



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Imbruvica (ibrutinib)
we wskazaniu:
chłoniak Burkitta (ICD-10: C83.7)

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

Nr: OT.422.149.2020

Data ukończenia: 2 grudnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag International NV.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BHS	Belgian Hematological Society
BL	chłoniak Burkitta
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIT	chemoimmunoterapia
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma)
EACR	European Association for Cancer Research
ECO	European Cancer Organisation
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESSO	European Society of Surgical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FL	chłoniak grudkowy (ang. follicular lymphoma)
HCL	białaczka włochatokomórkowa (ang. hairy cell leukemia)
HGBL	chłoniaki z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (ang. high-grade B-cell lymphoma)
HSCT	przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IBR	ibrutynib
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ISOBM	International Society of Oncology and Biomarkers
ISOPP	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944 z późn. zm.)
LPL	chłoniak limfoplazmocytowy (ang. lymphoplasmacytic lymphoma)
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	chłoniaki strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphoma)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	chłoniaki nie-Hodgkina (ang. non-Hodgkin lymphoma)

Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OPA	Opinia Prezesa Agencji
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PGBC	Polska Grupa Badawcza Chłoniaków
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
PTLD	potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (ang. posttransplant lymphoproliferative disorders)
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SLL	chłoniak z małych limfocytów (ang. small lymphocytic lymphoma)
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
TEAE	ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
UE	Unia Europejska
Ustawa – Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WM	makroglobulinemia Waldenströma (ang. Waldenström macroglobulinemia)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	13
3.1. Przegląd Agencji	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	14
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	17
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	18
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	19
6. Konkurencyjność cenowa	22
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	23
8. Piśmiennictwo	24
9. Załączniki.....	26
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	26

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak Burkitta (ICD-10: C83.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

W ramach dodatkowych informacji dotyczących populacji docelowej wskazano:

„Chłopiec 10-letni ze wznową chłoniaka Burkitta po zastosowaniu II linii leczenia z użyciem chemioterapii R-VICI (otrzymał 2 cykle). Oczekuje na rozpoczęcie procedury allo-HSCT. Pacjent jest w stanie ogólnym dość dobrym, spełnia kryteria hematologiczne i biochemiczne niezbędne do prowadzenia terapii z użyciem ibrutynibu.

- I linia leczenia: 21.04. – 28.10.2016 r.
Chemioterapia wg Inter-B-NHL 2010 – ramię C1:
 - COP (vincristina 1,0 mg/m² 1 dzień, cyklofosfamid 300 mg/m² 1 dzień, prednison 60 mg/m² przez 7 dni)
 - 2 x cykl R-COPDAM (rituximab 375 mg/m² 1 dzień, vincristina 2,0 mg/m² 1 dzień, prednison 60 mg/m² 5 dni, metotreksat 3 g/m² 1 dzień, cyklofosfamid 2 x 250 mg/m² 3 dni, doxorubicyna 60 mg/m² 1 dzień)
 - 2 x cykl R-CXVE (rituximab 375 mg/m² 1 dzień, cytarabina 50 mg/m² 5 dni, 2 x ARA-C HD 3 g/m² 4 dni, etoposide 200 mg/m² 4 dni)
 - cykl nr 1 (vincristina 2,0 mg/m² 1 dzień, prednison 60 mg/m² 5 dni, metotreksat HD 8 g/m² 1 dzień, cyklofosfamid 500 mg/m² 2 dni, doxorubicyna 60 mg/m² 1 dzień)
 - cykl nr 2 (cytarabina 50 mg/m² 5 dni, etopozyd 150 mg/m² 3 dni)
- II linia leczenia (sierpień – wrzesień 2020 r.)
 - 2 cykle R-VICI z ibrutynibem podawanym w sposób ciągły (ibrutynib 300 mg/m² codziennie, vincristina 0,4 mg/m²/d 4 dni, ifosfamid 2 g/m²/d 5 dni, deksametazon 29 mg/m²/d 5 dni).

Pacjent oczekuje na allo-HSCT. Przed zaplanowaną transplantacją szpiku kostnego niezbędne jest prowadzenie terapii pomostowej z wykorzystaniem ibrutynibu.”

W związku z powyższymi informacjami, populację docelową niniejszego raportu stanowią pacjenci pediatryczni.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 21.10.2020 r., produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.92. „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

Produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Chłoniak Burkitta (BL) jest najbardziej złośliwym, wysoce agresywnym nowotworem układu chłonnego, wywodzącym się z dojrzałych limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych o niezwykle szybkiej dynamice podziałów komórek. BL występuje w trzech podtypach: sporadycznym, endemicznym i związanym z niedoborem odporności. W Europie Zachodniej i USA z reguły obserwowany jest w charakterze sporadycznym.

Chłoniaki nie-Hodgkina są ósmą przyczyną zachorowań na nowotwory na świecie u mężczyzn i jedenastą u kobiet. Szacuje się, że chłoniaki te diagnozuje się rocznie u ponad 350 000 osób. Liczba zgonów wynosi około 200 000.

Chłoniaki nie-Hodgkina są jedną z chorób nowotworowych stosunkowo często występujących u dzieci (0-19 lat): 7,5% nowotworów u chłopców, 5% u dziewcząt.

W Europie Środkowej zachorowalność utrzymuje się na poziomie około 4/10⁵. W Europie najniższą częstość obserwuje się na Bałkanach i w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce.

Chłoniak Burkitta stanowi około 2% wszystkich przypadków chłoniaków w USA i w Europie.

Rokowanie zależy od podtypu chłoniaka. W przypadku chłoniaków agresywnych (do których zaliczany jest chłoniak Burkitta) remisje całkowite mogą dotyczyć > 60% pacjentów, a wyleczenie 40-50% pacjentów. Odsetek wieloletnich przeżyć całkowitych na ogół jest największy w przypadku najbardziej agresywnych chłoniaków B-komórkowych, np. chłoniaka Burkitta.

Chłoniak Burkitta charakteryzuje się blisko 100% odsetkiem komórek mnożących się, najkrótszym wśród nowotworów czasem podwojenia masy, burzliwym przebiegiem choroby, bezpośrednio zagrażającym życiu w ciągu kilku tygodni od wystąpienia pierwszych objawów.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Ocenianą populację docelową stanowi populacja pediatryczna, natomiast na podstawie informacji przedstawionych w ramach opisu problemu zdrowotnego można uznać, że do najpoważniejszych skutków następstw ocenianej choroby należy burzliwy przebieg choroby bezpośrednio zagrażający życiu.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach przeglądu Agencji, do opracowania włączono publikację Burke 2020 z wstępnymi wynikami badania III fazy – SPARKLE (NCT02703272), w którym udział brali pacjenci pediatryczni m.in. z chłoniakiem Burkitta, a interwencję stanowił m.in. ibrutynib podawany z chemoimmunoterapią.

Zgodnie z informacjami z bazy ClinicalTrials.gov, badanie SPARKLE jest randomizowanym badaniem zaprojektowanym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu u pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych z nawracającymi lub opornymi na leczenie chłoniakami nieziarniczymi z komórek B. Badanie aktualnie ma status aktywnego (szacowana data zakończenia: 01.03.2024 r.).

