie pozytonowej tomografii emisyjnej PET z tomografią komputerową CT
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PLRG	Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (ang. <i>Polish Lymphoma Research Group</i>)
PS	stan sprawności (ang. <i>performance status</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
R	rytuksymab
RCh	schemat leczenia: rytuksymab, chlorambucyl
R-CHOP	schemat leczenia: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
R-CODOX-M	schemat leczenia: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, chlorowodorek doksorubicyny, wysokie dawki metotreksatu
R-CVP	schemat leczenia: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
R-DHAP	schemat leczenia: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna
R-HyperCVAD /RMC	schemat leczenia: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon/rytuksymab, metotreksat, cytarabina
REAL	Skorygowana Europejsko-Amerykańska Klasyfikacja Nowotworów Limfoidalnych (ang. <i>Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms</i>)
R-IVAC	schemat leczenia: rytuksymab, etopozyd, ifosfamid, cytarabina
RIC	kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (ang. <i>reduced intensity conditioning</i>)
RT	radioterapia
RT-PCR	PCR z odwrotną transkryptazą (ang. <i>reverse transcriptase PCR</i>)
RT-PEPC	schemat leczenia: rytuksymab, talidomid, prednizon, etopozyd, prokarbazy-na, cyklofosfamid
SCT	przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>stem cell transplantation</i>)
TBI	napromienianie całego ciała (ang. <i>total body irradiation</i>)
UI	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
WBC	liczba krwinek białych

WM

makroglobulinemia Waldenströma (ang. *Waldenström macroglobulinemia*)

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹ PICO - populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 POPULACJA

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym (por. Rozdz. 4) populację wnioskowaną stanowić będą pacjenci, u których stwierdzono brak odpowiedzi, progresję lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia oraz u których w uprzedniej terapii zastosowano bendamustynę lub którzy mają do niej przeciwwskazania.

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) jest nowotworem należącym do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL). Jest to grupa nowotworów charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).¹

Chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.1, C85.7) jest chorobą nowotworową limfocytów B, wykazującą cechy z pogranicza chłoniaków o przebiegu przewlekłym i agresywnym, stanowiącą około 5-10% wszystkich chłoniaków.² Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku definiuje chorobę jako nowotwór zbudowany z jednorodnych, małych lub średnich komórek z nieregularnym jądrem, bez tworzenia ośrodków rozmnażania, naciekający strefę płaszczka wokół ośrodka rozmnażania (stąd nazwa).^{3,13}

2.2 Epidemiologia

Nowotwory układu chłonnego – chłoniaki złośliwe – to grupa chorób obejmująca ziarnicę złośliwą, szpiczaka plazmocytowego, białaczki limfoidalne oraz chłoniaki nieziarnicze. Szacowana zachorowalność na chłoniaki w Polsce wynosi 14-18/100 000. Dane epidemiologiczne nie są jednak pełne z powodu znacznego niedorejestrowania.⁴

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ICD-10: C82-85) diagnozuje się rocznie na świecie u ponad 350 000 osób. Najwyższą zachorowalność (>10/100 000) notuje się w USA, Australii i Europie Zachodniej. W Europie Środkowej współczynnik zachorowalności utrzymuje się na poziomie 4/100 000. Najniższą częstość zachorowań w Europie obserwuje się na Bałkanach i w Europie Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce.⁵ Częstość zachorowań na chłoniaki nieziarnicze jest 3-5 razy większa od częstości zachorowań na ziarnicę złośliwą (choroba Hodgkina) i stale rośnie.⁶ Szacowana liczba nowych chorych rocznie w Polsce wg danych z Globocan 2012 wynosi 2 659, a standaryzowany współczynnik zapadalności równy jest 4,3/100 000.⁷ Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w roku 2013 liczba zachorowań na chłoniaki nieziarnicze (C82-85) wynosiła 2 914.⁸ Estymowana 5-letnia chorobowość wśród populacji dorosłych w Polsce wynosi 6 524 (20/100 000).⁷

Chłoniaki nieziarnicze stanowią w Polsce u mężczyzn około 1,5% przyczyn zgonów, a u kobiet - 1,7% przyczyn zgonów. W 2010 roku stwierdzono około 1 500 przypadków zgonu z powodu tego schorzenia. Umieralność z powodu chłoniaków nieziarniczych jest jednak w Polsce niższa niż średnia dla Unii Europejskiej, zarówno dla kobiet, jak i mężczyzn.⁵

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL) jest chorobą rzadką, sklasyfikowaną w rejestrze Orphanet (nr w klasyfikacji Orphanet: ORPHA52416).^{3,9} Odpowiada za ok. 5-10% zachorowań na chłoniaki nieziarnicze w Polsce. Według światowych rejestrów nowotworów MCL stanowi 5-7% wszystkich NHL, według danych Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii 5-6%, natomiast według Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (ang. *Polish Lymphoma Research Group*, PLRG) — do 8% przypadków NHL.¹³

Liczba zachorowań na MCL w Polsce została oszacowana na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (chłoniak nie-Hodgkina: C82-C85). W poniższej tabeli (Tab. 1) przedstawiono liczbę zachorowań na MCL w Polsce na przestrzeni 5 kolejnych lat.¹⁰ Według szacunków ekspertów klinicznych odsetek chorych z chłoniakiem nawrotowym lub opornym po co najmniej jednej linii leczenia wynosi w Polsce około 75%. Z kolei pacjenci, u których nastąpił nawrót po co najmniej dwóch liniach chemioterapii stanowią od 30% do 50% chorych na MCL.³³

Tab. 1. Liczba zachorowań na MCL w Polsce na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów.⁸

	2009	2010	2011	2012	2013
Chłoniak nie-Hodgkina	2 584	2 737	2 700	3 005	2 914
MCL*	129 - 258	137 - 274	135 - 270	150 - 301	146 - 291

*MCL stanowi 5 - 10% chłoniaków nie-Hodgkina (nieziarniczych).

W Tab. 2 przedstawiono wskaźniki zachorowalności na MCL w Europie oraz Stanach Zjednoczonych.^{11,12}

Tab. 2. Roczny wskaźnik zachorowalności na chłoniaka z komórek płaszczka (wskaźnik standaryzowany wzg. wieku).^{11,12}

	Europa (na 100 000 mieszkańców)	Stany Zjednoczone (na 100 000 mieszkańców)
Ogółem	0,45	0,55
Kobiety	0,27	0,34
Mężczyźni	0,67	0,84
Wiek (lata)		
<50	-	0,07

	Europa (na 100 000 mieszkańców)	Stany Zjednoczone (na 100 000 mieszkańców)
50 - 59	-	0,83
60-69	-	1,96
70-79	-	2,97
≥80	-	2,78

Większość chorych na MCL stanowią mężczyźni (proporcja do występowania u kobiet 3-4:1), z medianą wieku w chwili rozpoznania wynoszącą 68 lat.^{13,9} Zwiększona częstość zachorowań przypada na pięćdziesiąte lata życia, a szczyt zachorowań na siódmą dekadę życia.

2.3 Etiologia i patogeneza

Etiologia chłoniaka z komórek płaszczka nie została poznana. Podobnie jak we wszystkich nowotworach głównym czynnikiem powodującym rozwój choroby jest uszkodzenie materiału genetycznego.¹⁴

Patogeneza MCL charakteryzuje się równoczesnym zakłóceniem regulacji cyklu komórkowego oraz zaburzeniami w procesach odpowiedzi na uszkodzenie DNA (Ryc. 1).¹⁵

Większość pacjentów z MCL ma translokację genów t(11;14)(q13;q32). Translokacja protoonkogenu *CCND1* z chromosomu 11q13 w rejon kodujący IGVH na 14q32 prowadzi do zwiększonej ekspresji cykliny D1. Cyklina D1, poprzez wiązanie się z kinazami zależnymi od cyklin CDK4 i CDK6, powoduje fosforylację kompleksu retinoblastoma 1 (RB1) i tym samym hamuje jego supresorową rolę. Fosforylacja kompleksu retinoblastomy uwalnia czynnik transkrypcyjny (E2F1), co powoduje przejście komórki z fazy G₁ do fazy S w cyklu komórkowym. Zakłócenie kontroli nad późną fazą G₁ i przejście do fazy S wynika również ze zmniejszenia aktywności p27. Mimo kluczowej roli cykliny D1 w patogenezie MCL, do rozwoju choroby niezbędne jest wystąpienie dodatkowych zmian genetycznych wpływających na rozregulowanie mechanizmów naprawczych DNA oraz warunkujących przeżycie komórki. Najczęściej wtórne zmiany dotyczą szlaków INK4a/CDK4/RB1 oraz ARF/MDM2/p53. Mutacje w obrębie genu *ATM* w locus 11q22-23 są obserwowane u około 75% chorych na chłoniaka z komórek płaszczka. Zmiany w obrębie tego genu powodują zaburzenia w zatrzymywaniu cyklu komórkowego przez p53, naprawy DNA oraz apoptozy. W MCL często dochodzi do nadekspresji CDK4/CDK6.^{16,17,18}

W MCL bez nadekspresji cykliny D1 zmierzono wysokie poziomy cykliny D2 powiązane z chromosomową translokacją genów *CCND2* oraz genów Ig: t(2;12)(p11;p13), t(12;22)(p13;q21), t(12;14) (p13;q32) oraz dwie translokacje pomiędzy nieznanymi genami powodujące zwiększony poziom cykliny D2. SOX11 jest czynnikiem transkrypcyjnym, który ulega ekspresji w 90% przypadków MCL. *SOX11* koduje białka, które odgrywają kluczową rolę podczas procesu różnicowania się komórek. Rola *SOX11* podczas rozwoju układu krwionośnego nie jest do końca wyjaśniona, jednak istnieją dowody na

to, że gen *SOX11* ma wpływ na rozwój MCL. Ekspresja *SOX11* jest ujemna w chłoniakach z dojrzałych komórek B i T, za wyjątkiem 30% chłoniaków Burkitta, oraz w niektórych białaczkach prolimfocytowych T-komórkowych. *SOX11* został wykryty w kilku przypadkach MCL cyklino D1-ujemnych.^{16,19}

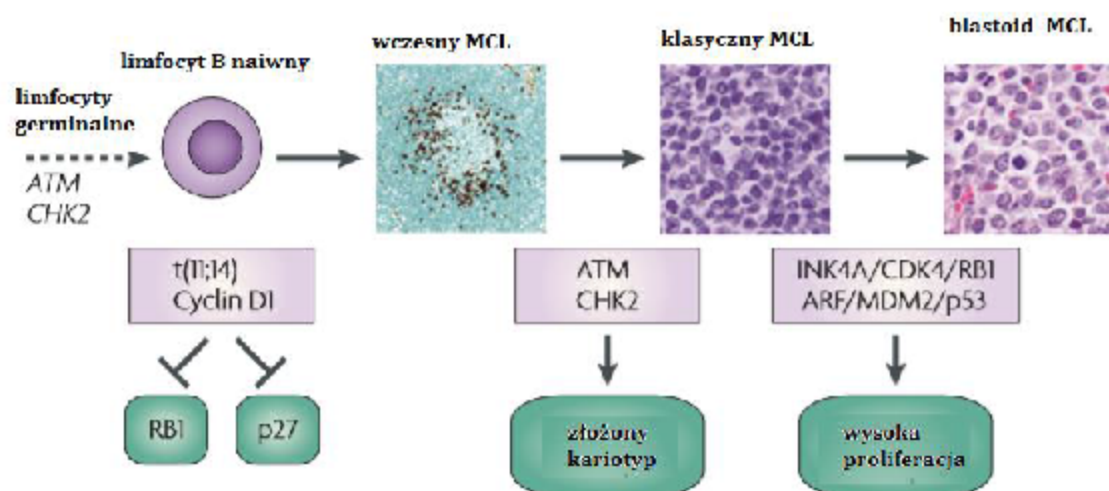
W Tab. 3 przedstawiono najczęściej powtarzające się zmiany w genomie chorych na chłoniaka z komórek płaszczka.

Tab. 3. Wybrane powtarzające się zmiany genomowe w MCL¹⁸

Gen	Klasa/produkt	Funkcja	Locus	Zmiana
Cykl komórko wy/ uszkodz enie DNA				
<i>CCND1</i>	cyklina D1	w formie holoenzymu z CDK4/CDK6 reguluje przejście pomiędzy fazami G1/S cyklu komórkowego poprzez fosorylację Rb	11q13	amplifikacja
<i>CDK4</i>	kinazy zależne od cyklin	w połączeniu z cyklinami typu D regulują wczesną fazę G1	12q13	amplifikacja
<i>BMI1</i>	onkogen	jako represor transkrypcyjny INK4a/ARF reguluje cykl komórkowy oraz proces starzenia komórki	10p11	amplifikacja
<i>MYC</i>	onkogen	indukuje proliferację komórek niezależnie od obecności miogenu; często ulega nadekspresji w nowotworach	8q21	amplifikacja
<i>MDM2</i>	negatywny regulator p53	degradacja p53 w proteasomach	12q13	amplifikacja
<i>RB1</i>	gen supresorowy	wiąże się z czynnikiem transkrypcyjnym E2F1; zapobiega podziałowi komórki przez zatrzymanie cyklu komórkowego	13q14.2	delecja/mutacja
<i>CDKN2C</i>	inhibitor CDK p18	hamuje aktywność CDK/kompleksów cykliny D w fazie G1	1p32	delecja/mutacja
<i>CDKN2A</i>	inhibitor CDK kodujący białka p14 (ARF) i p16 (INK4)	hamuje aktywność CDK/kompleksów cykliny D w fazie G1	9p21	delecja/mutacja
<i>P53</i>	gen supresorowy	indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego, apoptozy oraz starzenia się komórek	17p13	delecja/mutacja
<i>ATM</i>	kinazy białkowe serynowo/ treoninowe z rodziny PI-3K	po uszkodzenia DNA kontroluje przejścia G1/S i G2/M w cyklu komórkowym poprzez kontrole fosorylacji p53, MDM2 i CHK2	11q22	delecja/mutacja
<i>MO-BKL2B</i>	kinazy białkowe	niezbędne dla duplikacji wrzeciona podziałowego oraz regulacji punktu kontrolującego mitozę	9p21.2	delecja/mutacja
Szlaki sygnałowe				
<i>SYK</i>	kinazy tyrozynowe	uczestniczy w sygnalizacji BCR, pośredniczy w aktywacji PKC β , NF- κ B oraz szlaku PI3K-AKT	9q22	amplifikacja
<i>PIK3CA</i>	PI3K, pojed.	wpływa na przeżycie limfocytów B z	3q25	amplifikacja

Gen	Klasa/produkt	Funkcja	Locus	Zmiana
	nostka katalityczna α (110 α)	uszkodzoną sygnalizacją BCR, aktywacja AKT		
<i>FAF1</i>	hamuje aktywację NF- κ B	hamuje aktywność IKK poprzez wiązanie IKK β , zatrzymanie p65 w obrębie cytoplazmy	1p32.3	delecja/mutacja
<i>TNFAIP3</i>	enzym A20, gen supresorowy	hamuje aktywność IKK β poprzez zmiany w ubikwitynie	6p23	delecja/mutacja
Apoptoza				
<i>BCL2</i>	kluczowy czynnik antyapoptotyczny	wspomaga przeżycie komórek poprzez maskowanie proapoptotycznych BAX i BAK	18q11-23	amplifikacja
<i>BCL2L11</i>	BIM, BH3-tylko białka	wiąże się z BCL2, BCLXL oraz MCL1, działając jako aktywator apoptozy	2q13	delecja/mutacja
Inne szlaki				
<i>PRAME</i>	możliwy antygen nowotworowy	ekspresja w nowotworach litych oraz niektórych nowotworach układu krwionośnego	22q11.22	delecja/mutacja
<i>MAP2</i>	stabilizator mikrotubul	reguluje ruch mikrotubul oraz migrację komórek nowotworowych	2q34	delecja/mutacja
<i>SP100</i>	czynnik transkrypcyjny	zlokalizowany w ciałku jądrowym, koaktywator z HIPK2/p53- pośredniczy w transkrypcji	2q37	delecja/mutacja
<i>MTAP</i>	enzym	metabolizm poliamin, często usuwany wspólnie z p16	9p21.3	delecja/mutacja

Ryc. 1. Proponowany molekularny szlak rozwoju MCL¹⁵



2.4 Klasyfikacja

Podstawą podziału nowotworów układu chłonnego (chłoniaki i białaczki) jest klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku, która definiuje jednostki histo-

kliniczne z uwzględnieniem cech klinicznych, morfologicznych, immunofenotypowych i genetycznych. Poszczególne podtypy chłoniaków/białaczek charakteryzują się różną epidemiologią, patogenezą, obrazem klinicznym i histopatologicznym oraz rokowaniem.²⁰

Stopień dojrzałości komórek jest podstawą podziału chłoniaków na chłoniaki z komórek prekursorowych, wywodzących się z pierwotnych narządów chłonnych (szpik kostny i grasica), oraz chłoniaki z komórek dojrzałych, fizjologicznie znajdujących się w obwodowych narządach chłonnych (węzły chłonne, śledziona, kępki Peyera, MALT).²⁰

W klasyfikacji WHO z 2008 roku wyróżnia się następujące główne grupy nowotworów układu chłonnego:

- nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T/NK,
- nowotwory z dojrzałych komórek B,
- nowotwory z dojrzałych komórek T/NK,
- potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne,
- nowotwory z komórek histiocytarnych i dendrytycznych,
- chłoniak Hodgkina.²⁰

Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T/NK oraz nowotwory z dojrzałych komórek B i T/NK zalicza się do chłoniaków nie-Hodgkina (nieziarnicznych). Chłoniak z komórek płaszczka należy do grupy chłoniaków z dojrzałych komórek B.²⁰

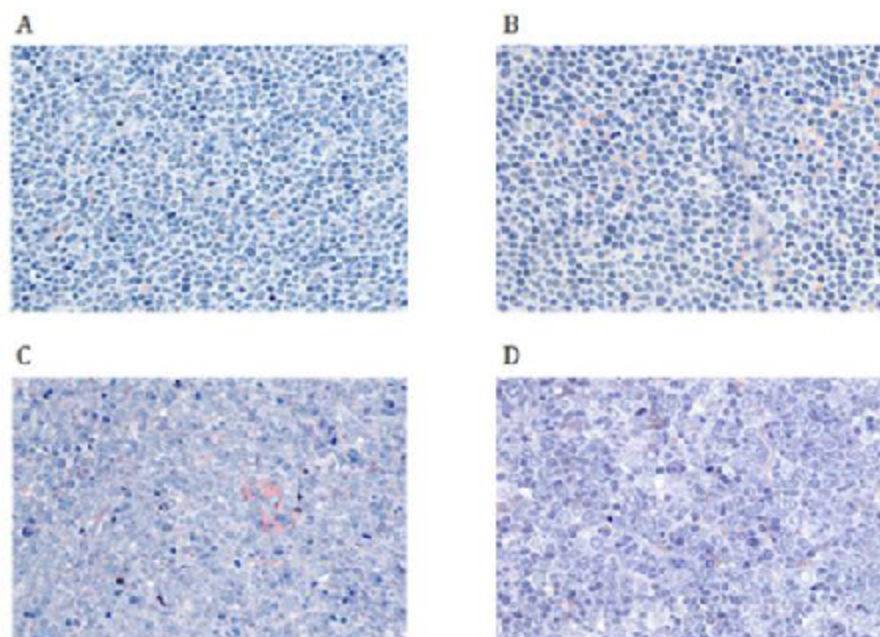
Chłoniak z komórek płaszczka zbudowany jest z monomorficznej populacji małych i/lub średniej wielkości komórek B z niekształtnym jądrem. Wyróżnia się warianty morfologiczne (klasyczny, z małych komórek, blastoidny i pleomorficzny) oraz architektoniczne (rozlany, guzkowy i strefy płaszczka).^{13,21}

Najważniejsze cechy poszczególnych wariantów morfologicznych MCL (Ryc. 2):

- A. Klasyczny:
 - komórki limfatyczne od małej do średniej wielkości z nieznacznie wyraźnymi jądrami o nieregularnym kształcie,
 - monotonne populacje komórek, rzadko większe komórki nowotworowe.
- B. Z małych komórek:
 - małe, okrągłe limfocyty, przypominające komórki przewlekłej białaczki limfocytowej/chłoniaka z małych komórek,
 - gęsta, zbita w grudki chromatyna.
- C. Blastoidny:
 - pośredniej wielkości blasty, o morfologii pomiędzy centrocytami a centroblastami, naśladujące komórki chłoniaka limfoblastycznego/ostrej białaczki limfoblastycznej,
 - rozproszona chromatyna z zaznaczonym jądrem,
 - wysoki indeks mitotyczny, częste "ciałka apoptotyczne".
- D. Pleomorficzny:
 - komórki od średnich do dużych, z segmentowanym lub owalnym jądrem,

– chromatyna może być zbita w grudki.²¹

Ryc. 2. Warianty morfologiczne MCL: A – klasyczny, B – z małych komórek, C – blastoidny, D – pleomorficzny.³⁰



Przebieg kliniczny chłoniaków bywa powolny, agresywny i bardzo agresywny. Powolny przebieg obserwuje się u chorych z chorobą zlokalizowaną w obrębie węzłów, jak i z lokalizacją pozawęzłową oraz z chorobą rozsianą, której towarzyszy obecność komórek nowotworowych we krwi krążącej. Agresywnym i bardzo agresywnym chłoniakom towarzyszą często objawy ogólne określane jako objawy B (patrz Tab. 5). Chłoniaki nieziarnicze o „powolnym” przebiegu u chorych bez leczenia odznaczają się długim przeżyciem, natomiast postaci „agresywne” lub „bardzo agresywne” cechuje krótki czas przeżycia (miesiące, tygodnie).⁶ Podział na chłoniaki indolentne (powolne) i agresywne występuje w zasadzie u dorosłych chorych. Wśród dzieci najczęściej występują chłoniaki agresywne.

