

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

Analiza kliniczna



Warszawa 2016

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

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 TRESCI

SPIS TRESCI	5
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	9
SKRÓTY I AKRONIMY	12
STRESZCZENIE	14
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	21
2 CEL ANALIZY	22
3 METODYKA	24
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	24
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	26
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	27
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	27
3.5 Metody syntezy danych.....	28
3.6 Metoda porównania pośredniego.....	29
4 WYNIKI	30
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	30
4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy.....	30
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	30
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	33
4.2.2 Wiarygodność badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego	36
4.2.3 Opis populacji.....	38
4.2.4 Opis punktów końcowych	43
4.2.4.1 Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie	45
4.2.5 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem (na podstawie wyników badania III fazy - Dreyling 2016)	49
4.2.5.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	49
4.2.5.2 Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)	50
4.2.5.3 Przeżycie całkowite (OS)	51

4.2.5.4	Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-Lym.....	52
4.2.6	Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z "wyborem lekarza" (porównanie pośrednie).....	54
4.2.6.1	Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	54
4.2.6.2	Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)	55
4.2.6.3	Przeżycie całkowite (OS)	56
4.2.7	Skuteczność ibrutynibu na podstawie wyników badania II fazy (Wang 2013/2015).....	57
4.2.7.1	Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)	57
4.2.7.2	Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	58
4.2.7.3	Czas trwania odpowiedzi (DOR)	58
4.2.7.4	Przeżycie całkowite (OS)	59
4.2.8	Bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem na podstawie wyników badania III fazy (Dreyling 2016).....	59
4.2.9	Bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z "wyborem lekarza" (porównanie pośrednie).....	61
4.2.9.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	61
4.2.9.2	Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia.....	62
4.2.10	Pozostałe dane związane z bezpieczeństwem raportowane w obu badaniach randomizowanych (Dreyling 2016, Hess 2009).....	63
4.2.11	Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie wyników badania II fazy (Wang 2013/2015).....	64
5	OGRANICZENIA ANALIZY	67
6	DYSKUSJA	69
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	69
6.2	Wyniki końcowe przeglądu badań pierwotnych	70
6.2.1	Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem (na podstawie wyników z badania III fazy).....	70
6.2.2	Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z "wyborem lekarza" (porównanie pośrednie)	71
6.2.3	Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie wyników badania II fazy (Wang 2013/2015).....	74
6.3	Wyniki innych analiz	75

6.4	Informacje na temat bezpieczeństwa ibrutynibu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA.....	75
7	WNIOSKI	77
8	ANEKS	78
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu.....	78
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce stosowanych od II linii leczenia we wskazaniu MCL (wyszukiwanie dla komparatora).....	80
8.3	Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce stosowanych od II linii leczenia we wskazaniu MCL (diagram PRISMA).....	84
8.4	Lista badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	85
8.5	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia.....	86
8.6	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 89	
8.7	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.	91
8.8	Założenia metody porównania pośredniego opracowanej przez <i>Buchera i wsp.</i> ...	92
8.9	Skuteczność i bezpieczeństwo temsirolimusu w porównaniu z „wybozem lekarza” (Hess 2009).....	94
8.9.1.1	Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	94
8.9.1.2	Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)	94
8.9.1.3	Przeżycie całkowite (OS)	95
8.9.1.4	Bezpieczeństwo.....	96
8.10	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	98
	SPIS TABEL.....	99
	SPIS RYCIN	102
	PIŚMIENNICTWO.....	103

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- 1. Cel analizy** Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu (Imbruvica®) stosowanego w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).
- 2. Populacja docelowa** Wnioskowane wskazanie refundacyjne: 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. Z uwagi na brak badań klinicznych odnoszących się do tak ściśle zdefiniowanej populacji, w analizie klinicznej uwzględniono populację chorych z nawracającym i opornym na leczenie MCL, zgodnie z zarejestrowanym (EMA) wskazaniem leku. Populacja ta jest szerszą populacją uwzględniającą chorych zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym.
- 3. Kontekst kliniczny** Obecnie skuteczna terapia MCL nie jest znana. Pomimo uzyskania początkowej remisji, u większości chorych dochodzi do nieuniknionych nawrotów choroby, a następnie do oporności na leczenie. Wśród pacjentów z nawracającym lub opornym MCL nie ma jednoznacznej i wiarygodnej ścieżki terapeutycznej, istnieją bowiem znaczące różnice między schematami leczenia stosowanymi w praktyce klinicznej. Eksperti kliniczni w Polsce wskazują na niezaspokojone potrzeby pacjentów z kolejnymi nawrotami choroby, u których stosowano terapię z bendamustyną lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania.
- 4. Metodyka porównania** W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono i zakwalifikowano do raportu trzy badania kliniczne: dwa badania randomizowane (Dreyling 2016 oraz Hess 2009) oraz jedno niekontrolowane badanie II fazy (Wang 2013/2015). W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ibrutinib z komparatorem tzw. „wyborem lekarza” (ang. „investigator’s choice”, *physician’s choice*) w analizie klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie metodą zaproponowaną przez Buchera (1997) z wykorzystaniem wspólnej referencji (temsirolimus). Ponadto zamieszczono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu z niekontrolowanego badania II fazy, których nie uwzględniano w porównaniu pośrednim.
- 5. Analiza skuteczności (badanie III fazy)** W randomizowanym badaniu Dreyling 2016 porównywano skuteczność ibrutinibu z temsirolimusem. Mediana czasu do progresji (PFS) w grupie leczonej ibrutinibem wyniosła 14,6 miesięcy (95CI: 10,4;

- NE), zaś w grupie leczonej temsirolimusem 6,2 miesiące (95CI: 4,2; 7,9). Wynik PFS [HR=0,43 (95CI: 0,32; 0,58)] nie różnił się między oceną przeprowadzoną przez niezależną komisję a oceną przeprowadzoną przez badaczy. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), oceniany przez niezależną komisję, osiągnęło 72% populacji z ramienia ibrutynibu oraz 40% z ramienia temsirolimusu [RD 31,5% (95CI: 20,5; 42,5)]. Nie osiągnięto mediany OS (mediana czasu obserwacji równa 20 miesięcy) w grupie leczonej ibrutynibem, zaś w grupie leczonej temsirolimusem mediana ta wynosiła 21,3 miesiąca. W badaniu oceniano także jakość życia za pomocą kwestionariusza FACT-Lym. Istotne kliniczne polepszenie objawów odnotowano u 62% i 35% leczonych odpowiednio ibrutynibem i temsirolimusem. Z kolei pogorszenie objawów występowało u 27% pacjentów z ramienia ibrutynibu i 52% z ramienia temsirolimusu. Polepszenie objawów występowało wcześniej, a pogorszenie później wśród pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu do leczonych temsirolimusem [odpowiednio HR=2,19 (95CI 1,52;3,14) i HR=0,27 (95CI 0,18;0,41)].
6. **Analiza skuteczności (porównanie pośrednie)** Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie poprawę skuteczności ibrutynibu w ramach przeżycia wolnego od progresji [PFS, HR=0,19 (95CI: 0,10; 0,36) i HR=0,17 (95CI: 0,10; 0,29)], zarówno dla oceny wykonanej przez niezależną komisję i oceny wykonanej przez badaczy. Ponadto, wykazano istotną statystycznie przewagę ibrutynibu nad komparatorem „wybór lekarza” w ramach oceny odsetka odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej przez niezależną komisję [ORR, OR=60,27 (95CI: 7,08; 513,4)] oraz odsetka częściowej odpowiedzi na leczenie [PR, OR=51,29 (95CI: 2,83; 930,74)]. Nie wykazano istotności statystycznej wyniku porównania odsetka całkowitych odpowiedzi na leczenie [CR, OR=15,99 (95CI: 0,67; 380,48)]. Wynik porównania pośredniego dotyczący analizy przeżycia całkowitego (OS) wskazuje na tendencję do przewagi ibrutynibu nad „wybozem lekarza”, jednak jest nieistotny statystycznie [OS, HR=0,61 (95CI: 0,34; 1,1); w porównaniu brano pod uwagę wynik fazy przedłużonej badania Hess 2009]. Autorzy badania Dreyling 2016 wskazują, że brak istotności wyniku porównania ibrutynibu z temsirolimusem może być konsekwencją procedury cross-over, w wyniku której część pacjentów (23%) po progresji z ramienia temsirolimusu przeszła na leczenie ibrutynibem, a ocena OS była przeprowadzona w populacji ITT.
7. **Analiza skuteczności (niekontrolowane badanie II fazy)** W badaniu Wang 2013/2015 67% leczonych (N=111) osiągnęło odpowiedź na leczenie (ORR), w tym 23% odpowiedź całkowitą (CR) oraz 43% odpowiedź częściową (PR). Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 13 miesięcy (95CI: 7,0; 17,5), zgodnie z wynikami badania uzyskanymi dla dłuższego czasu obserwacji (Wang 2015). Na podstawie estymacji krzywej przeżycia Kaplana-Meiera czasu do pro-

gresji 2-letnie PFS osiągnęło 31% leczonych (95CI: 22,3; 40,4). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 17,5 miesięcy (95CI: 14,9; NE), a mediana przeżycia całkowitego (OS) była równa 22,5 miesięcy (95CI: 13,7; NE). Na podstawie estymacji krzywej przeżycia Kaplana-Meiera czasu do zgonu 2-letnie OS osiągnęło 47% leczonych (95CI: 37,1; 56,9).

8. **Profil bezpieczeństwa** W badaniu Dreyling 2016 wśród zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie leczonej ibrutinibem najczęściej występowały: biegunka, zmęczenie i kaszel, natomiast w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia, anemia oraz biegunka. Z kolei, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia w grupie leczonej ibrutinibem to: neutropenia, trombocytopenia oraz anemia, zaś w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia, anemia oraz neutropenia. Na podstawie wyników porównania pośredniego wykazano istotnie mniejszą szansę wystąpienia neutropenii oraz istotnie większą szansę wystąpienia biegunki podczas stosowania ibrutinibu. Znaczna część wyników dotyczących raportowanych częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i wyższego wykazywała tendencję do przewagi ibrutinibu w porównaniu z „wyborem lekarza”, ale była nieistotna statystycznie. W badaniu II fazy, podobnie jak w badaniu randomizowanym, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ogółem to: biegunka, zmęczenie, nudności oraz infekcje górnych dróg oddechowych, zaś zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia to: neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość.
9. **Rekomendacja EMA i FDA** Profil bezpieczeństwa ibrutinibu oraz wyższość korzyści nad ryzykiem potwierdzają również oceny leku przeprowadzane przez agencje EMA i FDA. Ponadto, amerykańska agencja FDA zakwalifikowała ibrutinib do programu przyspieszonej rejestracji, który przeznaczony jest dla terapii wykazujących korzyść kliniczną na etapie wstępnych wyników badań i dla terapii spełniających niezaspokojone potrzeby medyczne.

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
BR	schemat leczenia: bendamustyna, rytuksymab
Btk	kinaza tyrozynowa Brutona
CHMP	Komisja ds. produktów leczniczych stosowanych u ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CRu	całkowita, niepotwierdzona odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete unconfirmed response</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DDD	definiowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EBM	medycyna oparta na faktach (ang. <i>evidence based medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FR	schemat leczenia: fludarabina, rytuksymab
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IC	komparator tzw. „wybór lekarza” (ang. <i>„investigator’s choice”</i>)
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
IQR	rozstęp międzykwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
mTOR	kinaza białkowa treoninowo-serynowa (ang. <i>mammalian target of rapamycin kinase</i>)

NE	nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniaki nie ziarnicze (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NK	naturalne komórki cytotoksyczne
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall/objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
R-CHOP	schemat leczenia: cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon, rytuksymab
RCT	randomizowane badanie kontrolowane (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
R-IVAC	schemat leczenia: ifosfamid, etopozyd, cytarabina, rytuksymab
RMP	plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

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 odpowiadającym różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). MCL (ICD-10: C83.1, C85.7) jest chorobą nowotworową limfocytów B, wykazującą cechy z pogranicza chłoniaków o przebiegu przewlekłym i agresywnym (wytyczne kliniczne wskazują na agresywną postać chłoniaka, a przebieg przewlekły ma ok. 15% rozpoznań). MCL stanowi około 5–10% wszystkich chłoniaków. Jest chorobą rzadką, sklasyfikowaną w rejestrze Orphanet. Występuje częściej wśród mężczyzn, a mediana wieku w momencie rozpoznania zawiera się między 60. a 70. rokiem życia.

Obecnie skuteczna terapia MCL nie jest znana. Pomimo uzyskania początkowej remisji, u większości chorych dochodzi do nieuniknionych nawrotów choroby, a następnie do oporności na leczenie. Wśród pacjentów z nawracającym lub opornym MCL nie ma jednoznacznej i wiarygodnej ścieżki terapeutycznej, istnieją bowiem znaczące różnice między schematami leczenia stosowanymi w praktyce klinicznej. Eksperti kliniczni w Polsce wskazują na niezaspokojone potrzeby pacjentów z kolejnymi nawrotami choroby, u których stosowano terapie z bendamustyną lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania.

Ibrutynib (Imbruvica®) jest pierwszym, stosowanym doustnie lekiem zarejestrowanym we wskazaniu „leczenie chorych z nawracającym lub opornym na leczenie MCL”. Jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do grupy zwanej inhibitorami kinazy białkowej. 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.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (Imbruvica®) stosowanego w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).

Populację docelową, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, będą stanowić dorośli pacjenci 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 bendamusty-

ny lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania. Z uwagi na precyzyjny zapis wskazania refundacyjnego, zawężający docelową populację w stosunku do populacji zgodnej z rejestrowanym wskazaniem ibrutynibu oraz brak badań klinicznych odnoszących się do tak zdefiniowanej populacji, w ramach przeglądu systematycznego zdecydowano się uwzględnić także szersze wskazanie leku zawarte w zapisie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA, URPL). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań, spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez co najmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ibrutynib z komparatorem tzw. „wyborem lekarza” (ang. „*investigator’s choice*”, *physician’s choice*, IC) wykonano porównanie pośrednie metodą zaproponowaną przez Buchera (1997), poprzez wspólny komparator - temsirolimus. Ponadto zamieszczono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu z niekontrolowanego badania II fazy, których nie uwzględniano w porównaniu pośrednim.

W odnalezionych badaniach klinicznych ocenianymi i przedstawionymi w ramach porównania pośredniego punktami końcowymi były: przeżycie wolne od progresji (PFS), odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), przeżycie całkowite (OS) oraz bezpieczeństwo w ramach wspólnych, raportowanych zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo zestawiono inne wyniki badań, których nie można było wykorzystać do porównania pośredniego.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzenia przeglądu systematycznego baz danych zidentyfikowano łącznie 3 badania kliniczne: dwa z nich (Dreyling 2016, Hess 2009, randomizowane badania III fazy) wykorzystano w porównaniu pośrednim skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu z „wyborem lekarza” poprzez wspólną referencję (temsirolimus). Informacje o skuteczności i bezpieczeństwie ibrutynibu uzupełniono o wyniki niekontrolowanego badania II fazy (Wang 2013/2015).

Badanie Dreyling 2016 charakteryzowało się wysoką jakością w skali Jadad (4 punkty), a obniżenie oceny o jeden punkt wynikało z braku zaślepienia grup w badaniu (komisja oceniająca skuteczność leczenia nie знаła rodzaju terapii, dlatego przyznano badaniu jeden punkt). Drugie, uwzględniane w porównaniu pośrednim, badanie Hess 2009

otrzymało niższą ocenę wiarygodności (2 punkty), a obniżenie punktacji wynikało z braku opisu metody randomizacji oraz, podobnie jak w badaniu Dreyling 2016, braku zaślepienia w grupach. Włączone do przeglądu badanie II fazy (Wang 2013/2015) jest badaniem niekontrolowanym i tym samym niższej wiarygodności niż badania III fazy.

Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem (na podstawie wyników z badania III fazy)

W randomizowanym badaniu Dreyling 2016 porównywano skuteczność ibrutynibu z temsirolimusem. Mediana czasu do progresji (PFS) w grupie leczonej ibrutynibem wyniosła 14,6 miesięcy (95CI: 10,4; NE), zaś w grupie leczonej temsirolimusem 6,2 miesiące (95CI: 4,2; 7,9). Wynik PFS nie różnił się między oceną przeprowadzoną przez niezależną komisję a oceną przeprowadzoną przez badaczy. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), oceniany przez niezależną komisję, osiągnęło 72% populacji z ramienia ibrutynibu oraz 40% z ramienia temsirolimusu [RD 31,5% (95CI: 20,5; 42,5)]. Nie osiągnięto mediany OS (mediana czasu obserwacji równa 20 miesięcy) w grupie leczonej ibrutynibem, zaś w grupie leczonej temsirolimusem mediana ta wynosiła 21,3 miesiąca. W badaniu oceniano także jakość życia za pomocą kwestionariusza FACT-Lym. Istotne kliniczne polepszenie objawów odnotowano u 62% i 35% leczonych odpowiednio ibrutynibem i temsirolimusem. Z kolei pogorszenie objawów występowało u 27% pacjentów z ramienia ibrutynibu i 52% z ramienia temsirolimusu. Polepszenie objawów występowało wcześniej, a pogorszenie później wśród pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu do leczonych temsirolimusem [odpowiednio HR=2,19 (95CI 1,52;3,14) i HR=0,27 (95CI 0,18;0,41)].

W badaniu Dreyling 2016 raportowano częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia. Wśród zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie leczonej ibrutynibem najczęściej występowały: biegunka (29%), zmęczenie (22%) i kaszel (22%), natomiast w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (56%), anemia (43%) oraz biegunka (31%). Z kolei, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia w grupie leczonej ibrutynibem to: neutropenia (13%), trombocytopenia (9%) oraz anemia (8%), zaś w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (42%), anemia (20%) oraz neutropenia (17%).

Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z "wybozem lekarza" (porównanie pośrednie)

W ramach przeprowadzenia porównania pośredniego ibrutynibu vs. „wybór lekarza” do przeglądu włączono dwa randomizowane badania III fazy (Dreyling 2016, Hess 2009). Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o wspólną referencję (temsirolimus dawowany w postaci 175/75 mg).

W analizie skuteczności ibrutynibu w porównaniu z "wybozem lekarza" oceniano następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane zarówno przez

niezależną komisję, jak i przez badaczy, odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) i odsetek całkowitych odpowiedzi (CR) oraz przeżycie całkowite (OS).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie większą skuteczność ibrutynibu w ramach przeżycia wolnego od progresji [PFS, HR=0,19 (95CI: 0,10; 0,36) i HR=0,17 (95CI: 0,10; 0,29)], zarówno dla oceny wykonanej przez niezależną komisję i oceny wykonanej przez badaczy.

Ponadto, wykazano istotną statystycznie przewagę ibrutynibu nad komparatorem „wybór lekarza” w ramach oceny odsetka odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej przez niezależną komisję [ORR, OR=60,27 (95CI: 7,08; 513,4)] oraz odsetka częściowej odpowiedzi na leczenie [PR, OR=51,29 (95CI: 2,83; 930,74)]. Nie wykazano istotności statystycznej wyniku porównania odsetka całkowitych odpowiedzi na leczenie [CR, OR=15,99 (95CI: 0,67; 380,48)].

Wynik porównania pośredniego dotyczący analizy przeżycia całkowitego (OS) wskazuje na tendencję do przewagi ibrutynibu nad „wyborem lekarza”, jednak jest nieistotny statystycznie [OS, HR=0,61 (95CI: 0,34; 1,1); w porównaniu brano pod uwagę wynik fazy przedłużonej badania Hess 2009]. Autorzy badania Dreyling 2016 wskazują, że brak istotności wyniku porównania ibrutynibu z temsirolimusem może być konsekwencją procedury *cross-over*, w wyniku której część pacjentów po progresji (23%) z ramienia temsirolimusu przeszła na leczenie ibrutynibem, a ocena OS była przeprowadzona w populacji ITT.

Analizę bezpieczeństwa ibrutynibu przeprowadzono w oparciu o wyniki częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz częstości zdarzeń 3. i wyższego stopnia, raportowanych w obu badaniach randomizowanych.

Na podstawie porównania pośredniego wykazano, że stosowanie ibrutynibu jest związane z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- neutropenii (OR=0,26 95CI: 0,09; 0,71),

natomiast część wyników dotyczących pozostałych zdarzeń niepożądanych wskazuje na tendencję do przewagi ibrutynibu nad „wyborem lekarza” związaną z mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- trombocytopenii (OR=0,39 95CI: 0,15; 1,05),
- anemii (OR=0,41 95CI: 0,16; 1,03),
- nudności (OR=0,82 95CI: 0,27; 2,46),
- obrzęków obwodowych (OR=0,84 95CI: 0,26; 2,71).

Stosowanie ibrutynibu jest związane z istotnie większą szansą wystąpienia:

- biegunki (OR=6,91 95CI: 2,11; 22,64),

natomiast część wyników dotyczących pozostałych zdarzeń niepożądanych wskazuje na tendencję do przewagi ibrutynibu nad „wyborem lekarza” związaną z większym ryzykiem wystąpienia:

- gorączki (OR=1,1 95CI: 0,4; 3,02),
- krwawienia z nosa (OR=2,72 95CI: 0,62; 11,93),
- kaszlu (OR=3,36 95CI: 0,97; 11,65),
- zapalenia jamy ustnej/zapalenia błony śluzowej (OR=6,46 95CI: 0,31; 135,6).

Wyniki porównania pośredniego częstości zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia wskazują na tendencję do przewagi ibrutynibu nad „wyborem lekarza” związaną z mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- trombocytopenii (OR=0,36 95CI: 0,13; 1,01),
- anemii (OR=0,43 95CI: 0,12; 1,46),
- neutropenii (OR=0,36 95CI: 0,11; 1,18),
- obrzęków obwodowych (OR=0,42 95CI: 0,01; 33,53),
- zapalenia jamy ustnej/zapalenia błony śluzowej (OR=0,65 95CI: 0,01; 41,15),

oraz tendencję do przewagi ibrutynibu nad „wyborem lekarza” związaną z większym ryzykiem wystąpienia::

- zdarzeń 3. i wyższego stopnia ogółem (OR=1,17 95CI: 0,35; 3,88),
- biegunki (OR=6,29 95CI: 0,25; 156,57),
- gorączki (OR=2,4 95CI: 0,06; 101,57).