W publikacji Burke 2020 przedstawiono wyniki pierwszej, wstępnej części badania, w której oceniano wyłącznie bezpieczeństwo, farmakokinetykę i skuteczność ibrutynibu jako terapii dodanej do chemoimmunoterapii (schematy mRICE lub RVICI). We wstępnej części badania nie dokonano porównania z samą chemioterapią (tak jak zaplanowano to w dalszej części badania). Ponadto, pierwsza część badania była nierandomizowana.

Skuteczność

W populacji ogólnej badania (pacjenci z nawrotowymi lub opornymi na leczenie chłoniakami nieziarniczymi z dojrzałych komórek B) dla mediany obserwacji wynoszącej 18 mies. mediana przeżycia wolnego od zdarzeń ocenionej przez badaczy nie została osiągnięta w gr. IBR+RICE, a w grupie IBR+RVICI wyniosła 2,4 mies.

Spośród 21 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę IBR u 57,1% raportowano odpowiedź na leczenie.

CR w gr. IBR+mRICE raportowano u 27,3% pacjentów, a w gr. IBR+RVICI u 20%. PR osiągnęło odpowiednio 45,5% i 20% pacjentów w gr. IBR+mRICE i IBR+RVICI.

Wśród pacjentów, u których leczenie zastosowano po pierwszym nawrocie, u 78,6% (n/N=11/14) raportowano odpowiedź na leczenie (CR n=5, PR n=6), natomiast wśród pacjentów, u których leczenie zastosowano po drugim nawrocie, odpowiedź (PR) raportowano u jednego z siedmiu pacjentów (14,3%).

W podgrupie pacjentów z chłoniakiem Burkitta (N=7), CR i PR raportowano odpowiednio u 1 pacjenta, a nieznaczną odpowiedź oraz brak odpowiedzi odpowiednio u 2 pacjentów. U jednego pacjenta wskazano na brak możliwości oceny.

Bezpieczeństwo

W populacji ogólnej badania, mediana liczby cykli w grupie IBR+mRICE wyniosła 3,0 (zakres: 1-4), a w grupie IBR+RVICI – 2,0 (zakres 1-4).

U wszystkich badanych (n/N=21/21, 100%) raportowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane \geq 3. stopnia związane z leczeniem.

U 90,9% pacjentów w grupie IBR+mRICE i 90,0% pacjentów w grupie IBR+RVICI raportowano ciężkie zdarzenia związane z leczeniem.

W gr. IBR+mRICE raportowano łącznie 4 zgony, w tym związane z: progresją choroby (n=3) oraz wystąpieniem zdarzenia niepożądanego (n=1). Natomiast w gr. IBR+RVICI raportowano łącznie 9 zgonów, w tym związane z: progresją choroby (n=6) oraz wystąpieniem TEAE (uznane za niezwiązane z IBR, n=3).

Do najczęściej występujących TEAE \geq 3. stopnia związanych z podawaniem IBR (w całej populacji badanej, N=21) należały: trombocytopenia (42,9%), neutropenia (38,1%), anemia (33,3%) i gorączka neutropeniczna (19,0%).

U 2 pacjentów w gr. IBR+mRICE (18,2%) i u 3 pacjentów w gr. IBR+RVICI (30,0%) raportowano ciężkie zdarzenia krwotoczne (3/4 stopnia), z czego dwa (w gr. IBR+RVICI) uznano za związane z terapią IBR (krwotok jelitowy i wewnątrzczaszkowy).

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Zgodnie z ChPL Imbruvica nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Imbruvica u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (brak dostępnych danych). Jednocześnie wskazano, że EMA uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Imbruvica we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MCL, CLL i chłoniaka limfoplazmocytozowego.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Biorąc pod uwagę art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, w którym wskazano, że ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych oraz odnalezione wytyczne kliniczne uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 30 dni terapii ibrutynibem wynosi: ██████████ PLN brutto. Ten sam koszt oszacowany na podstawie ceny hurtowej brutto z obwieszczenia MZ wynosi 24 551,27 PLN.

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u ~180 pacjentów przez 30-dni terapii wyniesie około ██████████ PLN brutto według danych ze zlecenia MZ oraz 4,4 mln PLN brutto według danych z obwieszczenia MZ.

Należy jednak mieć na uwadze, że powyższe oszacowania dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana, tj. populacji ogólnej (dorosłych oraz dzieci). Ponadto, w oszacowaniach nie uwzględniono odsetka pacjentów z nawrotem choroby oraz kwalifikujących się do HSCT.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.11.2020 r., znak PLD.4530.3404.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 06.11.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde 140 mg, opakowanie 90 kapsułek, we wskazaniu: chłoniak Burkitta (ICD-10: C83.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

„Chłopiec 10-letni ze wznową chłoniaka Burkitta po zastosowaniu II linii leczenia z użyciem chemioterapii R-VICI (otrzymał 2 cykle). Oczekuje na rozpoczęcie procedury allo-HSCT. Pacjent jest w stanie ogólnym dość dobrym, spełnia kryteria hematologiczne i biochemiczne niezbędne do prowadzenia terapii z użyciem ibrutynibu.

- I linia leczenia: 21.04. – 28.10.2016 r.
Chemioterapia wg Inter-B-NHL 2010 – ramię C1:
 - COP (vincristina 1,0 mg/m² 1 dzień, cyklofosfamid 300 mg/m² 1 dzień, prednison 60 mg/m² przez 7 dni)
 - 2 x cykl R-COPDAM (rituximab 375 mg/m² 1 dzień, vincristina 2,0 mg/m² 1 dzień, prednison 60 mg/m² 5 dni, metotreksat 3 g/m² 1 dzień, cyklofosfamid 2 x 250 mg/m² 3 dni, doxorubicyna 60 mg/m² 1 dzień)
 - 2 x cykl R-CXVE (rituximab 375 mg/m² 1 dzień, cytarabina 50 mg/m² 5 dni, 2 x ARA-C HD 3 g/m² 4 dni, etoposide 200 mg/m² 4 dni)
 - cykl nr 1 (vincristina 2,0 mg/m² 1 dzień, prednison 60 mg/m² 5 dni, metotreksat HD 8 g/m² 1 dzień, cyklofosfamid 500 mg/m² 2 dni, doxorubicyna 60 mg/m² 1 dzień)
 - cykl nr 2 (cytarabina 50 mg/m² 5 dni, etopozyd 150 mg/m² 3 dni)
- II linia leczenia (sierpień – wrzesień 2020 r.)
 - 2 cykle R-VICI z ibrutynibem podawanym w sposób ciągły (ibrutynib 300 mg/m² codziennie, vincristina 0,4 mg/m²d 4 dni, ifosfamid 2 g/m²/d 5 dni, deksametazon 29 mg/m²/d 5 dni).

Pacjent oczekuje na allo-HSCT. Przed zaplanowaną transplantacją szpiku kostnego niezbędne jest prowadzenie terapii pomostowej z wykorzystaniem ibrutynibu.”

Do zlecenia dołączono również opinię Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej – prof. dr hab. n. med. Bernardy Kazanowskiej:

”Dgn: Chłoniak Burkitta, późna wznowa.