Chłoniak z komórek płaszczka wykazuje cechy z pogranicza chłoniaków o przebiegu przewlekłym i agresywnym.² W zależności od klasyfikacji kwalifikowany jest do grupy o przebiegu powolnym lub agresywnym (patrz Tab. 4).^{22,23}

Tab. 4 Porównanie przynależność MCL do kategorii przebiegu klinicznego w zależności od źródła klasyfikacji.^{22,23}

Źródło klasyfikacji	Przynależność MCL
REAL (ang. <i>Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms</i>), skorygowana europejsko-amerykańska klasyfikacja nowotworów limfoidalnych	o przebiegu powolnym (nieagresywny)
Zalecenia Polskiej Unii Onkologii	o agresywnym przebiegu

Wytyczne ESMO (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>), Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej	większość MCL to przypadki o agresywnym przebiegu; zdarzają się przypadki o przebiegu indolentnym (15%)
Wytyczne BCSH (ang. <i>The British Committee for Standards in Haematology</i>), Brytyjski Komitet do spraw Standardów w Hematologii	o agresywnym przebiegu

2.5 Obraz kliniczny

Chłoniak z komórek płaszczka zbudowany jest z monomorficznych komórek chłonnych B. Komórki są średniej wielkości z nieregularnym jądrem o charakterystycznych szczelinach (wcięciach). Charakter nacieku jest częściej rozlany niż guzkowy. W typie guzkowym cechą obrazu histopatologicznego są duże grudki rozrodcze. Fizjologicznym odpowiednikiem komórek nowotworowych są komórki strefy płaszczka grudki chłonnej.⁶

Objawy tego nowotworu to: powiększenie węzłów chłonnych i często związany z tym ucisk i uszkodzenie okolicznych narządów, zajęcie przez chłoniaka wątroby i śledziony mogące wywołać ból brzucha oraz uszkodzenie tych narządów, zajęcie szpiku wywołujące jego niewydolność oraz objawy niedokrwistości, małopłytkowości oraz zakażenia w wyniku obniżenia liczby białych krwinek. W fazie białaczkowej może przypominać przewlekłą białaczkę limfocytową. W postaci pozawęzłowej w przewodzie pokarmowym ma postać mnogiej polipowatości jelit.

MCL łączy w sobie dwie niekorzystne cechy chłoniaków nie-Hodgkina - nieuleczalność oraz szybki wzrost będący dominującym objawem chłoniaków agresywnych.²⁷ Chłoniak ten charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem i szybko postępującą opornością na leczenie.² Charakterystyczną cechą jest występowanie coraz krótszych okresów remisji po kolejnych liniach leczenia.²⁷

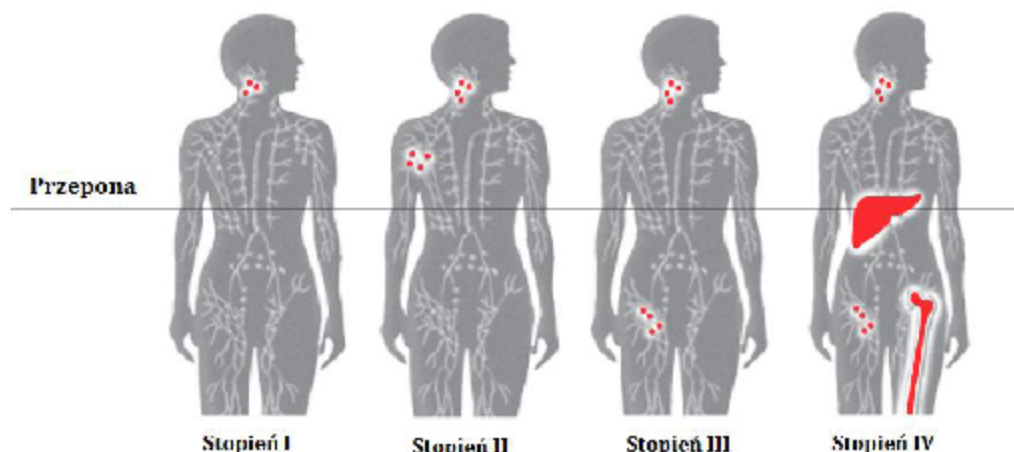
W chwili rozpoznania u większości stwierdza się III lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji Ann Arbor (obecnie klasyfikacja ta zastępowana jest klasyfikacją z Lugano^{24,25} z 2014 r., Ryc. 3, Tab. 5) oraz umiejscowienie pozawęzłowe (80% chorych, szczególnie w szpiku i w przewodzie pokarmowym). Stosunkowo często rozpoznawane jest, oprócz zajęcia przewodu pokarmowego (25-60%), także zajęcie śledziony (ok. 50%), w znacznie mniejszym odsetku pierścienia Waldeyer'a (w tym migdałka podniebiennego), wątroby, ślinianek przyusznych, skóry, płuc, piersi, ośrodkowego układu nerwowego lub gałki ocznej i oczodołu.^{6,13}

Immunofenotyp limfocytów w chłoniaku z komórek płaszczka jest typowy dla dojrzałych komórek B: CD19+, CD20+, CD79a+ z koekspresją antygenu limfocytów T (CD5+) oraz BCL2 i cykliny D1. Na powierzchni komórek B brak antygenów CD23, CD10 oraz BCL-6. W postaci śledzionowej immunofenotyp: CD5-/CD23+.²⁶

Ostatnio zidentyfikowano odmianę MCL o powolnym i skąpoobjawowym przebiegu (*indolent MCL*), występującą u ok. 15% wszystkich chorych.² Charakteryzuje się ona obrazem białaczkowym bez zajęcia śledziony oraz węzłów chłonnych. U chorych nie zaob-

serwowano ekspresji SOX11. U ponad 70% chorych wykazano wysoki stopień mutacji w genach *IGVH*. Przeżycie chorych z tą odmianą MCL waha się pomiędzy 5 a 12 lat.^{3,26}

Ryc. 3. Stopnie zaawansowania chłoniaków nieziarnicznych.



Tab. 5. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych wg klasyfikacji z Lugano z 2014 roku.²⁴

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
Ograniczony		
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
II masywny*	Stopień II, jak wyżej, ze zmianą masywną	Nie dotyczy
Zaawansowany		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy
Uwagi: Zaawansowanie choroby jest oceniane w PET-CT w przypadku chłoniaków awidnych i w CT w przypadku chłoniaków nieawidnych. Migdałki, pierścień Waldeyera i śledzionę uznaje się za tkankę limfatyczną.		

*Stopień II ze zmianą masywną (*bulky*) uważa się za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną zależnie od typu histologicznego chłoniaka i liczby czynników rakowniczych; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa.

2.6 Diagnostyka

Diagnostyka chłoniaka z komórek płaszczka polega na rozpoznaniu choroby (diagnostyka patomorfologiczna) oraz ocenie stopnia jej zaawansowania.

Rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczka opiera się na badaniu histopatologicznym oraz immunohistochemicznym materiału od chorego (węzeł chłonny lub tkanka pozawęzłowa). W przypadku zmian trudno dostępnych materiał pobrany za pomocą biopsji cienkoigłowej zostaje zbadany przy użyciu cytometrii przepływowej. Podczas diagnozy można również wykonać cytometrię przepływową krwi obwodowej lub komórek szpiku kostnego.²⁶ Wykrywalność komórek nowotworowych we krwi obwodowej zależy od czułości metody (w przypadku cytometrii przepływowej wynosi ona ok. 90%).³ Diagnostyka powinna zawierać badanie immunohistochemiczne w kierunku cykliny D1.²⁶

Aberracje chromosomowe można wykryć przy pomocy klasycznej metody prążkowej, metody FISH, badań molekularnych (PCR, RT-PCR) oraz mikromacierzy genowych.¹ Metoda FISH powinna zostać wykonana w interfazie w celu wykazania translokacji t(11;14).²⁶ Badania immunohistochemiczne mają na celu potwierdzenie obecności antygenów charakterystycznych dla dojrzałego limfocyta B (CD 10-, CD 19+, CD 20+, CD 22+, CD 43+, CD 79a+) i powierzchniowej immunoglobuliny IgM i/lub IgD. Komórki MCL z reguły wykazują ekspresję CD 5 oraz brak ekspresji CD 23 i CD 200.²⁶

Najczęściej wykonywane badania cytogenetyczne w chłoniaku z komórek płaszczka to:

- kariotypowanie – barwienie prążkowe, wzrost komórek nowotworowych *in situ*, barwienie komórek w metafazie do uzyskania prążków G (*G-banding*), które pozwalają na identyfikację poszczególnych chromosomów i określenie odstępstw od ich prawidłowej liczby oraz struktury. Dzięki analizie prążkowej można jednoznacznie określić w komórkach chłoniaka obecność określonych, diagnostycznie ważnych translokacji;
- metoda FISH – pozwala na detekcję ilościowych i strukturalnych aberracji nie tylko w metafazach, ale też w jądrach interfazowych badanych komórek. Dzięki zastosowaniu sond molekularnych można wykryć różne zmiany. Sonda to oznaczony fluoroforem, znany odcinek DNA, którego długość skorelowana jest z obszarem badanego genu. Sonda posiada zdolność do hybrydyzacji (specyficznego wiązania) z komplementarną sekwencją DNA komórki nowotworowej pacjenta, co pozwala na detekcję badanego obszaru w mikroskopie fluorescencyjnym. Zastosowanie różnych barwników fluorescencyjnych pozwala na równoczesną detekcję kilku obszarów DNA, a uzyskany obraz uwidacznia położenie i wzajemne relacje badanych genów.²⁷

Badania obrazowe są podstawową metodą w ocenie stopnia zaawansowania chłoniaków.²⁶ W celu ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego wykonuje się morfologię z badaniem cytologicznym, trepanobiopsję szpiku (badanie histopatologiczne i mielogram), tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy. Cytometria przepływowa krwi obwodowej oraz szpiku, endoskopia przewodu pokarmowe-

go, badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa) czy płynu mózgowo-rdzeniowego wykonywane są w zależności od występowania wskazań klinicznych. Obecnie nie ma jednoznacznych wskazań do wykonywania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT).²⁷

Badania obrazowe są podstawową metodą do wykrywania zmian chorobowych, lecz pełne rozpoznanie choroby musi opierać się na badaniu mikroskopowym pobranej tkanki. Badania laboratoryjne krwi powinny zostać rozszerzone o rozmaz krwi obwodowej, natomiast badania biochemiczne o określenie poziomu dehydrogenazy mleczanowej.²⁶

W przypadku występowania objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego, kości itp. należy poszerzyć diagnostykę o dodatkowe badania – badanie rezonansu magnetycznego, zdjęcia kostne lub pasaż przewodu pokarmowego.²⁷

Przed rozpoczęciem leczenia należy także wykonać badania wirusologiczne krwi w kierunku wirusów wątrobowych (zapalenia wątroby typu B i C) oraz wirusa HIV.³ Zasadnicze znaczenie dla planowania leczenia ma określenie stanu sprawności, który determinuje możliwość tolerowania leczenia systemowego i ma znaczenie rokownicze.³

2.7 Leczenie

Skuteczne leczenie MCL nie jest znane, dlatego chorzy powinni być w miarę możliwości włączani do kontrolowanych badań klinicznych. Dostępne metody leczenia standardowego umożliwiają uzyskanie jedynie przejściowej remisji u znacznej części chorych (początkowa podatność na chemioterapię wielolekową z zastosowaniem rytuksymabu lub bez niego), ale u większości dochodzi do nieuniknionych nawrotów choroby (zwykle w okresie 1-2 lat), a następnie do oporności na leczenie.^{3,27}

I linia leczenia

Wybór leczenia w pierwszej linii jest uzależniony od wieku, stanu biologicznego pacjenta i chorób współistniejących, intencji radykalności podjętej terapii, możliwości zebrania komórek krwiotwórczych i zastosowania chemioterapii w wysokich dawkach z autotransplantacją.²⁷

U chorych poniżej 65. roku życia w dobrym stanie sprawności [PS (*performance status*) 0-1], bez poważnych schorzeń współistniejących, optymalnym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem immunochemioterapii zawierającej między innymi rytuksymab i duże dawki cytarabiny, a następnie konsolidacja² za pomocą chemio- lub chemioradioterapii mieloablacyjnej i autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*).^{3,27}

Stosowanie rytuksymabu wraz z chemioterapią w indukcji remisji powinno być postępowaniem standardowym. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność schematu

² utrwalenie, umocnienie dotychczasowego korzystnego efektu leczenia

leczenia zawierającego cytarabinę (R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)/R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna)), a także schematu R-Hyper-CVAD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon)/MA (metotreksat, cytarabina).^{3,27}

U chorych powyżej 65. roku życia w dobrym stanie sprawności (PS 0-1), bez przeciwwskazań do stosowania doksorubicyny, optymalnym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem konwencjonalnej immunochemioterapii (R-CHOP) i leczenie podtrzymujące rytuksymabem. Alternatywnym programem immunochemioterapii indukującej remisję u chorych powyżej 60. roku życia, zwłaszcza obciążonych schorzeniami serca lub w gorszym stanie sprawności (PS > 1), może być schemat BR (bendamustyna i rytuksymab). U pacjentów poważnie obciążonych chorobami współistniejącymi opcję terapeutyczną może stanowić R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem lub w monoterapii.^{3,27}

II i kolejne linia leczenia

W Tab. 6 zestawiono przegląd wytycznych dotyczących stosowanego leczenia w pierwszym i kolejnych nawrotach MCL, czyli wytycznych odnoszących się do wskazania zawartego we wniosku.

2.7.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania klinicznego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) przeszukano bazy medyczne MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej.

W poniższej tabeli zestawiono aktualne wytyczne i rekomendacje przygotowane przez:

- Polską Unię Onkologii w 2013 roku,³
- Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO) w 2013 i 2014 roku,^{23,28}
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* w 2016 roku,²⁹
- ekspertów ze Szwajcarii w 2013 roku,³⁰
- *British Committee for Standards in Haematology (BCSH)* z 2012 roku,³¹
- ekspertów niemieckich z 2012 roku.³²

Należy przy tym zaznaczyć, że większość wytycznych została opublikowana przed datą rejestracji produktu leczniczego Imbruvica® (lipiec 2014).

W przedstawionych wytycznych nie ma sztywnego schematu leczenia, a podawane chorym leki zależą m.in. od ich stanu zdrowia, stadium choroby oraz wieku. Leczenie chorych w pierwszym i kolejnych nawrotach MCL ma znaczenie paliatywne, a przy kolejnym nawrocie należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii.³

Populacja chorych z opornym i nawracającym MCL podobnie jak populacja chorych nowo zdiagnozowanych jest niejednorodna. Można wyróżnić w niej co najmniej dwie subpopulacje (młodszy, ≤ 65 r.ż., oraz starszy, > 65 r.ż.), które są leczone w zasadniczo odmienny sposób.³³

Standardem w leczeniu nawrotowym jest rytuksymab oraz, o ile jest możliwa, autotransplantacja.^{28,29,30}

U młodszych pacjentów, z intencją wyleczenia, najczęściej stosuje się immunochemioterapię (w możliwie wysokich dawkach) zakończoną przeszczepem autogenicznym (lub allogenicznym), radioimmunoterapią i leczeniem podtrzymującym w postaci rytuksymabu. W ramach immunochemioterapii stosowane są schematy z bendamustyną i rytuksymabem, m.in. BR, R-DHAP.^{3,28}

U starszych pacjentów, na ogół po leczeniu schematem R-CHOP, po pierwszym nawrocie stosuje się immunochemioterapię (BR, FCR) oraz terapię celowaną zakończoną autogenicznym przeszczepem, radioimmunoterapią i leczeniem podtrzymującym w postaci rytuksymabu.^{3,28}

W przypadku kolejnego nawrotu po długim czasie remisji choroby można powtórzyć poprzednio stosowany schemat leczenia. Ponadto zastosowanie znajdują nowe leki terapii celowanej: temsyrolimus, bortezomib, ibrutynib oraz lenalidomid.²⁸

Tab. 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: nawrotowy lub oporny chłoniak z komórek płaszczka (MCL).

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
PUO (Polska), 2013 ³	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych; Chłoniak z komórek płaszczka	<p>Leczenie chorych w pierwszym i kolejnych nawrotach ma znaczenie paliatywne.</p> <p>Przy kolejnym nawrocie (drugim i następnym) należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii ze względu na znikome prawdopodobieństwo uzyskania dłuższej poprawy przy nieuchronnym nasileniu toksyczności.</p> <p><u>Chorzy w wieku poniżej 65 lat:</u></p> <p>U osób w dobrym stanie sprawności może być rozważana konsolidacja auto-HSCT, o ile nie była wykonana uprzednio.</p> <p>W przypadku nawrotu po auto-HSCT opcją terapeutyczną może być allo-HSCT.</p> <p><u>Chorzy w wieku powyżej 65 lat:</u></p> <p>Celem leczenia w przypadku nawrotu powinno być zapewnienie najlepszej możliwej jakości życia.</p> <p>W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym: DHAP, ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatylna), Hyper-CVAD, bendamustynę lub nukleozydy purynowe (FC, fludarabina, kladrybina).</p> <p>Nowymi lekami o udokumentowanej aktywności są także: bortezomib, temsyrolimus i lenalidomid.</p>	bd
ESMO (Europa), 2013 i 2014 ^{23,28}	2013: ESMO Consensus conferences:	<p><u>Chorzy w wieku poniżej 65 lat:</u></p> <p>W pierwszym nawrocie MCL zalecane jest zastosowanie intensywnej immunochemioterapii w postaci np. schematów BR lub R-DHAP, zakończonej allo przeszczepem, radio-</p>	

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
	<p>guidelines on malignant lymphoma, part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma</p> <p>2014: ESMO Guidelines Working Group, Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p>immunoterapią lub leczeniem podtrzymującym w postaci rytuksymabu.</p> <p><u>Chorzy w wieku powyżej 65 lat:</u></p> <p>W pierwszym nawrocie MCL zalecane jest zastosowanie immunochemioterapii w postaci np. schematów BR lub FCR, oraz terapii celowanej zakończonych auto przeszczepem, radioimmunoterapią lub leczeniem podtrzymującym w postaci rytuksymabu.</p> <p><u>Chorzy ze zwiększonym obciążeniem:</u></p> <p>W pierwszym nawrocie MCL zalecane jest zastosowanie immunochemioterapii w postaci np. schematu BR, oraz terapii celowanej.</p> <p><u>W kolejnych nawrotach:</u></p> <p>W kolejnych nawrotach MCL zalecane jest z zastosowanie terapii celowanej w postaci leków: temsyrolimus, bortezomib, ibrutynib, lenalidomid (preferowana terapia skojarzona) lub powtórzenie poprzedniej terapii w przypadku długiej remisji.</p> <p><u>Terapia molekularna w nawrotowym MCL</u></p> <p>Inhibitory mTOR, inhibitory proteasomów i cząsteczki immunomodulujące (IMiD) wykazują wysoką skuteczność w nawrotowym chłoniaku z komórek płaszczka.</p> <p>W nawrotowym MCL szczególnie rekomendowane jest z zastosowanie inhibitorów kinaz związanych z receptorami B-komórkowymi (PCI, Cal-101).</p> <p>Temsyrolimus należy rozpatrywać w terapii zaawansowanych nawrotów (powyżej drugiej linii). Zalecana dawka w monoterapii wynosi 75 mg, natomiast dane na temat dawki indukcyjnej 175 mg są niejednoznaczne.</p> <p>Temsyrolimus powinien być szczególnie brany pod uwagę w leczeniu nawrotowym u pacjentów o słabym stanie zdrowia.</p> <p>Bortezomib i lenalidomid mogą być brane pod uwagę w terapii zaawansowanych na-</p>	<p>IIB</p> <p>IVC</p>

