



CERTARA[®]

INAR

**Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z
nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek
płaszczka (MCL) leczonych wcześniej inhibitorem BTK
Analiza efektywności klinicznej**

Wykonawca:

Instytut Arcana
a CERTARA Company

Dane kontaktowe:

ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
<https://inar.pl/>

Analiza wykonana na zlecenie:

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Kraków, październik 2025 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach,
jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego
fragmentów wymaga zgody właściciela praw
majątkowych oraz podania źródła.

Zleceniodawca	Eli Lilly Polska Sp. z o.o.	ul. Żwirki i Wigury 18 A 02-092 Warszawa
Wykonawca	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków Tel./fax. +48 12 263 60 38 https://inar.pl
Data ukończenia analizy	Październik 2025 r.	

Autorzy analizy

Imię i nazwisko	Wkład w przygotowanie analizy
[REDACTED]	- Przygotowanie strategii wyszukiwania - Przeszukiwanie baz danych i selekcja badań do analizy - Ekstrakcja i analiza danych - Synteza jakościowa oraz ilościowa wyników - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa - Opracowanie i korekta dokumentu
[REDACTED]	- Współtworzenie koncepcji merytorycznej - Kontrola merytoryczna

Ekspert kliniczny

Nazwisko eksperta biorącego udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT oraz ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy.

Konflikt interesów eksperta zewnętrznego nieznan.

Konflikt interesów

Raport został sfinansowany przez firmę Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Spis treści	3
Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Metodyka analizy	16
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	16
1.2. Pytanie kliniczne	17
1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu	18
1.4. Metody identyfikacji badań	19
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	19
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	20
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	21
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	22
1.6. Ocena jakości danych	23
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	23
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	24
1.7. Analiza ilościowa	25
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	25
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	25
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	25
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia”	26
1.8. Metaanaliza statystyczna	26
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	26
1.8.2. Analiza heterogeniczności	26
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu	27
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	27
1.8.5. Porównanie pośrednie	28
2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne	30
3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	33
4. Analiza efektywności klinicznej pirtobrutynibu w oparciu o wyniki jednoramiennego badania fazy II BRUIN 1/2	34
4.1. Skuteczność kliniczna	34

4.2.	Jakość życia i inne PROs	39
4.2.1.	Wyniki.....	41
4.3.	Bezpieczeństwo	46
5.	Analiza efektywności klinicznej pirtobrutynibu w oparciu o wyniki jednoramiennego badania fazy II Liu 2025	52
5.1.	Ocena heterogeniczności badań.....	52
5.2.	Skuteczność kliniczna	53
5.3.	Bezpieczeństwo	56
6.	Analiza efektywności klinicznej pirtobrutynibu vs terapia standardowa (SoC)	63
6.1.	Skuteczność kliniczna	67
6.2.	Bezpieczeństwo	76
7.	Ocena efektywności praktycznej	82
8.	Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	89
8.1.	Cel	89
8.2.	Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	89
8.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL.....	89
8.3.1.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	91
8.3.2.	Szczególne grupy pacjentów	92
8.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL WM PB, EMA WHO-UMC, MHRA i FDA	93
8.4.1.	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)	93
8.4.2.	Baza VigiAccess	93
8.4.3.	Amerykańska Agencja Leków (FDA)	94
9.	Ograniczenia	96
10.	Dyskusja.....	97
10.1.	Wyszukiwanie	97
10.2.	Wybór komparatorów	98
10.3.	Wiarygodność zewnętrzna	98
10.4.	Wiarygodność wewnętrzna	100
10.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	101
11.	Wnioski	102
12.	Piśmiennictwo	103
12.1.	Metodyka, wnioski, ograniczenia i dyskusja	103

12.2.	Przeglądy systematyczne.....	104
12.3.	Badanie <i>BRUIN 1/2</i>	104
12.4.	Badanie <i>Liu 2025</i>	105
12.5.	Efektywność praktyczna	105
12.6.	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	106
12.7.	Badania wyłączone z analizy	106
13.	Spis tabel, rysunków i wykresów.....	112
14.	Załączniki	115
14.1.	Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych.....	115
14.1.1.	Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji.....	115
14.1.2.	Diagram wyszukiwania wg PRISMA	116
14.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	117
14.2.1.1.	Badanie główne	117
14.2.1.2.	Badanie dodatkowe	122
14.2.1.3.	Badania RWE.....	126
14.3.	Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	131
14.3.1.	Ocena jakości badań w skali NICE.....	131
14.4.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania pirtobrutynib vs SoC (MAIC)	132