1 linia leczenia: 21.04-28.10.2016

Dgn: chłoniak Burkitta

Lokalizacja pierwotna: guz nosogardła, wnikanie do jamy czaszki, zajęcie w. chłonnych szyjnych

Stadium IV, BM/-, CNS +/-, CSF -/

Ramię terapeutyczne C1 Inter-B-NHL 2010

Wznowa : czerwiec 2020

Lokalizacja nosogardłowa: masa miękkotkankowa 34x22x29 mm (powiększony migdałek gardłowy, wypełnienie przestrzeni nosogardła z uwypukleniem do przestrzeni zagardłowej i trąbki słuchowej lewej z niedrożnością

/08.07.2020/ - resekcja makroskopowa

Hist-pat: chłoniak Burkitta.

BM/-, CNS -/

Leczenie:

2 X R-VICIC z ibrutynibem podawanym w sposób ciągły.

Zgodny dawca szpiku kostnego

Ocena odpowiedzi na leczenie:

PET-CT /5.10.2020/ : całkowita odpowiedź metaboliczna

MR /16.10.2020/resztkowa pasmowata masa 3x2x8 mm wykazująca cechy dyfuzji w sekwencji DWI oraz ulegająca niejednorodnemu wzmocnieniu kontrastowemu.

Kontrolne MR z 16.10.2020 konsultowano z zespołem radiologów – nie potwierdzono cech restrykcji dyfuzji w sekwencji DWI.

Biorąc pod uwagę wyniki konsultacji oraz wyniki PET, nie widzimy wskazań do przeprowadzenia resekcji zmiany resztkowej.

Sugerujemy prowadzenie terapii pomostowej z wykorzystaniem Ibrutinibu do rozpoczęcia procedury alloHSCT.”
W związku z powyższymi informacjami zdecydowano, że niniejsze opracowanie zostanie przygotowane dla populacji pediatrycznej.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 21.10.2020 r., produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.92. „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

Produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu (chłoniak Burkitta w populacji pediatrycznej). Natomiast, oceniany był w innych chłoniakach B-komórkowych:

- w 2019 i 2020 r., w ramach RDTL:
 - w opornym chłoniaku z małych limfocytów B (ICD-10: C85.7) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji [raport OT.422.80.2020, ORP 191/2020, OPA 90/2020]¹;
 - w nawracającym i opornym chłoniaku śledzionowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji [raport OT.422.27.2020, ORP 87/2020, OPA 39/2020]²;
 - w chłoniaku z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji [raport OT.422.77.2019, ORP 319/2019, OPA 82/2019]³;
 - w nawracającym i opornym chłoniaku z małych limfocytów B (ICD-10: C83.8) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji [raport OT.422.73.2019, ORP 297/2019, OPA 77/2019]⁴;
 - w agresywnym chłoniaku nieziarnicznym (ICD-10: C85.7) – negatywna opinia Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji [raport OT.422.19.2019, ORP 69/2019, OPA 23/2019]⁵;
 - w chłoniaku z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji [raport OT.422.20.2019, ORP 70/2019, OPA 24/2019]⁶;
- oraz w 2016 r. w ramach programu lekowego (wniosek refundacyjny) we wskazaniu: oporny lub nawrotowy chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1) – negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywna rekomendacja Prezesa Agencji [AWA OT.4351.37.2016, SRP 1/2017, RPA 1/2017]⁷.

Należy podkreślić, że w powyższych raportach nie odnoszono się do wieku populacji docelowej, natomiast w przedmiotowej ocenie populację docelową stanowią pacjenci pediatryczni.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C83.7 – guz Burkitta

Definicja

Chłoniak Burkitta (BL, ang. Burkitt lymphoma) jest najbardziej złośliwym, wysoce agresywnym nowotworem układu chłonnego, wywodzącym się z dojrzałych limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych o niezwykle szybkiej dynamice podziałów komórek.

BL występuje w trzech podtypach: sporadycznym, endemicznym i związanym z niedoborem odporności. W Europie Zachodniej i USA z reguły obserwowany jest w charakterze sporadycznym.

W klasyfikacji WHO z 2016 r. wyróżnia się następujące główne grupy nowotworów układu chłonnego:

- nowotwory limfoidalne (białaczki/chłoniaki limfoblastyczne) z komórek prekursorowych B i T/NK⁸ (ang. precursor lymphoid neoplasms);
- **nowotwory z dojrzałych komórek B (ang. mature B-cell neoplasms), w tym:**
 - chłoniaki z małych komórek B:
 - przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów (CLL/SLL, ang. chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma),

¹ AOTMiT BIP 161/2020, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6858-161-2020-zlc>

² AOTMiT BIP 67/2020, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6656-67-2020-zlc>

³ AOTMiT BIP 207/2019, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6288-207-2019-zlc>

⁴ AOTMiT BIP 186/2019, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6243-186-2019-zlc>

⁵ AOTMiT BIP 43/2019, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5939-43-2019-zlc>

⁶ AOTMiT BIP 42/2019, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5937-42-2019-zlc>

⁷ AOTMiT BIP 204/2016, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4776-204-2016-zlc>

⁸ komórki NK – komórki naturalnej cytotoxycywności (ang. natural killer cell)

- białaczka włochatokomórkowa (HCL, ang. hairy cell leukemia),
- chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphoma),
- chłoniak grudkowy (FL, ang. follicular lymphoma),
- chłoniak limfoplazmocytowy / makroglobulinemia Waldenströma (LPL/WM, ang. lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenström macroglobulinemia),
- chłoniak z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma)
- **chłoniaki z dużych i średnich komórek B:**
 - chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) i jego warianty,
 - chłoniaki z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBL, ang. high-grade B-cell lymphoma),
 - **chłoniak Burkitta:**
- nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (ang. mature T- and NK-cell neoplasms);
- potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (PTLD, ang. posttransplant lymphoproliferative disorders);
- nowotwory z komórek histiocytarnych i dendrytycznych (ang. histiocytic and dendritic cell neoplasms);
- chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin lymphoma).

Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T/NK oraz nowotwory z dojrzałych komórek B i T/NK zaliczane są do chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, ang. non-Hodgkin lymphoma), w przeszłości nazywanych chłoniakami nieziarniczymi.

[PTOK 2020, MP 2020, KRN, Kalisz 2019]

Epidemiologia

Chłoniaki nie-Hodgkina są ósmą przyczyną zachorowań na nowotwory na świecie u mężczyzn i jedenastą u kobiet. Szacuje się, że chłoniaki te diagnozuje się rocznie u ponad 350 000 osób. Liczba zgonów wynosi około 200 000. Chłoniaki nie-Hodgkina stanowią około 3% zachorowań i zgonów na choroby nowotworowe u mężczyzn i 2,5% u kobiet. Chłoniaki nie-Hodgkina są jedną z chorób nowotworowych stosunkowo często występujących u dzieci (0-19 lat): 7,5% nowotworów u chłopców, 5% u dziewcząt.

Najwyższe współczynniki zachorowalności notuje się w USA, Australii i Europie Zachodniej (powyżej 10/10⁵). W Europie Środkowej zachorowalność utrzymuje się na poziomie około 4/10⁵. W Europie najniższą częstość obserwuje się na Bałkanach i w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce.

Chłoniak Burkitta stanowi około 2% wszystkich przypadków chłoniaków w USA i w Europie.