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
		<p>wrotów MCL (powyżej drugiej linii).</p> <p><u>Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych</u></p> <p>Allo-SCT nie jest ogólnie zalecane w terapii MCL, ale może być rozważane u pacjentów z nawrotami lub z opornym MCL po odpowiedniej linii leczenia.</p>	<p>IIIB</p> <p>IIIC</p>
<p>NCCN (USA), 2016²⁹</p>	<p>NCCN Guidelines v2.2016 Non-Hodgkin's Lymphomas</p>	<p>W przypadku remisji po wstępnej diagnozie choroby w stadium I lub II zaleca się stosowanie mniej lub bardziej agresywnego leczenia z radioterapią lub z chemio- i radioterapią.</p> <p>W przypadku remisji zalecany jest udział w badaniach klinicznych uwzględniających terapię wysokimi dawkami z allo- lub auto-HSCT, immunoterapię z niemieloablacyjnym przeszczepem komórek macierzystych, badania nad nowymi lekami lub schemat II linii leczenia.</p> <p>W przypadku remisji po wstępnej diagnozie choroby w stadium II (z masywną zmianą), III lub IV zaleca się udział w badaniach klinicznych lub schemat II linii leczenia.</p> <p><u>Schemat II linii leczenia:</u></p> <p>Radioterapia oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna ± rytuksymab, • bortezomib ± rytuksymab, • kładrybina ± rytuksymab, • FC (fludarabina, cyklofosfamid) ± rytuksymab, • FCMR (fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron, rytuksymab), • FMR (fludarabina, mitoksantron, rytuksymab), • lenalidomid ± rytuksymab, • PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab), 	<p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p>

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
		<ul style="list-style-type: none"> PEPC (prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid) + rytuksymab. <p>Ibrutynib może być opcją leczenia w II linii dla chorych z nawracającym lub opornym na leczenie MCL.</p> <p>Przeszczep allogeniczny jest opcją dla pacjentów w ramach konsolidacji w II linii leczenia.</p>	<p>2A</p> <p>2A</p>
<p>eksperti szwajcarscy (Szwajcaria), 2013²⁰</p>	<p>Diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma</p>	<p><u>Nawrót choroby (II linia leczenia)</u></p> <p>Chorzy kwalifikujący się do przeszczepu:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia wysokimi dawkami (HDT) następnie autologiczny przeszczep komórek macierzystych u pacjentów, którzy nie otrzymali tej terapii w I linii leczenia; allo-SCT u młodszych pacjentów w dobrej kondycji; <p>Chorzy nie kwalifikujący się do przeszczepu:</p> <ul style="list-style-type: none"> wznowienie leczenia indukcyjnego, jeżeli czas remisji jest krótszy niż 12 miesięcy; podstawę leczenia stanowi połączenie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, dostosowane do ogólnego stanu pacjenta, uzupełnione leczeniem podtrzymującym w postaci rytuksymabu. Zaleca się także alternatywne schematy leczenia: bendamustynę, R-bendamustynę, R-FG, FCRM. Inną opcją terapeutyczną są nowe leki w leczeniu opornego i nawracającego MCL (bortezomid, temsyrolimus, everolimus, lenalidomid, ibrutynib) Leczenie nowymi lekami w badaniach klinicznych. 	<p>III</p> <p>III</p> <p>II</p> <p>V</p> <p>V</p> <p>V</p>

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
BCSH (Wielka Brytania), 2012 ³¹	Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma	<p><u>II linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zdefiniowano złotego standardu w leczeniu nawrotowego MCL. Wybór terapii w przypadku nawrotu zależy od wieku pacjenta, stopnia sprawności, rezerwy szpiku kostnego i leczenia początkowego. • Leczenie Hyper-CVAD nie jest zalecane ze względu na wysoką śmiertelność indukcyjną. • Można rozważyć rytuksymab w leczeniu nawrotu choroby. • Bortezomib może zostać włączony do schematu leczenia po nawrocie choroby. • Złożona chemioterapia może zostać rozważona po nawrocie choroby. • Temsyrolimus jest możliwą opcją w leczeniu nawrotowego MCL. • Flawopirydol i enzastaurin nie są zalecane w leczeniu nawrotowym. <p><u>Przeszczep w leczeniu MCL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ASCT jako leczenie konsolidacyjne u pacjentów w dobrej kondycji, którzy przeszli intensywne leczenie. • ASCT znacznie wydłuża czas do nawrotu choroby, nie ma danych naukowych, które potwierdzają wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (OS). • Monitorowanie chorych po ASCT na poziomie cząsteczkowym pozwala określić, którzy chorzy będą mieć nawrót choroby. • Allo-SCT powinien być rozważany po drugiej remisji dla chorych w dobrej formie. Konwencjonalny allo-SCT powiązany jest z TRM. RIC allo-SCT może być skuteczny u chorych z nawrotem choroby po ASCT. 	<p>1B</p> <p>1B</p> <p>1B</p> <p>1B</p> <p>1,2</p> <p>2B</p> <p>1B</p> <p>1A</p> <p>1A</p> <p>1B</p> <p>1B</p>

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
eksperti niemieccy (Niemcy), 2012 ³²	Current treatment of mantle cell lymphoma: results of a national survey and consensus meeting	<p><u>Nawrót choroby (II linia leczenia)</u></p> <p><u>Leczenie pacjentów w młodym wieku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • immunochemioterapia (np. FCR), • następnie rozważenie alloprzeszczepu, radioimmunoterapii lub terapii podtrzymującej rytuksymabem. <p><u>Leczenie starszych pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • immunochemioterapia (FCR lub R-B), podejście molekularne • autologiczny przeszczep komórek macierzystych z krwi obwodowej, • rozważenie terapii podtrzymującej rytuksymabem, radioimmunoterapii, <p><u>Pacjenci zagrożeni</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • immunochemioterapia (np. R-B), • podejście molekularne <p><u>Kolejny nawrót choroby</u></p> <p>Podjęcie molekularne: temsyrolimus, bortezomib, lenalidomid.</p> <p>Wysoką skuteczność i bezpieczeństwo wykazują inhibitory kinaz tyrozynowych w leczeniu nawrotowego i opornego MCL (ibrutynib, bortezomib).</p>	bd

Rekomendacje ESMO 2013 i 2014:

Poziom dowodu:

I - Dowody z przynajmniej jednego, dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanalizy bez heterogeniczności wśród badań randomizowanych;

II - Dowody z mniejszych badań randomizowanych (o gorszej jakości metodologicznej) lub z subpopulacji większych badań randomizowanych lub z metaanalizy takich badań lub metaanalizy z heterogenicznością;

III - Badania prospektywne kohortowe;

IV - Badania retrospektywne kohortowe lub kliniczno-kontrolne;

Stopień rekomendacji:

A - Silne dowody skuteczności, silna rekomendacja;

B - Silne lub umiarkowane dowody skuteczności z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólna rekomendacja;

C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka stosowania, zalecenie opcjonalne;

Rekomendacje NCCN 2016:

1 - Rekomendacja na podstawie dowodów wysokiego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa;

2A - Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa;

Rekomendacje ekspertów szwajcarskich 2013:

Poziom dowodów:

I - Dostępne dane z co najmniej jednego, randomizowanego, kontrolowanego badania wysokiej jakości lub z metaanaliz kilku badań wysokiej jakości;

II - Dowody z mniejszych badań randomizowanych lub z subpopulacji większych badań randomizowanych lub z metaanaliz takich badań z ewentualną heterogenicznością;

III - Prospektywne badania kohortowe;

IV - Badania retrospektywne kohortowe lub kliniczno-kontrolne;

V - Badania niekontrolowane, indywidualne opisy przypadków, opinie ekspertów;

Rekomendacje BCSH 2012:

Sila rekomendacji:

1 - silna, istnieje pewność, że korzyści przewyższają (lub nie) ryzyko. Zalecenie może być stosowane w sposób jednolity dla wszystkich pacjentów.

2 - słaba, w przypadku kiedy nie ma dużej pewności co do wielkości korzyści lub ryzyka. Zalecenie traktowane jako rozwiązanie sugerowane.

Jakość dowodów:

A - wysoka jakość, dane z badań RCT wysokiej jakości;

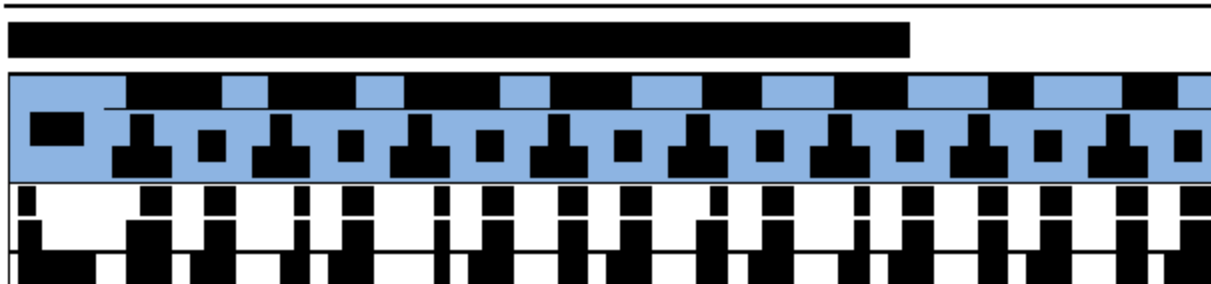
B - umiarkowana jakość, dane z badań RCT mniejszej jakości;

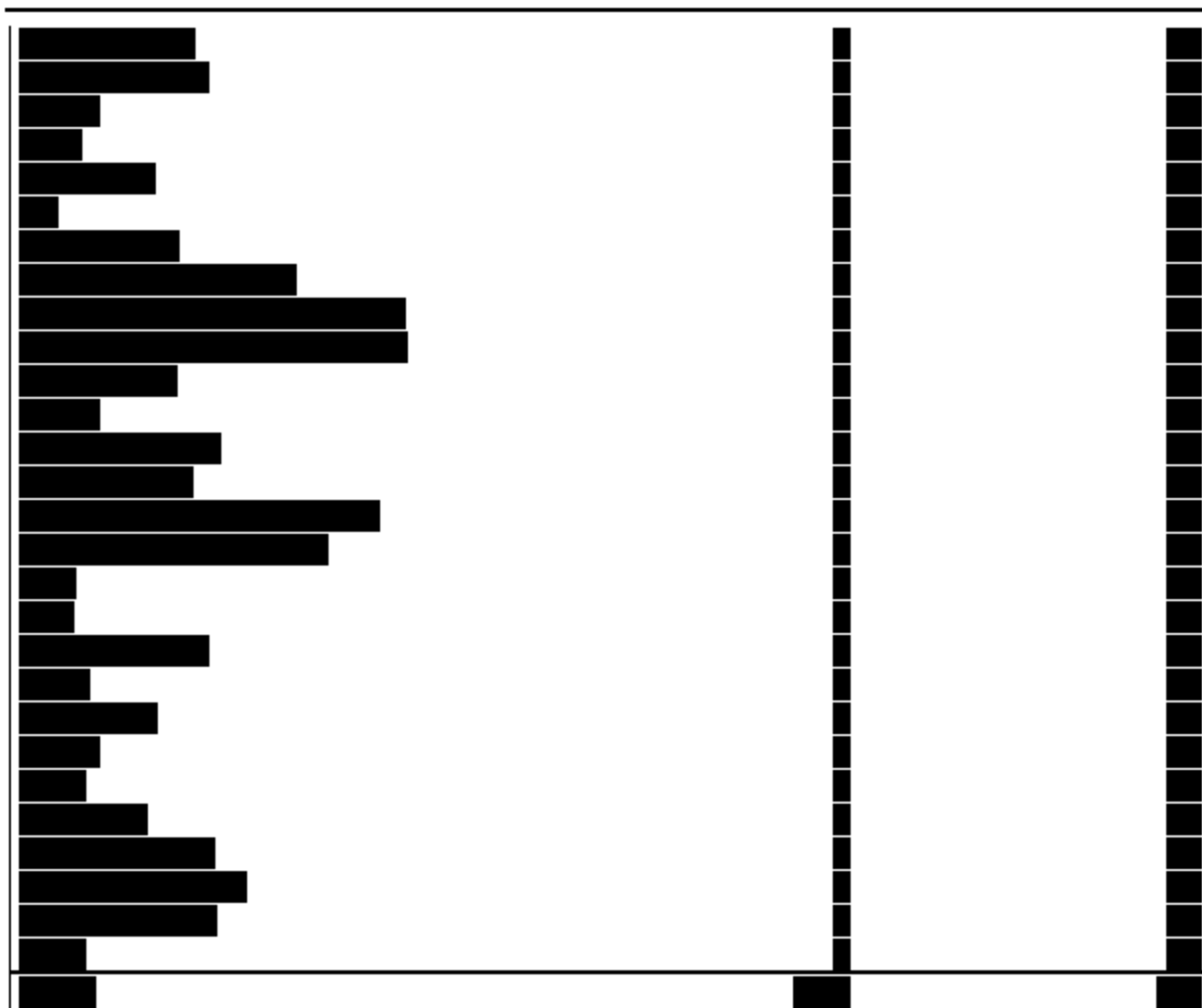
2.8 Praktyka kliniczna terapii MCL w Polsce

Wytyczne kliniczne zarówno polskich towarzystw (PUO), jak i zagranicznych (ESMO, NCCN) wymieniają szereg możliwych terapii do zastosowania w nawrotowej lub odpornej na leczenie postaci chłoniaka z komórek płaszczą (por. Rozdz. 2.7.1). Wybór począwszy od dostępnych schematów chemo- i immunochemioterapii poprzez szereg leków stosowanych w monoterapii nie pozwala wskazać jednolitej, wiodącej ścieżki terapeutycznej o udowodnionej skuteczności. Eksperti kliniczni podkreślali w trakcie Spotkania Ekspertów, że nie można wybrać jednego, najczęściej stosowanego schematu leczenia, a w miarę postępu choroby i kolejnych linii leczenia zestaw stosowanych terapii jest coraz szerszy.^{33,49} W związku z powyższym Wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu badania ankietowego (EPIC MCL³⁴) wśród polskich klinik specjalizujących się w leczeniu pacjentów z MCL, aby uzyskać obraz rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce. Wyniki badania EPIC MCL zaprezentowano poniżej.

[Redacted content]

[Redacted content]





[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text lines]



2.9 Przebieg naturalny i rokowanie

Chłoniak z komórek płaszczka charakteryzuje się agresywnym, nawracającym przebiegiem oraz medianą przeżycia tylko 3-7 lat¹⁶ (w zeszłej dekadzie mediana całkowitego przeżycia wynosiła 3 lata, obecnie ok. 5-6 lat¹³; dłuższe całkowite przeżycie może dotyczyć pacjentów z indolentną postacią chłoniaka³). Całkowita remisja choroby po terapii konwencjonalnej występuje u 20-80% pacjentów, ale w prawie wszystkich przypadkach następuje nawrót choroby.^{16,17} Chorzy młodszy (≤ 65 lat), bez podwyższonej aktywności LDH (dehydrogenazy kwasu mlekowego) i $\beta 2$ mikroglobuliny, należą do grupy lepiej rokującej.²⁷

Czynniki biologiczne oraz kliniczne wpływające na pogorszenie rokowania MCL zostały przedstawione w Tab. 10.³⁵

Tab. 10. Czynniki wpływające na rokowanie pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka.³⁵

Czynnik	Pogorszenie rokowania
biologiczne	
wariant histologiczny	wariant blastoidny
wskaźnik proliferacji komórki nowotworowej	wysoki
delecje/mutacje w genie <i>TP53</i>	inaktywacja p53
wtórne aberracje chromosomowe	dodatkowy materiał w 3q, 12q, 13q utrata materiału w 6q, 9p, 11q, 17p
kliniczne	
stan sprawności wg skali ECOG	≥ 2
wiek	>65-70 lat
poziom dehydrogenazy mleczanowej w osoczu	wysoki
poziom $\beta 2$ mikroglobuliny w osoczu	wysoki
poziom hemoglobiny	<12 g/dl
stadium nowotworu	zaawansowana choroba
zajęcie pozawęzłowe	≥ 2

zajęcie krwi obwodowej

obecne

Powszechnie w ocenie ryzyka nawrotu choroby wykorzystywany jest wskaźnik rokowniczy MIPI (ang. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*). Wzór wskaźnika rokowniczego dla chorych na MCL został opracowany na podstawie badań GLSG (ang. *German Low Grade Lymphoma Study Group*) i EMCLN (ang. *European MCL Network*). Ustalono 4 niezależne czynniki rokownicze:

- wiek,
- stan sprawności według skali ECOG (aneks 10.1),
- aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy,
- liczbę leukocytów (ang. *white blood cells*, WBC) we krwi obwodowej.^{13,36}

Wskaźnik rokowniczy MIPI oblicza się na podstawie następującego wzoru:

$$\text{MIPI} = [0,03535 \times \text{wiek (w latach)}] + 0,6978 \text{ (jeżeli ECOG} > 1) + [1,367 \times \log_{10}(\text{LDH/górna granica normy})] + [0,9393 \times \log_{10}(\text{liczba WBC w } 10^6)].^{36}$$

Pacjenci z wynikiem MIPI poniżej 5,5 należą do grupy niskiego ryzyka (LR), z wynikiem w przedziale 5,7 - 6,2 do grupy średniego ryzyka (IR), a z wynikiem powyżej 6,2 do grupy z wysokim ryzykiem (HR), z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą odpowiednio: ponad 60 miesięcy (nieosiągnięta), 51 i 29 miesięcy.^{13,36} Tab. 11 przedstawia uproszczoną wersję oceny ryzyka za pomocą wskaźnika MIPI.

Tab. 11. Uproszczona wersja oceny ryzyka za pomocą wskaźnika MIPI.³⁶

Punktacja	Wiek	Stan sprawności w g ECOG	LDH/górna granica normy (UI/l)	Leukocyty (WBC; 10 ⁹ /l)
0	<50	0-1	<0,67	<6,7
1	50-59	-	0,67-0,99	6,7-9,999
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10,0-14,999
3	≥70	-	≥1,5	≥15,0

Suma punktów: 0-3: niskie ryzyko; 4-5: średnie ryzyko; 6-11: wysokie ryzyko.

Projektowane 3-letnie przeżycie wynosi w przypadku wysokiego ryzyka około 40%, pośredniego 70% i niskiego 90%. Czas przeżycia chorych jest również bardzo zróżnicowany ze względu na zależność od obrazu klinicznego w konkretnym przypadku oraz od rodzaju leczenia.³

Znaczącym patomorfologicznym czynnikiem rokowniczym dla przeżycia całkowitego jest wskaźnik proliferacji komórek nowotworowych (Ki-67) określany metodą immunohistochemiczną. Wykazano, że każdy wzrost liczebności komórek Ki-67 o 10% wiąże się ze wzrostem wskaźnika ryzyka względnego o 1,27 ($p < 0,001$).^{37,38}

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się zaawansowany stan choroby, występowanie zmiany masywnej, objawów systemowych, zły stan ogólny oraz morfologiczny wariant blastoidny. Analiza profilów ekspresji genów może stać się kolejnym narzędziem w prognozowaniu przebiegu choroby.³

Obiecującą metodą prognozowania przebiegu choroby jest ocena remisji molekularnej na podstawie badania tzw. minimalnej choroby resztkowej (MRD) we krwi obwodowej lub szpiku, przeprowadzona w trakcie lub po zakończeniu leczenia.¹³ Molekularne monitorowanie choroby resztkowej poprzez ilościowy PCR jest szeroko stosowanym narzędziem do oceny pozostałości krążących komórek chłoniaka, z dużym wpływem na rokowanie. Ocenę MRD przeprowadza się przy użyciu cytometrii przepływowej.³⁹

3 INTERWENCJA – IBRUTYNIB (IMBRUVICA®)

Opis ibrutynibu oparto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Imbruvica® oraz informacji na stronie internetowej EMA dotyczącej leku.^{40,41}

Tab. 12 Charakterystyka interwencji.