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. <i>adverse event of special interest</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMSTAR2	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. <i>A Measurement Tool to Assess systematic Reviews</i>)
AIHA	Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna (ang. <i>autoimmune hemolytic anemia</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>Alanine aminotransferase</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilów (Ang. <i>Absolute neutrophil count</i>)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
aPTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>Alanine aminotransferase</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna produktu leczniczego
BCL2	Białko chłoniaka B-komórkowego 2 (ang. <i>B-cell lymphoma 2</i>)
bd	Brak danych
BOR	Najlepsza ogólna odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>)
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (ang. <i>Bruton tyrosine kinase</i>)
BTK C481S	Kinaza tyrozynowa Brutona zawierająca mutację C481S (ang. <i>Bruton tyrosine kinase containing mutation C481S</i>)
BTKi	inhibitor kinazy Brutona
BR	Bendamustyna/rytuksymab
CAR-T	terapia z użyciem limfocytów T z chimerycznym receptorem antygenowym
cBTKi	Kowalencyjne inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitors</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
CTCAE	Skala oceny toksyczności leczenia stosowana w celu jednolitego raportowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Study Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HB	Hemoglobina
HIV	Ludzki wirus upośledzenia (niedoboru) odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)

HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Classification of Diseases 10th Revision</i>)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)
INV	Badacz (ang. <i>Investigator</i>)
IRC	Niezależny komitet oceniający (ang. <i>independent review committee</i>)
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. <i>idiopathic thrombocytopenic purpura</i>)
ITT	Populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
iwCLL	Zalecenia dotyczące diagnozy, oceny progresji i wskazań do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. <i>International Workshop on CLL criteria</i>)
MAIC	Porównanie wyników badań jednoramiennych po korekcie o różnicę w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
MedDRA	Klasyfikacja układów i narządów
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
MTD	Maksymalna dawka tolerowana (ang. <i>maximum tolerated dose</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI CTCAE	Kryteria nazewnictwa zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
NE	Nieoszacowane
NHL	Chłoniak nie-Hodgkina, chłoniak nieziarniczy (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NOS	Skala oceny jakości metodologicznej (ryzyka błędu systematycznego) badań obserwacyjnych w przeglądach systematycznych i metaanalizach (ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>)
ORR	Ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy (ang. <i>central nervous system</i>)
PD	Progresja choroby (ang. <i>progression disease</i>)
PF	Sprawność fizyczna (ang. <i>Physical Functioning</i>)
PICOS+	Skrót mnemotechniczny: populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), efekty zdrowotne, tj. punkty końcowe (ang. <i>Outcomes</i>), rodzaj włączonych badań (ang. <i>Study</i>)
PL	Program lekowy
PRO	Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
PT	Czas protrombinowy (ang. <i>prothrombin time</i>)
PTT	Czas częściowej tromboplastyny (ang. <i>partial thromboplastin time</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
QT	Odcinek na wykresie EKG, który pokazuje czas, w jakim komory serca wykonują skurcz i przygotowują się do kolejnego.
QTc	Skorygowany odstęp QT

QTcF	Skorygowany odstęp QT według wzoru Fridericia
R/R	Nawrotny/oporny
RoB2	Skala oceny jakości badań Cochrane (ang. <i>Risk-of-Bias tool for randomized trials</i>)
RP2D	Zalecana dawka w fazie 2 badania (ang. <i>recommended phase 2 dose</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SLL	Chłoniak z małych limfocytów (ang. <i>Small lymphocytic lymphoma</i>)
SD	Stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>)
SoC	Standard opieki/postępowania/ terapia standardowa (ang. <i>Standard of Care</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TP53	Białko p53 (ang. <i>tumor protein P53</i>)
TLS	Zespół rozpadu guza (ang. <i>tumour lysis syndrome</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TTD	Czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to discontinuation</i>)
ULN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WM	Makroglobulinemia Waldenströma (ang. <i>Waldenström macroglobulinemia</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu Jaypirca (pirtobrutynib) z terapią standardową (SoC, ang. *standard of care*) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*), leczonych wcześniej inhibitorem BTK (ang. *Bruton tyrosine kinase inhibitor*).

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy Eli Lilly Polska sp. z o. o.

Metodyka i założenia

Analizę efektywności klinicznej poprzedzono oceną problemu decyzyjnego, obejmującą opis problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Jaypirca, przegląd wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji w innych krajach. Przeprowadzono również konsultacje z ekspertem klinicznym w dziedzinie hematologii.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego, opierając się na wytycznych Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz AOTMiT.