Oprócz wyników porównania pośredniego w analizie zestawiono także inne dane raportowane w obu badaniach. W badaniu Dreyling 2016 mediana czasu trwania leczenia wynosiła 14,4 miesiące w grupie leczonej ibrutynibem i 3 miesiące w grupie leczonej temsirolimusem. Z kolei w badaniu Hess 2009 mediana ta była równa 5 tygodni wśród leczonych „wyborem lekarza” i, tak jak w badaniu Dreyling 2016, 3 miesiące u leczonych temsirolimusem. W badaniu Dreyling 2016 nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie ibrutynibu, zaś w grupie temsirolimusu wynosiła 7 miesięcy. Podobnie nie osiągnięto mediany DOR wśród leczonych „wyborem lekarza”, a wśród leczonych temsirolimusem wynosiła 7,1 miesiące. Według danych z obu badań najczęstszym powodem przerwania leczenia była progresja (40%, 41%, 58%, 39%, odpowiednio ibrutynib, temsirolimus (Dreyling 2016), „wybór lekarza”, temsirolimus (Hess 2009)). Z powodu działań niepożądanych przerwało leczenie 6% w grupie ibrutynibu i 26% w grupie temsirolimusu (Dreyling 2016) oraz 11% w grupie „wybór lekarza” i 22% w grupie temsirolimusu (Hess 2009). Z powodu zgonu zakończyło leczenie odpowiednio 4%, 6%, 0% oraz 2% pacjentów.

W badaniu Dreyling 2016 raportowano także zdarzenia niepożądane szczególnie istotne klinicznie. Migotanie przedsionków raportowano u 4% leczonych ibrutynibem w porównaniu do 1% leczonych temsirolimusem. Poważne krwawienia wystąpiły u 10% le-

czonych ibrutynibem i 6% leczonych temsirolimusem. Nowe przypadki nowotworów zdiagnozowano u 4% w grupie ibrutynibu oraz u 3% w grupie temsirolimusu.

Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie wyników badania II fazy (Wang 2013/2015)

W badaniu Wang 2013/2015 pierwszorzędowym, ocenianym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi na leczenie. W badaniu 67% leczonych (N=111) osiągnęło odpowiedź na leczenie (ORR), w tym 23% odpowiedź całkowitą (CR) oraz 43% odpowiedź częściową (PR). Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS), będącego jednym z drugorzędowych punktów końcowych, wyniosła 13 miesięcy (95CI: 7,0; 17,5), zgodnie z wynikami badania uzyskanymi dla dłuższego czasu obserwacji [26,7 miesięcy (Wang 2015) vs. 15,3 miesięcy (Wang 2013)]. Na podstawie estymacji krzywej przeżycia Kaplana-Meiera czasu do progresji 2-letnie PFS osiągnęło 31% leczonych (95CI: 22,3; 40,4). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 17,5 miesięcy (95CI: 14,9; NE), a mediana przeżycia całkowitego (OS) była równa 22,5 miesięcy (95CI: 13,7; NE). Na podstawie estymacji krzywej przeżycia Kaplana-Meiera czasu do zgonu 2-letnie OS osiągnęło 47% leczonych (95CI: 37,1; 56,9).

W badaniu Wang 2013/2015 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015) najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane ogółem to: biegunka (54%), osłabienie (50%), nudności (33%), duszność (32%), zaparcia (29%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (28%). Wśród zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia najczęściej występowały: neutropenia (17%), małopłytkowość (13%), niedokrwistość (11%) oraz zapalenie płuc (8%).

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny (Njue 2015) dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL. W przeglądzie uwzględniono jedynie wstępne, opublikowane w formie abstraktu, wyniki niekontrolowanego badania II fazy dla ibrutynibu, dotyczące odsetka odpowiedzi na leczenie (Wang 2013/2015).

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej zawierających zalecenia dotyczące stosowania ibrutynibu w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Analiza agencji NICE jest w przygotowaniu, a planowany termin zakończenia prac przypada na grudzień 2016 r.

Wnioski

Wyniki porównania pośredniego ibrutynibu z „wyborem lekarza” wskazują na istotną przewagę ibrutynibu pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Znaczne zmniejszenie ryzyka progresji potwierdzono zarówno w wynikach oceny przeprowadzonej przez niezależną komisję, jak i oceny przeprowadzanej przez badaczy.

W porównaniu z „wyborem lekarza” wykazano również istotną skuteczność ibrutynibu pod względem częstości odpowiedzi na leczenie (ORR).

Na podstawie wyników porównania pośredniego wykazano istotnie mniejszą szansę wystąpienia neutropenii oraz istotnie większą szansę wystąpienia biegunki podczas stosowania ibrutynibu. Znaczna część wyników dotyczących raportowanych częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i wyższego wykazywała tendencję do przewagi na korzyść ibrutynibu w porównaniu z „wyborem lekarza”, ale była nieistotna statystycznie.

Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu potwierdzają również wyniki z niekontrolowanego badania II fazy. Mediana przeżycia bez progresji (PFS) oraz odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) były zbliżone do wyników badania Dreyling 2016. Podobnie jak w badaniu randomizowanym najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ogółem to: biegunka, zmęczenie, nudności oraz infekcje górnych dróg oddechowych, zaś zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia to: neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość.

Profil bezpieczeństwa oraz wyższość korzyści nad ryzykiem ibrutynibu potwierdzają również oceny leku przeprowadzane przez agencje EMA i FDA. Ponadto, amerykańska agencja FDA zakwalifikowała ibrutynib do programu przyspieszonej rejestracji, który przeznaczony jest dla terapii wykazujących korzyść kliniczną na etapie wstępnych wyników badań i dla terapii spełniających niezaspokojone potrzeby medyczne.

Ibrutynib jest lekiem o udokumentowanej, istotnej skuteczności i zadowalającym profilem bezpieczeństwa. Zarówno eksperci kliniczni, jak i agencje rejestracji leków, wskazują na jego istotne korzyści kliniczne.

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument - **Młyńczak K, Golicki D, Niewada M**

[REDACTED]

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (Imbruvica®) stosowanego w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).

Populację docelową, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, będą stanowić dorośli pacjenci 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. Z uwagi na precyzyjny zapis wskazania refundacyjnego, zawężający docelową populację w stosunku do populacji zgodnej z rejestrowanym wskazaniem ibrutynibu oraz brak badań klinicznych odnoszących się do tak zdefiniowanej populacji, w ramach przeglądu systematycznego zdecydowano się uwzględnić szersze wskazanie leku zawarte w zapisie Charakterystyki Produktu Leczniczego². Ma to na celu umożliwienie włączenia do przeglądu badań, które nie zawężyły kryteriów włączenia do populacji uprzednio leczonej bendamustyną lub mającej do niej przeciwwskazania.

Przedmiotem wniosku jest zastosowanie produktu leczniczego Imbruvica® w przyjętej dla grupy chorych z MCL dawce 560 mg (4 tabletki) na dobę, stosowanego zgodnie z wytycznymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.²

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie z komparatorem tzw. „wyborem lekarza” (ang. „*investigator’s choice*”, „*physician’s choice*”, IC). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w dokumencie: [REDACTED]

W analizie HTA będą brane pod uwagę następujące wyniki z drowotne: przeżycie wolne od progresji, odsetek odpowiedzi na leczenie, przeżycie całkowite, czas trwania odpowiedzi oraz działania niepożądane.³

Tabela poniżej zawiera opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

<p>Pacjenci</p>	<p>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*</p> <p>*uwzględniano szerszą populację chorych z nawracającym lub opornym na leczenie MCL, zgodnie z rejestrowanym wskazaniem (EMA)</p>
------------------------	---

Interwencja	ibrutinib (Imbruvica®)
Komparator	„wybór lekarza” (ang. „investigator’s choice”, „physician’s choice”)
Miary efektów	<ul style="list-style-type: none">• przeżycie wolne od progresji (PFS)• odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)• przeżycie całkowite (OS)• czas trwania odpowiedzi (DOR)• działania niepożądane

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących ibrutynibu oraz wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka:

- MEDLINE (PubMed): 1966 - 13.04.2016
- EMBASE (Embase.com): 1980 - 13.04.2016
- Cochrane Library: do 13.04.2016.

Powyższe bazy danych przeszukano również pod kątem badań pierwotnych dla komparatora dnia 18. kwietnia 2016 roku.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*],
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, Wielka Brytania),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - 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),
- 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).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>) - przeszukiwanie rejestrów przeprowadzono w dniu 21.04.2016 r.,
- wyszukiwarek internetowych.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Aneks 8.1, Aneks 8.2). Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były w początkowym etapie wyszukiwania przez cztery osoby (██████████), a następnie przez dwie osoby (██████████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez co najmniej dwóch spośród autorów analizy (██████████).

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (Tab. 2).

Kryteria kwalifikacji badań dotyczące populacji uwzględniają zapis zgodny z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, ale z uwagi na brak badań klinicznych dla tak wąsko określonej populacji (pacjenci leczeni uprzednio z zastosowaniem bendamustyny lub mający do niej przeciwwskazania) w kryteriach ujęto także zapis zgodny ze wskazaniem rejestracyjnym ibrutynibu. Populacja zgodna ze wskazaniem refundacyjnym jest bowiem niejako subpopulacją populacji określonej w ChPL (dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie MCL).

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci 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 - w przypadku braku danych dla tak określonej populacji kwalifikowano także badania dla szerszej populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (co najmniej II linia leczenia) 	niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	ibrutynib stosowany zgodnie z ChPL	ibrutynib stosowany niezgodnie z ChPL
Komparatory	„wybór lekarza” (ang. <i>investigator’s choice</i> , <i>physician’s choice</i>)	inny komparator, w tym zawierający leki nierefundowane w Polsce
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR) - przeżycie wolne od progresji (PFS) - przeżycie całkowite (OS) - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) - bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> - farmakokinetyka - farmakodynamika - doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych - prospektywne, kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji - badania obserwacyjne i opisowe trwające co najmniej 4 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> - badania obserwacyjne i opisowe z okresem obserwacji poniżej 4 tygodni (mała wartość kliniczna wyników) - opisy przypadków - artykuły przeglądowe i poglądowe
Stan publikacji	- badania RCT oraz fazy przedłużone badań	- badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne,

<i>cji</i>	RCT opublikowane w formie pełnego tekstu - badania obserwacyjne i opisowe opublikowane w formie pełnego tekstu	metaanalizy) opublikowane do 2011 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) - badania obserwacyjne i opisowe opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, - badania opublikowane w formie listów do redakcji
<i>Inne kryteria</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza - (Aneks 8.6) przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz Aneks 8.7). Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM* z 2009 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, mediany, rozstępy międzykwartyłowe (ang. *interquartile range*, IQR), wartości odchylenia standardowego, przedziały ufności, współczynniki istotności statystycznej, estymowane współczynniki dotyczące przeżycia i częstości zjawisk, wartości hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) oraz ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR)) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Brakujące wartości współczynników OR i przedziałów ufności obliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych na podstawie raportowanych częstości zdarzeń z wykorzystaniem programu Microsoft Excel. Brak ww. danych liczbowych w raporcie

świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego.

Z uwagi na małą ilość włączonych do przeglądu badań klinicznych nie wykonywano metaanalizy wyników. Opis metody przeprowadzonego porównania pośredniego opisano w poniższym rozdziale.

3.6 Metoda porównania pośredniego

W sytuacji braku wiarygodnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio dwie terapie (badań typu *head to head*), istnieje konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego, przez tzw. wspólną referencję, czyli z reguły placebo lub kontrolę aktywną.⁴

Jednym z prostszych i częściej używanych sposobów przeprowadzania porównania pośredniego jest tworzenie wspólnej puli wyników z aktywnych ramion pierwotnych badań kontrolowanych. Takie podejście nie ma przewagi nad porównaniem danych z badań obserwacyjnych, jest podatne na błędy i nieuzasadnione metodologicznie. Rozwiązaniem problemu jest posłużenie się metodą, w której ocenia się różnice pomiędzy alternatywami i wspólną kontrolą, w dwóch zestawach badań klinicznych, zachowując w ten sposób pierwotną randomizację.

Najbardziej znaną, uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Buchera i wsp. (J. Clin. Epidemiol 1997, patrz Aneks 8.8)⁵. Pierwotnie została ona zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, t.j. ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i ilorazu szans (*odds ratio*, OR). W 2003 roku metoda ta została zaadoptowana przez Songa do oceny miar bezwzględnych – średniej ważonej różnic (*weighted mead difference*, WMD).⁶

W poniższej analizie porównanie pośrednie (ibrutinib vs. „wybór lekarza”) wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (1997) dla oceny miar względnych oraz metodę Buchera zaadoptowaną przez Songa (2003) do oceny miar bezwzględnych. Zastosowanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (temsirolimus) wynikało z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio ibrutinib z „wyborem lekarza”.

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych: MEDLINE, Cochrane Library i EMBASE oraz innych baz danych wymienionych w rozdziale 3.1, w dniu 13.04.2016 odnaleziono i zakwalifikowano jeden przegląd systematyczny dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w nawracającym lub opornym na leczenie MCL (Njue 2015⁷, por. Tab. 4).

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono i zakwalifikowano jedno, otwarte (ang. *open label*) badanie III fazy dla ibrutynibu (Dreyling 2016, IIA wg klasyfikacji AOTMiT). Dodatkowo do przeglądu włączono także niekontrolowane badanie II fazy (*open-label*) w celu uzupełnienia wyników o skuteczności i bezpieczeństwie (Wang 2013^B, wyniki fazy przedłużonej badania w publikacji Wang 2015⁹, IVA wg AOTMiT). Pozostałe badania (17) odrzucono m.in. ze względu na publikację badań w formie abstraktu konferencyjnego, niespełnienie kryterium kwalifikacji dot. typu badań oraz brak zgodności z celem raportu.

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano jedno, otwarte (ang. *open label*) badanie III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo temsirolimusu vs. „wybór lekarza” (ang. *investigator’s choice*”, Hess 2009¹⁰ IIA wg klasyfikacji AOTMiT). Badanie to wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego ibrutynibu vs. „wybór lekarza”. Pozostałe badania (4) odrzucono ze względu na publikację badań w formie abstraktu konferencyjnego oraz ze względu na niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego (Trneny 2014, Trneny 2016, patrz Aneks 8.5).

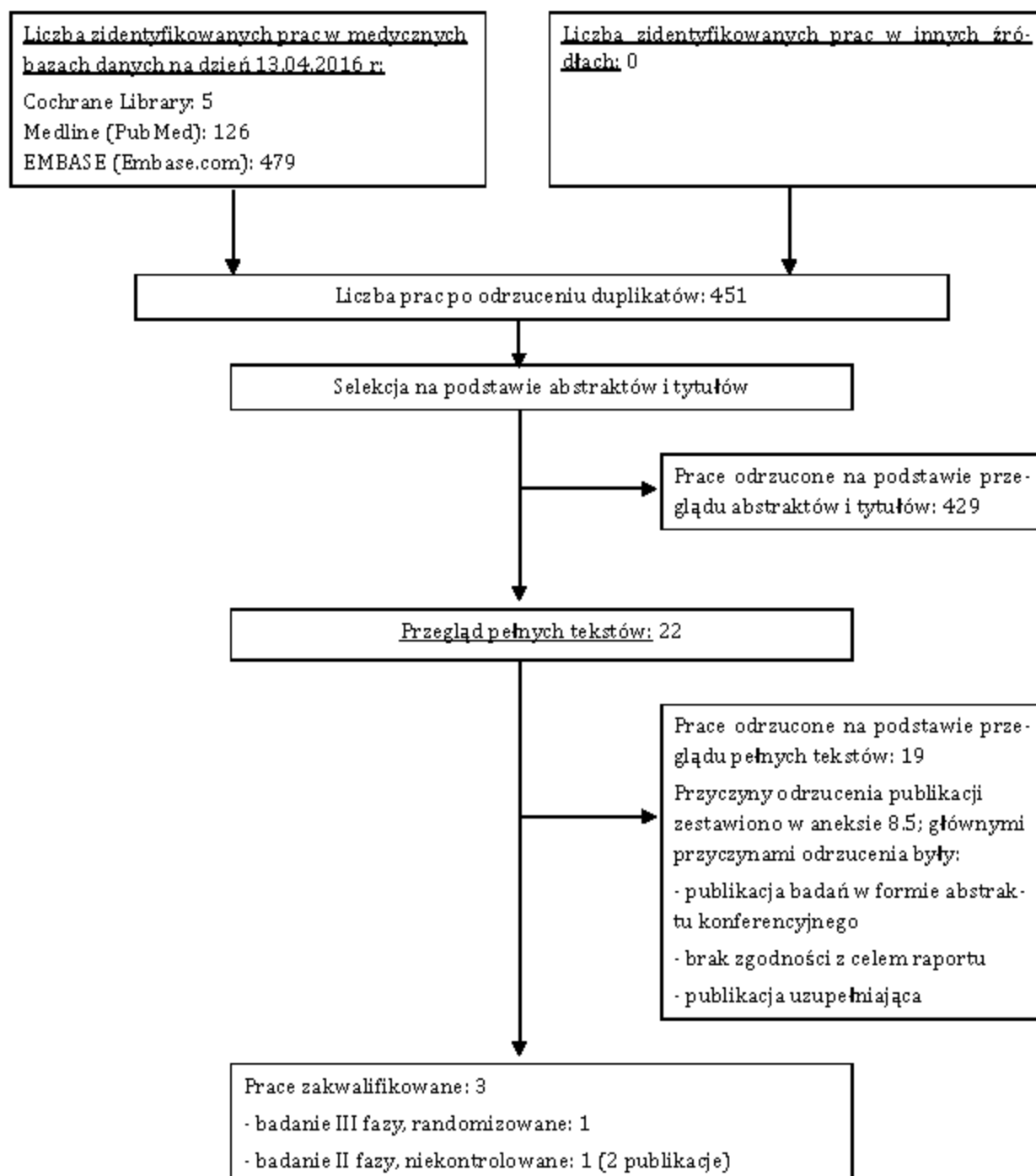
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ibrutynibu przedstawiono na Ryc. 1. Natomiast schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań komparatora przedstawiono w Aneksie 8.3.

W dniu 21.04.2016 r. przeszukano także stronę *clinicaltrials.gov* pod kątem badań ibrutynibu w MCL, ale nie odnaleziono dodatkowych badań z opublikowanymi wynikami, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tab. 4 Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionego przeglądu systematycznego dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu chorych z nawracającym lub opornym na leczenie MCL (Njue 2015).⁷

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
Njue 2015 ⁷	<p>Cel: systematyczne podsumowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL)</p> <p>Synteza w wynikow: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): Pubmed, Embase, Cochrane Library (od stycznia 1997 do sierpnia 2012), bazy konferencyjne: American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Hematology Association (EHA) (2011-2012), American Society of Hematology (ASH), European Society for Medical Oncology (ESMO) (2010-2011), baza clinicaltrials.gov</p>	<p>Populacja: Pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie MCL, po co najmniej jednej linii leczenia, nie kwalifikujący się do chemioterapii w wysokich dawkach lub przez szczepu</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, przeżycie bez progresji, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo (hematologiczne zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia)</p> <p>Metodyka badań: badania II-IV fazy, raportowana skuteczność w badaniach, włączano także badania pacjentów z NHL, jeśli raportowano w nich osobne wyniki dla chorych z MCL, publikacje w języku angielskim</p> <p>Inne: badania kliniczne i obserwacyjne</p>	<p>Włączone badania: Do analizy włączono 59 badań, z czego 6 było badaniami z grupą kontrolną (5 RCT), a 53 badaniami z pojedynczym ramieniem. Odnaleziono jeden abstrakt dotyczący ibrutinibu, związany z później opublikowanym badaniem II fazy (Wang 2013/2015).</p> <p>Kluczowe wyniki: W odnalezionych badaniach oceniano łącznie 40 różnych schematów leczenia, w tym 6 różnych schematów w badaniach z grupą kontrolną. Nie przeprowadzono metaanalizy wyników z uwagi na fakt małej liczby badań kontrolowanych oraz występowanie różnych schematów leczenia w co najwyżej jednym badaniu kontrolowanym. Wśród badań kontrolowanych oraz badań z pojedynczym ramieniem o liczebności populacji > 15 pacjentów: odsetek odpowiedzi na leczenie raportowano w 31 badaniach (3 RCT), DOR w 10 badaniach (1 RCT), PFS w 14 badaniach (3 RCT), OS w 12 badaniach (3 RCT), zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia w 16 badaniach (2 RCT). W przeglądzie opisano wstępne wyniki badania II fazy ibrutinibu dotyczące ORR (67%).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Pomimo znacznej liczby badań klinicznych przeprowadzonych w celu oceny skuteczności leczenia różnych schematów terapeutycznych wśród pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL, mała liczba badań dobrej jakości (w tym randomizowanych) utrudnia scharakteryzowanie optymalnego leczenia.</p>

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ibrutynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (diagram PRISMA¹¹).



Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej zestawiono w Aneksie 8.4. Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie 8.5. Obaj analitycy byli zgodni co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy.

4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano jedno randomizowane badanie (Dreyling 2016) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem, stosowanych u chorych na nawracającego i opornego na leczenie MCL. Ponadto zakwalifikowano jedno badanie randomizowane (Hess 2009) dla komparatora "wybór lekarza", aby poprzez wspólną referencję (temsirolimus) przeprowadzić porównanie pośrednie ibrutynib vs. "wybór lekarza". Informacje o skuteczności i bezpieczeństwie uzupełniono o wyniki z niekontrolowanego badania II fazy (Wang 2013, wyniki fazy przedłużonej badania: Wang 2015).

Badanie Dreyling 2016 (MCL3001) włączone do przeglądu sklasyfikowano jako wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy (IIA wg AOTMiT). Celem badania było wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (N=139) w dawce 560 mg (raz dziennie) w porównaniu z temsirolimusem (N=141) stosowanym w zmiennej dawce, tj. przez pierwsze 3 tyg. (1 cykl) dawka 175 mg raz na tydzień, w kolejnych cyklach dawka 75 mg raz na tydzień u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL. Mediana czasu obserwacji wynosiła 20 miesięcy.

Porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując badanie Hess 2009 (OPTIMAL), sklasyfikowane jako wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy (IIA wg AOTMiT), którego celem było wykazanie skuteczności temsirolimusu w dwóch wersjach dawkowania (I wersja - 175/75 mg: 175 mg raz na tydzień przez pierwsze 3 tyg., następnie 75 mg raz na tydzień, N=54; II wersja 175/25 mg: 175 mg raz na tydzień przez pierwsze 3 tyg., następnie 25 mg raz na tydzień, N=54) w porównaniu z tzw. „wyboorem lekarza” (większość chorych stosowała gemcytabinę oraz fludarabinę w monoterapii, N=54).

Włączone dodatkowo do przeglądu badanie niekontrolowane Wang 2013/2015 sklasyfikowano jako wieloośrodkowe, otwarte (ang. *open-label*), badanie II fazy (IVA wg AOTMiT). Celem badania było wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu stosowanego w dawce 560 mg raz dziennie, w populacji z nawracającym lub opornym na leczenie MCL. Wyniki w publikacji zaprezentowano w populacji łącznej oraz z uwzględnieniem podziału chorych na stosujących i niestosujących w uprzednich terapiach bortezomib. W 2015 roku opublikowano wyniki fazy przedłużonej badania [mediana obserwacji: 15,3 miesiące (Wang 2013) vs. 26,7 miesięcy (Wang 2015)].