Nazwa międzynarodowa	ibrutynib
Nazwa handlowa	Imbruvica®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L01XE27 (leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych)
Pośtać	kapsułka twarda
Dawka	140 mg
Droga podania	podanie doustne
Data dopuszczenia do obrotu (EMA)	21 października 2014 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/14/945/001 (90 kapsułek twardych) EU/1/14/945/002 (120 kapsułek twardych)
Podmiot odpowiedzialny	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia

Lek Imbruvica® jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera substancję czynną ibrutynib, należącą do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy białkowej. Ibrutynib działa poprzez blokowanie kinazy tyrozynowej Brutona (Btk), która występuje przede wszystkim w limfocytach B. Obecność Btk sprzyja przeżywalności limfocytów B oraz ich migracji do narządów, gdzie typowo dochodzi do podziału tych komórek. Przez blokowanie Btk ibrutynib zmniejsza przeżywalność oraz migrację limfocytów B, co opóźnia postęp choroby nowotworowej.⁴⁰

3.1 Wskazania

Produkt leczniczy Imbruvica® posiada cztery wskazania.⁴⁰

Może być stosowany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL).

Ponadto, w monoterapii może mieć także zastosowanie w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), a także jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wczesniejszą terapię.

Produkt leczniczy Imbruvica® jest również wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.

3.2 Dawkowanie

W leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka zalecana dawka wynosi 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę, podawana doustnie, o tej samej porze dnia. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu Imbruvica® razem z sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami.

Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Ibrutinib nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży. U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zmiana dawki początkowej nie jest konieczna.

Należy zmniejszyć dawkę produktu Imbruvica® do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 oraz zmniejszyć do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) lub wstrzymać podawanie na okres 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4.

Nie przeprowadzono szczególnych badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W świetle badań klinicznych produktu Imbruvica® u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zmiana początkowej dawki leku nie jest wymagana. Produkt Imbruvica® można podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek tylko, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem, i należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawką jest 280 mg na dobę (dwie kapsułki). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawką jest 140 mg na dobę (jedna kapsułka). Nie zaleca się podawania produktu Imbruvica® pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie stosowano produktu Imbruvica® u pacjentów z ciężką chorobą układu krążenia.

W poniższej tabeli (Tab. 13) zestawiono zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia toksyczności.

Tab. 13 Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia toksyczności.

Wystąpienie toksyczności	Modyfikacja dawki po ustąpieniu
Pierwsze	wznówić leczenie w dawce 560 mg na dobę
Drugie	wznówić leczenie w dawce 420 mg na dobę
Trzecie	wznówić leczenie w dawce 280 mg na dobę
Czwarte	odstawić produkt Imbruvica®

3.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania ibrutinibu jest:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego.

3.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdarzenia związane z krwawieniem

Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych produktem Imbruvica®, zarówno z małopłytkowością, jak i bez małopłytkowości. Obejmowały one niewielkie zdarzenia krwotoczne takie jak uraz, krwawienie z nosa i wybroczyny, oraz duże zdarzenia krwotoczne obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnętrzny, czaszkowy, krwiomocz.

Nie należy stosować warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem Imbruvica®. Należy unikać stosowania suplementów takich jak olej rybi i witamina E. Stosowanie produktu Imbruvica® u pacjentów wymagających innych leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi może zwiększać ryzyko krwawienia i należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania terapii przeciwzakrzepowej.

Należy wstrzymać stosowanie produktu Imbruvica® przez co najmniej 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym w zależności od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia.

3.5 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 420 pacjentów przyjmujących produkt Imbruvica®. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były neutropenia, niedokrwistość, biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenie górnych dróg oddechowych, siniaki, wysypka, nudności i gorączka. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 5\%$) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombocytopenia.

Poniższe działania niepożądane zostały stwierdzone podczas badań klinicznych i sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (Tab. 14). Działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo

częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

Tab. 14 Działania niepożądane ibrutynibu (Imbruvica®) raportowane podczas badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Preferowane określenie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc* Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych Zapalenie zatok* Zakażenie skóry*
	Często	Po socznica*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia Małopłytkowość Niedokrwistość
	Często	Neutropenia z gorączką Leukocytoza Limfocytoza
	Niezbyt często	Leukostaza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Odwodnienie Hiperurykemia
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy Ból głowy
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	Często	Migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok* Krwawienie z nosa Siniaczenie* Wybroczyny
	Często	Krwiak podtwardówkowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Wymioty Zapalenie jamy ustnej* Nudności Zaparcia
	Często	Suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka
	Częstość nieznana	Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów Ból mięśniowo-szkieletowy*
Zaburzenia ogólne	Bardzo często	Gorączka

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Preferowane określenie
i stany w miejscu podania		Obrzęk obwodowy

*Obejmuje wiele terminów działań niepożądanych

3.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (Imbruvica®) we wskazananiu: chłoniak z komórek płaszczą

Tab. 15 Lista badań opublikowanych.

Badanie	Typ	Interwencja [N]	Komparator [N]	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Punkty końcowe
Dreyling 2016 ⁴²	międzynarodowe wieloośrodkowe randomizowane kontrolowane open-label badanie III fazy	ibrutynib: 560 mg/dzień p.o. [N=139]	temsirolimus: 175 mg, IV, dzień 1, 8, 15 (pierwszy cykl); 75 mg, IV, 1, 8, 15 (kolejny cykl); cykl: 21 dni [N=141]	co najmniej jedna wcześniejsza linia immunochemioterapii (rytuksymab) udokumentowana oporność lub nawrót po wcześniejszej terapii mierzalna zmiana w kryteriów Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma status ECOG: 0-1	<u>Kryt. Wykluczające:</u> chemioterapia, naświetlania, inne badane leki w ciągu 3 tygodni przed badaniem leczenie przeciwciałami w ciągu 4 tygodni przed badaniem immunokoniugaty w ciągu 10 tygodni przed badaniem poprzednie leczenie mTOR lub inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona <u>Kontynuacja leczenia:</u> do czasu progresji choroby lub, do czasu nieakceptowalnej toksyczności.	I-rzędowe: przeżycie wolne od progresji (PFS) II-rzędowe: ocena częstości odpowiedzi (ORR), (częściowa odpowiedź na leczenie (PR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR)), przeżycie całkowite (OS), odsetek jednorocznego przeżycia (1-year survival rate), czas trwania odpowiedzi (DOR), czas do następnego leczenia, bezpieczeństwo, specyficzne wyniki raportowane przez pacjenta (Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma) biomarkery, farmako-

Badanie	Typ	Interwencja [N]	Komparator [N]	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Punkty końcowe
						kinetyka, wskaźnik zużycia zasobów medycznych;
PCYC-1104-CA (Wang 2013 ⁴³ , Wang 2015 ⁴⁴)	wieloośrodkowe otwarte badanie II fazy	ibrutinib: 560 mg/dzień p.o. [N = 111]	-	potwierdzona diagnoza MCL z nadekspresją cykliny D1 lub translokacją t(11;14) średnica węzłów chłonnych ≥ 2 cm od 1 do 5 wcześniejszych linii leczenia brak PR lub CR w ostatniej linii leczenia stan sprawności wg ECOG: 0-2 całkowita liczba neutrofilii: ≥ 750 /ml płytki krwi: $\geq 50\ 000$ /ml	progresja choroby lub nieakceptowalny poziom działań niepożądanych	I-rzędowe: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) II-rzędowe: długość trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), bezpieczeństwo

4 WSKAZANIE REFUNDACYJNE

Imbruvica® została zarejestrowana przez EMA w październiku 2014 roku we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL).⁴⁰ Opinie polskich ekspertów klinicznych, zaprezentowane na spotkaniach *Advisory Board*, wskazały jednak na potrzebę zawężenia populacji zawartej we wniosku refundacyjnym.⁴⁹ Motywacją do tego stał się fakt zmiany obecnej praktyki klinicznej w leczeniu MCL (patrz Rozdz. 2.8), w której wiodącym wg ekspertów schematem leczenia w MCL staje się schemat BR (bendamustyna, rytuksymab). Bendamustyna jest od lipca 2015 roku refundowana w ramach Katalogu Chemioterapii, co umożliwia jej zastosowanie w ramach terapii skojarzonej⁴⁵ (wcześniej bendamustynę stosowano w monoterapii w ramach programu lekowego leczenia chłoniaków indolentnych opornych na rytuksymab (Załącz. B.51. Obw. na dzień 1 maja 2015 r.⁴⁶)). W trakcie spotkania eksperci kliniczni wskazali na brak skutecznej terapii w leczeniu pacjentów, u których zastosowano już B±R lub u pacjentów mających przeciwwskazania do bendamustyny, określając tym samym obszar niezaspokojonych potrzeb pacjentów.

Biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych Wnioskodawca zdecydował o zawężeniu wskazania refundacyjnego do populacji dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia, oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny, lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania.⁴⁷

5 KOMPARATORY

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (HTA) Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.⁴⁸ Zaleca się przeprowadzenie porównania z innymi technologiami: najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Zarówno opisywane wyżej wytyczne praktyki klinicznej, jak i opinie ekspertów klinicznych wypowiedziane na spotkaniach *Advisory Board* ([REDAKTED]), nie wskazują jednoznacznie na jeden, złoty standard leczenia, który zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych można by traktować jako komparator.^{33,49} Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie wśród młodszych pacjentów w leczeniu nawrotów MCL w ramach immunochemioterapii schematy leczenia z rytuksymabem oraz bendamustyną (np. R-DHAP, BR). Z kolei w grupie starszych pacjentów, na ogół po leczeniu schematem R-CHOP, stosuje się immunochemioterapię w postaci np. schematów BR lub FCR. Wytyczne kliniczne zalecają także stosowanie nowych leków w ramach badań klinicznych, jak temsyrolimus, bortezomib, czy lenalidomid. W poniższej tabeli zestawiono omówione w artykule *Szymczyk 2015* schematy leczenia stosowane w nawrotach po pierwszej linii leczenia chłoniaków z komórek płaszczka, uwzględniające najnowsze badania i wytyczne kliniczne.⁵⁰

Tab. 16 Zestawienie leków i schematów leczenia stosowanych w nawrocie po leczeniu pierwszej linii chłoniaka z komórek płaszczka, na podstawie *Szymczyk 2015*.⁵⁰

Nazwa leku/schematu leczenia	Substancje czynne w ramach schematu leczenia
FCRM	rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron
R-GemOX	rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna
R-DHAP	rytuksymab, cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny, deksametazon
BR	bendamustyna, rytuksymab
RBAC	rytuksymab, bendamustyna, arabinozyd cytozyny
bortezomib*	-
temsyrolimus*	-
lenalidomid*	-
ibrutinib*	-

*monoterapia lub terapia skojarzona

5.1 Wybór komparatora zgodnego z istniejącą praktyką i wytycznymi postępowania klinicznego

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego uwzględniające kilka możliwych sposobów leczenia nawrotowego MCL decyzję o wyborze właściwego, tj. zgodnego z istniejącą praktyką komparatora, zdecydowano się podjąć w oparciu o opinię ekspertów. Na spotkaniu dot. produktu leczniczego Imbruvica® w MCL ([REDACTED]) eksperci kliniczni wskazali na dwa komparatory stosowane w Polsce w dwóch subpopulacjach: młodszej (≤ 65 r.ż.) i starszej (> 65 r.ż.). W grupie młodszej zaproponowali komparator R-IVAC, natomiast w grupie starszej FCR. O ile dla komparatora FCR udało się odnaleźć dwa badania obserwacyjne dot. skuteczności w leczeniu chorych z opornym lub nawracającym MCL (7 i 8 pacjentów), o tyle dla schematu R-IVAC nie ma żadnych badań dokumentujących jego skuteczność w nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Dlatego też zdecydowano się przeprowadzić dodatkowe wyszukiwania dla potencjalnych trzech innych komparatorów wskazanych alternatywnie przez ekspertów oraz przez wytyczne kliniczne - tj. R-ESHAP, R-DHAP, R-CHOP. W rezultacie, podobnie jak wcześniej, nie odnaleziono badań dotyczących populacji chorych z postępującym lub nawrotowym MCL. W konsekwencji przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie pod kątem publikacji opublikowanych w postaci pełnego tekstu, zawierających samodzielne wyniki skuteczności różnych schematów leczenia w populacji chorych (minimum 10) z postępującym lub nawrotowym MCL. Ostatecznie odnaleziono badania kliniczne dla potencjalnych 15 komparatorów. Należy jednak zaznaczyć, że często były to badania niskiej wiarygodności, obserwacyjne, o małej liczebności populacji i z wynikami odnoszonymi się głównie do odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (ORR, CR, PR). Nie kwalifikowano badań, które dotyczyły schematów bądź leków nierefundowanych w Polsce lub refundowanych w innym wskazaniu, oraz w sytuacjach, kiedy choć jeden środek terapeutyczny obecny w schemacie nie był refundowany w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (C 83.1, C 85.7). Procedura taka miała miejsce w przypadku nowych leków, jak temsyrolimus, bortezomib, lenalidomid ze względu na brak ich refundacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, oraz w przypadku schematów leczenia np. zawierających nierefundowaną w MCL oksaliplatinę (m.in. R-GemOX). Zestawienie propozycji komparatorów poddano weryfikacji trzech ekspertów klinicznych: [REDACTED]

Ponadto, autorzy raportu zdecydowali się przeprowadzić badanie ankietowe mające na celu scharakteryzowanie obecnej praktyki klinicznej leczenia MCL w Polsce (EPIC MCL, szczegółowy opis badania w Rozdz. 2.8.) [REDACTED]

[REDACTED]

W czasie trwania procesu wyboru komparatora, do katalogu leków refundowanych, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 24 czerwca 2015 r., weszła bendamustyna, stosowana do tej pory w ramach programu lekowego leczenia indolentnych postaci chłoniaków nieziarniczych (por. Rozdz. 4).⁴⁵ Ograniczenie zastosowania bendamustyny do PL uniemożliwiało zastosowanie jej w terapii skojarzonej z rytuksymabem, które to połączenie jest jednym z najczęściej zalecanych wg wytycznych schematów leczenia nawrotów MCL, zarówno w populacji chorych młodszych, jak i starszych.²³ Eksperti kliniczni wskazują, że schemat BR ma szansę stać się powszechnie uznawaną praktyką kliniczną w leczeniu MCL w Polsce.⁴⁹ Opinie ekspertów wskazywały ponadto na brak skutecznej i wiodącej terapii wśród pacjentów leczonych uprzednio schematem zawierającym bendamustynę lub mającym do niej przeciwwskazania. Stąd koncepcja wskazania refundacyjnego określa warunki zawężonej populacji do tej właśnie grupy chorych.

[REDACTED]

[REDACTED]

Z uwagi na:

1. brak możliwości wyodrębnienia wiodącego schematu leczenia w nawracającym lub opornym na leczenie MCL oraz

2. brak dobrej jakości badań klinicznych dla wstępnie zaproponowanych przez ekspertów komparatorów (Spotkanie Ekspertów, ██████████),
3. biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz
4. wyniki badania dot. realnej praktyki klinicznej w Polsce (EPIC MCL, ██████████
██████████) oraz
5. wskazania ekspertów klinicznych (Spotkanie Ekspertów, ██████████
██████████)

zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie z tzw. „wybozem lekarza”. Jest to koncepcja, w której określa się kilka wybranych sposobów leczenia MCL, a poszczególne dla nich wyniki są uśrednione. Wydaje się, że w przypadku tak dużego rozrzutu możliwości leczenia MCL zagregowane dane o skuteczności i bezpieczeństwie w sposób możliwie najbardziej wiarygodny oddadzą rzeczywistą praktykę kliniczną.

Poniżej zestawiono odnalezione dane o badaniach klinicznych dla proponowanych przez wytyczne i ekspertów komparatorów oraz opis komparatora „wybór lekarza”.

5.2 Zestawienie odnalezionych badań klinicznych dla wybranych schematów leczenia stosowanych w nawracającym lub opornym na leczenie MCL

W ramach przeprowadzanego wyszukiwania badań klinicznych w leczeniu nawracającego i opornego chłoniaka z komórek płaszczka odnaleziono publikacje dla 18 potencjalnych komparatorów (por. Tab. 17). Za kryteria włączenia badań przyjmowano m.in. publikację pełnotekstową, wyniki dla populacji po co najmniej jednej linii leczenia, badania dot. schematów leczenia zawierających leki refundowane w Polsce, oraz wielkość populacji określoną arbitralnie na co najmniej 10 osób.

Tab. 17 Zestawienie odnalezionych badań klinicznych w procesie wyboru komparatora.

Schemat leczenia	Opis schematu leczenia	Liczba odnalezionych publikacji	Referencje do publikacji
FCR*	fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab	2	Tam 2006 ⁵² , Thomas 2005 ⁵³
R-HyperCVAD/RMC	rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon/ rytuksymab, metotreksat, cytarabina	1	Wang 2008 ⁵⁴
CHOP	cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednison	1	Furtado 2015 ⁵⁵
FCMR	rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron	1	Forstpointer 2004 ⁵⁶
FCM	fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron	1	Forstpointer 2004 ⁵⁶

GMR	gemcytabina, mitoksantron, rytuksymab	1	Garbo 2009 ⁵⁷
P±DG	cisplatyna ± gemcytabina, deksametazon	1	Morschhauser 2007 ⁵⁸
R	rytuksymab	2	Foran 2000 ⁵⁹ , Igarashi 2002 ⁶⁰
RT-PEPC	rytuksymab, talidomid, prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid	1	Ruan 2010 ⁶¹
FC	fludarabina + cyklofosfamid	1	Cohen 2001 ⁶²
RT	rytuksymab, talidomid	1	Kaufmann 2004 ⁶³
RCh	rytuksymab, chlorambucyl	1	Bauwens 2005 ⁶⁴
EPOCH	etopozyd, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon	1	Wilder 2001 ⁶⁵
CMC	kladrybina, mitoksantron, cyklofosfamid	1	Robak 2007 ⁶⁶
BR	bendamustyna, rytuksymab	5	Rummel 2005 ⁶⁷ , Robinson 2008 ⁶⁸ , Rigacci 2012 ⁶⁹ , Czuczman 2015 ⁷⁰ , Rummel 2016 ⁷¹
FR	fludarabina, rytuksymab	1	Rummel 2016 ⁷¹
R-BEAM**	rytuksymab, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan	1	Berger 2015 ⁷²
BEAM**	karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan	1	Caimi 2015 ⁷³

*W badaniach dot. FCR populacja wynosiła mniej niż 10 pacjentów, ale z uwagi na fakt, że schemat ten był wskazywany jako potencjalny komparator przez klinicystów, zdecydowano się przytoczyć dane o jego badaniach klinicznych.

**Badania dotyczące leczenia kondycjonującego przed przeszczepem.

Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania kliniczne charakteryzują się niską wiarygodnością. Są to badania w znacznej części niekontrolowane, obserwacyjne, a liczebność populacji z nawracającym lub opornym na leczenie MCL oscyluje średnio wokół 20 chorych (por. Tab. 18). Znaczna większość badań dotyczy populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą (III/IV wg Ann Arbor), w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1), jednak długość i sposób poprzedniego leczenia pacjentów są znacznie zróżnicowane, co ma bezpośredni wpływ na ich rokowania (por. Tab. 19– Tab. 23). W badaniach oceniano przede wszystkim odpowiedź na leczenie, rzadziej przeżycie wolne od progresji (PFS) czy przeżycie całkowite (OS) (por. Tab. 24). Odnalezione badania nie pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego z ibrutinibem.