[KRN]

Rokowanie

Rokowanie zależy od podtypu chłoniaka. W przypadku chłoniaków agresywnych (do których zaliczany jest chłoniak Burkitta) remisje całkowite mogą dotyczyć > 60% pacjentów, a wyleczenie 40-50% pacjentów. Odsetek wieloletnich przeżyć całkowitych na ogół jest największy w przypadku najbardziej agresywnych chłoniaków B-komórkowych, np. chłoniaka Burkitta.

Chłoniak Burkitta charakteryzuje się blisko 100% odsetkiem komórek mnożących się, najkrótszym wśród nowotworów czasem podwojenia masy (26-48 godzin), burzliwym przebiegiem choroby, bezpośrednio zagrażającym życiu w ciągu kilku tygodni od wystąpienia pierwszych objawów.

[MP 2020, KRN, Kalisz 2019]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Należy podkreślić, że ocenianą populację docelową stanowi populacja pediatryczna, natomiast na podstawie informacji przedstawionych w rozdz. 2.1. niniejszego opracowania można uznać, że do najpoważniejszych skutków następstw ocenianej choroby należy burzliwy przebieg choroby, bezpośrednio zagrażający życiu.

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Imbruvica (ibrutyn b), kapsułki twarde 140 mg – opakowanie 90 kapsułek
--	--

Wnioskowane wskazanie	chłoniak Burkitta (ICD-10: C83.7) <i>Komentarz analityka Agencji: w populacji pediatrycznej</i>
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL); • w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem, w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) • w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię; • w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii; • w skojarzeniu z rytuksymabem, w leczeniu dorosłych pacjentów z WM.
Wnioskowane dawkowanie	1 x 3 kapsułki codziennie
Droga podania	doustnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	30 dni

Oceniane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych produktu Imbruvica (off-label). W ChPL wskazano, że nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Imbruvica u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (brak dostępnych danych).

Jednocześnie wskazano, że „Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Imbruvica we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MCL, CLL i chłoniaka limfoplazmocytoowego (LPL)”.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania ibrutynibu w leczeniu chłoniaka Burkitta wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Dodatkowo przeszukano rejestr badań medycznych ClinicalTrials.gov oraz przeanalizowano referencje wybranych pełnych tekstów publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.11.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci pediatryczni z chłoniakiem Burkitta <i>Komentarz analityka Agencji: zgodnie z danymi ze zlecenia MZ populację docelową stanowią pacjenci ze wznową choroby</i>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> ibrutynib <i>Komentarz analityka Agencji: zgodnie z danymi ze zlecenia MZ pacjent dotychczas otrzymywał leczenie w postaci ibrutynibu podawanego z R-VICI (winkrystyna, ifosfamid, deksametazon). W związku z powyższym, do niniejszej analizy zdecydowano włączyć również badania, w których pacjenci byli leczeni w/w schematem.</i>	
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> dowolny 	
Punkty końcowe (O)	<ul style="list-style-type: none"> dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, m.in. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Rodzaj badania (S)	<p>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, prospektywne badania obserwacyjne, badania retrospektywne serie i opisy przypadków. <i>Komentarz analityka Agencji: na potrzeby rozdz. 5. niniejszego opracowania włączano również wytyczne kliniczne, o ile takie zidentyfikowano.</i>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> prace pogładowe, przeglądu niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne w pełnym tekście publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych, badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.

Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia. Z tego względu dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono dowody naukowe dotyczące wnioskowanej populacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono publikację **Burke 2020**, zidentyfikowaną w ramach wyszukiwania niesystematycznego, z wstępnymi wynikami **badania III fazy – SPARKLE (NCT02703272), w którym udział brali pacjenci pediatryczni m.in. z chłoniakiem Burkitta, a interwencję stanowił ibrutynib podawany z chemoimmunoterapią** – szczegóły opisano w tabeli poniżej.

Zgodnie z informacjami z bazy ClinicalTrials.gov, badanie NCT02703272⁹ jest randomizowanym badaniem zaprojektowanym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu u pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych z nawracającymi lub opornymi na leczenie chłoniakami nieziarniczymi z komórek B. Badanie aktualnie ma status aktywnego, natomiast szacowana data jego zakończenia to 01.03.2024 r.

Tabela 3. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>SPARKLE (Burke 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LLC.</p>	<p>SPARKLE jest randomizowanym, wieloośrodkowym[#] badaniem open label III fazy porównującym terapię ibrutynibem (IBR) w schemacie z chemoimmunoterapią (CIT) ze schematem CIT u pacjentów pediatrycznych z nawrotowymi lub opornymi na leczenie chłoniakami nieziarniczymi z dojrzałych komórek B (w tym z chłoniakiem Burkitta).</p> <ul style="list-style-type: none"> • W publikacji Burke 2020 przedstawiono wyniki pierwszej, wstępnej części badania, w której oceniano wyłącznie bezpieczeństwo, farmakokinetykę i skuteczność ibrutynibu jako terapii dodanej do CIT (mRICE lub RVICI) – nie dokonywano porównania z CIT. • Pierwsza część badania była <u>nierandomizowana</u>. • Okres trwania pierwszej części badania: od grudnia 2016 r. do grudnia 2018 r. <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IBR+mRICE (dawkowanie i opis schematu poniżej) • IBR+RVICI (dawkowanie i opis schematu poniżej) <p>IBR: pacjenci otrzymywali IBR w postaci kapsułek lub zawiesiny doustnej w dawkowaniu 240, 329 lub 440 mg/m²/dzień (nie przekraczając 560 mg/dzień)</p> <p>mRICE: 375 mg/m² rytuksymabu (w dniach 1. i 3.), 3 g/m² ifosfamidu (w dn. 3., 4. i 5.), 635 mg/m² karboplatyny (w dn. 3.), 100 mg/m² etopozydu (w dn. 3-5.), 20 mg/m²/dzień deksametazonu (w dn. 5-9.)</p> <p>RVICI: 375 mg/m² rytuksymabu (w dniach 1. i 3.), 0,4 mg/m² winkrystyny (w dn. 3-6.), 10 mg/m² idarubicyny (w dn.3. i 4.), 200 mg/m² karboplatyny (w dn. 3-6.), 2 g/m² ifosfamidu (w dn. 3-7.), 20 mg/m²/dzień deksametazonu (w dn. 5-9.)</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali dodatkowo metotreksat, kortykosteroidy i cytarabinę w dawkowaniu odpowiednim do wieku w celu profilaktyki zajęcia chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W czasie terapii ifosfamidem mesną podawano w innym czasie niż ibrutynib, aby uniknąć potencjalnych interakcji między lekami.</p>	<p>Pacjenci pediatryczni z nawrotowymi lub opornymi na leczenie chłoniakami nieziarniczymi z dojrzałych komórek B</p> <p><u>Liczba pacjentów: N=21</u></p> <p>IBR+mRICE N=11 IBR+RVICI N=10</p> <p>w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chłoniak Burkitta: n/N=7/21 (33%) • chłoniak burkittopodobny: n/N=3/21 (14%) • białaczka typu Burkitta: n/N=6/21 (29%) • rozlany chłoniak z dużych komórek B: n/N=3/21 (14%) • Pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B: n/N=1/21 (5%) • Pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B: n/N=1/21 (5%) • Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B: n/N=1/21 (5%) <p>Mediana wieku pacjentów: 8 lat (zakres: 3-17)</p> <p>Pacjentów stratyfikowano według wieku i typu histopatologicznego nowotworu, natomiast zaznaczono, że nie oczekiwano różnic w odpowiedziach pomiędzy poszczególnymi podtypami chłoniaka nieziarniczego z dojrzałych komórek B.</p> <p>Choroba obejmująca OUN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IBR+mRICE n=0 • IBR+RVICI n=4 (40%) <p>Choroba zajmująca szp k kostny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IBR+mRICE n=3 (27,3%) • IBR+RVICI n=4 (40%) <p>W zakresie wcześniejszych terapii, co najmniej 1 linię leczenia otrzymało 100% pacjentów.</p>

[#] W badaniu brali udział pacjenci z Brazylii (n=1), Czech (n=2), Francji (n=3), Niemiec (n=3), Włoch (n=3), Korei (n=1), Polski (n=1), Rumunii (n=1), Turcji (n=5) i Stanów Zjednoczonych (n=1).