Jakość badań włączonych do przeglądu oceniono przy użyciu narzędzi właściwych dla ich metodologii. Wyniki przeanalizowano i zaprezentowano zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM, ang. *Evidence Based Medicine*). Porównanie pośrednie efektywności klinicznej pirtobrutynib vs. SoC przeprowadzono przy użyciu metody MAIC (skorygowane porównanie pośrednie, ang. *matching-adjusted indirect comparison*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

Nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy i zawierających najnowsze wyniki badań z zakresu omawianego problemu decyzyjnego. Jedynym przeglądem systematycznym uwzględnionym w niniejszym opracowaniu było udostępnione przez [REDACTED]

W procesie systematycznego wyszukiwania, przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy, nie zidentyfikowano badań *head to head* oceniających efektywność stosowania pirtobrutynibu w porównaniu z terapią standardową (SoC) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka, leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

Odnaleziono natomiast jedno wieloośrodkowe międzynarodowe badanie kliniczne fazy II – *BRUIN 1/2* oceniające efektywność kliniczną pirtobrutynibu w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka, leczonych wcześniej BTKi. Zidentyfikowano również zbliżone pod względem metodyki badanie *Liu 2025* przeprowadzone na pacjentach rasy żółtej.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramie referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) można rozważyć wykorzystanie innych metod, takich jak:

- proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*);
- porównanie z danymi historycznymi (ang. *benchmarking with historical controls*);
- **porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC; ang. *matching-adjusted indirect comparison*).**

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność pirtobrutynibu vs. terapia standardowa oraz brakiem możliwości przeprowadzenia klasycznej analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną (dostępne są jedynie badania jednoramienne), [REDACTED]

Na potrzeby analizy MAIC, włączono doniesienie naukowe, które zidentyfikowano także w ramach niniejszego przeglądu systematycznego dla interwencji, tj. główne badanie dla pirtobrutynibu *BRUIN 1/2*. [REDACTED]

Wyszukiwanie doniesień naukowych nie wykazało badań porównawczych z zakresu analizy efektywności praktycznej pirtobrutynibu, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICO. Zidentyfikowano natomiast nieporównawcze doniesienia dotyczące praktycznego stosowania ocenianej technologii w populacji pacjentów z R/R MCL, są to prace *Aidylek 2024*, *Aidylek 2025* i *Epstein-Peterson 2025*.

Przygotowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa wymagało rozpoczęcia prac od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pirtobrutynibu na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), a następnie na przeszukaniu źródeł w postaci stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre. Nie zidentyfikowano badań (niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej), w ramach których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy głównej

Analiza efektywności klinicznej pirtobrutynibu w oparciu o wyniki jednoramiennego badania fazy II *BRUIN 1/2*

Skuteczność

W ramach głównego badania *BRUIN 1/2* uzyskano następujące wyniki w zakresie **odpowiedzi na leczenie**:

- **Odsetki ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR)** wyniosły od ~49 do 58% (w zależności od przyjętej daty odcięcia danych). ORR w populacji pacjentów rasy białej wyniósł 55,3%, natomiast w grupie chorych rasy innej niż biała wyniósł 71,4%;
- **Odpowiedź całkowitą (CR)** uzyskano u ~16-20% pacjentów leczonych pirtobrutynibem;
- Wystąpienie **odpowiedzi częściowej (PR)** na leczenie raportowano natomiast u ~34-38% pacjentów.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu *BRUIN 1/2* są następujące:

- **Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (TTR)** wyniosła w 1,8 miesięcy;
- **Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)** dla najdłuższego okresu obserwacji wyniosła 21,6 miesięcy;
- **Wskaźniki DOR** wyniosły odpowiednio: **12-miesięczny** → ~57-58%; **18-miesięczny** → ~45-52%; **24-miesięczny** → ~39%;
- **Mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS)** wyniosła 5,7-7,4 miesięcy (w zależności od daty odcięcia);
- **Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS)** nie została osiągnięta w punkcie odcięcia styczeń 2022 lub wyniosła 23,5 miesiąca (w punktach odcięcia lipiec 2022 i maj 2023);
- **Roczny wskaźnik przeżycia całkowitego** wyniósł 67,6%, natomiast **półtoraroczny wskaźnik przeżycia całkowitego**: 59,3%.
- [REDACTED]

Jak wspomniano powyżej, odnaleziono również badanie *Liu 2025* przeprowadzone na pacjentach rasy żółtej, którego wyniki zamieszczono w dalszej części niniejszego dokumentu. Są one w większości przypadków zbieżne z wynikami głównego badania BRUIN 1/2, stanowiącego podstawę niniejszej analizy.