Tab. 18 Zestawienie danych metodologicznych odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
Tam 2006	Australia	77 (8 z MCL, w tym 7 z MCL w II linii)	mediana czasu obserwacji: 20 miesięcy (1-54)	Pacjenci ze zdiagnozowanym CLL/SLL, FL, MCL, MZL, WM, leczeni i nieleczeni wcześniej	FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) fludarabina 25 mg/m ² , dzień: 1-3; cyklofosfamid 250 mg/m ² , dzień: 1-3; rytuksymab 375 mg/m ² , dzień: 1; (N=7)	brak	badanie z pojedynczym ramieniem, IVA wg AOTMIT
Thomas 2005	1, UK	16	bd	Pacjenci z nawrotem MCL (II linia leczenia)	FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) fludarabina 40 mg/m ² doustnie lub 25 mg/m ² dożylnie, dzień: 1-3; cyklofosfamid 250 mg/m ² doustnie lub dożylnie, dzień: 1-3; rituksymab 375 mg/m ² dożylnie, dzień: 1; cykl: 28 dni; (N=8)	FC (fludarabina + cyklofosfamid) i porównanie z wynikami poprzedniego leczenia CHOP fludarabina 40 mg/m ² doustnie lub 25 mg/m ² dożylnie, dzień: 1-3; cyklofosfamid 250 mg/m ² doustnie lub dożylnie, dzień: 1-3; (N=8)	badanie obserwacyjne, IVA wg AOTMIT
Cohen 2001	1, NY, USA (dane z bazy danych Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)	30 (w tym 20 wcześniej leczonych)	mediana czasu obserwacji: 16,1 miesięcy	Chorzy z MCL, nowo zdiagnozowani lub z nawrotowym/opornym MCL.	FC (fludarabina + cyklofosfamid) cyklofosfamid: 1000 mg/m ² , dzień: 1; (N=24) cyklofosfamid: 500-800 mg/m ² , dzień: 1; (N=5) cyklofosfamid: 275 mg/m ² , dzień: 1-3; (N=1) fludarabina: 20-25 mg/m ² , dzień: 1-4/5; (N=24) fludarabina: 25 mg/m ² , dzień: 1-3/4; (N=5) fludarabina: 25 mg/m ² , dzień: 1-3; (N=1) cykl: 21-28 dni; (N=20)	brak	badanie retrospektywne, z pojedynczym ramieniem, IVB wg AOTMIT

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i bność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
Forstpointer 2004	61	128 (w tym 48 z MCL)	mediana czasu obserwacji: 18 miesięcy;	Chorzy z nawrotowym lub opornym FL, MCL lub chłoniakiem limfoplazmocytowym (MW)	FCM (fludarabina + cyklofosfamid + mitoksantron) fludarabina: 25 mg/m ² , IV przez 30 min., dzień: 1-3; cyklofosfamid: 200 mg/m ² , wlew przez 4h, dzień: 1-3; mitoksantron: 8 mg/m ² , IV przez 30 min, dzień: 1; cykl: 4 tygodnie; w sumie 4 cykle; (N=24)	R-FCM (rytuksymab + fludarabina + cyklofosfamid + mitoksantron) rytuksymab: 375 mg/m ² , dzień: 0; fludarabina: 25 mg/m ² , IV przez 30 min., dzień: 1-3; cyklofosfamid: 200 mg/m ² , wlew przez 4h, dzień: 1-3; mitoksantron: 8 mg/m ² , IV przez 30 min, dzień: 1; cykl: 4 tygodnie; w sumie 4 cykle; (N=24)	wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, open-label badanie III fazy, IIA wg AOTMiT
Wang 2008	1, Texas, USA	29	mediana liczby cykli: 5 (1-7); mediana czasu obserwacji: 40 miesięcy;	Chorzy z nawrotowym lub opornym, agresywnym MCL	CYKL 1: R+hyperCVAD (rytuksymab+cyklofosfamid+winkrystyna+doksorubicyna+deksametason) rytuksymab: 375 mg/m ² , dzień: 1; cyklofosfamid: 300 mg/m ² , IV przez 3h co 12h (6 dawek), dzień: 2-4; mesna: 600 mg/m ² , IV przez 24h, podawanie rozpoczęte na 1h przed podaniem cyklofosfamid, dzień: 2-4; doksorubicyna: 16,6mg/m ² , IV przez 24h, dzień: 5-7; winkrystyna: 1,4 mg/m ² , IV 12h po ostatniej dawce cyklofosfamid, dzień: 4/5, 12; deksametason: 40 mg, doustnie lub IV, dzień: 2-5, 12-15 CYKL 2: R+metoteksat+cytarabina (rytuksymab+metoteksat+cytarabina) rytuksymab: 375 mg/m ² , dzień: 1; metoteksat: 200 mg/m ² , IV przez 2h,	brak	prospektywne, open-label, badanie II fazy, IVA wg AOTMiT

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
					<p>dzień; 2; metotreksat: 800 mg/m², IV przez 22h, dzień; 2; cytarabina: 3000 mg/m², IV przez 2h co 12h (4 dawki), dzień: 3-4; Cykl wynosi 21 dni. Terapia trwająca od 6 do 8 cykli. (N=29)</p>		
Ruan 2010	1, New York, USA	22	mediana czasu obserwacji: 38 miesiące	Chorzy z nawrotowym lub opornym MCL	<p>RT-PEPC (rytuksymab+talidomid+prednizon+etopozyd+ prokarbazyna+cyklofosfamid) faza indukcji (3 miesiące): rytuksymab: 4 razy w tygodniu (1. miesiąc); talidomid: 50 mg/dzień przez pierwsze 2 miesiące, 100 mg/dzień po 2. miesią- cu; PEPC (jeśli ANC $\geq 2000/\mu\text{l}$): prednizon: 20 mg/dzień; etopozyd: 50 mg/dzień; prokarbazyna: 50 mg/dzień; cyklofosfamid: 50 mg/dzień; faza podtrzymująca (4. miesiąc - pro- gresja): talidomid: 100 mg/dzień; PEPC (jw.) rytuksymab: 4 razy w tygodniu co 4 miesiące; (N=22)</p>	brak	prospektywne, badanie II fazy, IVA wg AOTMiT

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i bność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
Foran 2000	19, Anglia, Francja, Szwajcaria	120 (w tym 40 z opornym lub nawrotowym MCL)	4 tygodnie (czas leczenia)	Populacja chorych nieleczonych oraz z nawrotowym lub opornym MCL, chorych z IMC oraz SLL	Rytuksymab rytuksymab: 375 mg/m ² raz na tydzień przez 4 tygodnie, IV (N=40)	brak	wieloośrodkowe, otwarte, badanie II fazy, IVA wg AOTMiT
Igarashi 2002	17, Japonia	90 (w tym 17 z MCL)		Chorzy z nawrotowymi chłoniakami z komórek B i z MCL	Rytuksymab rytuksymab: 375 mg/m ² raz na tydzień przez 4 tygodnie, IV (N=17)	brak	wieloośrodkowe, badanie II fazy, IVA wg AOTMiT
Furtado 2015	23, UK	46	rekrutacja: kwiecień 2007 - sierpień 2011; mediana czasu obserwacji (follow-up): 34 miesiące;	Chorzy z opornym lub nawrotowym MCL	CHOP (cyklofosfamid +doksorubicyna+winkrystyna+prednisolon) cyklofosfamid: 750 mg/m ² , dzień: 1; doksorubicyna: 50 mg/m ² , dzień: 1; winkrystyna: 1,4-2 mg/m ² , dzień: 1; prednisolon: 100 mg/d, dzień: 1-5; cykl: 21 dni; (N=23)	CHOP+bortezomib (cyklofosfamid+doksorubicyna+winkrystyna+prednisolon+bortezomib) cyklofosfamid: 750 mg/m ² , dzień: 1; doksorubicyna: 50 mg/m ² , dzień: 1; winkrystyna: 1,4-2 mg/m ² , dzień: 1; prednisolon: 100 mg/d, dzień: 1-5; bortezomib: 1,6 mg/m ² , dzień 1 i 8; cykl: 21 dni, do 8 cykli leczenia;	randomizowane, wieloośrodkowe badanie II fazy, w układzie równoległym, IIA wg AOTMiT

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i liczność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
						{N=23}	
Kaufmann 2004	1, Wiedeń, Austria	16	bd	Chorzy z nawrotowym lub opornym MCL	Rytuksymab + Talidomid rytuksymab: 375 mg/m ² , raz na tydzień, przez 4 tygodnie; talidomid: 200 mg/d, pierwsze 2 tyg., 400 mg/d kolejne tyg. (na początku z rytuksymabem, potem jako leczenie podtrzymujące); {N=16}	brak	badanie II fazy, obserwacyjne, IVA wg AOTMiT
Bauwens 2005	1, Belgia	14 (w tym 12 wcześniej leczonych)	bd	Chorzy z MCL, nowo zdiagnozowani lub z nawrotowym/opornym MCL.	Rytuksymab + Chlorambucyl chlorambucyl: 6 mg/m ² , dzień: 1-14, w każdym miesiącu; rytuksymab: 375 mg/m ² , dawka tygodniowa, przez 4 tyg., przed podaniem chlorambucylu {N=1}; rytuksymab: 375 mg/m ² , dzień: 1, przez 4 cykle, w trakcie leczenia chlorambucylem {N=11}; rytuksymab: 375 mg/m ² , dzień: 1, 7, przez 2 cykle, w trakcie leczenia chlorambucylem {N=2}; {N=12}	brak	badanie z pojedynczym ramieniem, IVB wg AOTMiT

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i bność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
Wilder 2001	15, Texas, USA	93 (w tym 11 z MCL)	czas trwania leczenia: sierpień 1993- październik 1996	Chorzy z nawrotowymi chłoniakami niezaiarniczymi	EPOCH (etopozyd + doxorubicyna + winkrystyna + cyklofosfamid + prednizon) etopozyd: 50 mg/m ² , dzień: 1-4; winkrystyna: 0,4 mg/m ² , dzień: 1-4; doxorubicyna: 10 mg/m ² , dzień: 1-4; cyklofosfamid: 750 mg/m ² , dzień: 5; prednizon: 100 mg/d, dzień: 1-6; (N=11)	brak	wieloośrodkowe, badanie z pojedynczym ramieniem, IVA wg AOTMiT
Robak 2007	1, Łódź, Polska	36 (w tym 14 z MCL)	mediana czasu obserwacji: 3 miesiące	Chorzy na odporne lub nawrotowe chłoniaki niezaiarnicze.	CMC (kladrybina + mitoksantron + cyklofosfamid) kladrybina: 0,12 mg/kg/d, IV przez 2h, dzień: 1-3; mitoksantron: 10 mg/m ² , dzień: 1; cyklofosfamid: 650 mg/m ² , dzień: 1; cykl: 4 tygodnie; (N=14)	brak	badanie z pojedynczym ramieniem IVB wg AOTMiT
Garbo 2009	bd	15	mediana czasu obserwacji: 10,7 miesięcy	Chorzy z nawrotowym lub opornym MCL	GMR (gemcytabina + mitoksantron + rytuksymab) gemcytabina: 900 mg/m ² , IV przez 30-60 min, dzień: 1 i 8; mitoksantron: 10 mg/m ² , IV przez 5-10 min, dzień: 1; rytuksymab: 375 mg/m ² , IV, dzień: 1; cykl: 21 dni, mediana liczby cykli: 6; (N=15)	brak	wieloośrodkowe, prospektywne, open-label, nie-randomizowane badanie II fazy, IVA wg AOTMiT
Morschhauser 2007	9, Francja	30	mediana czasu obserwacji: 38,8 miesięcy (PDG), 29,6 miesięcy (DG)	Chorzy z nawrotowym lub opornym MCL	PDG (N=18), DG (N=12) (gemcytabina + deksametason + cisplatyna) gemcytabina: 1000 mg/m ² , 30-minutowy wlew, dzień: 1 i 8; deksametason: 40 mg/m ² , dzień: 1-4; cisplatyna 100 mg/m ² , 1-godzinny wlew, dzień: 1, podawana chorym w wieku poniżej 70 lat;	brak	wieloośrodkowe, open-label, prospektywne, badanie II fazy z pojedynczym ramieniem IVA wg AOTMiT

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i bność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
					cykl: 21 dni, maksymalnie do 6 cykli;		
Rummel 2005	12, Niemcy	63 (w tym 16 z MCL)	mediana czasu obserwacji: 20 miesięcy	Chorzy z nawrotowymi (1-3 nawrót) lub opornymi MCL lub chłoniakami niskiej złośliwości	BR (bendamustyna+rytuksymab) bendamustyna: 90 mg/m ² , IV przez 30 min, dzień: 1-2; rytuksymab: 375 mg/m ² , dzień: 1 (max 4 cykle), tydzień przed rozpoczęciem leczenia oraz tydzień po zakończeniu 4 -ego cyklu; cykl: 4 tygodnie (N=16)	brak	wieloośrodkowe, badanie II fazy, open-label, IVA wg AOTMiT
Robinson 2008	22, USA, Kanada, Australia	67 (w tym 12 z MCL)	bd	Chorzy z nawrotowymi indolentnymi chłoniakami z komórek B lub MCL z brakiem oporności na rytuksymab	BR (bendamustyna+rytuksymab) bendamustyna: 90 mg/m ² , IV przez 30 min, dzień: 2-3; rytuksymab: 375 mg/m ² , dzień: 1; tydzień przed rozpoczęciem leczenia oraz tydzień po zakończeniu 4 -ego cyklu; cykl: 28 dni (4-6 cykli) (N=12)	brak	wieloośrodkowe, badanie II fazy, open-label, IVA wg AOTMiT
Rigacci 2012	24, Włochy	175 (w tym 22 z MCL leczonych BR)	mediana czasu obserwacji: 10 miesięcy	Chorzy z nawrotowymi lub opornymi chłoniakami niezłaziernymi	B+R - bendamustyna: 90 mg/m ² , przez 2 dni co 4 tygodnie; - bendamustyna: 90 mg/m ² , przez 2 dni; rytuksymab: 375 mg/m ² , dzień: 1, co 4 tygodnie; - bendamustyna: 60 mg/m ² , przez 2 dni; rytuksymab: 375 mg/m ² , dzień: 1, co 3 tygodnie; (N=22)	brak	wieloośrodkowe, retrospektywne, IVB wg AOTMiT

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i bność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
Czuczman 2015	bd, USA	45	24 tygodnie - czas trwania leczenia; Każdy pacjent obserwowany 3 lata.	Chorzy nawrotowym/opornym MCL, wariant nieblastoidnym	BR bendamustyna: 90 mg/m ² , IV, dzień: 1-2; rytuksymab: 375 mg/m ² , IV, dzień: 1; Planowane 6 cykli leczenia (28-dniowe). Maksymalnie 8 cykli. (N=45), z czego 6 cykli ukończyło 39 chorych	brak	wieloośrodkowe, badanie open-label, z pojedynczym ramieniem, badanie II fazy, IVA wg AOTMIT
Berger 2015	1, Szwajcaria	46	mediana czasu obserwacji: 28 miesięcy (zakres: 6-105) R-BEAM; 43 miesiące (zakres: 7-63) Z-BEAM; mediana czasu obserwacji dla całej populacji: 36 miesięcy	Pacjenci z MCL w pierwszej lub drugiej remisji (leczenie przed ASCT)	Z-BEAM (ibritumomab tiuxetan +karmustyna, etopozyd, cytarabina, melphalan) Indium-111-ibritumomab tiuxetan: 185MBq; dzień: -21; 14.8 MBq/kg dzień: -14; rytuksymab: 250 mg/m ² , dzień: -21, dzień: -14; karmustyna: 300 mg/m ² , dzień: -6; etopozyd: 150 mg/m ² , dzień: (-5) - (-2), dwa razy dziennie; cytarabina: 200mg/m ² , dzień: (-5) - (-2), dwa razy dziennie; melphalan: 140mg/m ² , dzień: -1; ASCT: dzień 0; dodatkowo: filgrastym, profilaktyka antybiotykowa, profilaktyka przeciwgrzybicza; (N=11)	R-BEAM (rytuksymab+karmustyna, etopozyd, cytarabina, melphalan) rytuksymab: 375 mg/m ² , dzień: -6; karmustyna: 300 mg/m ² , dzień: -6; etopozyd: 150 mg/m ² , dzień: (-5) - (-2), dwa razy dziennie; cytarabina: 200mg/m ² , dzień: (-5) - (-2), dwa razy dziennie; melphalan: 140mg/m ² , dzień: -1; ASCT: dzień 0; dodatkowo: filgrastym, profilaktyka antybiotykowa, profilaktyka przeciwgrzybicza; (N=35)	jednoośrodkowe, retrospektywne, IVB wg AOTMIT

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
Caimi 2015	1, USA	129 (w tym 20 z MCL)	mediana czasu obserwacji: 39,4 miesiące	Pacjenci z diagnozą chłoniaka, w nawrocie, u których zastosowano przeszczep HCT i leczenie kondycjonujące BEAM lub BEP	BEAM karmustyna (BCNU): 300 mg/m ² , dzień: -6; etopozyd: 200 mg/m ² , dzień: [-5] - [-2], dwa razy dziennie; cytarabina: 200mg/m ² , dzień: [-5] - [-2], dwa razy dziennie; melfalan: 140mg/m ² , dzień: -1; dodatkowo: filgrastym, profilaktyka antybiotykowa, profilaktyka przeciwwgrzybicza; (N=12)	BEP cisplatyna: 40 mg/m ² , dzień: [-7] - [-3]; karmustyna (BCNU): 200 mg/m ² , dzień: [-6] - [-4]; etopozyd: 800 mg/m ² , dzień: [-6] - [-4]; dodatkowo: filgrastym, profilaktyka antybiotykowa, profilaktyka przeciwwgrzybicza, diuretyki, kortykosteroidy; (N=8)	jednoośrodkowe, retrospektywne, IVB wg AOTMiT
Rummel 2016	55, Niemcy	219 (w tym 47 z MCL)	mediana czasu obserwacji: 96 miesięcy	Chorzy z nawrotowymi, indolentnymi chłoniakami nie-Hodgkina i chłoniakiem z komórek płaszczka	BR (bendamustyna+rytuksymab) bendamustyna: 90 mg/m ² , IV przez 30 min, dzień: 1-2; rytuksymab: 375 mg/m ² , dzień: 1; cykl: 28 dni (max 6 cykli) (N=24)	FR (fludarabina+rytuksymab) fludarabina: 25 mg/m ² , dzień: 1-3; rytuksymab: 375 mg/m ² , dzień: 1; cykl: 28 dni (max 6 cykli) (N=23)	wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, open-label, IIA wg AOTMiT

Tab. 19 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz. 1.

Populacja/ Badania i komparator	Tam 2006	Thomas 2005	Cohen 2001	Forstpointer 2004	Forstpointer 2004
	FCR		FC	FCM	R-FCM
Zakres opisu	opis dla całej populacji		opis dla całej populacji	opis tylko dla populacji z MCL	
Liczba pacjentów, N	77	16	30	128	128
R/R MCL, n (%)	7 (9%)	8 (50%)	20 (67%)	24 (19%)	24 (19%)
Wiek					
mediana	59	65	64	63	65
zakres (lub IQR)	30-89	43-74	45-81	42-77	49-75
≥ 65 lat					
Płeć, n (%)					
Mężczyźni	50 (65%)		25 (83%)	18 (75%)	19 (79%)
Kobiety	27 (35%)		5 (17%)	6 (25%)	5 (21%)
Odsetek poprzednio leczonych, n (%)	24 (31%)		20 (67%)	nd	nd
Skala ECOG, n (%)					
0-1			4 (13%)		
2			26 (87%)		
>2					
Skala WHO	1 (0-3)				
0					
1					
2					
Stan zaawansowania choroby Ann Arbor, n (%)					
I		0 (0%)	0 (0%)		
II		1 (6%)			
III		2 (13%)	30 (100%)		
IV		13 (81%)			
Liczba poprzednich terapii					
mediana	2	2			

zakres	1-9	1-6		
≥3, n (%)				
2, n (%)			5 (21%)	8 (33%)
1, n (%)			15 (63%)	12 (50%)
>2, n (%)			4 (17%)	4 (17%)
średnia (SD)				
1-2				
3-5				
>5				
Wskaźnik MIPI, n (%)				
Niskie ryzyko				
Umiarkowane ryzyko				
Wysokie ryzyko				
Wskaźnik IPI, n (%)				
0-1	13 (30%)			
2	15 (35%)			
3	9 (21%)			
4-5	6 (14%)			
Odsetek z dużą masą guza (tzw. bulky mass), n (%)				
Co najmniej jeden węzeł ≥ 5cm, n (%)				
Choroba oporna, n (%)	15 (19%)			
Choroba zaawansowana, n (%)				
Choroba nawrotowa, n (%)	35 (45%)			
Obecność B-objawów			5 (21%)	9 (38%)
Podwyższone stężenie LDH	17 (22%)		14 (47%) LDH>200	10 (43%)
Poprzednia terapia, n (%)				
Hyper-CVAD				
Przeszczep			0 (0%) <i>Previous PBCT</i>	3 (13%) <i>Previous PBCT</i>
Lenalidomid				

Rytuksymab lub schemat zawierający rytuksymab					
Fludarabina	19 (36%)				
Doksorubicyna					
Radioterapia					
Ibritumomab tiuxetan lub tositumomab					
CHOP					
Bortezomib					
CHOP, rytuksymab, bortezomib					
Analogi Puryny					
Radioimmunoterapia					
Środek alkilujący					
Antracykliny					
Terapia wysokich dawek					
Inne					
Chemioterapia					
Chemioterapia i radioterapia					
Kladrybina + mitoksantron					
MCP (melphalan + chlorambucyl + prednison)					
Bleomycyna					
Bendamustyna					
Fludarabina + epirubicyna					
COP					
Czas od diagnozy (zakres), miesiące	32 (0-196)				
Zajęcie pozawęzłowe					
Szpicik kostny				17 (70%)	18 (77%)
Wątroba				1 (5%)	2 (10%)
Przewód pokarmowy				7 (30%)	6 (26%)
Śledziona				11 (47%)	9 (39%)

Pluca					
Krew obwodowa					
Inne					

Tab. 20 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz. 2

Populacja/ Badania i komparator	Wang 2008	Ruan 2010	Foran 2000	Igarashi 2002	Furtado 2015
	R+hyperCVAD	RT-PEPC	Rytuksymab		CHOP
Zakres opisu	opis dla całej populacji	opis dla całej populacji	opis tylko dla populacji z MCL	opis tylko dla populacji z MCL	opis tylko dla populacji z MCL
Liczba pacjentów, N	29	25	120	90	46
R/R MCL, n (%)	29 (100%)	22 (88%)	40 (33%)	13 (14%)	23 (50%)
Wiek					
mediana	63	68	63	56	71
zakres (lub IQR)	45-78	52-81	49-83	42-73	50-83
≥ 65 lat					
Płeć, n (%)	male:female ratio		male:female ratio	male:female ratio	
Mężczyźni	5	19 (76%)	31	11	21 (91%)
Kobiety	1	6 (24%)	9	2	2 (9%)
Odsetek poprzednio leczonych, n (%)	nd	nd	nd	nd	nd
Skala ECOG, n (%)					
0-1				13 (100%)	16 (70%)
2				0	6 (26%)
>2				0	0 (0%)
Skala WHO					
0			19 (48%)		
1			15 (38%)		
2			6 (15%)		
Stan zaawansowania choroby Ann Arbor, n (%)					
I				0	2 (9%)
II				0	1 (4%)
III	24 (96%)			3 (23%)	5 (22%)
IV				10 (77%)	15 (65%)
Liczba poprzednich terapii					

mediana	1		3	1
zakres	1-5		1-7	1-9
≥3, n (%)		7 (28%)		
2, n (%)		11 (44%)		
1, n (%)		7 (28%)		
>2, n (%)				
średnia (SD)				
1-2				
3-5				
>5				
Wskaźnik MIPI, n (%)				
Niskie ryzyko	2 (8%)			
Umiarkowane ryzyko	3 (12%)			
Wysokie ryzyko	20 (80%)			
Wskaźnik IPI, n (%)				
0-1	0			3 (23%)
2	7 (28%)			8 (62%)
3	13 (52%)			2 (15%)
4-5	5 (20%)			0 (0%)
Odsetek z dużą masą guza (tzw. bulky mass), n (%)				
Co najmniej jeden węzeł ≥ 5cm, n (%)				0 (0%)
Choroba oporna, n (%)				
Choroba zaawansowana, n (%)				
Choroba nawrotowa, n (%)				
Obecność B-objawów			11 (85%)	
Podwyższone stężenie LDH		16 (64%)		2 (15%)
Poprzednia terapia, n (%)				
Hyper-CVAD	4 (14%)			

Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza problemu decyzyjnego.