⁹ ClinicalTrials.gov: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02703272>

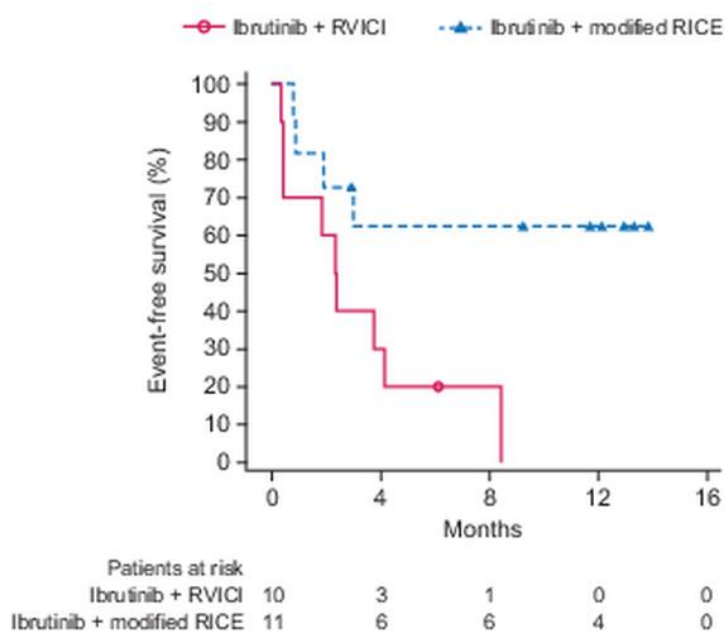
Ograniczenia badań i analizy:

- liczba doniesień naukowych dotycząca ocenianej technologii medycznej jest ograniczona – w wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono tylko jedną publikację;
- włączone badanie SPARKLE jest badaniem randomizowanym, jednak dotychczas opublikowane i opisane w niniejszej analizie wyniki (Burke 2020) pochodzą z fazy wstępnej badania, przed randomizacją pacjentów, w związku z czym przeprowadzenie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ang. Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials) uznano za niezasadne; powyższe ograniczenie związane jest również z faktem, iż włączone badanie jest aktualnie w toku, zatem wszystkie przedstawione wyniki analiz cząstkowych można uznać za niepełne;
- należy mieć na uwadze, że wyniki badania SPARKLE są wynikami wstępnymi i w związku z tym należy je traktować ze szczególną ostrożnością; wnioskowanie na podstawie takich danych obarczone jest ryzykiem błędu;
- wyniki dla podgrupy z chłoniakiem Burkitta dostępne były dla bardzo niskiej liczby pacjentów (N=7); ponadto w odniesieniu do w/w podgrupy pacjentów nie opisano wyników dla wszystkich punktów końcowych (w tym bezpieczeństwa), a jedynie przedstawiono te dotyczące odpowiedzi na leczenie;
- brak dowodów naukowych porównujących ibrutynib z jakimkolwiek innym leczeniem w analizowanym wskazaniu (w populacji pediatrycznej);
- w ocenianym badaniu ibrutynib stosowano w skojarzeniu z dwoma różnymi schematami chemioterapii (mRICE: rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd, deksametazon oraz RVICI: rytuksymab, winkrystyna, idarubicyna, karboplatyna, ifosfamid, deksametazon), które różnią się od schematu zastosowanego we wnioskowanej populacji (R-VICI: ibrutynib, winkrystyna, ifosfamid, deksametazon);
- głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych wysokiej jakości odpowiadających populacji docelowej (tj. u której zastosowano ibrutynib lub ibrutynib w skojarzeniu ze schematem, jak w opisie problemu decyzyjnego).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu**Skuteczność**

Populacja ogólna badania, tj. pacjenci z nawrotowymi lub opornymi na leczenie chłoniakami nieziarniczymi z dojrzałych komórek B (N=21)

Dla mediany obserwacji wynoszącej 18 miesięcy mediana przeżycia wolnego od zdarzeń ocenionego przez badaczy (EFS, ang. investigator-assessed event-free survival) nie została osiągnięta w gr. IBR+RICE, a w grupie IBR+RVICI wyniosła 2,4 mies.



Ryc. 1. Wykres przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w grupach IBR+mRICE i IBR+RVICI (mediana okresu obserwacji: 18 mies.)

Spośród 21 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę IBR u 57,1% (n=12) raportowano odpowiedź.

Tabela 4. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	IBR+mRICE N=11	IBR+RVICI N=10
	n (%)	
odpowiedź na leczenie	8 (72,7)	4 (40,0)
całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. complete response)	3 (27,3)	2 (20,0)
częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. partial response)	5 (45,5)	2 (20,0)

W gr. IBR+mRICE CR raportowano u pacjentów z: chłoniakiem Burkitta (n=1), białaczką typu Burkitta (n=1) oraz rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (n=1), natomiast PR – u pacjentów z: chłoniakiem Burkitta (n=1), chłoniakiem burkittopodobnym (n=2) oraz rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (n=2).

W gr. IBR+RVICI CR raportowano u pacjentów z białaczką typu Burkitta (n=2), natomiast PR – u pacjentów z: białaczką typu Burkitta (n=2) i chłoniakiem o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (n=1).

Wśród pacjentów, u których leczenie zastosowano po pierwszym nawrocie, u 78,6% (n/N=11/14) raportowano odpowiedź na leczenie (CR n=5, PR n=6), natomiast wśród pacjentów, u których leczenie zastosowano po drugim nawrocie, odpowiedź (PR) raportowano u jednego z siedmiu pacjentów (14,3%).

Subpopulacja pacjentów z chłoniakiem Burkitta (N=7)

Tabela 5. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie u pacjentów z chłoniakiem Burkitta

Punkt końcowy	IBR+mRICE N=4	IBR+RVICI N=3	Łącznie N=7
	n		
CR	1	0	1
PR	1	0	1
nieznaczna odpowiedź (MR, ang. minor response)	1	1	2
brak odpowiedzi (NR, ang. no response)	1	1	2
brak możliwości oceny	0	1	1

Bezpieczeństwo

Populacja ogólna badania, tj. pacjenci z nawrotowymi lub opornymi na leczenie chłoniakami nieziarniczymi z dojrzałymi komórkami B (N=21)

Mediana liczby cykli w grupie IBR+mRICE wyniosła 3,0 (zakres: 1-4), a w grupie IBR+RVICI – 2,0 (zakres 1-4).

U wszystkich badanych (n/N=21/21, 100%) raportowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane ≥ 3 . stopnia związane z leczeniem.