Tab. 5 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Badania pierwotne ibrutynibu								
Dreyling 2016 ³ (MCL 3001)	98: Unia Europejska, Ameryka Łacińska, region Azji i Pacyfiku (<i>Asia-Pacific</i>)	280	mediana czasu obserwacji: 20 miesięcy	Chorzy z nawrotowym lub opornym MCL, po 1 lub więcej wcześniejszej linii immunotransfuzyjnej (rytuksymab)-chemioterapii	Ibrutynib ibrutynib: 560 mg codziennie (N=139 ITT)	Tem sirolimus temsirolimus: 175 mg, IV, dzień 1, 8, 15 (pierwszy cykl); 75 mg, IV, dzień 1, 8, 15 (kolejny cykl); cykl: 21 dni (N=141 ITT)	200 (71%), w tym 2 nie otrzymało interwencji, pozostali z powodu progresji, działań niepożądanych, zgonów, odmowy terapii	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, <i>open-label</i> , badanie III fazy, IIA wg AOTMiT
Wang 2013 ⁸ , Wang 2015 ⁹	18: Europa i USA	111	mediana czasu obserwacji: 15,3 miesięcy (aktualizacja: 26,7 miesięcy)	Chorzy z nawrotowym lub opornym MCL, podział na 2 grupy: stosujących (≥ 2 cykle) i nie stosujących (< 2 cykle lub brak leczenia) wcześniej bortezomibu	Ibrutynib ibrutynib: 560 mg codziennie (N=111)	brak	65 (58,6%)	międzynarodowe, wieloośrodkowe, <i>open-label</i> , badanie II fazy, IVA wg AOTMiT

Badania pierwotne komparatora „wybór lekarza”								
Hess 2009 ¹⁰ (OPTIMAL)	72: USA, Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Chile, Chiny, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, UK	162	czas obserwacji: max 31 miesięcy (na podstawie krzywej KM dla OS, Hess 2009) mediana czasu leczenia: tems. 175/75: 12 tygodni [1-97 tyg.] tems. 175/25: 14 tygodni [1-172 tyg.] „wybór lekarza”: 5 tygodni [1-35 tyg.]	Chorzy z nawrotnym i/lub opornym MCL, podział na 3 grupy: 2 grupy (175/75-mg i 175/25-mg temsirolimus) i jedna leczona „wyborem lekarza”	Temsirolimus temsirolimus: 175 mg, IV, raz na tydzień przez pierwsze 3 tygodnie; 75 mg, IV, raz na tydzień (I opcja); 25 mg, IV, raz na tydzień (II opcja); (N=54 175/75-mg, N=54 175/25-mg)	„wybór lekarza”: gemcytabina IV (42%), fludarabina IV (23%), fludarabina doustnie (4%), chlorambucyl doustnie (6%), kladrybina IV (6%), etopozyd IV (6%), cyklofosfamid doustnie (4%), talidomid (4%), winblastyna (4%), alemtuzumab (2%), lenalidomid doustnie (2%) (N=54)	137 (85%), w tym 1 nie otrzymał interwencji, pozostali z powodu progresji, działań niepożądanych, zgonów, odmowy terapii	międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, <i>open-label</i> , badanie III fazy, IIA wg AOTMiT

IV: dożylnie (ang. *intravenous*)

4.2.2 Wiarygodność badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez *Jadad i wsp.* (por. Aneks 8.7). Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

W ramach przeglądu systematycznego analizie poddano dwa badania randomizowane III fazy (Dreyling 2016, Hess 2009). W obu badaniach nie zastosowano metody ślepej próby przez co obniżeniu uległy punktacje w skali Jadad (Dreyling 2016: 4 punkty, Hess 2009: 2 punkty). Pacjenci byli świadomi przyjmowanej interwencji ze względu na różnicę w sposobach podania leków (doustnie, iniekcja). W badaniu Dreyling 2016 ocena skuteczności leczenia wykonywana była przez komisję nieznaną rodzaju terapii, dlatego przyznano punkt w tej kategorii. Ponadto obniżono dodatkowo o 1 punkt ocenę badania Hess 2009 z uwagi na brak w publikacji zamieszczonego opisu procesu randomizacji. W obu badaniach analizy skuteczności wykonano w populacji ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacjach chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W obu badaniach wykazywano wyższość jednej interwencji nad drugą, były to zatem badania typu *superiority study*. Grupy w obu badaniach nie różniły się między sobą w momencie randomizacji.

Zakwalifikowane do przeglądu badanie Wang 2013/2015 jest badaniem niekontrolowanym i tym samym niższej wiarygodności niż badania III fazy. Nie podlegało ono ocenie w skali Jadad.

Szczegółową ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6 Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTMT	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Funkcja sumaryczna wg Jadad					
Dreyling 2016	randomizacja blokowa, stratyfikacja ze względu na liczbę poprzednich linii terapii, wskaźnik ryzyka w MCL (sMIPI)	2	1	1	4	TAK	IIA	superiority	ITT*	Janssen Research & Development
Hess 2009	brak opisu	1	0	1	2	TAK	IIA	superiority	ITT*	Pfizer

*Ocenę skuteczności wykonano w populacji ITT, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacjach pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

4.2.3 Opis populacji

Do badań włączonych do przeglądu systematycznego (Dreyling 2016, Hess 2009, Wang 2013/2015) kwalifikowano dorosłych pacjentów z potwierdzoną diagnozą nawracającego i/lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Warunkiem kwalifikacji była także uprzednio zastosowana immunoterapia oraz dobry stan kliniczny. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Szczegółowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia z badań przedstawiono w Tab. 7.

Liczebność grup w badaniach Dreyling 2016 i Wang 2013/2015 jest zbliżona i niemal trzykrotnie wyższa niż w badaniu Hess 2009 (odpowiednio ~140, ~110, ~50). Mediana wieku w badanych grupach wynosi około 68 lat, a przewagę stanowią mężczyźni (~70%). Odpowiada to charakterystyce pacjentów z MCL wskazywanych w wytycznych (MCL częściej dotyka mężczyzn niż kobiety, a mediana wieku chorych zbliżona jest do 65 lat).¹²

Populacje opisywanych badań dotyczą pacjentów z wysokim stopniem zaawansowania choroby (stopień III i IV wg Ann Arbor dotyczy niemal 100% populacji obu badań randomizowanych). W badaniach Dreyling 2016 i Wang 2013/2015 blisko 70% chorych ma odnotowany umiarkowany lub wysoki wskaźnik ryzyka MIPI. Wariant blastoidny MCL, wskazywany przez klinicystów jako gorzej rokujący, dotyczy nieco ponad 10% chorych w obu badaniach randomizowanych. Mediana liczby poprzednich terapii wynosi 2 w badaniu Dreyling 2016, 3 w badaniu Wang 2013/2015 oraz 3 i 4 w badaniu Hess 2009 (odpowiednio w grupie leczonych temsirolimusem oraz IC). Mediana ta jest większa w badaniu Hess 2009 w porównaniu z badaniem Dreyling 2016, ale z kolei zakres (1-9) liczby poprzednich terapii jest większy w badaniu skuteczności ibrutynibu niż w badaniu chorych leczonych „wyborem lekarza” (2-7). Czas od diagnozy do randomizacji w populacjach obu randomizowanych badań jest zbliżony i wynosi ok. 4 lat. Szczegółowy opis populacji w badaniach przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 7. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z badań klinicznych włączonych do przeglądu system atycznego.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Badania pierwotne ibrutinibu		
Dreyling 2016	<ul style="list-style-type: none"> - co najmniej jedna wcześniejsza linia immunochemioterapii (rytuksymab); - udokumentowana oporność lub nawrót po wcześniejszej terapii; - mierzalna zmiana wg kryteriów <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i>; - status ECOG: 0-1. 	<p>Kryteria wykluczające:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia, naświetlania, inne badane leki w ciągu 3 tygodni przed badaniem; - leczenie przeciwciałami w ciągu 4 tygodni przed badaniem; - immunokoniugaty w ciągu 10 tygodni przed badaniem; - poprzednie leczenie mTOR lub inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona. <p>Kontynuacja leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - do czasu progresji choroby lub, - do czasu nieakceptowalnej toksyczności
Wang 2013, Wang 2015	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat; - MCL potwierdzony ekspresją cykliny D1 lub t(11;14); - mierzalna masa guza (węzły chłonne o wymiarach co najmniej \geq 2 cm); - oporność/nawrót po 1-5 linii leczenia (brak częściowej lub całkowitej odpowiedzi lub progresja po ostatnim leczeniu); - dobry stan kliniczny (ECOG \leq 2); - brak istotnej niewydolności narządów wewnętrznych; - liczba granulocytów $>$ 750/μl i liczba płytek krwi po wyżej 50 000/μl (chyba że zdiagnozowano zajęcie szpiku kostnego przez chłoniaka). 	<p>Kontynuacja leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - do czasu progresji choroby lub, - do czasu nieakceptowalnej toksyczności
Badania pierwotne komparatora „wybór lekarza”		
Hess 2009	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat; - potwierdzona przez badacza diagnoza MCL na podstawie histologii, immunofenotypu i badania aktywności cykliny D1; - oporność lub/i nawrót po 2-7 wcześniejszych liniach leczenia; - zastosowanie w uprzedniej terapii: środka alkilującego, antracykliny i rytuksymabu oraz możliwe wykonanie wcześniej przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych; - oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące; - Skala Karnofsky'ego \geq 60; - mierzalna zmiana; - brak istotnej niewydolności narządów wewnętrznych i szpiku (bezwzględna liczba neutrofilów \geq 1000/μl, liczba płytek krwi \geq 75000/μl lub \geq 50000/μl, jeśli zajęty szpik kostny, poziom hemoglobiny \geq 8 g/dl, poziom kreatyniny \leq 2x górna granica normy, poziom AST \leq 3x górna granica normy lub \leq 5x górna granica normy, jeśli zajęta wątroba, poziom bilirubiny \leq 1,5x górna granica normy, poziom cholesterolu w surowicy krwi na czczo \leq 350 mg/dl, poziom trójglicerydów \leq 400 mg/dl, inne parametry \leq 2. stopnia zdarzeń niepożądanych wg <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, wersja 3.0 (chyba że związane z zajęciem narządu przez chłoniaka). 	<p>Kryteria wykluczające:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zajęcie OUN; - zarażenie wirusem HIV, wątroby typu B lub C; - inne leczenie przeciwnowotworowe; - poważna operacja w okresie 3 tygodni przed pierwszym podaniem leku. <p>Kontynuacja leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - do czasu progresji choroby lub, - do czasu nieakceptowalnej toksyczności: (bezwzględna liczba neutrofilów $<$ 1000/μl, liczba płytek krwi $<$ 50 000/μl lub niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4).

Tab. 8 Charakterystyka populacji badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Populacja/Badania i komparator	Dreyling 2016			Hess 2009			
	Ibrutynib	Temsirolimus	łącznie	Temsirolimus 175/75	Temsirolimus 175/25	IC	łącznie
Zakres opisu							
Liczba pacjentów, N	139	141	280	54	54	54	162
Wiek							
mediana	67	68	68	68	68,5	64,5	67
zakres (lub IQR)	(11)	(13)	(13)	44-87	43-85	39-88	39-88
≥ 65 lat	86 (62%)	87 (62%)	173 (62%)				
Płeć, n (%)							
Mężczyźni	100 (72%)	108 (77%)	208 (74%)	46 (85%)	40 (74%)	46 (85%)	132 (81%)
Kobiety	39 (28%)	33 (23%)	72 (36%)	8 (15%)	14 (26%)	8 (15%)	30 (19%)
Skala ECOG, n (%)							
0-1	138 (99%)	139 (99%)	277 (99%)				
2	1 (1%)	2 (1%)	3 (1%)				
Stan zaawansowania choroby Ann Arbor, n (%)							
I	3 (2%)	2 (1%)	5 (2%)				
II	7 (5%)	5 (4%)	12 (4%)	0	2 (4%)	3 (6%)	5 (3%)
III	17 (12%)	14 (10%)	31 (11%)	54 (100%)	52 (96%)	51 (94%)	157 (87%)
IV	112 (81%)	120 (85%)	232 (83%)				
Liczba poprzednich terapii							
mediana	2	2	2	3	3	4	
zakres	1-9	1-9	1-9	2-7	2-7	2-7	
średnia (SD)	2,1 (1,4)	2,2 (1,3)	2,2 (1,3)				
1-2	95 (68%)	93 (66%)	188 (67%)				
3-5	41 (29%)	45 (32%)	86 (31%)				
>5	3 (2%)	3 (2%)	6 (2%)				
2-3				28 (52%)	32 (59%)	21 (39%)	81 (50%)
4-7				26 (48%)	22 (41%)	33 (61%)	81 (50%)

Liczba poprzednich immunoterapii							
1-2				34 (63%)	42 (78%)	36 (67%)	112 (69%)
3-6				19 (35%)	9 (17%)	15 (28%)	43 (27%)
Nie raportowany rodzaj terapii				1 (2%)	3 (6%)	3 (6%)	7 (4%)
Wskaźnik MIPL n (%)							
Niskie ryzyko	44 (32%)	42 (30%)	86 (31%)				
Umiarkowane ryzyko	65 (47%)	69 (49%)	134 (48%)				
Wysokie ryzyko	30 (22%)	30 (21%)	60 (21%)				
Choroba oporna i/lub nawrotowa							
Choroba oporna, n (%)	36 (26%)	47 (33%)	83 (30%)				
Choroba nawrotowa, n (%)	103 (74%)	94 (67%)	197 (70%)				
Poprzednia terapia, n (%)							
Przeszczep				17 (32%)	15 (28%)	20 (37%)	52 (32%)
Bortezomib				10 (19%)	10 (19%)	17 (31%)	37 (23%)
Zajęcie pozawęzłowe							
Szpicik kostny				24 (44%)	29 (54%)	21 (39%)	74 (46%)
Rasa							
Biali	115 (83%)	129 (91%)	244 (87%)				
Azjaci	16 (12%)	5 (4%)	21 (8%)				
Inne, nieznana	8 (6%)	7 (5%)	15 (5%)				
Czas od diagnozy do randomizacji (mies.)							
średni (SD)	49,98 (42,71)	51,17 (33,60)	50,58 (38,33)	49,6 (10-151)	47,7 (5-216)	48,3 (5-159)	48,5 (5-216)
mediana (IQR)	38,90 (49,02)	46,23 (43,86)	42,56 (45,77)				
<36 mies.	68 (49%)	58 (41%)	126 (45%)				
≥ 36 mies.	71 (51%)	83 (59%)	154 (55%)				
Czas od zakończenia poprzedniej terapii do randomizacji (mies.)							
średni (SD)	15,43 (18,62)	16,34 (20,21)	15,88 (19,41)				
mediana (IQR)	8,25 (19,78)	7,03 (21,55)	7,23 (20,25)				

Typ histologiczny							
Blastoidny	16 (12%)	17 (12%)	33 (12%)	0	9 (17%)	4 (7%)	13 (8%)
Nieblastoidny	123 (88%)	124 (88%)	247 (88%)				
Typowy				46 (85%)	35 (65%)	40 (74%)	121 (75%)
Nieznany				8 (15%)	10 (19%)	10 (19%)	28 (17%)
Skala Karnofsky'ego, n (%)							
60 lub 70				10 (19%)	8 (15%)	6 (11%)	24 (15%)
≥ 80				44 (81%)	45 (83%)	48 (89%)	137 (85%)
Nieznane				0	1	0	1
Pierwotna diagnoza							
MCL				46 (85%)	45 (83%)	45 (83%)	136 (84%)
NHL				0	3 (6%)	1 (2%)	4 (3%)
Niepotwierdzone							
MCL				8 (15%)	6 (11%)	8 (15%)	22 (14%)

Tab. 9 Charakterystyka populacji w badaniu Wang 2013/2015.^s

Populacja	Ibrutinib
Liczba pacjentów, N	111
Wiek	
mediana	68
zakres (lub IQR)	40-84
Płeć, n (%)	
Mężczyźni	85 (77%)
Kobiety	26 (23%)
Skala ECOG, n (%)	
0-1	99 (89%)
2	11 (10%)
>2	1 (1%)
Liczba poprzednich terapii	
mediana	3
zakres	1-5
≥3, n (%)	61 (55%)
Wskaźnik MIPI, n (%)	
Niskie ryzyko	15 (14%)
Umiarkowane ryzyko	42 (38%)
Wysokie ryzyko	54 (49%)
Choroba oporna i/lub nawrotowa	
Odsetek z dużą masą guza (tzw. bulky mass), n (%)	9 (8%)
Co najmniej jeden węzeł ≥ 5 cm, n (%)	43 (39%)
Choroba oporna, n (%)	50 (45%)
Choroba zaawansowana, n (%)	80 (72%)
Poprzednia terapia, n (%)	
Hyper-CVAD	33 (30%)
Przeszczep	12 (11%)
Lenalidomid	27 (24%)
Rytuksymab lub schemat zawierający rytuksymab	99 (89%)

4.2.4 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach randomizowanych (Dreyling 2016, Hess 2009) było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. W obu badaniach ten punkt końcowy oceniany był przez niezależną komisję. W badaniach Dreyling 2016 i Wang 2013/2015 kryterium progresji choroby określano na podstawie wytycznych *Cheson 2007*¹³, natomiast w badaniu Hess 2009 na podstawie *Cheson 1999*¹⁴ (patrz Tab. 11 oraz Tab. 12). Przeżycie wolne od pro-

gresji, oceniane przez badaczy, raportowano również w obu badaniach. W badaniu Wang 2013/2015 z kolei pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek częstości odpowiedzi (ang. *overall/objective response rate*, ORR).

Drugorzędowe punkty końcowe w obu randomizowanych badaniach włączonych do przeglądu to ocena częstości odpowiedzi (ang. *overall/objective response rate*, ORR), przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oraz bezpieczeństwo. Ocena częstości odpowiedzi definiowana jest jako wystąpienie całkowitej (ang. *complete response*, CR) lub częściowej odpowiedzi na leczenie (ang. *partial response*, PR) w badaniu Dreyling 2016, oraz jako wystąpienie całkowitej (ang. *complete*), całkowitej niepotwierdzonej (ang. *complete unconfirmed*) lub częściowej (ang. *partial*) odpowiedzi w badaniu Hess 2009. Kryteria odpowiedzi określano na podstawie odpowiednio *Cheson 2007* oraz *Cheson 1999*. Przeżycie całkowite definiowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.

W badaniu Dreyling 2016 oceniano ponadto inne dodatkowe, drugorzędowe punkty końcowe, m.in. jakość życia (za pomocą kwestionariusza FACT-Lym), czas trwania odpowiedzi, czas do następnego leczenia, farmakokinetykę.

Drugorzędowe punkty końcowe badania Wang 2013/2015 to czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz bezpieczeństwo (częstość występowania zdarzeń niepożądanych).

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych wszystkich badań znajduje się w Tab. 10.

Tab. 10. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Punkty pierwszorzędowe	Punkty drugorzędowe
Badania pierwotne ibrutynibu		
Dreyling 2016	- przeżycie wolne od progresji (PFS)	- ocena częstości odpowiedzi (ORR) - częściowa odpowiedź na leczenie (FR), - całkowita odpowiedź na leczenie (CR), - przeżycie całkowite (OS), - odsetek jednoletniego przeżycia (<i>1-year survival rate</i>), - czas trwania odpowiedzi (DOR), - czas do następnego leczenia, - bezpieczeństwo, - jakość życia (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma</i>) - biomarkery, - farmakokinetyka, - wskaźnik zużycia zasobów medycznych.

Wang 2013, Wang 2015	<ul style="list-style-type: none"> - ocena częstości odpowiedzi (ORR) - częściowa odpowiedź na leczenie (PR), - całkowita odpowiedź na leczenie (CR), 	<ul style="list-style-type: none"> - czas trwania odpowiedzi (DOR), - przeżycie wolne od progresji (PFS), - przeżycie całkowite (OS), - ocena toksyczności leczenia (bezpieczeństwo)
Badania pierwotne komparatora "wybór lekarza"		
Hess 2009	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji (PFS, oceniane przez niezależną komisję, w populacji ITT) 	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji (PFS, oceniane przez badaczy), - ocena częstości odpowiedzi (ORR) - częściowa odpowiedź na leczenie (PR), - całkowita odpowiedź na leczenie (CR), - całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie (CRu), - przeżycie całkowite (OS), - bezpieczeństwo.

4.2.4.1 Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego ocenę odpowiedzi na leczenie określano w oparciu o kryteria opracowane przez *International Working Group* dla chłoniaków nieziarnicznych, znane jako kryteria Cheson'a. W starszym badaniu Hess 2009 brano pod uwagę wytyczne z 1999 roku (*Cheson 1999*¹³), natomiast w badaniu Dreyling 2016 oraz Wang 2013/2015 uwzględniano zaktualizowane opracowanie z roku 2007 (*Cheson 2007*¹⁴). Warto ponadto zaznaczyć, iż obecnie aktualne wytyczne oceny odpowiedzi na leczenie pochodzą z ustaleń grupy ekspertów z Lugano z 2014 roku (*Cheson 2014*^{15,16}).

Zasadnicza różnica między kryteriami oceny z 1999 roku a kryteriami z roku 2007 dotyczy określania chorobowych zmian mierzalnych i wiąże się z wprowadzeniem standardu oceny zajęcia węzłów chłonnych przez komórki nowotworowe w oparciu o wyniki badań wykonywanych metodą PET-CT. Według wytycznych z 1999 roku odpowiedź na leczenie klasyfikowano na podstawie zmniejszenia rozmiarów zajętych przed leczeniem węzłów chłonnych. W kolejnych latach natomiast, po wprowadzeniu powszechnego zastosowania diagnostycznej metody pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w połączeniu z tomografią komputerową (CT), rozległość zajętych przez komórki nowotworowe obszarów określano na podstawie wyniku PET-CT (+/-), wskazującego zajęcia danego obszaru na podstawie jego podatności na podawaną podczas badania fluorodeoksyglukozę (FDG). Ponadto rozwój takich metod diagnostycznych jak immunohistochemia czy cytometria przepływowa umożliwił ocenę zajęcia szpiku kostnego. W wytycznych z 1999 roku, jeśli na podstawie oceny morfologicznej nie można było określić ustąpienia

nacieku szpiku, wówczas w przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie w zakresie węzłów chłonnych oraz śledziona i wątroby wynik określano jako odpowiedź całkowita niepotwierdzona (CRu). W wytycznych z 2007 roku nowe metody diagnostyczne umożliwiły prawidłową ocenę szpiku kostnego, w wyniku czego zrezygnowano z określania odpowiedzi na leczenie jako CRu.

Szczegółowe zestawienie kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tab. 11 (*Cheson 2007*) oraz w Tab. 12 (*Cheson 1999*). Na szaro oznakowano pola, w których dokonano aktualizacji w 2007 roku.