Przeszczep	5 (17%) <i>Autologous stem cell transplantation or TBI</i>	3 (12%)			
Lenalidomid					
Rytuksymab lub schemat zawierający rytuksymab	18 (62%)	23 (92%)			4 (17%)
Fludarabina	5 (17%)		10 (25%)		
Doksorubicyna	21 (72%)				
Radioterapia	9 (31%)	4 (16%)			
Ibritumomab tiuxetan lub tositumomab	2 (7%)				
CHOP		22 (88%)			
Bortezomib		15 (60%)			
CHOP, rytuksymab, bortezomib		12 (48%)			
Analogi Puryny		3 (12%)			
Radioimmunoterapia		2 (8%)			
Środek alkilujący			23 (58%)		
Antracykliny			22 (55%)		
Terapia wysokich dawek			7 (18%)		
Inne			24 (60%)		
Chemioterapia				9 (69%)	
Chemioterapia i radioterapia				4 (31%)	
Kladrybina + mitoksantron					
MCP (melphalan + chlorambucyl + prednison)					
Eleomycyna					
Bendamustyna					
Fludarabina + epirubicyna					
COP					
Czas od diagnozy (zakres), miesiące	2 lata (1-13)				19,7 (2,4-91,1)
Zajęcie pozawęzłowe					
Szpik kostny				6 (46%)	

Wątroba				1 (8%)	
Przewód pokarmowy				4 (31%)	
Śledziona				2 (15%)	
Płuca				0 (0%)	
Krew obwodowa				2 (15%)	
Inne				1 (8%)	

Tab. 21 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz. 3

Populacja/ Badania i komparator	Kaufmann 2004	Bauwens 2005	Wilder 2001	Robak 2007	Garbo 2009
	Rytuksymab + Talidomid	Rytuksymab + Chlorambucyl	EPOCH	CMC	GMR
Zakres opisu	opis dla całej populacji	opis dla całej populacji	opis dla całej populacji	opis dla całej populacji	opis dla całej populacji
Liczba pacjentów, N	16	14	93	36	16
R/R MCL, n (%)	16 (100%)	12 (86%)	11 (12%)	14 (39%)	14 (88%)
Wiek					
mediana	67	63	63	59	74
zakres (lub IQR)	45-76	43-74	31-81	19-83	41-81
≥ 65 lat					
Płeć, n (%)		male:female ratio			
Mężczyźni		9	52 (56%)	23 (64%)	11 (69%)
Kobiety		5	41 (44%)	13 (36%)	5 (31%)
Odsetek poprzednio leczonych, n (%)	nd	12 (86%)	nd	nd	nd
Skala ECOG, n (%)					
0-1			85 (91%)		15 (94%)
2			8 (9%)		1 (6%)
>2					
Skala WHO					
0					
1					
2					
Stan zaawansowania choroby Ann Arbor, n (%)					
I			6 (6%)		
II					
III		13 (93%)	31 (33%)	32 (89%)	2 (13%)
IV			56 (60%)		14 (88%)
Liczba poprzednich terapii					

mediana		1			
zakres		1-3			
≥3, n (%)				10 (28%)	
2, n (%)				9 (25%)	
1, n (%)				17 (47%)	
>2, n (%)					
średnia (SD)					
1-2					
3-5					
>5					
Wskaźnik MIPI, n (%)					
Niskie ryzyko					
Umiarkowane ryzyko					
Wysokie ryzyko					
Wskaźnik IPI, n (%)					
0-1	2 (13%)	3 (21%)			
2	5 (31%)	7 (50%)			
3	6 (38%)				
4-5	3 (19%)	4 (29%)			
Odsetek z dużą masą guza [tzw. bulky mass], n (%)				23 (64%)	
Co najmniej jeden węzeł ≥ 5cm, n (%)					
Choroba oporna, n (%)					
Choroba zaawansowana, n (%)					
Choroba nawrotowa, n (%)					
Obecność B-objawów				23 (64%)	
Podwyższone stężenie LDH		9 (64%)	42 (45%)	27 (75%)	
Poprzednia terapia, n (%)					
Hyper-CVAD					
Przeszczep	3 (19%)	8 (57%)			

Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza problemu decyzyjnego.

Lenalidomid					
Rytuksymab lub schemat zawierający rytuksymab	3 (19%)	1 (7%)			
Fludarabina					
Doksorubicyna					
Radioterapia		2 (14%)		3 (8%)	2 (13%)
Ibritumomab tiuxetan lub tositumomab					
CHOP	16 (100%)				
Bortezomib					
CHOP, rytuksymab, bortezomib					
Analogi Puryny					
Radioimmunoterapia					
Środek alkilujący		12 (86%)			
Antracykliny					
Terapia wysokich dawek	2 (13%)				
Inne					5 (31%)
Chemioterapia					16 (100%)
Chemioterapia i radioterapia					
Kladrybina + mitoksantron					
MCP (melphalan + chlorambucyl + prednison)					
Bleomycyna					
Bendamustyna					
Fludarabina + epirubicyna					
COP					
Czas od diagnozy (zakres), miesiące	21 (4-52)				
Zajęcie pozawęzłowe					
Szypik kostny		10 (71%)		21 (58%)	
Wątroba					
Przewód pokarmowy					

Śledziona					
Płuca					
Krew obwodowa		12 (86%)			
Inne					

Tab. 22 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz. 4

Populacja/ Badania i komparator	Morschhauser 2007 PDG	Morschhauser 2007 DG	Rummel 2005 BR	Robinson 2008 BR	Rigacci 2012 B±R	Czuczman 2015 BR
Zakres opisu	opis dla całej populacji	opis dla całej populacji	opis tylko dla populacji z MCL	opis dla całej populacji	opis dla całej populacji	opis dla całej populacji
Liczba pacjentów, N	18	12	63	66	175	45
R/R MCL, n (%)	18 (100%)	12 (100%)	16 (25%)	12 (18%)	30 (17%)	45
Wiek						
mediana	60	76	66	60	69	70
zakres (lub IQR)	47-69	70-81	49-81	40-84	26-87	48-88
≥ 65 lat						
Płeć, n (%)	male:female ratio	male:female ratio				
Mężczyźni	13	9	13 (81%)	39 (59%)	108 (62%)	32 (71%)
Kobiety	5	3	3 (19%)	27 (41%)	67 (36%)	13 (29%)
Odsetek poprzednio leczonych, n (%)	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Skala ECOG, n (%)						
0-1						
2						
>2						
Skala WHO						
0	9 (50%)	4 (33%)		63 (95%)		
1	5 (28%)	6 (50%)				
2	4 (22%)	2 (17%)		3 (5%)		
Stan zaawansowania choroby Ann Arbor, n (%)						
I						
II	2 (11%)	3 (25%)		12 (18%)		4 (9%)
III			5 (31%)		155 (89%)	4 (9%)
IV	16 (89%)	9 (75%)	11 (69%)	54 (82%)		37 (82%)
Liczba poprzednich terapii						

mediana				1	3	2
zakres				1-4	1-9	1-4
≥3, n (%)				7 (11%)		
2, n (%)				21 (33%)		
1, n (%)				36 (56%)		
>2, n (%)						
średnia (SD)						
1-2						
3-5						
>5						
Wskaźnik MIPI, n (%)						4 (1,6)
Niskie ryzyko						24 (53%)
Umiarkowane ryzyko						12 (27%)
Wysokie ryzyko						9 (20)
Wskaźnik IPI, n (%)		*aaIPI	*aaIPI			
0-1		11 (61%)	6 (50%)			
2		5 (28%)	5 (42%)			
3		2 (11%)	1 (8%)			
4-5						
Odsetek z dużą masą guza [tzw. bulky mass], n (%)						
Co najmniej jeden węzeł ≥ 5cm, n (%)						
Choroba oporna, n (%)				7 (44%)		24 (53%)
Choroba zaawansowana, n (%)						
Choroba nawrotowa, n (%)						21 (47%)
Obecność B-objawów						9 (20%)
Podwyższone stężenie LDH		5 (28%)	7 (58%)			
Poprzednia terapia, n (%)						
Hyper-CVAD						

Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza problemu decyzyjnego.

Przeszczep					37 (21%)	1 (2%) auto
Lenalidomid						
Rytuksymab lub schemat zawierający rytuksymab				37 (56%)	136 (78%)	45 (100%)
Fludarabina						
Doksorubicyna						
Radioterapia						8 (18%)
Ibritumomab tiuxetan lub tositumomab						
CHOP			5 (31%)			
Bortezomib						
CHOP, rytuksymab, bortezomib						
Analogi Puryny				15 (23%)		9 (20%)
Radioimmunoterapia						
Środek alkilujący				56 (85%)		44 (98%)
Antracykliny				38 (58%)		
Terapia wysokich dawek						
Inne						9 (20%)
Chemioterapia				64 (97%)		45 (100%)
Chemioterapia i radioterapia						
Kladrybina + mitoksantron			4 (25%)			
MCP (melphalan + chlorambucyl + prednison)			7 (44%)			
Bleomycyna			1 (6%)			
Bendamustyna			1 (6%)			
Fludarabina + epirubicyna			1 (6%)			
COP			1 (6%)			
Czas od diagnozy (zakres), miesiące						
Zajęcie pozawężłowe						

Szypik kostny	13 (72%)	7 (58%)	11 (69%)		
Wątroba					
Przewód pokarmowy	2 (11%)	5 (42%)	3 (19%)		
Śledziona					
Płuca					
Krew obwodowa	6 (33%)	2 (17%)			
Inne					

Tab. 23 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz. 5.

Populacja/ Badania i komparator	Berger 2015	Caimi 2015	Rumme l 2016	Rumme l 2016
	R-BEAM	BEAM	BR	FR
Zakres opisu	opis dla całej populacji			
Liczba pacjentów, N	35	64	114	105
R/R MCL, n (%)	35 (100%)	12 (19%)	24 (21%)	23 (22%)
Wiek				
mediana	59	58	68,5	66,4
zakres (lub IQR)	35-69	18-73	59,0-74,0	59,3-73,7
≥ 65 lat			≥ 70 lat: 43 (38%)	≥ 70 lat: 37 (35%)
Płeć, n (%)				
Mężczyźni	29	36		
Kobiety	6	28		
Skala ECOG, n (%)				
0-1	100%			
2				
>2				
Stan zaawansowania choroby Ann Arbor, n (%)				
I	1 (2,9%)			
II	1 (2,9%)			
III	4 (11,4%)		25 (22%)	25 (24%)
IV	29 (82,9%)		80 (70%)	62 (59%)
Liczba poprzednich terapii				
mediana		2	1	1
zakres		1-6	1-2	1-2
2, n (%)			23 (20%)	34 (32%)
1, n (%)	20 (57,1%)		75 (66%)	54 (51%)
>2, n (%)			16 (14%)	17 (16%)
1-2	15 (42,9%)			

3-5				
>5				
Wskaźnik MIPI, n (%)				
Niskie ryzyko	23 (65,7%)			
Umiarkowane ryzyko	8 (22,9%)			
Wysokie ryzyko	4 (11,4%)			
Wskaźnik IPI, n (%)				
0-1				
2			>2: 38 (33%)	>2: 35 (33%)
3				
4-5				
Odsetek z dużą masą guza (tzw. bulky mass), n (%)			23 (20%)	25 (24%)
Choroba oporna, n (%)			4 (4%)	5 (5%)
Obecność B-objawów	15 (42,9%)		28 (25%)	30 (29%)
Podwyższone stężenie LDH			LDH >240 µ/L: 39 (34%)	LDH >240 µ/L: 42 (40%)
Poprzednia terapia, n (%)				
Hyper-CVAD				
Przeszczep			+wysokie dawki chemioterapii: 4 (4%)	+wysokie dawki chemioterapii: 4 (4%)
Lenalidomid				
Rytuksymab lub schemat zawierający rytuksymab			44 (39%)	47 (45%)
Fludarabina			lub kladrybina: 10 (9%)	lub kladrybina: 10 (10%)
Doksorubicyna				
Radioterapia		23 (36%)		
Ibritumomab tiuxetan lub tositumomab				
CHOP			61 (54%)	54 (51%)
Bortezomib				
CHOP, rytuksymab, bortezomib				
Analogi Puryny				

Radioimmunoterapia				
Środek alkilujący				
Antracykliny				
Terapia wysokich dawek				
Inne			4 (4%)	5 (5%)
Chemioterapia				
Chemioterapia i radioterapia				
Kładrybina + mitoksantron				
MCP (melphalan + chlorambucyl + prednison)				
Bleomycyna				
Bendamustyna			13 (11%)	14 (13%)
Fludarabina + epirubicyna				
COP				
Chlorambucyl lub CVP			15 (13%)	10 (10%)
MCP (mitoksantron, chlorambucyl, prednison)			7 (6%)	8 (8%)
Zajęcie pozawęzłowe				
Szpik kostny	27 (77,1%)		60 (53%)	51 (49%)
Wątroba				
Przewód pokarmowy				
Śledziona				
Płuca				
Krew obwodowa				
Inne				
Wariant histologiczny				
Klasyczny MCL	28 (80,0%)			
Blastoidny MCL	7 (20,0%)			
Ki-67%				
<10	4 (11,4%)			
10-29	15 (42,9%)			

≥30	16 (45,7%)		
Przed włączeniem			
CR	9 (25,7%)	51 (80%)	
PR	26 (74,3%)	non-CR: 13 (20%)	
Czas od diagnozy do ASCT (miesiące)	6		
PET-CT przy przeszczepie			
Negatywne		42 (66%)	
Pozytywne		13 (20%)	
CCI (<i>Charlson Comorbidity Index</i>)			
mediana		6	
zakres		4-12	

Tab. 24 Punkty końcowe oceniane w odnalezionych badaniach klinicznych dla potencjalnych komparatorów.

Badanie/Punkt końcowy	odpowieź na leczenie (ORR, CR, PR)	czas trwania odpowie­dzi (DOR)	przeżycie wolne od progre­sj (PFS)	przeżycie całkowite (OS)	bezpie­czeństwo	przeżycie bez niepowodze­nia (FFS)	czas bez pro­gresji (ang. event-free inter­val)	czas do progre­sj (ang. time to progression)	przeżycie (ang. survival)	jąkość życia	przeżycie wolne od obja­wów (EFS)
Tam 2006											
Thomas 2005											
Cohen 2001											
Forstpointer 2004											
Wang 2008											
Ruan 2010											
Foran 2000											
Igarashi 2002											
Furtado 2015											
Kaufmann 2004											
Bauwens 2005											
Wilder 2001											
Robak 2007											
Garbo 2009											
Morschhauser 2007											
Rummel 2005											
Robinson 2008											
Rigacci 2012											
Czuczman 2015											
Berger 2015											
Gaimi 2015											
Rummel 2016											

5.3 Komparator – wybór lekarza

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu z tzw. „wyborem lekarza” (*investigator’s choice, IC*) rozumianym jako szereg schematów leczenia możliwych do zastosowania w terapii nawracającego i opornego na leczenie MCL (szczegóły wyboru komparatora opisano w Rozdz. 5.1).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora (opis metodyki zawarto w analizie klinicznej⁹⁸) odnaleziono dwa badania randomizowane, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo „wyboru lekarza” w terapii MCL (badania: Trneny 2016⁷⁴ oraz Hess 2009⁷⁵). Na etapie selekcji publikacji odrzucono badanie Trneny 2016 z uwagi na niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego ibrutynibu vs. IC poprzez lenalidomid. W badaniu Hess 2009 porównywano temsirolimus vs. IC, co umożliwiło wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólną referencję z badaniem III fazy ibrutynibu. Poniżej opisano szczegółowo komparator IC z badania Hess 2009.

Badanie Hess 2009 jest randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem III fazy, typu *open-label* (brak zaślepienia). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania jest przeżycie bez progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję.

Populację badania (N=162, w tym n=53 w grupie IC) stanowili dorośli pacjenci z nawracającym i opornym na leczenie MCL, w wysokim stopniu zaawansowania choroby (III, IV – 97%), u których zastosowano uprzednio od 2 do 7 linii leczenia. Spośród wszystkich pacjentów w badaniu 32% przeszło wcześniej przeszczep, a 23% było leczonych bortezomibem (por. Tab. 25).