U 90,9% pacjentów w grupie IBR+mRICE i 90,0% pacjentów w grupie IBR+RVICI raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE, ang. treatment-emergent adverse events).

W gr. IBR+mRICE raportowano łącznie 4 zgon, w tym związane z: progresją choroby (n=3) oraz wystąpieniem zdarzenia niepożądanego (n=1). Natomiast w gr. IBR+RVICI raportowano łącznie 9 zgonów, w tym związane z: progresją choroby (n=6) oraz wystąpieniem TEAE (uznane za niezwiązane z IBR, n=3).

Tabela 6. Wyniki bezpieczeństwa – TEAE ≥ 3 . stopnia uznane za związane z podawaniem IBR

Punkt końcowy	IBR+mRICE N=11	IBR+RVICI N=10
	n (%)	
zaburzenia krwi i układu chłonnego	ogółem	6 (60,0)
	neutropenia	6 (60,0)
	trombocytopenia	5 (50,0)
	anemia	3 (30,0)

	gorączka neutropeniczna	3 (27,3)	1 (10,0)
	leukopenia	2 (18,2)	0
zaburzenia żołądkowo-jelitowe		0	4 (40,0)
nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	ogółem	5 (45,5)	4 (40,0)
	obniżona liczba białych krwinek	1 (9,1)	1 (10,0)
	zwiększony poziom AlAT	2 (18,2)	0
	obniżona liczba płytek krwi	3 (27,3)	0
zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	ogółem	0	3 (30,0)
	zapalenie błony śluzowej	0	2 (20,0)
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	ogółem	1 (9,1)	2 (20,0)
	hipokaliemia	0	2 (20,0)
	hipofosfatemia	1 (9,1)	1 (10,0)
infekcje i zakażenia	ogółem	2 (18,2)	1 (10,0)
	sepsa	1 (9,1)	1 (10,0)
	zakażenia grzybicze	0	0

– ang. *device related infection*;

AlAT – aminotransferaza alaninowa;

Do najczęściej występujących TEAE ≥ 3 . stopnia związanych z podawaniem IBR (w całej populacji badanej, N=21) należały: trombocytopenia (42,9%), neutropenia (38,1%), anemia (33,3%) i gorączka neutropeniczna (19,0%).

U 2 pacjentów w gr. IBR+mRICE (18,2%) i u 3 pacjentów w gr. IBR+RVICI (30,0%) raportowano ciężkie zdarzenia krwotoczne (3/4 stopnia). Dwa zdarzenia (w gr. IBR+RVICI) uznano za związane z terapią IBR (krwotok jelitowy i wewnątrzczaszkowy).

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do **bardzo często** ($\geq 1/10$) **występujących działań niepożądanych** produktu Imbruvica (u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu) należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie płuc (14% pacjentów), zakażenie górnych dróg oddechowych (20%), zakażenie skóry (15%);
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia (38%), małopłytkowość (32%), limfocytoza (19%);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiperurykemia (10%);
- zaburzenia naczyniowe: krwotok (32%), siniaczenie (25%), nadciśnienie (18%);
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka (42%), wymioty (14%), zapalenie jamy ustnej (14%), nudności (28%), zaparcia (16%);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka (35%);
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów (20%), skurcze mięśniowe (14%), ból mięśniowo-szkieletowy (37%);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka (22%), obrzęk obwodowy (18%);
- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (11%).

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Zgodnie z ChPL Imbruvica nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Imbruvica u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (brak dostępnych danych). Jednocześnie wskazano, że „Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Imbruvica we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MCL, CLL i chłoniaka limfoplazmocytoowego”.

[ChPL Imbruvica]

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 25.11.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Zastosowano następujące słowa kluczowe: „Burkitt” / „B-cell” / „lymphoma” / „guidelines” / „treatment” / „recommendations”. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
 - Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PGBC): <http://www.plrg.pl/>
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
 - European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO): <https://www.estro.org/>;
 - European Cancer Organisation (ECO): <https://www.europeancancer.org/>;
 - European Association for Cancer Research (EACR): <https://www.eacr.org/>;
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) : <https://www.eortc.org/>;
 - European Society of Surgical Oncology (ESSO): <https://www.essoweb.org/guidelines/>;
- światowe:
 - International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP): <https://www.isopp.org/>;
 - International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM): <https://www.isobm.org/>.
- inne: Trip Database, Google.

Wytycznych poszukiwano również w trakcie przeglądu systematycznego (opisanego w rozdz. 3.1.1.).