Tab. 11 Zestawienie definicji odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby stosowanych w badaniach klinicznych wg Cheson 2007 (kryteria uwzględniane w badaniu *Dreyling 2016*).^{13,17}

Odpowiedź	Definicja	Węzły chłonne	Śledziona, wątroba	Szpik kostny
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	Ustąpienie wszystkich objawów choroby.	a) Chłoniaki FDG-awidne lub PET(+) przed leczeniem — dopuszczalna masa każdej wielkości, jeśli PET(-); b) Zmienna awidność FDG lub PET(-) wyjściowo — regresja do prawidłowej wielkości w KT.	Niepowiększone palpacyjnie, brak zmian naciekowych w badaniach obrazowych.	Ustąpienie nacieku; jeśli nie można określić na podstawie oceny morfologicznej, wymagane ujemne badanie immunohistochemiczne.
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	Regresja mierzalnych zmian chorobowych i brak nowych ognisk.	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD do 6 największych zmian chorobowych; brak powiększenia wymiarów innych ognisk chorobowych; a) chłoniaki FDG-awidne lub PET(+) przed leczeniem — ≥ 1 zmiana PET(+) w miejscach pierwotnie zajętych; b) zmienna awidność FDG lub PET(-) wyjściowo — regresja zmian w KT.	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD zmian naciekowych (dla pojedynczej zmiany w najszerszym wymiarze poprzecznym); brak powiększenia wątroby lub śledziony.	Bez znaczenia, jeśli dodatni wynik przed leczeniem; należy określić rodzaj komórek.
Choroba stabilna (SD)	Brak CR/PR i nawrotu lub progresji choroby.	a) chłoniaki FDG-awidne lub PET(+) przed leczeniem — PET(+) w miejscach pierwotnie zajętych i brak nowych zmian w PET lub KT b) zmienna awidność FDG lub PET(-) wyjściowo — brak zmian w rozmiarach tych ognisk chorobowych w KT		
Nawrót lub progresja choroby (PD)	Pojawienie się jakiegokolwiek nowej zmiany chorobowej lub zwiększenie o $\geq 50\%$ w stosunku do nadiru pierwotnych zmian.	Pojawienie się nowej zmiany lub zmian o wielkości $> 1,5$ cm w jakimkolwiek wymiarze; zwiększenie o $\geq 50\%$ SPD w więcej niż 1 węzle chłonnym lub zwiększenie o $\geq 50\%$ w najdłuższym wymiarze uprzednio zajętego węzła chłonnego o wielkości > 1 cm w osi krótkiej przed leczeniem. Zmiany są PET(+) w chłoniakach FDG-awidnych lub PET(+) przed leczeniem.	Zwiększenie o $> 50\%$ w stosunku do nadiru jakiegokolwiek ze zmian pierwotnych.	Nowe lub ponowne zajęcie.

Na szaro oznakowano pola, w których dokonano aktualizacji w 2007 roku. CR - całkowita remisja; FDG - fluorodeoksyglukoza; PET - pozytonowa tomografia emisyjna; PR - częściowa remisja; SD - stabilizacja choroby; SPD - suma wymiarów zmian naciekowych; KT - tomografia komputerowa

Tab. 12 Zestawienie definicji odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby stosowanych w badaniach klinicznych wg Cheson 1999 (kryteria uwzględniane w badaniu Hess 2009).^{14,18}

Odpowiedź	Definicja	Węzły chłonne	Śledziona, wątroba	Szpic kostny
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	Ustąpienie wszystkich objawów choroby.	Zmniejszenie wszystkich zajętych węzłów chłonnych do normalnych rozmiarów ($\leq 1,5$ cm w najszerszym wymiarze poprzecznym (GTD) dla węzłów $> 1,5$ cm przed leczeniem). Uprzednio zajęte węzły o rozmiarach w zakresie 1,1-1,5 cm GTD przed leczeniem powinny zmniejszyć się do rozmiaru ≤ 1 cm po leczeniu lub zanotować spadek w zakresie SPD (suma wymiarów zmian naciekowych) większy niż 75%	Niepowiększone palpacyjnie, brak zmian naciekowych w badaniach obrazowych.	Ustąpienie nacieku.*
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	Regresja mierzalnych zmian chorobowych i brak nowych ognisk.	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ w zakresie SPD 6 największych zajętych węzłów chłonnych. Brak powiększenia innych węzłów, wątroby lub śledziony.	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD zmian naciekowych (dla pojedynczej zmiany w najszerszym wymiarze poprzecznym); brak powiększenia wątroby lub śledziony.	Bez znaczenia, jeśli dodatni wynik przed leczeniem; należy określić rodzaj komórek.
Choroba stabilna (SD)	Brak CR/PR i nawrotu lub progresji choroby.			
Nawrót lub progresja choroby (PD)	Pojawienie się jakiegokolwiek nowej zmiany chorobowej lub zwiększenie o $\geq 50\%$ w stosunku do nadiru pierwotnych zmian.	Pojawienie się nowych zmian chorobowych $> 1,5$ cm w dowolnym wymiarze, wzrost o co najmniej 50% SPD więcej niż jednego węzła lub wzrost o 50% największego wymiaru węzła, którego przed leczeniem długość wzdłuż krótkiej osi była większa niż 1 cm.	Zwiększenie o $> 50\%$ w stosunku do nadiru jakiegokolwiek ze zmian pierwotnych.	Nowe lub ponowne zajęcie.

Na szaro oznakowano pola, w których dokonano aktualizacji w 2007 roku. CR - całkowita remisja; FDG - fluorodeoksyglukoza; GTD - najszerszy wymiar poprzeczny; PET — pozytonowa tomografia emisyjna; PR — częściowa remisja; SD — stabilizacja choroby; SPD — suma wymiarów zmian naciekowych; KT — tomografia komputerowa*Brak precyzyjnego określenia nacieku szpiku kostnego oznaczał całkowitą niepotwierdzoną odpowiedź na leczenie (CRu).

4.2.5 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem (na podstawie wyników badania III fazy - Dreyling 2016)

W poniższym rozdziale opisano pierwotne wyniki z badania III fazy (Dreyling 2016), na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie ibrutynibu vs. „wybór lekarza” poprzez wspólną referencję (temsirolimus). W randomizowanym badaniu Dreyling 2016 porównywano skuteczność ibrutynibu z temsirolimusem. Ocena została przeprowadzona w populacji ITT. Wśród pacjentów z ramienia temsirolimusu 32 chorych przeszło po progresji w wyniku procedury *cross-over* na leczenie ibrutynibem.

4.2.5.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu Dreyling 2016 przeżycie wolne od progresji choroby oceniane było zarówno przez badaczy, jak i przez niezależną komisję. Mediana czasu do progresji w grupie leczonej ibrutynibem wynosiła 14,6 miesięcy (95CI: 10,4; nie oszacowane (ang. *not estimable*)), zaś w grupie leczonej temsirolimusem 6,2 miesiące (95CI: 4,2; 7,9). Wynik PFS nie różnił się między oceną przeprowadzoną przez niezależną komisję a oceną przeprowadzoną przez badaczy (mediana czasu obserwacji równa 20 miesięcy) (Tab. 13, Tab. 14, Ryc. 2, Ryc. 3).

Tab. 13 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję. Miara wyników: hazard względny.

Ibrutynib		Temsirolimus		HR (95CI) p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
14,6	10,4-NR	6,2	4,2-7,9	0,43 (0,32; 0,58) < 0,0001

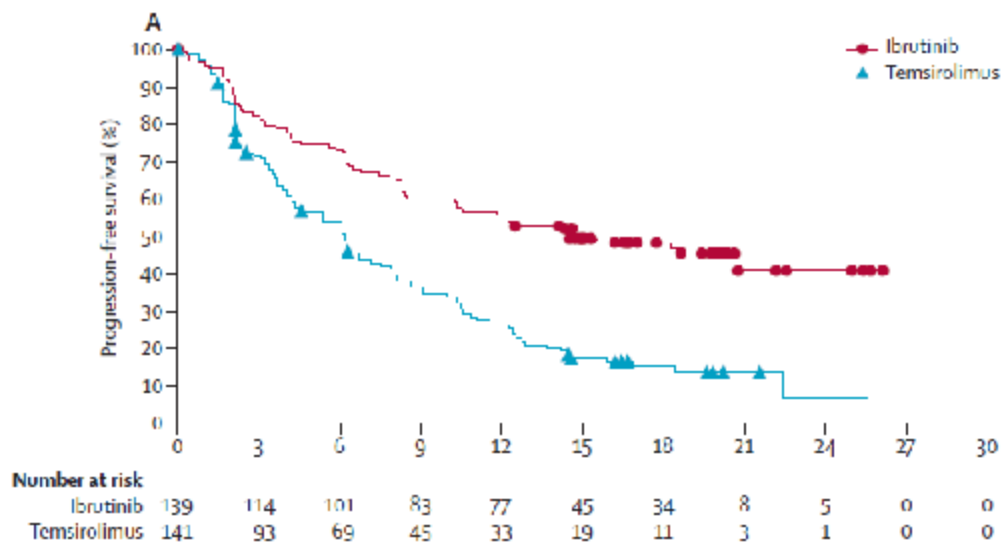
NR: nie osiągnięty (ang. *not reached*)

Tab. 14 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy. Miara wyników: hazard względny (na podstawie załącznika do publikacji Dreyling 2016).

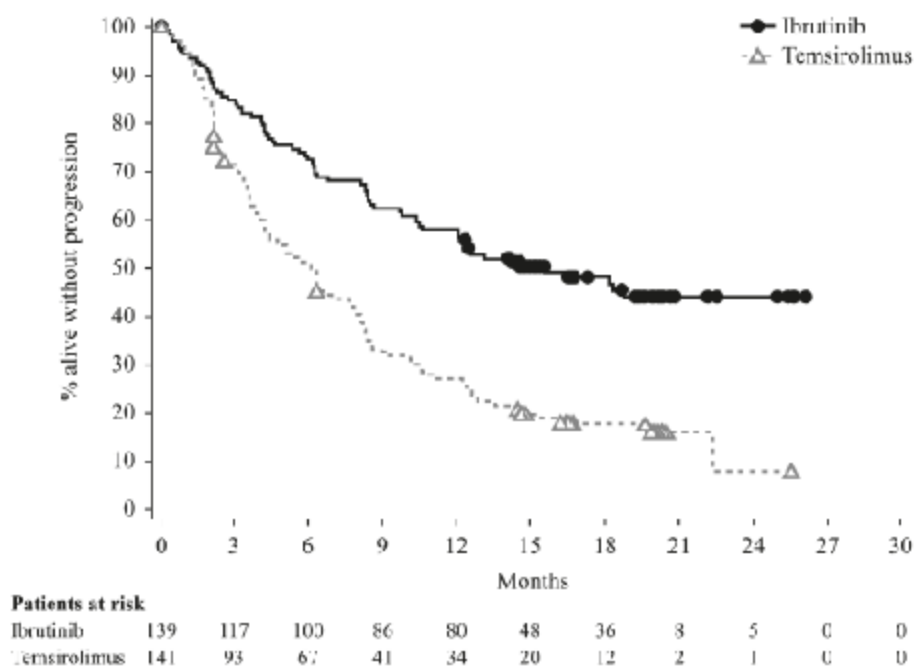
Ibrutynib		Temsirolimus		HR (95CI) p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
15,6	10,6-NR	6,2	4,2-7,8	0,43 (0,32; 0,58) < 0,0001

NR: nie osiągnięty (ang. *not reached*)

Ryc. 2 Porównanie bezpośrednie ibrutinib vs. temsirolimus PFS ocenianego przez niezależną komisję (na podstawie Dreyling 2016).3



Ryc. 3 Porównanie bezpośrednie ibrutinib vs. temsirolimus PFS ocenianego przez badaczy (na podstawie załącznika do publikacji Dreyling 2016).3



4.2.5.2 Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)

Odpowiedź na leczenie, podobnie jak PFS, oceniana była zarówno przez niezależną komisję, jak i przez badaczy. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR: odpowiedź

całkowita (CR) i częściowa (PR)) osiągnęło 72% populacji z ramienia ibrutynibu oraz 40% z ramienia temsirolimusu [RD 31,5% (95CI: 20,5; 42,5)].

Tab. 15 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: odpowiedź na leczenie (ORR, CR). Miara wyników: różnica bezwzględna, iloraz szans.

Punkt końcowy	Ibrutynib			Temsrolimus			RD (95CI) p	OR (95CI)
	n	N	%	n	N	%		
ORR*	100	139	72%	57	141	40%	31,5% (20,5; 42,5) < 0,0001	3,98 (2,38; 6,65)
CR*	26	139	19%	2	141	1%	bd	bd
PR*	74	139	53%	55	141	39%	bd	bd
ORR**	107	139	77%	65	141	46%	30,9% (20,1; 41,7) < 0,0001	4,38 (2,53; 7,57)

*Ocena przeprowadzona przez niezależną komisję. **Ocena przeprowadzona przez badaczy.

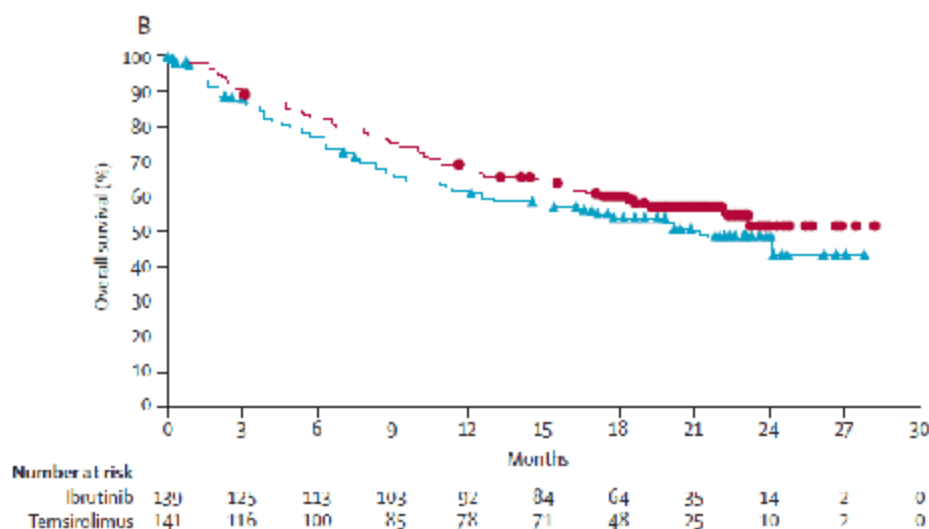
4.2.5.3 Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu Dreyling 2016 nie osiągnięto mediany OS w grupie leczonej ibrutynibem, zaś w grupie leczonej temsirolimusem mediana ta wynosiła 21,3 miesiąca. Należy przy tym zaznaczyć, że 23% pacjentów leczonych temsirolimusem w wyniku *cross-over* przeszło na leczenie ibrutynibem (oceny OS dokonywano w populacji ITT). Według autorów publikacji Dreyling 2016 miało to wpływ na brak osiągnięcia istotności statystycznej dla tego wyniku.

Tab. 16 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie całkowite (OS). Miara wyników: hazard względny.

Ibrutynib		Temsrolimus		HR (95CI) p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
NR	-	21,3	bd	0,76 (0,53; 1,09) p=0.1324

Ryc. 4 Porównanie bezpośrednio ibrutynib vs. temsirolimus OS (na podstawie Dreyling 2016).³



4.2.5.4 Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-Lym

W badaniu Dreyling 2016 oceniano jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza FACT-Lym (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma*). Wśród pacjentów leczonych ibrutynibem u 62% z nich odnotowane poprawę w ocenie jakości życia w porównaniu do 35% leczonych temsirolimusem. Klinicznie istotna poprawa występowała wcześniej u pacjentów z ramienia ibrutynibu w porównaniu do pacjentów z grupy temsirolimusu [odpowiednio mediana czasu do poprawy objawów 6,3 (IQR nie odnotowane) tygodnie vs. 57,3 (IQR 101,4) tygodnie ($p < 0,0001$)]. Z kolei mniejsza część pacjentów leczonych ibrutynibem doświadczyła pogorszenia objawów chłoniaka [odpowiednio 37 (27%) vs. 73 (52%)]. Pogorszenie objawów nastąpiło później u pacjentów z ramienia ibrutynibu [$HR = 0,27$ (95CI: 0,18; 0,41), $p < 0,0001$].

Tab. 17 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-Lym.

Punkt końcowy	Ibrutynib			Temsirolimus		
	n	N	%	n	N	%
Poprawa jakości życia	86	139	62%	50	141	35%
Pogorszenie jakości życia	37	139	27%	73	141	52%

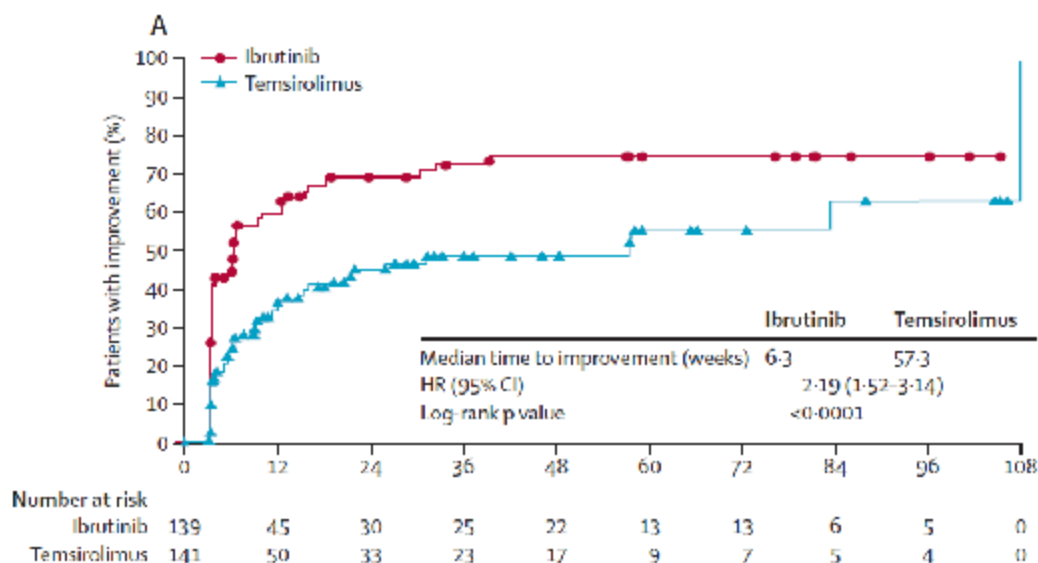
Tab. 18 Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: czas do klinicznie istotnej poprawy objawów. Miara wyników: hazard względny.

Ibrutinib		Temsrolimus		HR (95CI) p
mediana [tyg.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
6,3	-	57,3	-	2,19 (1,52; 3,14) p<0,0001

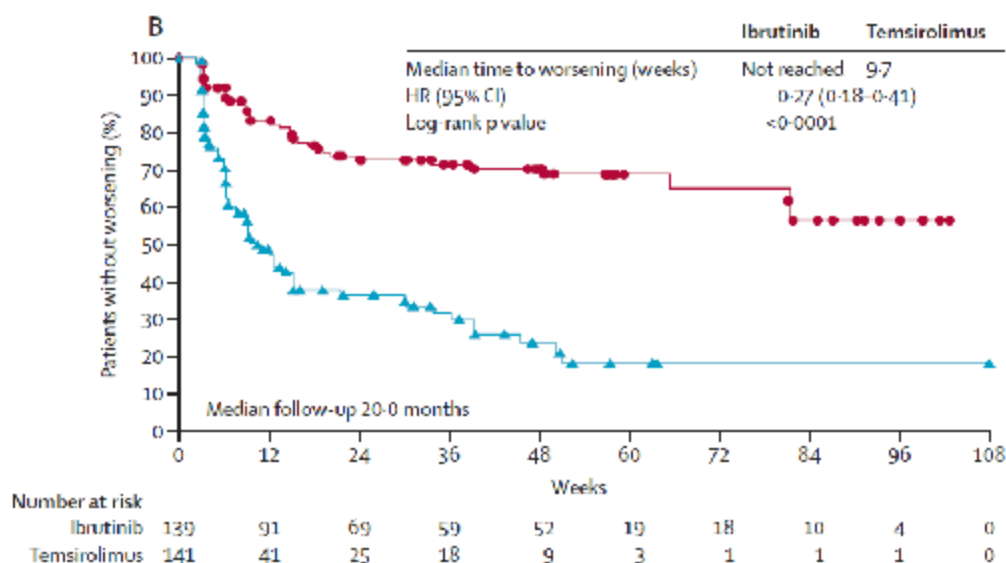
Tab. 19 Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: czas do klinicznie istotnego pogorszenia objawów. Miara wyników: hazard względny.

Ibrutinib		Temsrolimus		HR (95CI) p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
NR	-	9,7	-	0,27 (0,18; 0,41) p<0,0001

Ryc. 5 Czas do klinicznie istotnej poprawy objawów oceniane za pomocą kwestionariusza FACT-Lym.



Ryc. 6 Czas do klinicznie istotnego pogorszenia objawów oceniane za pomocą kwestionariusza FACT-Lym.



4.2.6 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z "wybozem lekarza" (porównanie pośrednie)

Ocenę skuteczności ibrutynibu w porównaniu z "wybozem lekarza" przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję i badaczy, odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), w tym odsetek całkowitej odpowiedzi, oraz przeżycie całkowite (OS). Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera dla miar względnych (por. Rozdz. 3.6).

4.2.6.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Przeżycie wolne od progresji oceniane przez niezależną komisję

Przeżycie wolne od progresji oceniane przez niezależną komisję (ang. *independent review committee*, IRC) było pierwszorzędnym punktem końcowym obu badań randomizowanych, włączonych do przeglądu systematycznego (Dreyling 2016, Hess 2009). Porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie pierwotnych danych z publikacji (por. Rozdz. 4.2.5.1 oraz 8.9.1.1). Wyniki porównania przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję.

Porównanie bezpośrednie PFS HR (95% CI)		Porównanie pośrednie PFS HR (95% CI)
ibrutynib vs. temsirolimus	IC vs. temsirolimus 175/75mg*	ibrutynib vs. IC
0,43 (0,32; 0,58) N=280	2,27 (1,28; 4) N=108	0,19 (0,10; 0,36)

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

Przeżycie wolne od progresji oceniane przez badaczy

Przeżycie wolne od progresji oceniane przez badaczy stanowiło drugorzędowy punkt końcowy w badaniu Hess 2009. W badaniu Dreyling 2016 wynik bezpośredniego porównania PFS ocenianego przez badaczy nie różnił się od wyniku oceny przez niezależną komisję. Porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie pierwotnych danych z publikacji (por. Rozdz. 4.2.5.1 oraz 8.9.1.1). Wynik porównania przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy.

Porównanie bezpośrednie PFS HR (95% CI)		Porównanie pośrednie PFS HR (95% CI)
ibrutynib vs. temsirolimus	IC vs. temsirolimus 175/75*	ibrutynib vs. IC
0,43 (0,32; 0,58) N=280	2,56 (1,59; 4) N=108	0,17 (0,10; 0,29)

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

4.2.6.2 Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)

Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) oceniane przez niezależną komisję

Odsetek odpowiedzi na leczenie oceniany przez niezależną komisję był drugorzędowym punktem końcowym zarówno badania Dreyling 2016, jak i Hess 2009. Porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie pierwotnych danych z publikacji (por. Rozdz. 4.2.5.2 oraz 8.9.1.2). Wynik porównania pośredniego zaprezentowano w Tab. 22.