Tab. 25 Charakterystyka populacji leczonej w grupie IC na podstawie badania Hess 2009.⁷⁵

Charakterystyka	Liczba pacjentów (n=53)	Odsetek pacjentów (%)
Wiek		
Mediana		64,5
Zakres		39 - 88
Płeć męska	46	85
Skala Karnofsky'ego		
60 lub 70	6	11
≥ 80	48	89
Nieznane*	0	
Wstępna diagnoza		
MCL	45	83
NHL	1	2
Niepotwierdzony MCL	8	15
Zajęcie szpiku kostnego	21	39
Czas od pierwszej diagnozy do randomizacji, miesiące		
Średnia		48,3
Zakres		5 - 159
Stopień zaawansowania choroby		

II	3	6
III, IV	51	94
Wariant histologiczny		
Blastoidny	4	7
Klasyczny	40	74
Nieznany*	10	19
Wykonany przeszczep	20	37
Liczba wcześniejszych terapii		
2 - 3	21	39
4 - 7	33	61
Liczba wcześniejszych immunochemioterapii		
1 - 2	36	67
3 - 6	15	28
Nieodnotowany rodzaj terapii	3	6
Wcześniejsze leczenie bortezumibem	17	31

W ramach terapii IC u pacjentów zastosowano wybraną monoterapię (por. Tab. 26). Najczęściej wskazywane (obejmujące 65% leczonych) to dożylnie zastosowanie gemcytabiny oraz fludarabiny. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych z *Advisory Board* (██████████) uwzględnienie w ramach komparatora monoterapii, mimo iż wytyczne oraz odnalezione badania wskazują na zastosowanie w nawrotach MCL terapii złożonych, nie powinno wiązać się z różnicami w aktywności biologicznej substancji leczniczych, a co za tym idzie nie powinno wpływać na wyniki kliniczne owych substancji (zarówno podejście oparte na monoterapiach jak i na schematach złożonych jest w nawrotowym bądź opornym na leczenie MCL równie mało skuteczne).⁴⁹

Tab. 26 Terapie stosowane w ramach grupy IC na podstawie badania Hess 2009 (IV: dożylnie).⁷⁵

Terapia	Opis	Liczba pacjentów (n=53)	%
Gemcytabina, IV	(a) 1 g/m ² , 30-minutowy wlew, dzień: 1, 8, i 15, co 28 dni (b) 1 g/m ² , 30-minutowy wlew, dzień: 1, 8, co 21 dni	22	42
Fludarabina, IV	25 mg/m ² , 30-minutowy wlew, przez 5 kolejnych dni, co 28 dni	12	23
Fludarabina, doustnie	40 mg/m ² , przez 5 kolejnych dni, co 28 dni	2	4
Chlorambucyl, doustnie	0,1 - 0,2 mg/kg, codziennie przez 3 do 6 tygodni	3	6
Kladrybina, IV	5 mg/m ² , przez 5 kolejnych dni, co 28 dni (1 cykl), przez 2-6 cykli	3	6
Etopozyd, IV	50 - 150 mg/m ² , przez 3 do 5 kolejnych dni, co 21 do 28 dni	3	6
Cyklofosfamid, doustnie	200 - 450 mg/m ² , przez 5 kolejnych dni, co 21 do 28 dni	2	4
Talidomid, doustnie	200 mg dziennie	2	4

Winblastyna, IV	10 mg tygodniowo	2	4
Alemtuzumab, IV	30 mg/d, 3 razy w tygodniu naprzemienne dni przez 12 tygodni	1	2
Lenalidomid, doustnie	25 mg dziennie przez 28 dni	1	2

6 EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.^{4B} Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie klinicznej będą:

- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS)
- odpowiedź na leczenie (całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR), częściowa/całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *partial/complete response*))
- całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS),
- czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR),
- inne odnalezione w badaniach klinicznych.

W przeglądzie zostanie ocenione również bezpieczeństwo leczenia ibrutynibem na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz danych z odnalezionych badań klinicznych:

- częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych,
 - w tym w szczególności częstość i nasilenie hematologicznych zdarzeń niepożądanych,
- częstość zdarzeń niepożądanych wymagających przerwania leczenia lub redukcji dawki.

7 REKOMENDACJE

W lipcu 2014 roku Europejska Agencja ds. Leków wydała pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Imbruvica® we wskazaniach: nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL).⁷⁶ W październiku 2014 roku lek Imbruvica® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej.⁷⁷ W listopadzie 2014 roku Europejski Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych przyznał leкови Imbruvica® status leku sierocego.⁷⁸ W maju 2015 r. charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica® została uzupełniona o nowe wskazanie, dotyczące leczenia pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM).⁷⁹ Z kolei w maju 2016 r. dodano wskazanie uwzględniające pacjentów z CLL w pierwszej linii leczenia.

Ibrutynib (Imbruvica®) był oceniany przez AOTMiT we wskazaniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w kwietniu 2016 r., nie uzyskał jednak pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji. Jako uzasadnienie negatywnej decyzji podano m.in. brak dostępnych badań klinicznych (na obecnym etapie rozwoju leku) porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu z komparatorami refundowanymi w Polsce we wskazaniu CLL.^{80,81}

Poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania ibrutynibu także na stronach innych agencji HTA:

- AETSA – Andalusian Agency for Health Technology Assessment (Hiszpania),
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality (USA),
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada),
- HAS – Haute Autorité de Santé (Francja),
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Niemcy),
- MSAC – Medical Services Advisory Committee (Australia),
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics, (Irlandia),
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (Wielka Brytania);
- ONTARIO – Ministry of Health and Long-Term Care (Kanada),
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia),
- PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency (Nowa Zelandia),
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia),
- SMC – Scottish Medicines Consortium (Szkocja).

Spośród innych agencji HTA lek został oceniony przez agencje: HAS (Francja), NCPE (Irlandia), IQWiG (Niemcy). Prace nad jego oceną prowadzą komisje: NICE (Wielka Brytania), CADTH (Kanada), PTAC (Nowa Zelandia) oraz SMC (Szkocja), por. Tab. 27. W pozostałych analizowanych agencjach brak jest danych na temat oceny HTA/lub farmakoekonomicznej produktu Imbruvica® we wskazaniu MCL.

Mając na uwadze brak zobjektywizowanych i kompleksowych kryteriów podejmowania decyzji o finansowaniu leków przeciwnowotworowych w Polsce, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) opracowało propozycję algorytmu wspierającego procesy decyzyjne w obszarze onkologii.⁹⁹ Na podstawie wyników przeglądu systematycznego ibrutinibu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie MCL⁹⁸ przeprowadzono ocenę wartości dodanej leku algorytmem PTOK/PTO. Ocena ibrutinibu w porównaniu z „wybozem lekarza” algorytmem pozwala na zakwalifikowanie leku do kategorii B oznaczającej wysoką wartość dodaną a finansowanie leku wysoce uzasadnione. Ocenę ibrutinibu algorytmem PTOK/PTO zestawiono w aneksie 10.3, Tab. 32.

Tab. 27 Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania ibrutinibu (Imbruvica®) ze środków publicznych.

Agencja HTA	Data wydania decyzji	Stanowisko i uzasadnienie
HAS, Francja	Wrzesień, Grudzień, 2014 ^{82,83} Czerwiec, Lipiec 2015 ^{84,85}	<p>Decyzja: Czerwiec, Lipiec 2015: Komisja Przejrzystości wydała pozytywną opinię dla wpisania na listę leków refundowanych produktu Imbruvica® z refundacją 100%. Komisja wskazała na korzyść ze stosowania produktu Imbruvica® w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka.</p> <p>Decyzja: Grudzień 2014: Decyzją z 10 grudnia 2014 agencja HAS oceniła, że produkt Imbruvica® może mieć znaczący wpływ na koszty ubezpieczenia zdrowotnego i w konsekwencji zleca poddanie go ocenie kliniczno-ekonomicznej.</p> <p>Opinia: Wrzesień 2014: Wskazania zamieszczone wraz z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu leku Imbruvica® są tożsame z tymi wskazaniami, które były obecne w ramach tymczasowej decyzji o możliwości stosowania. Dlatego też nie ma potrzeby określania dodatkowych wskazań dla leku.</p>
NCPE, Irlandia	Październik 2015 ⁸⁶	<p>Opłacalność ibrutinibu (Imbruvica®) w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka nie została wykazana. Dlatego nie zaleca się jego refundacji w przedłożonej cenie.</p>

IQWiG, Niemcy	Kwiecień 2015 ^{87,88} Luty 2016 ^{89,90}	<p>Kwiecień 2015: Procedura rejestracyjna leku została zakończona i znajduje się on na liście leków refundowanych we wskazaniach rejestrowanych CLL i MCL.</p> <p>Przeprowadzono ocenę zakresu korzyści ze stosowania leku oraz ocenę kosztów stosowania. Ocena końcowa wskazuje na znaczne korzyści ze stosowania leczenia w szczególności dotyczące istotnego przedłużenia przeżywalności.</p> <p>Luty 2016: Ze względu na zarejestrowane nowe wskazanie leku w makroglobulinemii Waldenströma rozpoczęto ponowną ocenę korzyści ze stosowania leku. Planowane zakończenie prac Komisji przewidziano na lipiec 2016 r.</p>
NICE, Wielka Brytania	Lipiec 2014, Luty 2016 ^{91,92}	Proponowane przeprowadzenie oceny efektywności ekonomiczno-klinicznej. Obecnie trwa proces przygotowywania wytycznych. Przewidywane zakończenie w grudniu 2016 r.
CADTH, Kanada	Kwiecień 2016 ⁹³	Lek jest w trakcie oceny farmakoekonomicznej we wskazaniu MCL.
PTAC, Nowa Zelandia	Listopad 2015 ⁹⁴	Komisja rekomenduje skierowanie wniosku o finansowanie produktu Imbruvica® we wskazaniu MCL do Podkomisji ds. Leczenia Nowotworów. Komisja rekomenduje także umieszczenie wniosku w Wykazie Farmaceutycznym z niskim priorytetem.
SMC, Szkocja	Kwiecień 2016 ⁹⁵	Wniosek w trakcie oceny farmakoekonomicznej. Przewidywany czas zakończenia na drugi kwartał 2016 roku.

8 DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE

Ibrutynib (Imbruvica®), zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r.⁹⁶ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r., nie jest finansowany ze środków publicznych w żadnym wskazaniu oraz nie jest dostępny w ramach programu lekowego.

Poniżej zamieszczono dane refundacyjnej dla leków stosowanych w ramach chemioterapii we wskazaniu chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C83.1, C85.7).

Tab. 28 Dane refundacyjne produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka wg klasyfikacji ICD-10: C83.1, C85.7.⁹⁶

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom o odpłatności
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym			
Asparaginasum	Asparaginase®	1001.0, Asparaginasum	bezpłatne
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord® Bendamustine Glenmark® Bendamustine Intas® Bendamustine Sandoz® Levact®	1115.0, Bendamustyna	bezpłatne
Bleomycin sulphate	Bleomedac®	1003.0, Bleomycinum	bezpłatne
Carboplatinum	Carbomedac® Carboplatin - Ebewe® Carboplatin Accord® Carboplatin Pfizer®	1005.0, Carboplatinum	bezpłatne
Chlorambucilum	Leukeran®	1099.0, Chlorambucilum	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom o dpłatności
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe® Cisplatin Teva® Cisplatinum Accord®	1008.0, Cisplatinum	bezpłatne
Cladribinum	Biodribin®	1009.0, Cladribinum	bezpłatne
Cyclophosphamidum	Endoxan®	1010.1, Cyclophosphamidum inj. 1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	bezpłatne
Cytarabinum	Alexan® Cytarabine Kabi® Cytosar®	1011.1, Cytarabinum	bezpłatne
Cytarabinum depocyte	DepoCyte®	1011.2, Cytarabinum depocyte	bezpłatne
Dacarbazinum	Dacarbazin Teva® Detimedac®	1012.0, Dacarbazinum	bezpłatne
Doxorubicinum	Adriblastina PFS® Adriblastina R.D.® Doxorubicin - Ebewe® Doxorubicin medac® Doxorubicinum Accord®	1014.1, Doxorubicinum	bezpłatne
Doxorubicinum liposomatum	Myocet®	1014.2, Doxorubicinum liposomatum nonpegylatum	bezpłatne
Epirubicinum	Epimedac® Epirubicin - Ebewe® Epirubicin Accord® Epiindan® Farmorubicin PFS®	1015.0, Epirubicinum	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odfłatności
Etoposidum	Etoposid - Ebewe® Etoposid Actavis® Etopozyd Accord®	1016.0, Etoposidum	bezpłatne
Fludarabinum	Fludara Oral® Fludarabine Teva®	1017.1, Fludarabinum inj 1017.2, Fludarabinum p.o.	bezpłatne
Gemcitabinum	Gemcit® Gemcitabine Accord® Gemcitabine Actavis® Gemcitabinum Accord® Gemsol®	1020.0, Gemcitabinum	bezpłatne
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva® Hydroxyurea medac®	1021.0, Hydroxycarbamidum	bezpłatne
Idarubicin	Zavedos®	1022.0, Idarubicinum	bezpłatne
Ifosfamidum	Holoxan®	1023.0, Ifosfamidum	bezpłatne
Interferonum alfa-2A	Roferon-a®	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	bezpłatne
Melphalanum	Alkeran®	1098.0, Melphalanum	bezpłatne
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS®	1027.0, Mercaptopurinum	bezpłatne
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe® Trexan®	1028.2, Methotrexatum inj. 1028.3, Methotrexatum p.o	bezpłatne
Mitoxantronum	Mitoxantron-Ebewe®	1141.0, Mitoxantronum	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom o płatności
Pegasparagasum	Oncaspar®	1033.0, Pegasparagasum	bezpłatne
Flerixaforum	Mozobil®	1126.0, Fleryksafor	bezpłatne
Rituximabum	MabThera®	1035.0, Rituximabum	bezpłatne
Thiotepum	Tepadina®	1037.0, Thiotepa	bezpłatne
Tioguaninum	Lanvis®	1100.0, Tioguaninum	bezpłatne
Vinblastinum	Vinblastin-Richter®	1040.0, Vinblastinum	bezpłatne
Vincristinum	Vincristin-Richter® Vincristine Teva®	1041.0, Vincristinum	bezpłatne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r., wskazania określone kodem ICD-10: C82-C85 (chłoniaki nieziarnicze) można leczyć rytuksymabem (leczenie indukcyjne w skojarzeniu z chemioterapią oraz leczenie podtrzymujące) i schematem RCHOP w ramach Programu Lekowego B.12: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)”.⁹⁶ Kryteria włączenia do Programu Lekowego wskazują jednak na możliwość leczenia tylko chłoniaka grudkowego (ang. *follicular lymphoma*, FL) oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) (por. Tab. 29)

Tab. 29. Kryteria kwalifikacji oraz wyłączenia z Programu Lekowego B.12: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD - 10: C82, C83)”.⁹⁶

Kryteria kwalifikacji do programu	Kryteria wyłączenia z programu
<ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania; - lub potwierdzony histologicznie chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka; - wiek powyżej 18 roku życia; - stan ogólny według WHO 0 - 2; 	<ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie objawów nadwrażliwości na rytuksymab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie; - toksyczność według WHO powyżej 3; - stan sprawności według WHO 3 - 4; - brak skuteczności leku po 2 cyklach stosowania; - progresja lub nawrót choroby w okresie 6 miesięcy przy leczeniu rytuksymabem;

<ul style="list-style-type: none">- wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa (jeżeli występują);- dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze (jeżeli występuje).	<ul style="list-style-type: none">- niewydolność serca w IV klasie według NYHA;- czynne ciężkie zakażenie;- ciąża.
<p>Określenie czasu leczenia w programie: Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p>	

9 PROBLEM DECYZYJNY WG PICO

Celem analizy jest ocena zasadności refundacji ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).

Tab. 30 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 30. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	dorośli pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia, oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny, lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania
Interwencja	ibrutynib (Imbruvica®)
Komparatory	„wybór lekarza”
Wyniki zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji • całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) • całkowite przeżycie (OS) • czas trwania odpowiedzi (DOR) • bezpieczeństwo

Populacja

Zgodnie z opisem wnioskowanego wskazania refundacyjnego populację pacjentów będą stanowić dorośli chorzy ze zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia, oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny, lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania. Produkt leczniczy Imbruvica® może być zatem zastosowany już od II linii leczenia.

Interwencja

Przedmiotem wniosku jest zastosowanie produktu leczniczego Imbruvica® w przyjętej dla grupy chorych z MCL dawce 560 mg na dobę (4 tabletki), zgodnie z wytycznymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Komparator

Komparatorem w analizie HTA będzie tzw. „wybór lekarza” zastosowany do przeprowadzenia porównania pośredniego. Określenie „wybór lekarza” odnosi się do kilku wybranych sposobów leczenia MCL, których wyniki skuteczności i bezpieczeństwa są zagregowane w badaniach klinicznych.

Wyniki zdrowotne

W analizie HTA będą brane pod uwagę następujące wyniki zdrowotne: przeżycie wolne od progresji, całkowity odsetek odpowiedzi, przeżycie całkowite, czas trwania odpowiedzi oraz bezpieczeństwo terapii.

10 ANEKS

10.1 Skala sprawności ECOG

Skala pozwalającą określić stan ogólny oraz jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Została opracowana przez *Eastern Cooperative Oncology Group* (Tab. 31).⁹⁷

Tab. 31. Skala sprawności ECOG.

Stopień sprawności	Definicja
0	prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowę dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

10.2 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytoczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 06.04.2016 r. Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2016 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 5
przeгляд systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁹⁸
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie w wszystkich badaniach spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej
opis kwereń przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

10.3 Ocena wartości dodanej ibrutynibu

Algorytm oceny wartości dodanej leku opracowany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) względem aktualnie refundowanego standardu postępowania uwzględnia: ⁹⁹

- wydłużenie czasu przeżycia,
- poprawę jakości życia chorych,
- profil bezpieczeństwa,
- aspekty ekonomiczne leczenia,
- jakość dowodów naukowych,
- stopień niezaspokojonej potrzeby medycznej.

Suma punktów uzyskanych w wymienionych obszarach pozwala na przypisanie leku do jednej z pięciu kategorii określających wartość dodaną rozważanego leku i zasadność jego refundacji.

W toku systematycznego przeglądu nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych oceniających ibrutynib w porównaniu z obecnie refundowaną technologią ani technologią najczęściej stosowaną w Polsce w terapii nawracającego i opornego na leczenie MCL. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu z tzw. „wyborem lekarza” (*investigator’s choice*, IC) rozumianym jako szereg schematów leczenia możliwych do zastosowania w terapii nawracającego i opornego na leczenie MCL. Porównanie pośrednie wykonano przez temsirolimus, obecnie nierefundowany i nie wskazywany przez ekspertów klinicznych w terapii nawracającego i opornego MCL w Polsce (szczegóły wyboru komparatora opisano w Rozdz. 5.1). W ramach terapii IC u pacjentów zastosowano wybraną monoterapię (por. Tab. 26). Najczęściej wskazywane (obejmujące 65% leczonych) to dożylne zastosowanie gemcytabiny oraz fludarabiny. Większość leków stosowanych jako „wybór lekarza” w badaniu Hess 2009, jest obecnie refundowana w leczeniu MCL.

Z powyższych względów odstąpiono od oceny algorytmem PTOK/PTO ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem, dla którego dostępne jest randomizowane badanie kliniczne (Dreyling 2016). Przeprowadzono ocenę wartości dodanej leku na podstawie wyników porównania pośredniego ibrutynibu z „wyborem lekarza” przez temsirolimus metodą Buchera. Szczegółowe wyniki porównania pośredniego znajdują się w przeglądzie systematycznym dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w terapii nawracającego i opornego na leczenie MCL.⁹⁸

Wyniki oceny algorytmem PTOK/PTO ibrutynibu w porównaniu pośrednim z „wyborem lekarza” w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczeniem MCL przedstawiono w Tab. 32.

Ocena ibrutinibu w porównaniu z „wybozem lekarza” algorytmem PTOK/PTO pozwala na zakwalifikowanie leku do kategorii B oznaczającej wysoką wartość dodaną a finansowanie leku wysoce uzasadnione (Tab. 32).

Tab. 32. Ocena wartości dodanej ibrutynibu względem wyboru lekarza w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka na podstawie porównania pośredniego.

Kategoria	Możliwe zakres, pkt	Punkty przyznane	Uzasadnienie
Stopień niespokojnej potrzeby medycznej	0 lub 2	2	Obecnie w Polsce są refundowane alternatywne terapie dla pacjentów z MCL, w terapii nawracającego i opornego na leczenie MCL. Eksperti kliniczni wskazują jednak, że u pacjentów po nawrocie lub z opornością na leczenie nie są one skuteczne (porównaj rozdział 5.1).
Poprawa przeżycia całkowitego (OS)	od 0 do 7 (dla HR od 0 do 8)	0	Analiza pośrednia metodą Buchera wykazała przewagę ibrutynibu nad „wyborem lekarza” (IC) względem poprawy OS, które wyniosło HR=0,59 (95%CI: 0,31; 1,1) i HR=0,61 (95%CI: 0,34; 1,1) przy uwzględnieniu wyników z badania Hess 2009 dla pierwszego momentu obserwacji (maksymalnie 24 mies.) i przedłużonej fazy badania (maksymalnie 31 mies.). Ze względu na brak istotności statystycznej obu wyników przyznano zostało 0 pkt.
Poprawa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	od 1 do 3,5 (dla HR od 0 do 4)	4	Analiza pośrednia metodą Buchera wykazała przewagę ibrutynibu nad „wyborem lekarza” (IC) pod względem poprawy PFS: HR=0,19 (95%CI: 0,10; 0,36) oceniane przez niezależną komisję (pierwszorzędowy punkt końcowy) i HR=0,17 (95%CI: 0,10; 0,29) oceniane przez badaczy (drugorzędowy punkt końcowy). Bez względu na metodę oceny PFS wykazano poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby.
Ilościowa ocena poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem chorego (HR QoL)	od -3 do 3	0	Brak opublikowanych badań bezpośrednich z wynikami dotyczącymi jakości życia, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera ibrutynibu vs „wybór lekarza” (IC).
Ilościowa ocena profilu bezpieczeństwa względem aktualnie refundowanego standardu postępowania	od -2 do 2	1 (poprawa)	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia wyniosła: <ul style="list-style-type: none"> • 68% podczas terapii ibrutynibem (badanie Dreyling 2016), • 87% podczas terapii „wyborem lekarza” (IC) (badanie Hess 2009), co daje różnicę wynoszącą 19%, oznaczającą „poprawę” zgodnie z definicją przyjętą w algorytmie.
Punktacja siły dowodów naukowych	od -3 do 3	2	Porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie wyników opublikowanych, dwóch randomizowanych badań III fazy, z czego badanie Dreyling 2016 dotyczyło porównania ibrutynibu vs temsirolimus, a badanie Hess 2009 porównania temsirolimus vs „wybór lekarza” (IC). Porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie jednego badania dla ibrutynibu, a więc przyznano 2 pkt. zgodnie z kryteriami algorytmu.