W związku z faktem, że nie odnaleziono wytycznych klinicznych polskich, ogólnoeuropejskich lub ogólnoświatowych dotyczących leczenia chłoniaka Burkitta u dzieci, do analizy włączono wytyczne amerykańskie z 2020 r., w których opisano postępowanie z agresywnymi chłoniakami z dojrzałych komórek B, w tym z chłoniakiem Burkitta w populacji pediatrycznej oraz opisano zalecenia polskiej grupy ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia chłoniaków nieziarniczych z 2011 r. (w tym chłoniaka Burkitta, ale nie odniesiono się do postępowania u dzieci) oraz wytyczne belgijskie dotyczące leczenia chłoniaka Burkitta u dorosłych (również młodych dorosłych).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2020 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące postępowania z agresywnymi chłoniakami z dojrzałych komórek B u dzieci</u></p> <p>Wytyczne sprecyzowano dla poszczególnych grup pacjentów w zależności od ryzyka:</p> <p>w grupie A, tj. w stadium I lub II po całkowitej resekcji, terapią preferowaną (systemową) jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym; • schemat POG9219: 9-tygodniowa terapia (bez radioterapii) cyklofosfamidem, winkrystyną, prednizonem, doksorubicyną + metotreksat, cytarabina i hydrokortyzon (dooponowo); • schemat A FAB/LMB96: 21-dniowy cykl (bez radioterapii i chemioterapii dooponowej) cyklofosfamidem, winkrystyną, prednizonem i doksorubicyną; <p>w grupie B, tj. kategorii innej niż A i C – choroba nieresekcyjna stadium I, II lub III lub niezajmująca OUN w stadium IV z <25% zajęciem szpiku kostnego, terapią preferowaną (systemową) jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat POG9219 (j.w.), • schemat B COG ANHL1131: <ul style="list-style-type: none"> ○ w fazie wstępnej: cyklofosamid, winkrystyna, prednizon + metotreksat i hydrokortyzon (dooponowo) ○ w fazie indukcyjnej: rytuksymab, cyklofosamid, winkrystyna, prednizon, doksorubicyna, metotreksat, leukoworyna + metotreksat i hydrokortyzon (dooponowo);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ w fazie konsolidacyjnej: rytuksymab, cytarabina, metotreksat, leukoworyna + metotreksat i hydrokortyzon w 2. dniu / + cytarabina i hydrokortyzon w 7. dniu (dooponowo); <p>w grupie C, tj. w chorobie jakkolwiek dotyczącej OUN i/lub zajęciem szpiku kostnego ($\geq 25\%$ komórek chłoniaka), terapią preferowaną jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat COG ANHL1131: <ul style="list-style-type: none"> ○ w fazie wstępnej: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, leukoworyna + metotreksat, cytarabina i hydrokortyzon (dooponowo); ○ w fazie indukcyjnej: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, doksorubicyna, metotreksat, leukoworyna + metotreksat, cytarabina i hydrokortyzon (dooponowo); ○ w fazie konsolidacyjnej: rytuksymab, cytarabina, cytarabina w wysokiej dawce, etopozyd, metotreksat, leukoworyna +/- metotreksat, hydrokortyzon, cytarabina (dooponowo) i leukoworyna; ○ w podtrzymaniu: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, doksorubicyna, metotreksat, leukoworyna + metotreksat, cytarabina, hydrokortyzon (dooponowo), następnie (od 28. dnia fazy podtrzymującej) cytarabina i etopozyd. <p>W ramach terapii nawrotu choroby lub choroby odpornej na leczenie należy rozważyć (komentarz analityka Agencji: populacja najbardziej zbliżona do populacji docelowej niniejszego raportu):</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniach klinicznych; • R-CYVE (jeśli wcześniej nie stosowano): rytuksymab, cytarabina, etopozyd + metotreksat i hydrokortyzon; • RICE: rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd + mesna; • Jako terapię dodatkową w zależności od stopnia odpowiedzi pacjenta na w/w terapię należy rozważyć: autologiczne lub allogeniczne HSCT, udział w badaniach klinicznych oraz najlepszą terapię wspomagającą. <p>Siła zaleceń / poziom dowodów: wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej; 1 – w oparciu o dowody wysokiego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2A – w oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2B – w oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 3 – w oparciu o dowody dowolnego poziomu, istnieją istotne różnice w zdaniu NCCN czy interwencja jest odpowiednia.</p>
<p>Warzocha 2011 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia chłoniaków nieziarniczych (brak odniesienia do postępowania u dzieci) – poniżej opisano zalecenia dotyczące leczenia chłoniaków nieziarniczych bardzo agresywnych, wśród których wymieniono m.in. chłoniaka Burkitta</u></p> <p>Do bardzo agresywnych chłoniaków niezaiarniczych należą B- i T-komórkowe ostre białaczki limfoblastyczne/chłoniaki limfoblastyczne (ALL/LBL) oraz chłoniaka Burkitt'a (BL). Dotychczasowe doświadczenia kliniczne z wykorzystaniem immunoterapii są ograniczone w w/w grupie chłoniaków.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ze względu na znaczną dynamikę procesu nowotworowego, leczenie w oparciu o chemioterapię wielolekową i profilaktykę zmian w OUN należy rozpocząć jak najszybciej. • W przypadku BL, przed rozpoczęciem właściwego leczenia przeciwnowotworowego należy chorego odpowiednio nawodnić i podać allopurinol w celu profilaktyki zespołu rozpadu guza. • Aby uniknąć wystąpienia w/w zespołu, a także powikłań chirurgicznych wynikających z nagłego rozpadu guza zlokalizowanego w przewodzie pokarmowym (krwawienia, perforacje), wskazana jest wstępna chemioterapia cytoredukcyjna wg programu COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). U chorych niskiego ryzyka wg IPI (oceniającego czynniki rokownicze wchodzące w zakres Międzynarodowego Indeksu Progностycznego, ang. International Prognostic Index) zaleca się następnie podanie 3 cykli CODOX-M (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, metotreksat), w odstępach 3-4 tygodni. • Chorzy wysokiego ryzyka powinni otrzymać 2 cykle CODOX-M (cykl 1 i 3), naprzemiennie z 2 cyklami IVAC (ifosfamid, etopozyd, cytarabina; cykl 2 i 4). • W każdym przypadku obowiązuje profilaktyka zmian w OUN z dokałalowym podaniem metotreksatu. <p>W wytycznych wskazano, że w grupie chorych będących we wczesnym stadium zaawansowania BL, odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) sięga prawie 100% przypadków, a wyleczeń 70-80%. W III-IV stopniu zaawansowania klinicznego wg skali Ann Arbor¹⁰, odsetek CR wynosi około 80%, a 2-letni okres wolny od nawrotu choroby obserwuje się w ponad 75% przypadków.</p>

¹⁰ skala Ann Arbor określa stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarniczych. Wyróżnia się cztery stopnie: **I/IE**: zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE); **II/IE**: zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE); **III/IIIE**: zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE); **IV**: rozlane zajęcie ki ku narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych. Brak lub obecność objawów ogólnych choroby, tj. gorączki ($> 38^{\circ}\text{C}$) trwającej bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub chudnięcia, tj. utraty co najmniej 10% wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy oznacza się odpowiednio literą A lub B.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Dalsza intensyfikacja leczenia wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-HSCT wskazana jest u chorych z niepełną odpowiedzią na leczenie I linii. Jest to również postępowanie z wyboru w przypadkach nawrotu choroby. <p><i>Siła zaleceń / poziom dowodów: nie podano.</i></p>
<p>BHS 2015 (Belgia)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia chłoniaka Burkitta – poniżej opisano wyłącznie schematy rekomendowane w leczeniu młodszych dorosłych pacjentów</u> (zalecenia pacjentów starszych do 75 r.ż. i po 75 r.ż. opisano w publ. Źródłowej)</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu BL rekomendowana jest intensywna chemioterapia o krótkim cyklu (ISCC, ang. intensive short-cycle chemotherapies) opierająca się m.in. na cyklofosfamidzie, cytarabinie i metotreksacie; • chemioterapia niższej intensywności o krótkim cyklu oparta o etopozyd, winkrystynę, cyklofosfamid, doksorubicynę, prednizon i rytuksymab (SC-EPOCH-R) może stanowić alternatywę w przypadku pacjentów ze złym stanem sprawności (PS) i bez zajęcia OUN; • u pacjentów z nawrotem choroby, autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (SCT) może wydłużyć przeżycie wolne od progresji o 30-40%; allogeniczne SCT jest opcją w przypadku pacjentów posiadających zgodne rodzeństwo lub dawcę. <p><i>Siła zaleceń / poziom dowodów: nie podano.</i></p>

BHS – Belgian Hematological Society, NCCN – National Comprehensive Cancer Network

W żadnych z odnalezionych zaleceń nie wskazano na możliwość zastosowania terapii ibrutinibem. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że w populacji docelowej niniejszej analizy, czyli u pacjentów z nawrotem choroby wytyczne najczęściej wskazywały na przeszczepienie komórek krwiotwórczych (NCCN 2020, Warzocha 2011, BHS 2015). Ponadto wytyczne NCCN 2020 jako opcję leczenia wskazały również na udział w badaniach klinicznych oraz dwa schematy chemioterapii: R-CYVE (rytuksymab, cytarabina, etopozyd + metotreksat i hydrokortyzon) lub RICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd + mesna) oraz najlepszą terapię wspomagającą.

Ponadto, należy mieć na uwadze, że w populacji docelowej zastosowano liczne schematy chemioterapii (zawierające rytuksymab, winkrystynę, ifosfamid, cytarabinę, cyklofosfamid, doksorubicynę, arabinozyd cytozyny, etopozyd, metotreksat; zastosowane leczenie szczegółowo opisano w rozdz. 2. niniejszego opracowania), a pacjent oczekuje na allo-HSCT.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Imbruvica, który jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego „B.92. Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Przy szacowaniu kosztów wykorzystano następujące dane:

- sposób dawkowania: 1 x 3 kapsułki codziennie (na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ);
- planowany okres terapii: 30 dni (na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ);
- zużycie: 90 kapsułek (1 opakowanie) o mocy 140 mg (na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ);
- ceny jednostkowe przedstawione poniższej tabeli (na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ oraz obwieszczenia MZ z dn. 21.10.2020 r.).