Tab. 22 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) oceniany przez niezależną komisję.

Porównanie bezpośrednie ORR OR (95% CI)		Porównanie pośrednie ORR OR (95% CI)
ibrutynib vs. temsirolimus*	IC vs. temsirolimus 175/75mg**	ibrutynib vs. IC
3,98 (2,38; 6,65) N=280	0,07 (0,01; 0,53) N=108	60,27 (7,08; 513,4)

*OR na podstawie wyniku z publikacji Dreyling 2016 **OR obliczone na podstawie odsetka 2% z ramienia IC oraz 22% z ramienia temsirolimusu 175/75 mg.

W obu porównywanych badaniach wyznaczano także odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) ocenianą przez niezależną komisję. Porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie pierwotnych danych z publikacji (por. Rozdz. 4.2.5.2 oraz 8.9.1.2). Wyniki porównania pośredniego zaprezentowano w Tab. 23.

Tab. 23 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): całkowita odpowiedź na leczenie (CR) oceniana przez niezależną komisję.

Porównanie bezpośrednie CR OR (95% CI)		Porównanie pośrednie CR OR (95% CI)
ibrutynib vs. temsirolimus*	IC vs. temsirolimus 175/75mg**	ibrutynib vs. IC
15,99 (3,72; 68,82) N=280	1,00 (0,06; 16,41) N=108	15,99 (0,67; 380,48)

*OR obliczone na podstawie odsetka 19% z ramienia ibrutynibu oraz 1% z ramienia temsirolimusu. **OR obliczone na podstawie odsetka 2% z ramienia IC oraz 2% z ramienia temsirolimusu 175/75 mg.

Tab. 24 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): częściowa odpowiedź na leczenie (PR) oceniana przez niezależną komisję.

Porównanie bezpośrednie PR OR (95% CI)		Porównanie pośrednie PR OR (95% CI)
ibrutynib vs. temsirolimus*	IC vs. temsirolimus 175/75mg**	ibrutynib vs. IC
1,78 (1,11; 2,86) N=280	0,03 (0,00; 0,61) N=108	51,29 (2,83; 930,74)

*OR obliczone na podstawie odsetka 53% z ramienia ibrutynibu oraz 39% z ramienia temsirolimusu. **OR obliczone na podstawie odsetka 0% z ramienia IC oraz 20% z ramienia temsirolimusu 175/75 mg.

4.2.6.3 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite oceniano w obu włączonych do analizy badaniach (Dreyling 2016, Hess 2009). Porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie pierwotnych danych z publikacji (por. Rozdz. 4.2.5.3 oraz 8.9.1.3). Wyniki porównania zaprezentowano

w Tab. 25 [wyniki z badania Hess 2009 w pierwszym momencie obserwacji (max czas obserwacji równy 24 miesiące)] oraz w Tab. 26 [wyniki z badania Hess 2009 fazy przedłużonej obserwacji (max czas obserwacji równy 31 miesięcy)].

Tab. 25 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): przeżycie całkowite (OS) [dane w badaniu Hess 2009 w pierwszym momencie obserwacji (max czas obserwacji równy 24 miesiące)].

Porównanie bezpośrednie OS HR (95% CI)		Porównanie pośrednie OS HR (95% CI)
ibrutynib vs. temsirolimus	IC vs. temsirolimus 175/75mg*	ibrutynib vs. IC
0,76 (0,53; 1,09) N=280	1,30 (0,78; 2,17) N=108	0,59 (0,31; 1,1)

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

Tab. 26 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): przeżycie całkowite (OS) [dane w badaniu Hess 2009 fazy przedłużonej obserwacji (max czas obserwacji równy 31 miesięcy)].

Porównanie bezpośrednie OS HR (95% CI)		Porównanie pośrednie OS HR (95% CI)
ibrutynib vs. temsirolimus	IC vs. temsirolimus 175/75mg*	ibrutynib vs. IC
0,76 (0,53; 1,09) N=280	1,25 (0,78; 2,00) N=112	0,61 (0,34; 1,1)

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

4.2.7 Skuteczność ibrutynibu na podstawie wyników badania II fazy (Wang 2013/2015)

Skuteczność ibrutynibu została wykazana również w niekontrolowanym, otwartym (ang. *open-label*) badaniu II fazy (IVA wg AOTMiT), w którym kwalifikowano pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (N=111). Pierwotne wyniki zaprezentowano w publikacji Wang 2013⁸, a wyniki z dłuższego czasu obserwacji (mediana obserwacji: 15,3 miesiące vs. 26,7 miesięcy) zamieszczono w publikacji Wang 2015⁹.

4.2.7.1 Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania Wang 2013/2015 był odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) definiowany jako uzyskanie całkowitej (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) wg kryteriów z *Cheson 2007*¹³, oceniane przez niezależną komisję. Wyniki na podstawie publikacji Wang 2015⁹ przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27 Zestawienie wyników skuteczności ibrutynibu uzyskanych z całej populacji badania Wang 2013/2015 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).⁹

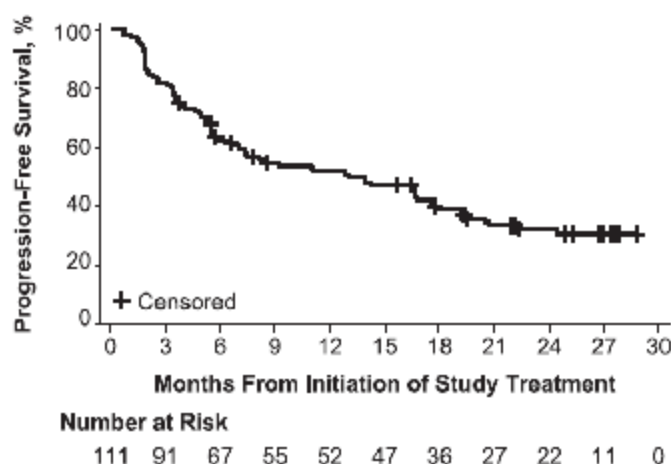
Punkt końcowy	Ibrutynib		
	n	N	%
ORR	74	111	67%
CR	26	111	23%
PR	48	111	43%
SD/PD	37	111	33%

4.2.7.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Jednym z drugorzędowych punktów końcowych badania Wang 2013/2015 było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy. Mediana PFS, na podstawie wyników fazy przedłużonej badania (Wang 2015⁹), wynosiła 13 miesięcy (95CI: 7,0; 17,5). Na podstawie estymacji krzywej przeżycia Kaplana-Meiera czasu do progresji 2-letnie PFS osiągnęło 31% leczonych (95CI: 22,3; 40,4).

Ryc. 7 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji badania Wang 2013/2015 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).⁹

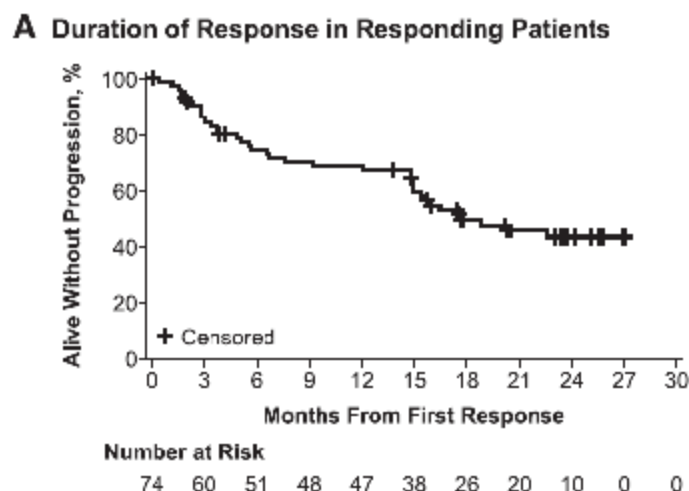
B Progression-Free Survival (All Patients)



4.2.7.3 Czas trwania odpowiedzi (DOR)

W badaniu Wang 2013/2015 oceniano także czas trwania odpowiedzi (DOR). Mediana DOR, na podstawie wyników fazy przedłużonej badania (Wang 2015⁹), wynosiła 17,5 miesięcy (95CI: 14,9; NE).

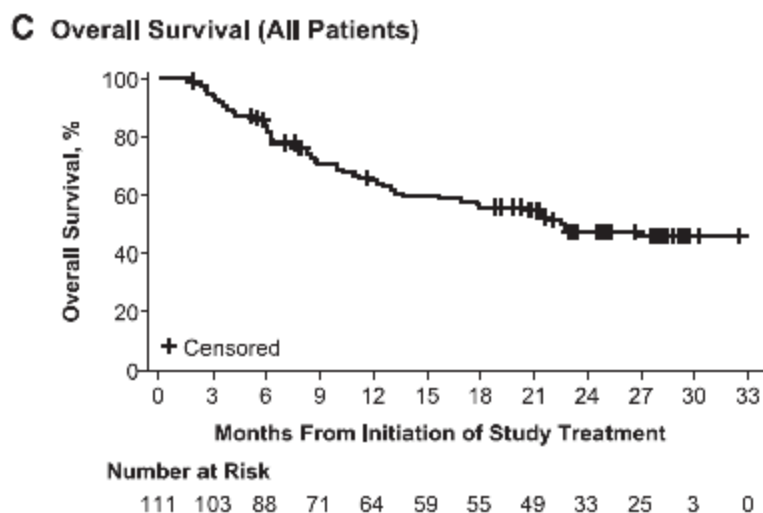
Ryc. 8 Czas trwania odpowiedzi (DOR) w populacji badania Wang 2013/2015 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).⁹



4.2.7.4 Przeżycie całkowite (OS)

Mediana całkowitego przeżycia (OS) w badaniu Wang 2013/2015, na podstawie publikacji Wang 2015⁹, wynosiła 22,5 miesięcy (95CI: 13,7; NE). Na podstawie estymacji krzywej przeżycia Kaplana-Meiera 2-letnie OS osiągnęło 47% leczonych (95CI: 37,1; 56,9).

Ryc. 9 Przeżycie całkowite (OS) w populacji badania Wang 2013/2015 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).⁹



4.2.8 Bezpieczeństwo ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem na podstawie wyników badania III fazy (Dreyling 2016)

W badaniu Dreyling 2016 raportowano częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia. Wśród zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie leczonej ibrutinibem najczęściej występowały: biegunka (29%), zmęczenie

(22%) i kaszel (22%), natomiast w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (56%), anemia (43%) oraz biegunka (31%). Z kolei, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia w grupie leczonej ibrutynibem to: neutropenia (13%), trombocytopenia (9%) oraz anemia (8%), zaś w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (42%), anemia (20%) oraz neutropenia (17%).

W badaniu Dreyling 2016 raportowano także zdarzenia niepożądane szczególnie istotne klinicznie. Migotanie przedsionków raportowano u 4% leczonych ibrutynibem w porównaniu do 1% leczonych temsirolimusem. Poważne krwawienia, definiowane jako krwotok co najmniej 3. stopnia, krwotok raportowany jako ciężkie zdarzenie niepożądane lub krwotok ośrodkowego układu nerwowego niezależnie od jego stopnia, wystąpiły u 10% leczonych ibrutynibem i 6% leczonych temsirolimusem. Oszacowany współczynnik poważnego krwawienia, zależny od ekspozycji, wyniósł 0,8/100 pacjentomiesięcy wśród leczonych ibrutynibem oraz 1,1/100 pacjentomiesięcy wśród leczonych temsirolimusem. Nowe przypadki nowotworów zdiagnozowano u 4% grupy ibrutynibu oraz u 3% grupy temsirolimusu.

Tab. 28 Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Dreyling 2016.

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib			Temsirrolimus		
	n	N	%	n	N	%
Ogółem						
Nagłe zdarzenia ogółem	138	139	99%	138	139	99%
Migotanie przedsionków	5	139	4%	2	139	1%
Poważne krwawienie	14	139	10%	9	139	6%
Zdiagnozowanie innych nowotworów	5	139	4%	4	139	3%
Zgony w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia	24	139	17%	15	139	11%
Nagłe zdarzenie zakończone zgonem	8	139	6%	11	139	8%
Trombocytopenia	25	139	18%	78	139	56%
Anemia	25	139	18%	60	139	43%
Neutropenia	22	139	16%	36	139	26%
Biegunka	40	139	29%	43	139	31%
Zmęczenie	31	139	22%	40	139	29%
Kaszel	31	139	22%	31	139	22%
Gorączka	23	139	17%	29	139	21%
Nudności	20	139	14%	30	139	22%
Obrzęki obwodowe	18	139	13%	31	139	22%
Krwawienie z nosa	12	139	9%	33	139	24%
Zapalenie jamy ustnej	4	139	3%	29	139	21%
3. i wyższego stopnia						

Nagłe zdarzenia 3. i wyższego stopnia	94	139	68%	121	139	87%
Trombocytopenia	13	139	9%	59	139	42%
Anemia	11	139	8%	28	139	20%
Neutropenia	18	139	13%	23	139	17%
Biegunka	4	139	3%	6	139	4%
Zmęczenie	6	139	4%	10	139	7%
Kaszel	0	139	0%	0	139	0%
Gorączka	1	139	1%	3	139	2%
Nudności	0	139	0%	0	139	0%
Obrzęki obwodowe	0	139	0%	3	139	2%
Krwawienie z nosa	1	139	1%	2	139	1%
Zapalenie jamy ustnej	0	139	0%	5	139	4%

4.2.9 Bezpieczeństwo ibrutinibu w porównaniu z „wyбором lekarza” (porównanie pośrednie)

Ocenę bezpieczeństwa ibrutinibu w porównaniu z „wyбором lekarza” przeprowadzono w oparciu o rejestrowane częstości wspólnych dla obu badań zdarzeń niepożądanych (por. Rozdz. 4.2.8 oraz 8.9.1.4). Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera dla miar względnych (por. Rozdz. 3.6).

4.2.9.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W Tab. 29 zestawiono wyniki porównania pośredniego ibrutinibu z „wyбором lekarza” związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem. Wartości OR policzono na podstawie raportowanych częstości zdarzeń dla poszczególnych ramion.

Tab. 29 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa ibrutinibu vs. „wybór lekarza” (IC): zdarzenia niepożądane ogółem.

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	ibrutinib vs. temsirolimus	IC vs. temsirolimus 175/75mg	ibrutinib vs. IC
Trombocytopenia	0,17 (0,10; 0,30) N=278	0,43 (0,19; 0,96) N=107	0,39 (0,15; 1,05)
Anemia	0,29 (0,17; 0,50) N=278	0,71 (0,33; 1,52) N=107	0,41 (0,16; 1,03)
Neutropenia	0,54 (0,30; 0,97) N=278	2,07 (0,90; 4,76) N=107	0,26 (0,09; 0,71)

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	ibrutynib vs. temsirolimus	IC vs. temsirolimus 175/75mg	ibrutynib vs. IC
Biegunka	0,90 (0,54; 1,51) N=278	0,13 (0,04; 0,38) N=107	6,91 (2,11; 22,64)
Gorączka	0,75 (0,41; 1,38) N=278	0,68 (0,30; 1,52) N=107	1,1 (0,4; 3,02)
Obrzęki obwodowe	0,52 (0,27; 0,98) N=278	0,62 (0,23; 1,67) N=107	0,84 (0,26; 2,71)
Krwawienie z nosa	0,30 (0,15; 0,62) N=278	0,11 (0,03; 0,40) N=107	2,72 (0,62; 11,93)
Nudności	0,61 (0,33; 1,14) N=278	0,75 (0,30; 1,84) N=107	0,82 (0,27; 2,46)
Kaszel	1,00 (0,57; 1,76) N=278	0,30 (0,10; 0,90) N=107	3,36 (0,97; 11,65)
Zapalenie jamy ustnej/Zapalenie błony śluzowej	0,11 (0,04; 0,33) N=278	0,02 (0,00; 0,29) N=107	6,46 (0,31; 135,6)

4.2.9.2 Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia

W Tab. 36 zestawiono wyniki porównania pośredniego ibrutynibu z „wybozem lekarza” związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia. Wartości OR policzono na podstawie raportowanych częstości zdarzeń dla poszczególnych ramion.

Tab. 30 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): zdarzenia niepożądane 3 i wyższego stopnia

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	ibrutynib vs. temsirolimus	IC vs. temsirolimus 175/75mg	ibrutynib vs. IC
Zdarzenia 3. i wyższego stopnia	0,31 (0,17; 0,57) N=278	0,26 (0,09; 0,74)	1,17 (0,35; 3,88)
Trombocytopenia	0,14 (0,07; 0,27) N=278	0,38 (0,18; 0,84) N=107	0,36 (0,13; 1,01)

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	ibrutynib vs. temsirolimus	IC vs. temsirolimus 175/75mg	ibrutynib vs. IC
Anemia	0,34 (0,16; 0,72) N=278	0,80 (0,30; 2,12) N=107	0,43 (0,12; 1,46)
Neutropenia	0,75 (0,38; 1,46) N=278	2,06 (0,78; 5,43) N=107	0,36 (0,11; 1,18)
Biegunka	0,66 (0,18; 2,38) N=278	0,10 (0,01; 2,00) N=107	6,29 (0,25; 156,57)
Kaszel	NE N=278	3,11 (0,12; 78,18) N=107	NE
Gorączka	0,33 (0,03; 3,20) N=278	0,14 (0,01; 2,73) N=107	2,4 (0,06; 101,57)
Nudności	NE N=278	NE N=107	NE
Obrzęki obwodowe	0,14 (0,01; 2,73) N=278	0,33 (0,01; 8,37) N=107	0,42 (0,01; 33,53)
Krwawienie z nosa	0,50 (0,04; 5,54) N=278	NE N=107	NE
Zapalenie jamy ustnej/Zapalenie błony śluzowej	0,09 (0,00; 1,60) N=278	0,14 (0,01; 2,73) N=107	0,65 (0,01; 41,15)

NE: nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

4.2.10 Pozostałe dane związane z bezpieczeństwem raportowane w obu badaniach randomizowanych (Dreyling 2016, Hess 2009)

Oprócz raportowanych częstości zdarzeń niepożądanych w ramach analizy bezpieczeństwa zestawiono inne dane związane z czasem trwania leczenia, czasem trwania odpowiedzi na leczenie oraz z przyczynami zakończenia leczenia. Wyniki te, obecne w obu randomizowanych badaniach, nie pozwalały na przeprowadzenie porównania pośredniego, dlatego opisano je jedynie w formie zestawienia danych (por. Tab. 31, Tab. 32, Tab. 33).

Tab. 31 Zestawienie danych z badań Dreyling 2016 i Hess 2009 dotyczących czasu trwania leczenia.

Czas trwania leczenia (mediana)	
ibrutynib vs. temsirolimus	IC vs. temsirolimus 175/75mg
ibrutynib: 14,4 miesiące [IQR: 15,1] temsirolimus: 3 miesiące [IQR: 7,6]	IC: 5 tygodni [zakres: 1-35] temsirolimus 175/75 mg: 12 tygodni [zakres: 1-97]

Tab. 32 Zestawienie danych z badań Dreyling 2016 i Hess 2009 dotyczących czasu trwania odpowiedzi (DOR).

Czas trwania odpowiedzi (mediana)	
ibrutynib vs. temsirolimus*	IC vs. temsirolimus 175/75mg
ibrutynib: NE temsirolimus: 7 miesięcy [95CI: 4,2; 9,9]	IC: liczba pacjentów z zakończoną odpowiedzią: 0 mediana: NE temsirolimus 175/75 mg: liczba pacjentów z zakończoną odpowiedzią: 5 mediana: 7,1 miesięcy [95CI: 3,5; 4,0]

NE: nie do oszacowania (ang. *not estimable*); *Estymowane 1,5-letnie DOR wynosило: 58% wśród leczonych ibrutynibem oraz 20% wśród leczonych temsirolimusem.

Tab. 33 Zestawienie danych z badań Dreyling 2016 i Hess 2009 dotyczące powodów przerwania leczenia.

Powody przerwania leczenia	ibrutynib vs. temsirolimus						IC vs. temsirolimus 175/75mg*					
	ibrutynib			temsirolimus			IC			temsirolimus 175/75mg		
Ogółem	74	139	53%	124	141	88%	51	53	96%	42	54	78%
Działania niepożądane	9	139	6%	36	139	26%	6	53	11%	12	54	22%
Progresja	55	139	40%	58	141	41%	31	53	58%	21	54	39%
Decyzja badacza/pacjenta	4	139	3%	22	141	16%	9	53	17%	4	54	7%
Zgony	6	139	4%	8	141	6%	0	53	0%	1	54	2%

*Wyniki z publikacji Hess 2009 w pierwszym momencie obserwacji (max czas obserwacji równy 24 miesiące).

4.2.11 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie wyników badania II fazy (Wang 2013/ 2015)

Bezpieczeństwo ibrutynibu zostało ocenione również w niekontrolowanym, otwartym (ang. *open-label*) badaniu II fazy (IVA wg AOTMiT), w którym kwalifikowano pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (N=111).

Pierwotne wyniki zaprezentowano w publikacji Wang 2013^B, a wyniki z dłuższego czasu obserwacji (mediana obserwacji: 15,3 miesiące vs. 26,7 miesięcy) zamieszczono w publikacji Wang 2015⁹. W Tab. 34 zestawiono wyniki związane z częstością zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia.

Tab. 34 Zestawienie wyników bezpieczeństwa ibrutynibu uzyskanych z całej populacji badania Wang 2013/2015 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).⁹

Zdarzenie niepożądane	Ibrutinib		
	n	N	%
Ogółem			
Neutropenia	21	111	19%
Trombocytopenia	24	111	22%
Anemia	20	111	18%
Biegunka	60	111	54%
Osłabienie	56	111	50%
Nudności	37	111	33%
Duszność	36	111	32%
Obwodowe obrzęki	28	111	25%
Zaparcia	32	111	29%
Infekcje górnych dróg oddechowych	31	111	28%
Wymioty	27	111	24%
Spadek apetytu	27	111	24%
Kaszel	23	111	21%
Gorączka	21	111	19%
Ból brzucha	21	111	19%
Urazy	20	111	18%
Wysypka	20	111	18%
Bóle stawów	20	111	18%
Hiperurykemia	19	111	17%
Bóle mięśni	17	111	15%
Infekcje dróg moczowych	18	111	16%
Ból pleców	16	111	14%
Zapalenie zatok	16	111	14%
3. i wyższego stopnia			
Neutropenia	19	111	17%
Małopłytkowość	14	111	13%
Niedokrwistość	12	111	11%
Krwiomocz	2	111	2%
Krwiak podtwardówkowy	2	111	2%

Zapalenia płuc	9	111	8%
Zapalenie tkanki łącznej	3	111	3%
Infekcje dróg moczowych	4	111	4%

5 OGRANICZENIA ANALIZY

Do przeglądu systematycznego włączono dwa badania randomizowane i jedno badanie niekontrolowane. Do przeprowadzenia porównania pośredniego wykorzystano badanie ibrutynibu (Dreyling 2016) oraz "wyboru lekarza" (Hess 2009) i porównano je poprzez wspólną referencję (temsirolimus dawkowany w schemacie 175/75 mg). Informacje o skuteczności i bezpieczeństwie uzupełniono o wyniki z niekontrolowanego badania II fazy (Wang 2013, wyniki fazy przedłużonej badania w publikacji Wang 2015).