Kategoria	Możliwe zakres, pkt	Punkty przyznane	Uzasadnienie
Ocena ilościowa efektywności kosztowej	od -2 do 2	■	Oszacowany w modelu ekonomicznym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla ibrutynibu vs „wybór lekarza” wyniósł [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
Kategoria A (≥ 9 pkt) - Bardzo wysoka wartość dodana: Lek powinien być finansowany Kategoria B (7-8 pkt) - Wysoka wartość dodana: Finansowanie wysoce uzasadnione Kategoria C (5-6 pkt) - Umiarkowana wartość dodana: Wskazane zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka - producent finansuje leczenie, które nie przyniosło korzyści terapeutycznej Kategoria D (3-4 pkt) - Niska wartość dodana: Finansowanie możliwe wyłącznie w sytuacji uzyskania od producenta instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową względem obowiązującego progu efektywności kosztowej Kategoria E (0-2 pkt) - Znikoma wartość dodana: Lek nie powinien być finansowany			[redacted] [redacted] [redacted]

SPIS TABEL

Tab. 1. Liczba zachorowań na MCL w Polsce na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów.	13
Tab. 2. Roczny wskaźnik zachorowalności na chłoniaka z komórek płaszczu (wskaźnik standaryzowany wzg. wieku).	13
Tab. 3. Wybrane powtarzające się zmiany genomowe w MCL. ¹⁸	15
Tab. 4 Porównanie przynależność MCL do kategorii przebiegu klinicznego w zależności od źródła klasyfikacji.	18
Tab. 5. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych wg klasyfikacji z Lugano z 2014 roku. ²⁴	20
Tab. 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: nawrotowy lub oporny chłoniak z komórek płaszczu (MCL).	25
.....	33
.....	34
.....	34
Tab. 10. Czynniki wpływające na rokowanie pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu.	36
Tab. 11. Uproszczona wersja oceny ryzyka za pomocą wskaźnika MIPI.....	37
Tab. 12 Charakterystyka interwencji.	39
Tab. 13 Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia toksyczności.....	41
Tab. 14 Działania niepożądane ibrutynibu (Imbruvica [®]) raportowane podczas badań klinicznych.	42
Tab. 15 Lista badań opublikowanych.	44
Tab. 16 Zestawienie leków i schematów leczenia stosowanych w nawrocie po leczeniu pierwszej linii chłoniaka z komórek płaszczu, na podstawie <i>Szymczyk 2015</i> . ⁵⁰	47
Tab. 17 Zestawienie odnalezionych badań klinicznych w procesie wyboru komparatora.	50
Tab. 18 Zestawienie danych metodologicznych odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów.	52
Tab. 19 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz.1.....	61

Tab. 20	Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz.2.....	65
Tab. 21	Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz.3.....	69
Tab. 22	Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz.4.....	73
Tab. 23	Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz.5.....	77
Tab. 24	Punkty końcowe oceniane w odnalezionych badaniach klinicznych dla potencjalnych komparatorów.....	81
Tab. 25	Charakterystyka populacji leczonej w grupie IC na podstawie badania Hess 2009.....	82
Tab. 26	Terapie stosowane w ramach grupy IC na podstawie badania Hess 2009 (IV: dożylnie).....	83
Tab. 27	Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania ibrutynibu (Imbruvica®) ze środków publicznych.....	87
Tab. 28	Dane refundacyjne produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka wg klasyfikacji ICD-10: C83.1, C85.7.....	89
Tab. 29	Kryteria kwalifikacji oraz wyłączenia z Programu Lekowego B.12.: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD - 10: C82, C83)”.....	92
Tab. 30	Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	94
Tab. 31	Skala sprawności ECOG.....	96
Tab. 32	Ocena wartości dodanej ibrutynibu względem wyboru lekarza w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka na podstawie porównania pośredniego.....	100

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Proponowany molekularny szlak rozwoju MCL.	16
Ryc. 2. Warianty morfologiczne MCL: A - klasyczny, B - z małych komórek, C - blastoidny, D - pleomorficzny.	18
Ryc. 3. Stopnie zaawansowania chłoniaków nieziarnicznych.	20
[REDACTED]	
[REDACTED]	33
[REDACTED]	
[REDACTED]	33
[REDACTED]	
[REDACTED]	35
[REDACTED]	
[REDACTED]	49

PIŚMIENNICTWO

¹ Szczeklik A (red.): ChOROBY wewnętrzne. Kraków 2015, Wyd. Medycyna Praktyczna: 1764-1768, 1770, 1777-1778.

² <http://onkologia.org.pl/chloniaki-nie-hodgkina/#e> [dostęp: 04.04.2016]

³ Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom II. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k. 2013, s.: 889-896. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp: 04.04.2016]

⁴ Narodowy Program zwalczania chorób nowotworowych. Załącznik nr 1. Program wykrywania i rozpoznawania chłoniaków złośliwych w Polsce. Ministerstwo Zdrowia. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_ogl_chlonniaki_25082006.pdf [dostęp: 05.04.2016]

⁵ <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/> [dostęp: 04.04.2016]

⁶ Słomkowski M. Węzłowe postaci chłoniaków złośliwych nieziarnicznych u osób dorosłych. Postępy Nauk Medycznych 3-4/2003, s. 61-70. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2923.wezlowe-postaci-chloniakow-zlosliwych-nieziarnicznych-u-osob-doroslych.html> [dostęp: 13.01.2016]

⁷ Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 <http://globocan.iarc.fr> [dostęp: 13.01.2016]

⁸ Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krn/> [dostęp: 05.04.2016]

⁹ http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10693&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=MCL&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Mantle-cell-lymphoma--MCL-&title=Mantle-cell-lymphoma--MCL-&search=Disease_Search_Simple [dostęp: 15.01.2016]

¹⁰ http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor [dostęp: 04.04.2016]

¹¹ Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010, 116 (19): 3724-34.

¹² Zhou Y, Wang H, Fang W, Romaguer JE, Zhang Y, Delasalle KB, Kwak L, Yi Q, Du XL, Wang M. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. Cancer. 2008, 113 (4): 791-8.

¹³ Szymczyk M, Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka — współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. Hematologia 2010, tom 1, nr 4, 330-341.

- ¹⁴ Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Seminars in Cancer Biology* 2011, 21: 293-9.
- ¹⁵ Dreyling M, Hiddemann W; European MCL Network. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 542-51.
- ¹⁶ Dreyling M, Kluijn-Nelemans HC, Beà S, Klapper W, Vogt N, Delfau-Larue MH, Hutter G, Cheah C, Chiappella A, Cortelazzo S, Pott C, Hess G, Visco C, Vitolo U, Klener P, Aurer I, Unterhalt M, Ribrag V, Hoster E, Hermine O; European MCL Network. Update on the molecular pathogenesis and clinical treatment of mantle cell lymphoma: report of the 11th annual conference of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Leuk Lymphoma*. 2013, 54(4): 699-707.
- ¹⁷ Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2012, 122 (10): 3416-3423.
- ¹⁸ Pérez-Galán P, Dreyling M, Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood*. 2011, 117 (1): 26-38.
- ¹⁹ M. Furtado, S. Rule. Indolent mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2011; 96 (8):1086-88.
- ²⁰ Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.), *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom II*. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k. 2013, s.: 788-812. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_klasyfikacja.pdf [dostęp: 15.01.2016]
- ²¹ Bertoni F, Ponzoni M. The cellular origin of mantle cell lymphoma. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2007, 39: 1747-1753.
- ²² Agencja Oceny Technologii Medycznych, MAHTA. Bendamustyna w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarnicznych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, styczeń 2013 r.
- ²³ Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25.
- ²⁴ Lech-Marańda E, Warzocha K. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniakinie-Hodgkina — rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano. *Hematologia* 2015;6(3):223-232.
- ²⁵ Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. i wsp.; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol*. 2014; 32: 3059-3068.
- ²⁶ Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii w wysokich dawkach. *Acta Haematologica Polonia* 2013, 44: 104-9.

²⁷ Szymczyk M. Chłoniak z komórek płaszczka. W: Walewski J (red.), Nowotwory układu chłonnego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011. http://eu.cmkn.edu.pl/css_bart/dok_eu/728_11_Nowotwory_12.12.11.pdf [dostęp: 15.01.2016]

²⁸ Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2013, 24 (4): 857-77.

²⁹ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf [dostęp: 04.04.2016]

³⁰ Hitz F, Bargetzi M, Cogliatti S, Lohri A, Taverna C, Renner C, Mey U. Diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. *Swiss Med Wkly.* 2013; 13;143:1-11.

³¹ McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2012, 159 (4): 405-26.

³² Witzens-Harig M, Hess G, Atta J, Zaiss M, Lenz G, Scholz C, Repp R, Reiser M, Pott C, Pelz H, La Rosée P, Kirchner H, Kiewe P, Keller U, Buske C, Viardot A, Dreyling M. Current treatment of mantle cell lymphoma: results of a national survey and consensus meeting. *Ann Hematol.* 2012, 91 (11): 1765-72.

³⁵ Caballero D, Campo E, López-Guillermo A, Martín A, Arranz-Sáez R, Giné E, López A, González-Barca E, Canales MÁ, González-Díaz M, Orfao A. Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up of patients with mantle cell lymphoma. Recommendations from the GEL/TAMO Spanish Cooperative Group. *Ann Hematol.* 2013, 92 (9): 1151-79.

³⁶ Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, Pfreundschuh M, Reiser M, Metzner B, Einsele H, Peter N, Jung W, Wörmann B, Ludwig WD, Dührsen U, Eimermacher H, Wandt H, Hasford J, Hiddemann W, Unterhalt M; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008,111 (2): 558-65. <http://www.bloodjournal.org/content/111/2/558> [dostęp: 21.01.2016]

³⁷ Klapper W, Hoster E, Determann O, Oschlies I, van der Laak J, Berger F, Bernd HW, Cabeçadas J, Campo E, Cogliatti S, Hansmann ML, Kluin PM, Kodet R, Krivolapov YA, Loddenkemper C, Stein H, Möller P, Barth TE, Müller-Hermelink K, Rosenwald A, Ott G, Pileri S, Ralfkiaer E, Rymkiewicz G, van Krieken JH, Wacker HH, Unterhalt M, Hiddemann W, Dreyling M; European MCL Network. Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma-consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL Network. *J Hematop.* 2009, 2: 103-11.

³⁸ Determann O, Hoster E, Ott G, Wolfram Bernd H, Loddenkemper C, Leo Hansmann M, Barth TE, Unterhalt M, Hiddemann W, Dreyling M, Klapper W; European Mantle Cell Lymphoma Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results

from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group.

<http://www.bloodjournal.org/content/111/4/2385.long?ssoc-checked=1> [dostęp: 21.01.2016]

³⁹ Pott C, Hoster E, Delfau-Larue MH, Beldjord K, Böttcher S, Asnafi V, Plonquet A, Siebert R, Callet-Bauchu E, Andersen N, van Dongen JJ, Klapper W, Berger F, Ribrag V, van Hoof AL, Trneny M, Walewski J, Dreger P, Unterhalt M, Hiddemann W, Kneba M, Kluin-Nelemans HC, Hermine O, Macintyre E, Dreyling M. Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2930903/#!po=4.16667> [dostęp 21.01.2016]

⁴⁰ Charakterystyka produktu leczniczego Imbruvica®.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf [dostęp 05.06.2016]

⁴¹ Informacje o leku Imbruvica® na stronie EMA.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003791/human_med_001801.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [dostęp 05.04.2016]

⁴² Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):770-8.

⁴³ Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):507-16. Epub 2013 Jun 19.

⁴⁴ Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015 Aug 6;126(6):739-45.

⁴⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r. <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/06/Zalacznik-do-obwieszczenia11550.pdf> [dostęp 05.04.2016]

⁴⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/04/Zalacznik-do-obwieszczenia10482.pdf> [dostęp 05.04.2016]

⁴⁷ Projekt programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD10 C 85.7, C 83.1) przekazany od Wnioskodawcy drogą poczty elektronicznej w dn. 15 marca 2016 r.

⁴⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

⁴⁹ Szymczyk M. Chłoniak z komórek płaszczka – nawrót po leczeniu pierwszej linii. *Acta Haematologica Polonica*. Volume 46, Issue 2, Pages 112–117, April 2015.

⁵² Tam CS, Wolf M, Prince HM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2006 Jun 1;106(11):2412-20.

⁵³ Thomas DW, Owen RG, Johnson SA, et al. Superior quality and duration of responses among patients with mantle-cell lymphoma treated with fludarabine and cyclophosphamide with or without rituximab compared with prior responses to CHOP. *Leuk Lymphoma*. 2005 Apr;46(4):549-52.

⁵⁴ Wang M, Fayad L, Cabanillas F, et al. Phase 2 trial of rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus methotrexate-cytarabine for relapsed or refractory aggressive mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2734-41.

⁵⁵ Furtado M, Johnson R, Kruger A, Turner D, Rule S. Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2015 Jan;168(1):55-62.

⁵⁶ Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, German Low-Grade Lymphoma Study Group, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004 Nov 15;104(10):3064-71.

⁵⁷ Garbo LE, Flynn PJ, MacRae MA, et al. Results of a Phase II trial of gemcitabine, mitoxantrone, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Invest New Drugs*. 2009 Oct;27(5):476-81.

⁵⁸ Morschhauser F, Depil S, Jourdan E, et al. Phase II study of gemcitabine-dexamethasone with or without cisplatin in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2007 Feb;18(2):370-5.

⁵⁹ Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(2):317-24. Erratum in: *J Clin Oncol* 2000 May;18(9):2006.

⁶⁰ Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M, et al; IDEC-C2B8 Study Group in Japan. Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol*. 2002 Jun;13(6):928-43.

⁶¹ Ruan J, Martin P, Coleman M, et al. Durable responses with the metronomic rituximab and thalidomide plus prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide regimen in elderly patients with recurrent mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2010 Jun 1;116(11):2655-64.

⁶² Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D, et al. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2001 Sep-Oct;42(5):1015-22.

- ⁶³ Kaufmann H, Raderer M, Wöhrer S, et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood*. 2004 Oct 15;104(8):2269-71.
- ⁶⁴ Bauwens D, Maerevoet M, Michaux L, et al. Activity and safety of combined rituximab with chlorambucil in patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2005 Nov;131(3):338-40.
- ⁶⁵ Wilder DD, Ogden JL, Jain VK. A multicenter trial of infusional etoposide, doxorubicin, and vincristine with cyclophosphamide and prednisone (EPOCH) in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2001 Mar;1(4):285-92.
- ⁶⁶ Robak T, Lech-Maranda E, Janus A, et al. Cladribine combined with cyclophosphamide and mitoxantrone is an active salvage therapy in advanced non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jun;48(6):1092-101.
- ⁶⁷ Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3383-9.
- ⁶⁸ Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, Schwartzberg LS, Lemieux B, Cheson BD. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 20;26(27):4473-9.
- ⁶⁹ Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, et al. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients : A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Ann Hematol*. 2012 Jul;91(7):1013-22.
- ⁷⁰ Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, et al. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Ann Hematol*. 2015 Dec;94(12):2025-32.
- ⁷¹ Rummel M, Kaiser U, Balsler C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, Volume 17, Issue 1, January 2016, Pages 57-66.
- ⁷² Berger MD, Branger G, Klaeser B, et al. Zevalin and BEAM (Z-BEAM) versus rituximab and BEAM (R-BEAM) conditioning chemotherapy prior to autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2015 Feb 17.
- ⁷³ Caimi PF, William BM, Silva Rondon CH, et al. Comparison of 2 Carmustine-Containing Regimens in the Rituximab Era: Excellent Outcomes Even in Poor-Risk Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Nov;21(11):1926-31.
- ⁷⁴ Trneny M, Lamy T, Walewski J et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): A phase 2, randomised, multicentre trial. *The Lancet Oncology* 2016;17:319-331.
- ⁷⁵ Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3822-9.

⁷⁶ Summary of opinion (initial authorisation)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003791/WC500170191.pdf [dostęp 26.01.2016]

⁷⁷ Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa:

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003791/WC500177778.pdf [dostęp 26.01.2016]

⁷⁸ Rekomendacja Komitetu przyznająca status leku sierocego dla Imbruvica®:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2014/11/WC500177882.pdf [dostęp 26.01.2016]

⁷⁹ Summary of opinion (post authorisation)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003791/WC500187054.pdf [dostęp 21.01.2016]

⁸⁰ Rekomendacja nr 23/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 11 kwietnia 2016 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD10 C.91.1)”

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/REK/RP_23_2016_Imbruvica.pdf [dostęp 13.06.2016]

⁸¹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinib) kod EAN: 5909991195137, w ramach programu lekowego „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD10 C.91.1)”

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/SRP/U_12_133_20160411_stanowisko_36_Imbruvica_w_ref.pdf [dostęp 13.06.2016]

⁸² Haute Autorité de Santé.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/proces-verbal_college_deliberatif_du_10_septembre_2014.pdf [dostęp 26.01.2016]

⁸³ Haute Autorité de Santé. Décision n° 2014.0243/DC/SEESP du 10 décembre 2014 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit IMBRUVICA sur les dépenses de l'assurance maladie. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/c_2014_0243_imbruvica.pdf

[dostęp 27.01.2016]

⁸⁴ Haute Autorité de Santé. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/c_2014_0243_imbruvica.pdf [dostęp 07.04.2016]

⁸⁵ Haute Autorité de Santé. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/imbruvica_synthese_avis_ct14012.pdf [dostęp 07.04.2016]

⁸⁶ National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE Ireland. Ibrutinib (Imbruvica®)

<http://www.ncpe.ie/drugs/ibrutinib-imbruvica-for-mcl/>
<http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/04/Ibrutinib-MCL-Final-Summary-2015-LmcC.pdf> [dostęp 07.04.2016]

⁸⁷ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [G14-11] Ibrutinib - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Dossierbewertung) <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g14-11-ibrutinib-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-10-social-code-book-v-dossier-assessment.6456.html>

[dostęp 07.04.2016]

⁸⁸ Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/145/> [dostęp 07.04.2016]

⁸⁹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [A16-04] Ibrutinib - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-04-ibrutinib-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7200.html> [dostęp 07.04.2016]

⁹⁰ Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (erneute Nutzenbewertung). <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/215/> [dostęp 07.04.2016]

⁹¹ National Institute for Health and Care Excellence. Proposed Health Technology Appraisal. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Draft scope (post-referral). <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG497/documents/draft-scope-post-referral> [dostęp 07.04.2016]

⁹² National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag497> [dostęp 07.04.2016]

⁹³ CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Imbruvica for Mantle Cell Lymphoma (relapsed/refractory) <https://www.cadth.ca/imbruvica-mantle-cell-lymphoma-relapse-drefractory> [dostęp 07.04.2016]

⁹⁴ PTAC Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Ibrutinib for chronic Lymphocytic leukaemia (CLL) and mantle cell lymphoma (MCL). <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2015-11.pdf> [dostęp 07.04.2016]

⁹⁵ SMC Scottish Medicines Consortium. Forthcoming Submission: ibrutinib (Imbruvica) MCL. <https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/ForthcomingSubmissions/ibrutinibImbruvicaMCL> [dostęp 07.04.2016]

⁹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. <http://www.hip.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/2/2016/04/zalacznik-do-obwieszczenia-2.pdf> [dostęp 01.06.2016]

⁹⁷ http://www.ecog.org/general/perf_stat.html [dostęp: 15.01.2016]

⁹⁹ Krzakowski M, Wysocki W, Jassem J, Krzemieniecki K, Potemski P, Zyśk R. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych — propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkol. Prak. Klin.* 2015; 11, 1: 9–15