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem off-label, natomiast dawkowanie przedstawione we wniosku odpowiada dawkowaniu produktu Imbruvica w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oraz makroglobulinemią Waldenströma. Ponadto, nie przekracza maksymalnej dziennej dawki z badania SPARKLE opisanego w rozdz. 3. niniejszego opracowania.

Tabela 8. Ceny i koszty produktu leczniczego Imbruvica

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 30 dni terapii [PLN]
wniosek dołączony do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
obwieszczenie MZ z dn. 21.10.2020 r.	24 551,27 ^B	24 551,27 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 30 dni terapii wynosi: ██████████ PLN brutto (██████████ PLN netto). Ten sam koszt oszacowany na podstawie cen z obwieszczenia MZ wynosi 24 551,27 PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym nie przedstawiano jej kosztu.

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

Liczebność populacji oszacowano na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych opisanych w rozdz. 2. niniejszego opracowania oraz portalu i publikacji KRN (Krajowy Rejestr Nowotworów):

- chłoniak Burkitta stanowi około 2% wszystkich przypadków chłoniaków w USA i w Europie;
- liczba zachorowań na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej (C81-C96) w Polsce w 2017 r. wynosiła 8 988 [Nowotwory 2017].

Na podstawie powyższych danych liczebność populacji docelowej oszacowano na ~180 pacjentów. **Należy jednak mieć na uwadze, że powyższe oszacowania dotyczą populacji ogólnej (dorosłych oraz dzieci). Ponadto, w oszacowaniach nie uwzględniono odsetka pacjentów z nawrotem choroby oraz kwalifikujących się do HSCT.**

Tabela 9. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto 30-dniowej terapii w populacji docelowej [PLN] na 180 pacjentów
wniosek dołączony do zlecenia MZ	██████████
obwieszczenie MZ z dn. 21.10.2020 r.	4 419 228,60

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 180 pacjentów przez 30-dni terapii wyniesie około ██████████ PLN brutto według danych ze zlecenia MZ oraz 4,4 mln PLN brutto według danych z obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku czy liczby pacjentów (oszacowana wartość obejmuje populację szerszą niż wnioskowana).

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

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne

Burke 2020 Burke GAA, et al., Ibrutinib plus CIT for R/R mature B-NHL in children (SPARKLE trial): initial safety, pharmacokinetics, and efficacy, *Leukemia* (2020); 34(8): 2271-2275.

Rekomendacje kliniczne

BHS 2015 Bonnet C, et al., BHS Guidelines for the treatment of Burkitt's Lymphoma, *Belg J Hematol* 2015; 6(2): 61-9.

NCCN 2020 National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Pediatric Aggressive Mature B-Cell Lymphomas, version 2.2020, 04/10/20

Warzocha 2011 Warzocha K, Lech-Marańda E, Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarniczych, *Postępy Nauk Medycznych* 7/2011, 567-576.

Pozostałe publikacje

ChPL Imbruvica Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica (data ostatniej aktualizacji: 14.09.2020 r.)

Kalisz 2019 Kalisz K, et al., An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence, *Insights into Imaging* (2019) 10:560

KRN <http://onkologia.org.pl/chloniaki/>, <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/>, <http://onkologia.org.pl/publikacje/> (dostęp: 30.11.2020 r.)

MP 2020 Warzocha K, Chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, chłoniaki nieziarnicze), <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13>. (dostęp: 30.11.2020 r.)

Nowotwory 2017 Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 r., Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf (dostęp: 30.11.2020 r.)

OPA 23/2019 Opinia nr 23/2019 z dnia 22 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: agresywny chłoniak nieziarniczy (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5939-43-2019-zlc>

OPA 24/2019 Opinia nr 24/2019 z dnia 21 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5937-42-2019-zlc>

OPA 39/2020 Opinia nr 39/2020z dnia 24 kwietnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: nawracający i oporny śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6656-67-2020-zlc>

OPA 77/2019 Opinia nr 77/2019 z dnia 20 września 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6243-186-2019-zlc>

OPA 82/2019 Opinia nr 82/2019 z dnia 10 października 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6288-207-2019-zlc>

OPA 90/2020 Opinia nr 90/2020 z dnia 13 sierpnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutinib), we wskazaniu: oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6858-161-2020-zlc>

ORP 69/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 69/2019 z dnia 18 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: agresywny chłoniak nieziarniczy (ICD-10: C85.7) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5939-43-2019-zlc
ORP 70/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 70/2019 z dnia 18 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5937-42-2019-zlc
ORP 87/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 87/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6656-67-2020-zlc
ORP 191/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 191/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinibum) we wskazaniu: oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD-10: D85.7) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6858-161-2020-zlc
ORP 297/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 297/2019 z dnia 16 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6243-186-2019-zlc
ORP 319/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 319/2019 z dnia 7 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6288-207-2019-zlc
PTOK 2020	Prochorec-Sobieszek M, Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego
RPA 1/2017	Rekomendacja nr 1/2017 z dnia 13 stycznia 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt. w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)” https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4776-204-2016-zlc
SRP 1/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib), kod EAN: 5909991195144, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)” https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4776-204-2016-zlc

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 13.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	(((((Lympho*[Title/Abstract] OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (Leukem*[Title/Abstract])) AND ((African[Title/Abstract] OR (Burkit*[Title/Abstract]))) OR ("Burkitt Lymphoma"[Mesh])) AND (((ibrutini*[Title/Abstract] OR (PCI32765[Title/Abstract])) OR (PCI-32765[Title/Abstract])) OR ("PCI 32765" [Supplementary Concept]))	8
#16	(((((Lympho*[Title/Abstract] OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (Leukem*[Title/Abstract])) AND ((African[Title/Abstract] OR (Burkit*[Title/Abstract]))) OR ("Burkitt Lymphoma"[Mesh]))	20 658
#15	(((((Lympho*[Title/Abstract] OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (Leukem*[Title/Abstract])) AND ((African[Title/Abstract] OR (Burkit*[Title/Abstract]))	16 163
#14	((Lympho*[Title/Abstract] OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (Leukem*[Title/Abstract]))	2 196 898
#13	(African[Title/Abstract] OR (Burkit*[Title/Abstract]))	153 668
#12	African[Title/Abstract]	143 714
#11	Leukem*[Title/Abstract]	239 788
#10	tumor*[Title/Abstract]	1 488 222
#9	Lympho*[Title/Abstract]	697 561
#8	Burkit*[Title/Abstract]	10 392
#7	"Burkitt Lymphoma"[Mesh]	10 265
#6	(((((ibrutini*[Title/Abstract] OR (PCI32765[Title/Abstract])) OR (PCI-32765[Title/Abstract])) OR ("PCI 32765" [Supplementary Concept]))	2 341
#5	(((((ibrutini*[Title/Abstract] OR (PCI32765[Title/Abstract])) OR (PCI-32765[Title/Abstract]))	2 215
#4	PCI-32765[Title/Abstract]	72
#3	PCI32765[Title/Abstract]	71
#2	ibrutini*[Title/Abstract]	2 188
#1	"PCI 32765" [Supplementary Concept]	1 182