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak badań umożliwiających bezpośrednio porównanie ibrutynibu z "wyborem lekarza". Jedyne badanie randomizowane ibrutynibu zawiera porównanie z temsirolimusem, który nie został wybrany komparatorem z uwagi na brak jego refundacji w Polsce. Pomimo braku badań porównujących bezpośrednio ibrutynib i „wybór lekarza”, zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie zgodnie ze wskazaniami ekspertów.¹⁹ Uznali oni, że w obliczu braku wiarygodnych i dobrej jakości badań dla innych, potencjalnych komparatorów spełniających kryteria wytycznych oceny technologii medycznych oraz braku wiodącego w Polsce schematu leczenia stosowanego w nawracającym lub opornym na leczenie MCL, komparator „wybór lekarza” jest najbardziej wiarygodnym odzwierciedleniem praktyki klinicznej.

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

Czynnikiem różniącym oba badania zakwalifikowane do porównania pośredniego są wykorzystywane wytyczne kryteriów oceny odpowiedzi. W badaniu Dreyling 2016 odpowiedź na leczenie oceniano wg kryteriów Cheson 2007, natomiast w badaniu Hess 2009 na podstawie starszej wersji kryteriów - Cheson 1999 (kryteria opisano w Rozdz. 4.2.4.1). Różnice w obu wytycznych polegają głównie na różnych metodach oceny zajęcia węzłów chłonnych. Wytyczne Cheson 1999 uwzględniają także możliwość uzyskania całkowitej niepotwierdzonej odpowiedzi na leczenie (CRu), jednak w badaniu Hess 2009 nie odnotowano chorych z CRu, zatem nie ma to wpływu na porównanie obu badań.

W badaniu Hess 2009 „wybór lekarza” (IC) określa zbiór możliwych do zastosowania przez lekarza monoterapii (gemcytabina, fludarabina, chlorambucyl, kladrybina, etopozyd, cyklofosfamid, talidomid, winblastyna, alemtuzumab, lenalidomid). W znaczącej większości są to substancje refundowane w Polsce we wskazaniu MCL (w grupie IC znajduje się nierefundowany alemtuzumab oraz lenalidomid, jednak stanowią jedynie 4-procentowy udział grupy). Substancje te są składnikami wielu ze stosowanych w Polsce schematów leczenia w nawracającym lub opornym na leczenie MCL. Eksperti wskazują, że forma monoterapii nie powinna wpływać na aktywność biologiczną tych substancji leczniczych, tzn. że skuteczność tej samej substancji w formie monoterapii lub schematu leczenia jest taka sama.

Ograniczeniem analizy jest również brak badań klinicznych dokładnie spełniających kryteria określone we wskazaniu refundacyjnym (zapis o populacji uprzednio leczonej bendamustyną lub mającej do niej przeciwwskazania). Charakterystyka populacji docelowej, określonej w proponowanym programie lekowym, wiąże się ze wskazywaną przez ekspertów klinicznych niezaspokojoną potrzebą medyczną polegającą na braku wiodącej ścieżki terapeutycznej u pacjentów, u których zastosowano już leczenie zawierające bendamustynę. Należy przy tym podkreślić, że zapis wskazania refundacyjnego nie odnosi się w zamierzeniu wnioskodawcy do innej (lepszego) skuteczności leczenia ibrutynibem niż wynikająca z zapisu wskazania rejestracyjnego (dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie MCL). W związku z faktem, iż populacje w odnalezionych badaniach klinicznych odnoszą się do wskazania z ChPL i pokrywają populację określoną w zapisie wskazania refundacyjnego (populacja określona wskazaniem refundacyjnym może być traktowana jako subpopulacja populacji wynikającej z ChPL), zdecydowano się na włączenie tych badań do przeglądu systematycznego.

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA, URPL). Powyższe bazy danych przeszukano także pod kątem badań dla wybranego komparatora tzw. „wyboru lekarza” w leczeniu MCL. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Kryteria wyszukiwania wynikające z wnioskowego wskazania refundacyjnego (dotyczącego populacji chorych uprzednio leczonych z zastosowaniem bendamustyny lub mających do niej przeciwwskazania) rozszerzono o kryteria związane z populacją z nawracającym i opornym na leczenie MCL bez wskazania na zakres poprzedniej terapii. Konieczność ta wynikała z braku badań klinicznych ibrutynibu dotyczących tak zawężonego wskazania.

Poszukiwano badań z randomizacją oraz badań obserwacyjnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad. W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ibrutynib z „wyboorem lekarza” przeprowadzono porównanie pośrednie metodą zaproponowaną przez Buchera (1997). Informacje o skuteczności i bezpieczeństwie uzupełniono o wyniki z niekontrolowanego badania II fazy.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych na dzień 13.04.2016 r. odnaleziono jedno, randomizowane badanie III fazy (Dreyling 2016) oraz jedno, niekontrolowane badanie II fazy (Wang 2013/2015) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie MCL. Ponadto w ramach przeglądu przeprowadzono wyszukiwanie pod kątem badań pierwotnych dla potencjalnych komparatorów. Wynik wyszukiwania w postaci szeregu badań klinicznych niskiej wiarygodności oraz brak wiodącego schematu leczenia stosowanego w Polsce (w opinii ekspertów) skłonił autorów analizy do wyboru komparatora „wybór lekarza”, uwzględniającego wyniki różnych możliwych do zastosowania terapii (szczegółowy opis przebiegu wyboru komparatora opisano w dokumencie „Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza problemu decyzyjnego.”). W wyniku wyszukiwania badań dla komparatora „wybór lekarza” (IC) odnaleziono jedno, randomizowane badanie, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo temsirolimusu w dwóch sposobach dawkowania (175/75 mg oraz 175/25 mg) z wynikami grupy leczonej IC (Hess 2009).

Badania Dreyling 2016 i Hess 2009 wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego ibrutynibu z „wybojem lekarza” z wykorzystaniem wspólnej referencji (temsirolimus).

Badanie Dreyling 2016 charakteryzowało się wysoką jakością w skali Jadad (4 punkty). Obniżenie oceny o jeden punkt wynikało z braku zaślepienia grup w badaniu. Pacjenci byli świadomi przyjmowanej interwencji ze względu na różnicę w sposobach podania leków (doustnie, iniekcja). Z kolei komisja oceniająca skuteczność leczenia nie знаła rodzaju terapii, dlatego przyznano badaniu jeden punkt.

Drugie, uwzględniane w porównaniu pośrednim, badanie Hess 2009 otrzymało niższą ocenę wiarygodności (2 punkty), a obniżenie punktacji wynikało z braku opisu metody randomizacji oraz, podobnie jak w badaniu Dreyling 2016, braku zaślepienia w grupach.

Włączone do przeglądu badanie II fazy (Wang 2013/2015) jest badaniem niekontrolowanym i tym samym niższej wiarygodności niż badania III fazy. Nie podlegało ono ocenie w skali Jadad.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny (Njue 2015) dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL. W przeglądzie uwzględniono jedynie wstępne, opublikowane w formie abstraktu, wyniki niekontrolowanego badania II fazy dla ibrutynibu, dotyczące odsetka odpowiedzi na leczenie (Wang 2013/2015).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2. kwietnia 2012 roku.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez co najmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

6.2 Wyniki końcowe przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem (na podstawie wyników z badania III fazy)

Skuteczność

W randomizowanym badaniu Dreyling 2016 porównywano skuteczność ibrutynibu z temsirolimusem. Mediana czasu do progresji (PFS) w grupie leczonej ibrutynibem wyniosła 14,6 miesięcy (95CI: 10,4; NE), zaś w grupie leczonej temsirolimusem 6,2 miesiące (95CI: 4,2; 7,9). Wynik PFS nie różnił się między oceną przeprowadzoną przez niezależną komisję a oceną przeprowadzoną przez badaczy. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), oceniany przez niezależną komisję, osiągnęło 72% populacji z ramienia ibrutynibu oraz 40% z ramienia temsirolimusu [RD 31,5% (95CI: 20,5;

42,5]). Nie osiągnięto mediany OS w grupie leczonej ibrutynibem, zaś w grupie leczonej temsirolimusem mediana ta wynosiła 21,3 miesiąca. W badaniu oceniano także jakość życia za pomocą kwestionariusza FACT-Lym. Istotne kliniczne polepszenie objawów odnotowano u 62% i 35% leczonych odpowiednio ibrutynibem i temsirolimusem. Z kolei pogorszenie objawów występowało u 27% pacjentów z ramienia ibrutynibu i 52% z ramienia temsirolimusu. Polepszenie objawów występowało wcześniej, a pogorszenie później wśród pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu do leczonych temsirolimusem [odpowiednio HR=2,19 (95CI 1,52;3,14) i HR=0,27 (95CI 0,18;0,41)].

Bezpieczeństwo

W badaniu Dreyling 2016 raportowano częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia. Wśród zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie leczonej ibrutynibem najczęściej występowały: biegunka (29%), zmęczenie (22%) i kaszel (22%), natomiast w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (56%), anemia (43%) oraz biegunka (31%). Z kolei, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia w grupie leczonej ibrutynibem to: neutropenia (13%), trombocytopenia (9%) oraz anemia (8%), zaś w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (42%), anemia (20%) oraz neutropenia (17%).

6.2.2 Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z "wyбором lekarza" (porównanie pośrednie)

W ramach przeprowadzenia porównania pośredniego ibrutynibu vs. „wybór lekarza” do przeglądu włączono dwa randomizowane badania III fazy (Dreyling 2016, Hess 2009). Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o wspólną referencję (temsirolimus dawkowany w postaci 175/75 mg).

Kryteria włączenia obu badań klinicznych obejmowały pacjentów z potwierdzoną diagnozą MCL (mierzalna zmiana), u których nastąpiła oporność lub nawrót po uprzednio zastosowanej terapii. Do obu badań kwalifikowano pacjentów wcześniej leczonych m.in. immunoterapią oraz pacjentów w stosunkowo dobrym stanie klinicznym (skala ECOG: 0-1, brak istotnej niewydolności narządów wewnętrznych i szpiku). W obu badaniach leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Badania Dreyling 2016 i Hess 2009 różniły się przede wszystkim liczebnością populacji w poszczególnych ramionach (141 chorych leczonych ibrutynibem w badaniu Dreyling 2016 vs. 54 chorych leczonych „wybozem lekarza” w badaniu Hess 2009). Mediana wieku w grupach wynosiła około 68 lat, a większość stanowili mężczyźni (~70%). Obie populacje stanowili pacjenci z wysokim stopniem zaawansowania choroby (stopień III i IV wg Ann Arbor dotyczył niemal 100% populacji obu badań). Wariant blastoidny MCL, wskazywany przez klinicystów jako gorzej rokujący, zdiagnozowano u nieco ponad 10% chorych w obu badaniach randomizowanych. Mediana liczby poprzednich terapii wynosiła 2 w badaniu Dreyling 2016 oraz 3 i 4 w badaniu Hess 2009 (odpowiednio w grupie

leczonych temsirolimusem oraz „wyborem lekarza”). Czas od diagnozy do randomizacji w populacjach obu randomizowanych badań był zbliżony i wynosił ok. 4 lat.

Skuteczność

W ramach analizy skuteczności ibrutynibu w porównaniu z „wyborem lekarza” oceniano następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji (PFS), oceniane zarówno przez niezależną komisję, jak i przez badaczy, odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) i odsetek całkowitych odpowiedzi (CR) oraz przeżycie całkowite (OS).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie przewagę w skuteczności ibrutynibu w ramach przeżycia wolnego od progresji [PFS, HR=0,19 (95CI: 0,10; 0,36) i HR=0,17 (95CI: 0,10; 0,29)], zarówno dla oceny wykonanej przez niezależną komisję i oceny wykonanej przez badaczy.

Ponadto, wykazano istotną statystycznie przewagę ibrutynibu nad komparatorem „wybór lekarza” w ramach oceny odsetka odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej przez niezależną komisję [ORR, OR=60,27 (95CI: 7,08; 513,4)] oraz odsetka częściowej odpowiedzi na leczenie [PR, OR=51,29 (95CI: 2,83; 930,74)]. Nie wykazano istotności statystycznej wyniku porównania odsetka całkowitych odpowiedzi na leczenie [CR, OR=15,99 (95CI: 0,67; 380,48)].

Wynik porównania pośredniego dotyczący analizy przeżycia całkowitego (OS) wskazuje na tendencję do przewagi ibrutynibu nad „wyborem lekarza”, jednak jest nieistotny statystycznie [OS, HR=0,61 (95CI: 0,34; 1,1), w porównaniu brano pod uwagę wynik fazy przedłużonej badania Hess 2009]. Autorzy badania Dreyling 2016 wskazują, że brak istotności wyniku porównania ibrutynibu z temsirolimusem może być konsekwencją procedury *cross-over*, w wyniku której część pacjentów po progresji (23%) z ramienia temsirolimusu przeszła na leczenie ibrutynibem, a ocena OS była przeprowadzona w populacji ITT.

Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności ibrutynibu zestawiono w Tab. 35.

Tab. 35 Podsumowanie wyników porównania pośredniego skuteczności ibrutynibu w porównaniu z „wyborem lekarza”.

Punkt końcowy	Wynik
Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję	HR 0,19 (95CI: 0,10; 0,36)
Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy	HR 0,17 (95CI: 0,10; 0,29)
Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)	OR 60,27 (95CI: 7,08; 513,4)
Odsetek całkowitych odpowiedzi (CR)	OR 15,99 (95CI: 0,67; 380,48)
Przeżycie całkowite (OS) (na podstawie wyniku fazy przedłużonej badania Hess 2009)	HR 0,61 (95CI: 0,34; 1,1)

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa ibrutynibu przeprowadzono w oparciu o wyniki częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz częstości zdarzeń 3. i wyższego stopnia, raportowanych w obu badaniach randomizowanych.

Na podstawie porównania pośredniego wykazano, że stosowanie ibrutynibu jest związane z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- neutropenii (OR=0,26 95CI: 0,09; 0,71),

natomiast część wyników dotyczących pozostałych zdarzeń niepożądanych wskazuje na tendencję do przewagi ibrutynibu nad „wyborem lekarza” związaną z mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- trombocytopenii (OR=0,39 95CI: 0,15; 1,05),
- anemii (OR=0,41 95CI: 0,16; 1,03),
- nudności (OR=0,82 95CI: 0,27; 2,46),
- obrzęków obwodowych (OR=0,84 95CI: 0,26; 2,71).

Stosowanie ibrutynibu jest związane z istotnie większą szansą wystąpienia:

- biegunki (OR=6,91 95CI: 2,11; 22,64),

natomiast część wyników dotyczących pozostałych zdarzeń niepożądanych wskazuje na tendencję do przewagi ibrutynibu nad „wyborem lekarza” związaną z większym ryzykiem wystąpienia:

- gorączki (OR=1,1 95CI: 0,4; 3,02),
- krwawienia z nosa (OR=2,72 95CI: 0,62; 11,93),
- kaszlu (OR=3,36 95CI: 0,97; 11,65),
- zapalenia jamy ustnej/zapalenia błony śluzowej (OR=6,46 95CI: 0,31; 135,6).

Wyniki porównania pośredniego częstości zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia wskazują na tendencję do przewagi ibrutynibu nad „wyborem lekarza” związaną z mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- trombocytopenii (OR=0,36 95CI: 0,13; 1,01),
- anemii (OR=0,43 95CI: 0,12; 1,46),
- neutropenii (OR=0,36 95CI: 0,11; 1,18),
- obrzęków obwodowych (OR=0,42 95CI: 0,01; 33,53),
- zapalenia jamy ustnej/zapalenia błony śluzowej (OR=0,65 95CI: 0,01; 41,15),

oraz tendencję do przewagi ibrutynibu nad „wyborem lekarza” związaną z większym ryzykiem wystąpienia::

- zdarzeń 3. i wyższego stopnia ogółem (OR=1,17 95CI: 0,35; 3,88),
- biegunki (OR=6,29 95CI: 0,25; 156,57),
- gorączki (OR=2,4 95CI: 0,06; 101,57).

Pozostałe dane o bezpieczeństwie

Oprócz wyników porównania pośredniego w analizie zestawiono także inne dane raportowane w obu badaniach. W badaniu Dreyling 2016 mediana czasu trwania leczenia wynosiła 14,4 miesiące w grupie leczonej ibrutynibem i 3 miesiące w grupie leczonej temsirolimusem. Z kolei w badaniu Hess 2009 mediana ta była równa 5 tygodni wśród leczonych „wyborem lekarza” i, tak jak w badaniu Dreyling 2016, 3 miesiące u leczonych temsirolimusem. W badaniu Dreyling 2016 nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie ibrutynibu, zaś w grupie temsirolimusu wynosiła 7 miesięcy. Podobnie nie osiągnięto mediany DOR wśród leczonych „wyborem lekarza”, a wśród leczonych temsirolimusem wynosiła 7,1 miesiące. Według danych z obu badań najczęstszym powodem przerwania leczenia była progresja (40%, 41%, 58%, 39%, odpowiednio ibrutynib, temsirolimus (Dreyling 2016), „wybór lekarza”, temsirolimus (Hess 2009)). Z powodu działań niepożądanych przerwało leczenie 6% w grupie ibrutynibu i 26% w grupie temsirolimusu (Dreyling 2016) oraz 11% w grupie „wybór lekarza” i 22% w grupie temsirolimusu (Hess 2009). Z powodu zgonu zakończyło leczenie odpowiednio 4%, 6%, 0% oraz 2%.

W badaniu Dreyling 2016 raportowano także zdarzenia niepożądane szczególnie istotne klinicznie. Migotanie przedsionków raportowano u 40% leczonych ibrutynibem w porównaniu do 1% leczonych temsirolimusem. Poważne krwawienia wystąpiły u 10% leczonych ibrutynibem i 6% leczonych temsirolimusem. Nowe przypadki nowotworów zdiagnozowano u 4% w grupie ibrutynibu oraz u 3% w grupie temsirolimusu.

6.2.3 Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie wyników badania II fazy (Wang 2013/2015)

Do przeglądu systematycznego włączono także niekontrolowane badanie II fazy (Wang 2013/2015) w celu uzupełnienia wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu.

Skuteczność

W badaniu Wang 2013/2015 pierwszorzędowym, ocenianym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi na leczenie. W badaniu 67% leczonych (N=111) osiągnęło odpowiedź na leczenie (ORR), w tym 23% odpowiedź całkowitą (CR) oraz 43% odpowiedź częściową (PR). Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS), będącego jednym z drugorzędowych punktów końcowych, wyniosła 13 miesięcy (95CI: 7,0; 17,5), zgodnie z wynikami badania uzyskanymi dla dłuższego czasu obserwacji (26,7 miesięcy (Wang 2015) vs. 15,3 miesięcy (Wang 2013)). Na podstawie estymacji krzywej przeżycia Kaplana-Meiera czasu do progresji 2-letnie PFS osiągnęło 31% leczonych (95CI: 22,3; 40,4). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 17,5 miesięcy (95CI: 14,9; NE), a mediana przeżycia całkowitego (OS) była równa 22,5 miesięcy (95CI: 13,7; NE). Na podstawie estymacji krzywej przeżycia Kaplana-Meiera czasu do zgonu 2-letnie OS osiągnęło 47% leczonych (95CI: 37,1; 56,9).

Bezpieczeństwo

W badaniu Wang 2013/2015 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015) najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane ogółem to: biegunka (54%), osłabienie (50%), nudności (33%), duszność (32%), zaparcia (29%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (28%). Wśród zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia najczęściej występowały: neutropenia (17%), małopłytkowość (13%), niedokrwistość (11%) oraz zapalenie płuc (8%).

6.3 Wyniki innych analiz

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny (Njue 2015) dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL. W przeglądzie uwzględniono jedynie wstępne, opublikowane w formie abstraktu, wyniki niekontrolowanego badania II fazy dla ibrutynibu, dotyczące odsetka odpowiedzi na leczenie (Wang 2013/2015).

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej zawierających zalecenia dotyczące stosowania ibrutynibu w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Analiza agencji NICE jest w przygotowaniu, a planowany termin zakończenia prac przypada na grudzień 2016 r.

6.4 Informacje na temat bezpieczeństwa ibrutynibu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA

W celu pełnej oceny bezpieczeństwa ibrutynibu przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Produkt leczniczy Imbruvica® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 21 października 2014 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Agencji uznał, że korzyści ze stosowania produktu Imbruvica® przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE. Ponadto bezpieczeństwo stosowania leku zostało uznane za dopuszczalne.²⁰

Produkt Imbruvica® jest objęty dodatkowym monitorowaniem. W ramach oceny leku EMA wymaga przedłożenia przez producenta okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania (ang. *Periodic Safety Update Report*, PSUR), zgodnie z wymogami dyrektyw unijnych. Dane o zdarzeniach niepożądanych występujących podczas stosowania ibrutynibu (Imbruvica®) będą zbierane w ramach planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP).²

Lek Imbruvica® został zarejestrowany w Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) w listopadzie 2013 r. Ibrutynib we wskazaniu MCL otrzymał tzw. *accelerated approval*, tj. program przyspieszonej rejestracji, polegający na

zatwierdzeniu do stosowania leku w oparciu o zastępcze punkty końcowe badań, jeśli po pierwszych wynikach można przewidzieć jego korzyści kliniczne oraz, jeśli spełnia to niezaspokojone potrzeby medyczne.^{21,22} Agencja FDA uznała ponadto, że nie jest konieczne obejmowanie leku specjalnym programem monitorującym (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS).²³ W oficjalnie zatwierdzonej ulotce leku wskazuje jedynie na ostrzeżenia przed możliwymi zdarzeniami niepożądanymi, w tym m.in. krwotokiem, infekcjami, cytopeniami, migotaniem przedsionków, nadciśnieniem, innym nowotworem, zespołem rozpadu guza.²⁴

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa ibrutynibu na stronie internetowej URPL.

7 WNIOSKI

Wyniki porównania pośredniego ibrutynibu z „wyborem lekarza” wskazują na istotną przewagę ibrutynibu pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Znaczne zmniejszenie ryzyka progresji potwierdzono zarówno w wynikach oceny przeprowadzonej przez niezależną komisję, jak i oceny przeprowadzanej przez badaczy.

W porównaniu z „wyborem lekarza” wykazano również istotnie lepszą skuteczność ibrutynibu pod względem częstości odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz częstości częściowej odpowiedzi na leczenie.

Na podstawie wyników porównania pośredniego wykazano istotnie mniejszą szansę wystąpienia neutropenii oraz istotnie większą szansę wystąpienia biegunki podczas stosowania ibrutynibu. Znaczna część wyników dotyczących raportowanych częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i wyższego wykazywała tendencję do przewagi ibrutynibu w porównaniu z „wyborem lekarza”, ale była nieistotna statystycznie.

Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu potwierdzają również wyniki z niekontrolowanego badania II fazy. Mediana przeżycia bez progresji (PFS) oraz odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) były zbliżone do wyników badania Dreyling 2016. Podobnie jak w badaniu randomizowanym najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ogółem to: biegunka, zmęczenie, nudności oraz infekcje górnych dróg oddechowych, zaś zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia to: neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość.

Profil bezpieczeństwa oraz wyższość korzyści nad ryzykiem ibrutynibu potwierdzają również oceny leku przeprowadzane przez agencje EMA i FDA. Ponadto, amerykańska agencja FDA zakwalifikowała ibrutynib do programu przyspieszonej rejestracji, który przeznaczony jest dla terapii wykazujących korzyść kliniczną na etapie wstępnych wyników badań i dla terapii spełniających niezaspokojone potrzeby medyczne.

Ibrutynib jest lekiem o udokumentowanej, istotnej skuteczności i zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Zarówno eksperci kliniczni, jak i agencje rejestracji leków, wskazują na jego istotne korzyści kliniczne.

8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu

Tab. 36. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczą w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.04.2016 r.

1.	"Lymphoma, Mantle-Cell" [MeSH]	2 235
2.	"Mantle-Cell Lymphoma" [tw]	3 756
3.	"Mantle-Cell Lymphomas" [tw]	359
4.	"Mantle-Zone Lymphoma" [tw]	87
5.	"Mantle-Zone Lymphomas" [tw]	10
6.	"Centrocytic Small-Cell Lymphoma" [tw]	0
7.	"Centrocytic Small-Cell Lymphomas" [tw]	0
8.	"Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated" [tw]	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4 006
10.	"PCI 32765" [Supplementary Concept]	233
11.	PCI-32765 [tw]	251
12.	PCI32765 [tw]	1
13.	Ibrutinib [tw]	485
14.	Imbruvica [tw]	21
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	550
16.	#9 AND #15	126

Tab. 37. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczą w bazie EMBASE na dzień 13.04.2016 r.

1.	Lymphoma, Mantle-Cell'/syn	8 744
2.	Mantle-Cell Lymphoma'/exp	8 117
3.	Mantle-Cell Lymphomas'/exp	519
4.	Mantle-Zone Lymphoma'/exp	96
5.	Mantle-Zone Lymphomas'/exp	10
6.	'Centrocytic Small-Cell Lymphoma'/exp	0
7.	'Centrocytic Small-Cell Lymphomas'/exp	0

8.	Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated'/exp	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	8 906
10.	PCI 32765'/syn	1 820
11.	PCI-32765/exp	1 713
12.	PCI32765/exp	1 713
13.	Ibrutinib/syn	1 820
14.	Ibrutinib/exp	1 713
15.	Imbruvica/exp	1 713
16.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1 820
17.	#9 AND #16	490
18.	#9 AND #16 AND [embase]/lim	479

Tab. 38. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka w bazie Cochrane na dzień 13.04.2016 r.

1.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	52
2.	(Mantle-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	197
3.	(Mantle-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	44
4.	(Mantle-Zone Lymphoma):ti,ab,kw	0
5.	(Mantle-Zone Lymphomas):ti,ab,kw	0
6.	(Centrocytic Small-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	0
7.	(Centrocytic Small-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	0
8.	(Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated):ti,ab,kw	16
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	217
10.	PCI 32765:ti,ab,kw	2
11.	PCI32765:ti,ab,kw	0
12.	Ibrutinib:ti,ab,kw	28
13.	Imbruvica:ti,ab,kw	4
14.	#10 OR #11 OR #12 OR #13	29
15.	#9 AND #14	5
16.	#15 in Cochrane Reviews	0
17.	#15 in Other Reviews	0
18.	#15 in Clinical Trials	5
19.	#15 in Methods Studies	0
20.	#15 in Technology Assessments	0
21.	#15 in Economic Evaluations	0

8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce stosowanych od II linii leczenia we wskazaniu MCL (wyszukiwanie dla komparatora)

Tab. 39. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanych od II linii leczenia, w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 18.04.2016 r.

1.	"Lymphoma, Mantle-Cell" [MeSH]	2 236
2.	"Mantle-Cell Lymphoma" [tw]	3 763
3.	"Mantle-Cell Lymphomas" [tw]	359
4.	"Mantle-Zone Lymphoma" [tw]	87
5.	"Mantle-Zone Lymphomas" [tw]	10
6.	"Centrocytic Small-Cell Lymphoma" [tw]	0
7.	"Centrocytic Small-Cell Lymphomas" [tw]	0
8.	"Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated" [tw]	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4 013
10.	("second line" OR second-line OR "2nd line" OR (second AND line)) OR ("third line" OR "third-line" OR "3rd line") OR (refractory OR recurrent OR resistant OR rescue OR salvage OR failed OR failure) OR (pretreated OR pre-treated OR "previously treated" OR "prior treatment" OR "late stage") OR (refractor* OR relaps* OR recurrence) OR "Recurrence"[Mesh]	1 961 816
11.	#9 AND #10	1 202
19.	#9 AND #10 Filters: Humans	1 069

Tab. 40. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanych od II linii leczenia, w bazie EMBASE na dzień 18.04.2016 r.

1.	'Lymphoma, Mantle-Cell'/syn	8 754
2.	'Mantle-Cell Lymphoma'/exp	8 127
3.	'Mantle-Cell Lymphomas'/exp	519
4.	'Mantle-Zone Lymphoma'/exp	96
5.	'Mantle-Zone Lymphomas'/exp	10
6.	'Centrocytic Small-Cell Lymphoma'/exp	0
7.	'Centrocytic Small-Cell Lymphomas'/exp	0
8.	'Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated'/exp	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	8 916

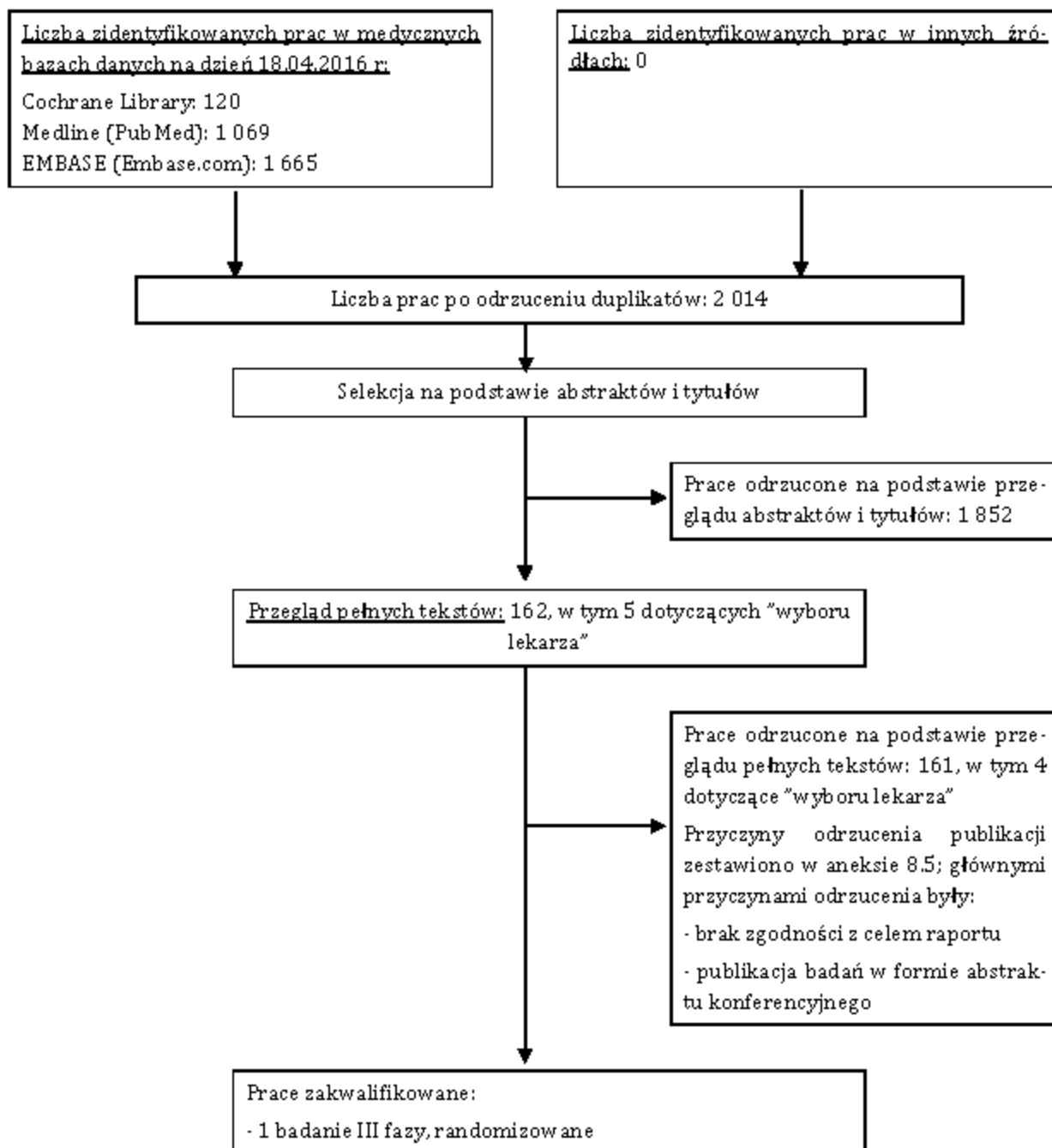
10.	'second line'/exp	24 879
11.	'second-line'/exp	24 879
12.	'2 nd line'/exp	1 776
13.	'second'/exp	1 088 343
14.	'line'/exp	966 967
15.	#13 AND #14	75 304
16.	'third line'/exp	4 534
17.	'third-line'/exp	4 534
18.	'3 rd line'/exp	774
19.	'refractory'/exp	145 580
20.	'recurrent'/exp	404 672
21.	'resistant'/exp	438 238
22.	'rescue'/exp	6 303
23.	'salvage'/exp	54 790
24.	'failed'/exp	290 099
25.	'failure'/exp	1 102 349
26.	'pretreated'/exp	64 067
27.	'pre-treated'/exp	11 767
28.	'previously treated'/exp	19 800
29.	'prior treatment'/exp	8 180
30.	'late stage'/exp	20 408
31.	refractor*/exp	150 671
32.	relaps*/exp	230 199
33.	'recurrence'/exp	140 905
34.	'recurrence'/syn	504 628
35.	#10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	2 763 439
36.	#9 AND #35	3 580
37.	#36 AND [embase]/lim	3 469
38.	#37 AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim	2 894
39.	#38 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [polish]/lim)	2 859
40.	#39 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	1 665

Tab. 41. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczą, stosowanych od II linii leczenia, w bazie Cochrane na dzień 18.04.2016 r.

1.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	52
2.	(Mantle-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	197
3.	(Mantle-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	44
4.	(Mantle-Zone Lymphoma):ti,ab,kw	0
5.	(Mantle-Zone Lymphomas):ti,ab,kw	0
6.	(Centrocytic Small-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	0
7.	(Centrocytic Small-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	0
8.	(Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated):ti,ab,kw	16
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	217
10.	(second line):ti,ab,kw	3 197
11.	(second-line):ti,ab,kw	2 043
12.	(2 nd line):ti,ab,kw	218
13.	(second):ti,ab,kw	47 906
14.	(line):ti,ab,kw	17 449
15.	#13 AND #14	3 197
16.	(third line):ti,ab,kw	785
17.	(third-line):ti,ab,kw	275
18.	(3 rd line):ti,ab,kw	118
19.	(refractory):ti,ab,kw	7 176
20.	(recurrent):ti,ab,kw	15 255
21.	(resistant):ti,ab,kw	11 084
22.	(rescue):ti,ab,kw	6 146
23.	(salvage):ti,ab,kw	2 010
24.	(failed):ti,ab,kw	13 435
25.	(failure):ti,ab,kw	49 095
26.	(pretreated):ti,ab,kw	1 928
27.	(pre-treated):ti,ab,kw	326
28.	(previously treated):ti,ab,kw	7 181
29.	(prior treatment):ti,ab,kw	19 225
30.	(late stage):ti,ab,kw	1 343
31.	(refractor*):ti,ab,kw	7 355
32.	(relaps*):ti,ab,kw	18 100
33.	(recurrence):ti,ab,kw	26 759
34.	MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees	11 053

35.	#10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	144 890
36.	#9 AND #35	120
37.	#37 in Cochrane Reviews	2
38.	#37 in Other Reviews	1
39.	#37 in Clinical Trials	115
40.	#37 in Methods Studies	0
41.	#37 in Technology Assessments	2
42.	#37 in Economic Evaluations	0

8.3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce stosowanych od II linii leczenia we wskazaniu MCL (diagram PRISMA¹¹)



8.4 Lista badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
Badania ibrutinibu		
Dreyling 2016	Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> 2016;387:770-778.	IIA wg AOTMiT
Wang 2013	Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. <i>N Engl J Med</i> . 2013 Aug 8;369(6):507-16.	IVA wg AOTMiT
Wang 2015	<i>Wyniki fazy przedłużonej badania Wang 2013:</i> 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. <i>Blood</i> . 2015 Aug 6;126(6):739-45.	IVA wg AOTMiT
Badania dla komparatora „wybór lekarza”		
Hess 2009	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. <i>Journal of clinical oncology</i> 2009;27:3822-3829.	IIA wg AOTM

*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab 3

8.5 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
Badania ibrutynibu		
Maddocks 2015	Maddocks K, Christian B, Jaglowski S, et al. A phase 1/1b study of rituximab, bendamustine, and ibrutinib in patients with untreated and relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> 2015;125:242-248.	brak zgodności z celem raportu
Mancebo 2014	Mancebo SE, Smith JR, Intlekofer AM, et al. Treatment Response of Cutaneous Mantle Cell Lymphoma to Ibrutinib and Radiotherapy. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 2014.	badanie typu opis przypadku
Jurczak 2013	Jurczak W, Rule S, Martin P et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma - Results of an international, multicenter, phase 2 study of Ibrutinib (PCI-32765) - EHA Encore. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2013;44:314-318	publikacja uzupełniająca do badania Wang 2013
Wang 2013b	Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Updated interim results of an international, multicentre, phase 2 study of ibrutinib (PCI-32765) in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. <i>Hematological Oncology</i> 2013;31 SUPPL. 1:194.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Advani 2013	Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. <i>J Clin Oncol</i> 2013;31:88-94.	brak zgodności z celem raportu
Cheah 2015	Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. <i>Ann Oncol</i> 2015;26:1175-1179.	brak zgodności z celem raportu
Dreyling 2015	Dreyling M, Wang ML, Rule S et al. Long-term safety and efficacy of single-agent Ibrutinib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: Updated results of an international, multicenter, open-label phase 2 study. <i>Oncology Research and Treatment</i> 2015;38 SUPPL. 5:18-19.	abstrakt do badania z publikacji Wang 2015
Hess 2015	Hess G, Rule S, Jurczak W et al. Lymphoma symptoms: Data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated Mantle Cell Lymphoma (MCL) treated with ibrutinib vs. temsirolimus. <i>Blood</i> 2015;126:1542.	abstrakt do badania z publikacji Dreyling 2016
Hou 2015	Hou Z, Belum VR, Palomba ML, Loic Y, Sibaud V, Lacouture ME. Systematic review of rash in cancer patients receiving ibrutinib and idelalisib. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015;33.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Iberri 2015	Iberri DJ, Kwong B, Stevens L et al. Ibrutinib-associated rash: Single-center experience of clinicopathologic features and management. <i>Blood</i> 2015;126:4860.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
Khoury 2015	Khoury IF, Jabbour E, Saliba RM et al. Ibrutinib in patients (PTS) with mantle cell lymphoma (MCL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL) with relapsed disease post allogeneic stem cell transplantation (alloSCT). <i>Blood</i> 2015;126:4345.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Lee 2015	Lee HJ, Kim P, Badillo M, Romaguera J, Wang M. Atrial fibrillation in ibrutinib treated relapsed mantle cell lymphoma. clinical and laboratory analysis of risk factors. <i>Hematological Oncology</i> 2015;33 SUPPL. 1:208.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Martin 2015	Martin P, Maddocks K, Leonard J et al. Poor overall survival of patients with ibrutinib-resistant mantle cell lymphoma. <i>Hematological Oncology</i> 2015;33 SUPPL. 1:207.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Martin 2016	Martin P, Maddocks K, Leonard JP et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. <i>Blood</i> 2016;127:1559-1563.	brak zgodności z celem raportu
Romisher 2015	Romisher A, Carver J, Schuster SJ et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition is associated with manageable cardiac toxicity. <i>Blood</i> 2015;126:4529.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Rule 2015a	Rule S, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib vs temsirolimus: Results from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma (MCL). <i>Blood</i> 2015;126:469.	abstrakt do badania z publikacji <i>Dreyfing 2016</i>
Rule 2015b	Rule S, Goy A, Martin P et al. Ibrutinib for the treatment of mantle cell lymphoma (MCL): Evaluating the correlation between patient-reported outcomes and durability of response in a phase 2 study. <i>Value in Health</i> 2015;18:A300-A301.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Rule 2015c	Rule S, Goy A, Martin P et al. Single-agent ibrutinib for the treatment of mantle cell lymphoma (MCL): Evaluating the link between durable response and quality of life (QoL) in the SPARK study. <i>British Journal of Haematology</i> 2015;169 SUPPL. 1:59.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Tobinai 2016	Tobinai K, Ogura M, Ishizawa K et al. Safety and tolerability of ibrutinib monotherapy in Japanese patients with relapsed/refractory B cell malignancies. <i>International Journal of Hematology</i> 2016;103:86-94.	brak zgodności z celem raportu
Badania dla komparatora „wybór lekarza”		
Trneny 2016	Trneny M, Lamy T, Walewski J et al. Lenalidomide versus „wybór lekarza” in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): A phase 2, randomised, multicentre trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2016;17:319-331.	badanie nie wykorzystane w analizie z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez lenalidomid
Trneny 2014	Trneny M, Lamy T, Walewski J et al. Phase II randomized, multicenter study of lenalidomide Vs best „wybór lekarza” in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Results of the MCL-002 (SPRINT) Study. <i>Blood</i> 2014;124.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
Hess 2008	Hess G, Romaguera JE, Verhoef G et al. Phase III study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with temsirolimus compared with „wybór lekarza” therapy [Abstract No. 8513]. Journal of clinical oncology 2008;26:457.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Verhoef 2008	Verhoef G, He G, Romaguera J et al. Phase 3 study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma: comparison of treatment with temsirolimus vs „wybór lekarza” therapy [Abstract No. 0432]. Haematologica, the hematology journal: abstract book 2008;93:174.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego

8.6 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTMT	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Funkcja sumaryczna wg Jadad					

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia

Badanie	Punkty pierwszorzędowe	Punkty drugorzędowe

Punkt końcowy	Interwencja			Komparator		
	n	N	%	n	N	%

Interwencja		Komparator		HR (95CI) p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	

Punkt końcowy	Porównanie bezpośre dnie		Porównanie pośre dnie
	interwencja v.s. referencja	komparator v.s. referencja	interwencja v.s. komparator

8.7 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie Jadad 1996.²⁵

8.8 Założenia metody porównania pośredniego opracowanej przez Buchera i wsp.

Źródło: Bucher 1997⁵

690

H. C. Bucher *et al.*

- primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 341–347.
21. Podzamiec D, Salazar A, Iltisutz J, Consiglio E, Santin M, et al. Intermittent trimethoprim-sulphamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumoniae* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1995; 123: 755–761.
 22. Suresz G, Clotet B, Roneu J, Raveiros A, Gomez M, Paredes R. A randomized study of primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and cerebral toxoplasmosis with twice weekly dapsone-pyrimethamine versus thrice weekly co-trimoxazole (abstrac 1995). In: *Program and Abstracts of the 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections*, Washington, DC; January 29–February 2, 1995.
 23. Buzarrie SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame F, Powderly WC, He W, et al. A randomized clinical trial of three anti-pneumocystis agents in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 639–699.
 24. Antonin A, Murri R, Tamburini E, De Luca A, Ortona L. Failure of low dose dapsone-pyrimethamine in primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* 1992; 340: 788.
 25. Malhotra J, Zansari L, Castell JM, Misó JM, Vernet E, Vaik ME et al. Primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: A randomized trial comparing cotrimoxazole, aerosolized pentamidine and dapsone plus pyrimethamine. *AIDS* 1993; 7: 59–64.
 26. Tocchetti A, Tonbini R, Allegri A, Longoni F, Rimoldi E. Four different regimens for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS* 1994; 8: 272–274.
 27. Chalmers IC, Smith H, Blackburn B, Siberman B, Schroeder B, Reitman D, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Contr Clin Trials* 1981; 2: 31–49.
 28. Schulz KF, Chalmers J, Hayes RJ, Altman G. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273: 408–412.
 29. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. New York: John Wiley & Sons; 1981: 160–197.

APPENDIX

Effect Size Estimate

Suppose that the outcome rate for patients on treatment A in subgroup *i* is P_{Ai} , and similarly for the other treatments. Subgroups might be defined in terms of age, severity of disease, or other relevant covariates. From studies comparing treatments A and B in subgroup *i* the treatment effect might be assessed through the odds ratio

$$OR_{A(i)} = \frac{P_{Ai}(1 - P_{Bi})}{P_{Bi}(1 - P_{Ai})}$$

An overall estimate of treatment effect can be obtained from the Mantel-Haenszel method, for instance, as a weighted average of the subgroup estimates, viz.,

$$OR_{AB} = \frac{\sum w_i OR_{A(i)} / \sum w_i}{1} \quad (1)$$

where w_i is a suitable weight reflecting the variance of the estimate $OR_{A(i)}$ [29]. A similar conception from the C versus B studies

gives

$$OR_{CB} = \frac{\sum w_i' OR_{C(i)} / \sum w_i'}{1} \quad (2)$$

where w_i' denotes a weight appropriate to the CB studies, in general not equal to w_i .

The ratio of (1) and (2) provides the indirect estimate of the difference in effect between treatments A and C. Note that if (I) $OR_{A(i)} = OR_{A'}$ and (II) $OR_{C(i)} = OR_{C'}$, then the ratio becomes

$$\frac{OR_{A'} - OR_{C'}}{OR_{C'}} \quad (3)$$

where $OR_{A'}$ is, conceptually, the A versus C odds ratio for any subgroup that is in common between the AB and CB studies. The special conditions (I) and (II) are equivalent to no treatment \times subgroup interaction in either set of studies. Result (3) indicates that if no such interaction is present, the indirect estimate is consistent for the true AC odds ratio. A log transformation of (3) yields

$$\ln(OR_{A'}) - \ln(OR_{C'}) = \ln(OR_{AC}) \quad (4)$$

Because $OR_{A'}$ and $OR_{C'}$ are estimated from different studies, they are statistically independent, and hence the variance of $OR_{A'}$ can be obtained from

$$\text{Var}(\ln OR_{A'}) = \text{Var}(\ln OR_{AB}) + \text{Var}(\ln OR_{CB}) \quad (5)$$

Derivation of the Test Statistics

In meta-analysis the overall measure of association, γ (such as the odds ratio) is usually taken as a weighted average of the measure from the *k* individual studies, with weights being the inverse of the variance for each study, as in equation (1). Following Fleiss [29], under a null hypothesis of no association in any of the *i* studies ($\gamma = 0$), then $\chi^2_{(k-1)} = \sum w_i \gamma^2$ is distributed approximately as χ^2 with *k* degrees of freedom, i.e., χ^2_k . The statistic

$$\chi^2_{(k-1)} = (\sum w_i \gamma^2) / (\sum w_i) \quad (6)$$

is distributed as χ^2_k , and measures the average association across the studies. To assess the variation between studies, the term

$$\chi^2_{(k-1)(k-1)} = \chi^2_{(k-1)} - \chi^2_{(k-1)}$$

is used, distributed as $\chi^2_{(k-1)}$. Note also that

$$\chi^2_{(k-1)(k-1)} = \sum w_i (y_i - \bar{y})^2 \quad (7)$$

Let us now consider the situation where *g* studies have compared treatment A to standard treatment B or placebo and *k* studies have compared treatment C to standard treatment B or placebo. Our interest is in obtaining an indirect estimate of the association of A versus C. For the comparison of A versus B the overall association is given by

$$\chi^2_{(g-1)} = \sum w_i w_i \gamma^2$$

(with the sum being over the AB studies) and its components are

$$\chi^2_{(g-1)(g-1)} = (\sum w_i w_i \gamma^2) / (\sum w_i w_i)$$

and

$$\chi_{\text{indirect, AB}}^2 = \sum_{AB} w(\gamma - \bar{\gamma}_{AB})^2$$

Similarly for the comparison for C versus B, the overall association is given by

$$\chi_{\text{indirect, CB}}^2 = \sum_{CB} w\gamma^2$$

and its components are

$$\chi_{\text{indirect, CB}}^2 = (\sum_{CB} w\gamma)^2 / (\sum_{CB} w)$$

and

$$\chi_{\text{hetero, CB}}^2 = \sum_{CB} w(\gamma - \bar{\gamma}_{CB})^2.$$

To obtain an indirect test of the A versus C effect from the paired comparisons of A versus B and of C versus B, first note that the overall measure of variation can be taken as the sum of the total χ^2 values from the paired comparisons:

$$\chi_{\text{indirect}}^2 = \sum_{AB+CB} w\gamma^2 = \chi_{\text{indirect, AB}}^2 + \chi_{\text{indirect, CB}}^2$$

which is distributed as χ_{indirect}^2 .

From (6), note that the association over all studies is measured by

$$\chi_{\text{indirect, AB+CB}}^2 = (\sum_{AB+CB} w\gamma)^2 / (\sum_{AB+CB} w)$$

which is distributed as χ_{indirect}^2 . The heterogeneity among all studies is, from (7), measured by

$$\chi_{\text{hetero, AB+CB}}^2 = \sum_{AB+CB} w(\gamma - \bar{\gamma})^2 \quad (8)$$

which is distributed as $\chi_{\text{hetero, AB+CB}}^2$.

For the indirect comparison of treatment A versus treatment C, we propose the statistic $\chi_{\text{indirect, AC}}^2$ being the difference of the over-

all heterogeneity (equation 8) and the component AB and BC measures of heterogeneity, i.e.,

$$\chi_{\text{indirect, AC}}^2 = \chi_{\text{hetero, AB+CB}}^2 - \chi_{\text{hetero, AB}}^2 - \chi_{\text{hetero, CB}}^2 \quad (9)$$

We now show that $\chi_{\text{indirect, AC}}^2$ is distributed approximately as $\chi_{\text{indirect, AC}}^2$, and can be used to test $H_0: \bar{\gamma}_{AB} = \bar{\gamma}_{CB}$, i.e., to provide the indirect test of treatment A versus treatment C. From the definitions of the terms of the right-hand side of (9), we have

$$\begin{aligned} \chi_{\text{indirect, AC}}^2 &= \sum_{AB+CB} w(\gamma - \bar{\gamma})^2 - \sum_{AB} w(\gamma - \bar{\gamma})^2 \\ &\quad - \sum_{CB} w(\gamma - \bar{\gamma})^2 \end{aligned}$$

Expanding each of the squared terms in γ^2 cancel, leaving

$$\begin{aligned} \chi_{\text{indirect, AC}}^2 &= -2 \sum_{AB+CB} w\bar{\gamma}\gamma + 2 \sum_{AB} w\bar{\gamma}_{AB}\gamma \\ &\quad + 2 \sum_{CB} w\bar{\gamma}_{CB}\gamma + \sum_{AB+CB} w\bar{\gamma}^2 - \sum_{AB} w\bar{\gamma}_{AB}^2 \\ &\quad - \sum_{CB} w\bar{\gamma}_{CB}^2 = \sum_{AB} w\bar{\gamma}_{AB}^2 + \sum_{CB} w\bar{\gamma}_{CB}^2 \\ &\quad - \sum_{AB+CB} w\bar{\gamma}^2 \end{aligned} \quad (10)$$

New $\bar{\gamma}$ is a weighted average of the mean effect sizes in the AB and CB studies, so

$$\bar{\gamma} = \frac{\bar{\gamma}_{AB} \sum_{AB} w + \bar{\gamma}_{CB} \sum_{CB} w}{\sum_{AB} w + \sum_{CB} w} \quad (11)$$

Substituting from (11) and (10) and then simplifying, we have that

$$\chi_{\text{indirect, AC}}^2 = \frac{(\bar{\gamma}_{AB} - \bar{\gamma}_{CB})^2 (\sum_{AB} w)(\sum_{CB} w)}{\sum_{AB} w + \sum_{CB} w} \quad (12)$$

Thus testing $H_0: \bar{\gamma}_{AB} = \bar{\gamma}_{CB}$, and hence the indirect AC comparison of interest.

8.9 Skuteczność i bezpieczeństwo temsirolimusu w porównaniu z „wyborem lekarza” (Hess 2009)

8.9.1.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu Hess 2009 przeżycie wolne od progresji choroby oceniane było zarówno przez badaczy, jak i przez niezależną komisję. Zgodnie z oceną przeprowadzoną przez niezależną komisję, mediana czasu do progresji w grupie leczonej temsirolimusem w dawce 175/75 mg wynosiła 4,8 miesiące (95CI: 3,1; 8,1), zaś w grupie leczonej IC 1,9 miesiące (95CI: 1,6; 2,5). W poniższych tabelach zestawiono wyniki ocen niezależnej komisji oraz badaczy (odpowiednio Tab. 42 oraz Ryc. 10, Tab. 43).

Tab. 42 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję. Miara wyników: hazard względny.¹⁰

Temsiroliumus 175/75 mg		IC		HR (95CI) p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
4,8	3,1-8,1	1,9	1,6-2,5	0,44 (0,25; 0,78) p=0,0009

Tab. 43 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy. Miara wyników: hazard względny.¹⁰

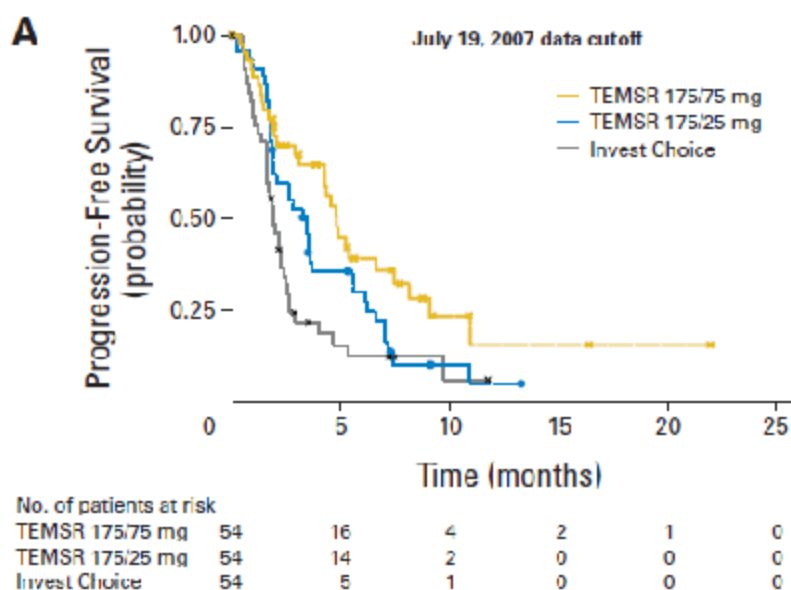
Temsiroliumus 175/75 mg		IC		HR (95CI) p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
4,8	2,9-7,0	1,8	1,6-2,0	0,39 (0,25; 0,63) < 0,0001

8.9.1.2 Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)

W badaniu Hess 2009 odsetek odpowiedzi na leczenie oceniany był przez niezależną komisję. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) osiągnęło 22% populacji z ramienia temsirolimusu w dawce 175/75 mg oraz 2% z ramienia IC (por. Tab. 44).

Tab. 44 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR) oceniane przez niezależną komisję. Miara wyników: odsetek pacjentów.¹⁰

Punkt końcowy	Temsiroliumus 175/75 mg			IC		
	n	N	%	n	N	%
ORR	12	54	22%	1	54	2%
CR	1	54	2%	1	54	2%
PR	11	54	20%	0	54	0%

Ryc. 10 Porównanie bezpośrednie temsirolimus vs. IC PFS ocenianego przez niezależną komisję (na podstawie Hess 2009).¹⁰

8.9.1.3 Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu Hess 2009 zamieszczono wyniki OS dla pierwszego momentu obserwacji (max czas obserwacji równy 24 miesiące) oraz wyniki przedłużonej obserwacji (max czas obserwacji równy 31 miesięcy). Mediana przeżycia całkowitego przedłużonej obserwacji wynosiła 12,8 miesiący (95CI: 8,6; 19,3) w grupie leczonej temsirolimusem 175/75 mg (N=57) oraz 9,7 miesiący (95CI: 5,8; 15,1) w grupie leczonej IC (N=55).

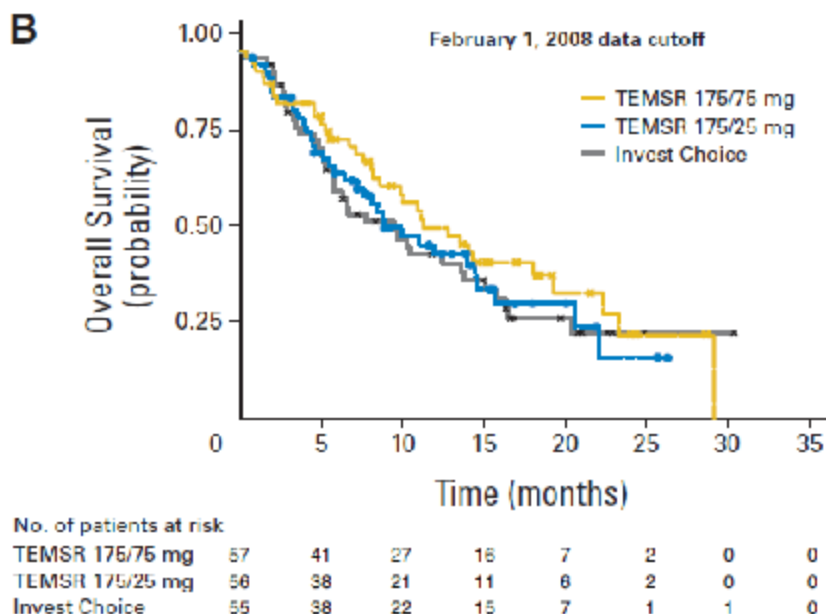
Tab. 45 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie całkowite (OS), pierwszy moment obserwacji (max czas obserwacji równy 24 miesiące). Miara wyników: hazard względny.¹⁰

Temsrolimus 175/75 mg		IC		HR (95CI) p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
11,1	8,2-18	9,5	5,3-15,1	0,77 (0,46; 1,28) p=0,3053

Tab. 46 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie całkowite (OS), wynik fazy przedłużonej obserwacji (max czas obserwacji równy 31 miesięcy). Miara wyników: hazard względny.¹⁰

Temsrolimus 175/75 mg		IC		HR (95CI) p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
12,8	8,6-19,3	9,7	5,8-15,1	0,8 (0,50; 1,28) p=0,3519

Ryc. 11 Porównanie bezpośrednie temsirolimus vs. IC OS (wyniki fazy przedłużonej; max czas obserwacji równy 31 miesięcy, na podstawie Hess 2009).¹⁰



8.9.1.4 Bezpieczeństwo

W badaniu Hess 2009 w populacji ITT raportowano częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia. W Tab. 47 zestawiono dane o zdarzenia niepożądanych występujących u co najmniej 20% populacji w danej grupie badanej.

Tab. 47 Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Hess 2009.

Zdarzenie niepożądane	Temsirolimus 175/75 mg			IC		
	n	N	%	n	N	%
Ogółem						
Trombocytopenia	39	54	72%	28	53	53%
Anemia	28	54	52%	23	53	43%
Neutropenia	13	54	24%	21	53	40%
Biegunka	24	54	44%	5	53	9%
Gorączka	21	54	39%	16	53	30%
Obrzęki obwodowe	12	54	22%	8	53	15%
Krwawienie z nosa	19	54	35%	3	53	6%
Nudności	14	54	26%	11	53	21%
Wysypka	19	54	35%	5	53	9%
Duszność	10	54	19%	15	53	28%
Kaszel	14	54	26%	5	53	9%
Ból brzucha	11	54	20%	8	53	15%
Astenia	34	54	63%	14	53	26%

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

Anoreksja	20	54	37%	8	53	15%
Zapalenie błony śluzowej	19	54	35%	0	53	0%
Infekcja	15	54	28%	5	53	9%
Ból	15	54	28%	2	53	4%
Dreszcze	14	54	26%	7	53	13%
Świąd	14	54	26%	3	53	6%
Leukopenia	8	54	15%	21	53	40%
3. i wyższego stopnia						
Nagłe zdarzenia 3. i wyższego stopnia	94	139	68%	121	139	87%
Trombocytopenia	13	139	9%	59	139	42%
Anemia	11	139	8%	28	139	20%
Neutropenia	18	139	13%	23	139	17%
Biegunka	4	139	3%	6	139	4%
Zmęczenie	6	139	4%	10	139	7%
Kaszel	0	139	0%	0	139	0%
Gorączka	1	139	1%	3	139	2%
Nudności	0	139	0%	0	139	0%
Obrzęki obwodowe	0	139	0%	3	139	2%
Krwawienie z nosa	1	139	1%	2	139	1%
Zapalenie jamy ustnej	0	139	0%	5	139	4%
Kaszel	0	139	0%	0	139	0%
Gorączka	1	139	1%	3	139	2%
Nudności	0	139	0%	0	139	0%
Obrzęki obwodowe	0	139	0%	3	139	2%
Krwawienie z nosa	1	139	1%	2	139	1%
Zapalenie jamy ustnej	0	139	0%	5	139	4%

8.10 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg 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.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 13.04.2016 r. i 18.04.2016 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego
przeгляд systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Rozdział 4.2
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.4
opis kwereń przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4
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	Rozdział 4.2.5, 4.2.7, 4.2.8, 4.2.11
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 6.4
§ 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.	-

SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	22
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	26
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	28
Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionego przeglądu systematycznego dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu chorych z nawracającym lub opornym na leczenie MCL (Njue 2015).....	31
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL.....	34
Tab. 6. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	37
Tab. 7. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.....	39
Tab. 8. Charakterystyka populacji badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	40
Tab. 9. Charakterystyka populacji w badaniu Wang 2013/2015.....	43
Tab. 10. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	44
Tab. 11. Zestawienie definicji odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby stosowanych w badaniach klinicznych wg Cheson 2007 (kryteria uwzględniane w badaniu <i>Dreyling 2016</i>).....	47
Tab. 12. Zestawienie definicji odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby stosowanych w badaniach klinicznych wg Cheson 1999 (kryteria uwzględniane w badaniu <i>Hess 2009</i>).....	48
Tab. 13. Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję. Miara wyników: hazard względny.....	49
Tab. 14. Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy. Miara wyników: hazard względny (na podstawie załącznika do publikacji <i>Dreyling 2016</i>).....	49
Tab. 15. Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: odpowiedź na leczenie (ORR, CR). Miara wyników: różnica bezwzględna, iloraz szans.....	51
Tab. 16. Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie całkowite (OS). Miara wyników: hazard względny.....	51
Tab. 17. Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-Lym.....	52
Tab. 18. Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: czas do klinicznie istotnej poprawy objawów. Miara wyników: hazard względny.....	53
Tab. 19. Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: czas do klinicznie istotnego pogorszenia objawów. Miara wyników: hazard względny.....	53
Tab. 20. Porównanie pośrednie skuteczności ibrutinibu vs. "wybór lekarza" (IC): przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję.....	55

Tab. 21 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy.	55
Tab. 22 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) oceniany przez niezależną komisję.	56
Tab. 23 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): całkowita odpowiedź na leczenie (CR) oceniana przez niezależną komisję.	56
Tab. 24 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): częściowa odpowiedź na leczenie (PR) oceniana przez niezależną komisję.	56
Tab. 25 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): przeżycie całkowite (OS) [dane w badaniu Hess 2009 w pierwszym momencie obserwacji (max czas obserwacji równy 24 miesiące)].....	57
Tab. 26 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): przeżycie całkowite (OS) [dane w badaniu Hess 2009 fazy przedłużonej obserwacji (max czas obserwacji równy 31 miesięcy)].....	57
Tab. 27 Zestawienie wyników skuteczności ibrutynibu uzyskanych z całej populacji badania Wang 2013/2015 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).....	58
Tab. 28 Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Dreyling 2016.....	60
Tab. 29 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): zdarzenia niepożądane ogółem.....	61
Tab. 30 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa ibrutynibu vs. „wybór lekarza” (IC): zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia.	62
Tab. 31 Zestawienie danych z badań Dreyling 2016 i Hess 2009 dotyczących czasu trwania leczenia.....	64
Tab. 32 Zestawienie danych z badań Dreyling 2016 i Hess 2009 dotyczących czasu trwania odpowiedzi (DOR).....	64
Tab. 33 Zestawienie danych z badań Dreyling 2016 i Hess 2009 dotyczące powodów przerwania leczenia.....	64
Tab. 34 Zestawienie wyników bezpieczeństwa ibrutynibu uzyskanych z całej populacji badania Wang 2013/2015 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).....	65
Tab. 35 Podsumowanie wyników porównania pośredniego skuteczności ibrutynibu w porównaniu z „wyborem lekarza”.....	72
Tab. 36. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.04.2016 r.....	78
Tab. 37. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka w bazie EMBASE na dzień 13.04.2016 r.....	78
Tab. 38. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka w bazie Cochrane na dzień 13.04.2016 r.....	79
Tab. 39. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanych od II linii leczenia, w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 18.04.2016 r.....	80
Tab. 40. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanych od II linii leczenia, w bazie EMBASE na dzień 18.04.2016 r.....	80

Tab. 41. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanych od II linii leczenia, w bazie Cochrane na dzień 18.04.2016 r.....	82
Tab. 42 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję. Miara wyników: hazard względny.....	94
Tab. 43 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy. Miara wyników: hazard względny.	94
Tab. 44 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR) oceniane przez niezależną komisję. Miara wyników: odsetek pacjentów.....	94
Tab. 45 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie całkowite (OS), pierwszy moment obserwacji (max czas obserwacji równy 24 miesiące). Miara wyników: hazard względny.....	95
Tab. 46 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie całkowite (OS), wynik fazy przedłużonej obserwacji (max czas obserwacji równy 31 miesięcy). Miara wyników: hazard względny.....	95
Tab. 47 Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Hess 2009.....	96

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ibrutynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (diagram PRISMA).....	32
Ryc. 2 Porównanie bezpośrednio ibrutynib vs. temsirolimus PFS ocenianego przez niezależną komisję (na podstawie Dreyling 2016).3.....	50
Ryc. 3 Porównanie bezpośrednio ibrutynib vs. temsirolimus PFS ocenianego przez badaczy (na podstawie załącznika do publikacji Dreyling 2016).3.....	50
Ryc. 4 Porównanie bezpośrednio ibrutynib vs. temsirolimus OS (na podstawie Dreyling 2016).....	52
Ryc. 5 Czas do klinicznie istotnej poprawy objawów oceniane za pomocą kwestionariusza FACT-Lym.....	53
Ryc. 6 Czas do klinicznie istotnego pogorszenia objawów oceniane za pomocą kwestionariusza FACT-Lym.....	54
Ryc. 7 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji badania Wang 2013/2015 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).....	58
Ryc. 8 Czas trwania odpowiedzi (DOR) w populacji badania Wang 2013/2015 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).....	59
Ryc. 9 Przeżycie całkowite (OS) w populacji badania Wang 2013/2015 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).....	59
Ryc. 10 Porównanie bezpośrednio temsirolimus vs. IC PFS ocenianego przez niezależną komisję (na podstawie Hess 2009).....	95
Ryc. 11 Porównanie bezpośrednio temsirolimus vs. IC OS (wyniki fazy przedłużonej: max czas obserwacji równy 31 miesięcy, na podstawie Hess 2009).....	96

PIŚMIENNICTWO

² Charakterystyka produktu leczniczego Imbruvica®.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC50017775.pdf [dostęp 13.04.2016]

³ Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:770-778.

⁴ McAlister F, Laupacis A, Wells G, Sackett D. Users' guides to medical literature: XIX. Applying clinical trials results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999; 282: 1371-7.

⁵ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91.

⁶ Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 325: 472-475.

⁷ Njue A, Colosia A, Trask PC et al. Clinical efficacy and safety in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a systematic literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:1-12.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.

¹² Szymczyk M, Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka — współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. *Hematologia* 2010, tom 1, nr 4, 330-341.

¹³ Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-86.

¹⁴ Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 17:1244-1253, 1999

¹⁵ 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; NCI 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.

¹⁶ Lech-Marañda E, Warzocha K. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina — rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano. *Hematologia* 2015;6(3):223-232.

¹⁷ Warzocha K. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. 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.: 897-915. <http://www.onkologia.zaleceniamed.pl/> [dostęp: 28.04.2016]

¹⁸ Response Criteria for Lymphomas in Clinical Trials. Cheson 1999 v 2007. *Bioclinica* 2011. <https://vimeo.com/103919474> [dostęp: 28.04.2016]

²⁰ Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Summary for the public/human/003791/WC500177778.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003791/WC500177778.pdf)

²¹ FDA, Drug Approval Package (Imbruvica) [dostęp: 16.05.2016] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/205552Orig1s000TOC.cfm

²² "FDA grants accelerated approval to Ibrutinib (Imbruvica)" <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm374857.htm> [dostęp: 16.05.2016]

²³ FDA. Risk assessment and risk mitigation review(s) [dostęp: 16.05.2016] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/205552Orig1s000RiskR.pdf

²⁴ FDA. Label revised 5/2016. Highlights of prescribing information. [dostęp: 16.05.2016] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205552s010s013lbl.pdf

²⁵ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.