Jakość życia i inne PROs

Nie zidentyfikowano opublikowanych wyników z zakresu oceny jakości życia lub innych punktów końcowych zorientowanych na pacjenta (PROs).

Bezpieczeństwo

Wyniki oceny profilu bezpieczeństwa stosowania pirtobrutynibu w głównym badaniu BRUIN 1/2 są następujące:

- **Odsetek utraty pacjentów z badania** wyniósł 66,4%;
- **Odsetek przerwania leczenia z powodu progresji choroby** wyniósł 47,6%;
- **Utratę z badania z powodu zdarzeń niepożądanych** zanotowano w przypadku 7,9% pacjentów;
- **Odsetki chorych, których utracono z badań z powodu zgonu** były niskie (4,3%);
- Odnotowano niskie **odsetki TEAEs prowadzących do przerwania leczenia** (9,1%) i **TRAEs prowadzących do przerwania leczenia** (3,3%);
- W badaniu BRUIN 1/2 **nie raportowano SEAs**;
- **Najczęstsze zdarzenia niepożądane:** zmęczenie (~32%), biegunka (~22%), duszność (17,5%) oraz anemia (17%);
- **Najczęstszym zdarzeniem niepożądany stopnia ≥ 3** była neutropenia (15%);
- **Odsetki występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania** pojawiających się w trakcie leczenia przedstawiały się następująco: infekcje (36,0%), krwawienia (27,4%), neutropenia (14%);
- **Najczęstszymi AEs stopnia ≥ 3 szczególnego zainteresowania** pojawiającymi się w trakcie leczenia były infekcje (19,9%) oraz neutropenia (13,4%);

- **Najczęściej raportowanymi TRAEs** były: zmęczenie (20,7%) oraz biegunka (12,2%);
- Wśród **najczęściej występujących AEs związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia** należy wymienić: zmęczenie, zapalenie płuc i anemia (wszystkie po 2,4%);
- **Odsetki występowania AEs specjalnego zainteresowania związanych z leczeniem** wyniosły: -infekcje (14%), krwawienia (15,9%), neutropenia (9,1%);
- **Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 szczególnego zainteresowania związanymi z leczeniem** są: infekcje (3%) oraz neutropenia (8,5%).

Analiza efektywności klinicznej pirtobrutynibu vs terapia standardowa (SoC)

Skuteczność

Wystąpienie ORR odnotowano:

- u ~49-58% pacjentów leczonych pirtobrutynibem w próbie klinicznej BRUIN 1/2 (w zależności od daty odcięcia danych);

Odsetki CR na leczenie wyniosły natomiast:

- ~16-20% (w zależności od daty odcięcia danych) u osób przyjmujących pirtobrutynib;

- [REDACTED]

W przypadku PR na leczenie odsetki te są następujące:

- ~34-38% w grupie PIRTO;

- [REDACTED]

Progresję choroby odnotowano u:

- ~16-17% chorych z badania BRUIN 1/2;

- [REDACTED]

Ponad dwukrotnie wyższy odsetek braku danych na temat odpowiedzi na leczenie raportowano w przypadku SoC (~23%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących pirtobrutynib (10%).

Bezpieczeństwo

[REDACTED]

[REDACTED] i zdarzenia niepożądane (TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia) w głównym badaniu dla pirtobrutynibu (BRUIN 1/2).

[REDACTED]

Natomiast odnotowane w głównym badaniu BRUIN 1/2 zdarzenia niepożądane o tylko zbliżonej względem [REDACTED] definicji (czy sposobu ich zbierania i raportowania), tj. TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia były następujące: infekcje (~17-20%), zmniejszona liczba neutrofili (15%), zmniejszona/zwiększona liczba neutrofili (~13%) i zapalenie płuc (8,5%).

Podsumowując, porównanie profilu bezpieczeństwa dla pirtobrutynibu w porównaniu z SoC u pacjentów z R/R MCL jest utrudnione nie tylko z uwagi na odmienne definicje czy sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w próbie klinicznej BRUIN 1/2 [REDACTED], ale również ze względu na bardzo szeroki zakres opcji terapeutycznych wchodzących w skład terapii standardowej. Działania niepożądane związane ze stosowaniem pirtobrutynibu cechują się specyficzną charakterystyką typową dla tego typu cząsteczek, tj. inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona. To co dodatkowo wyróżnia pirtobrutynib, to fakt, że jest niekowalencyjnym inhibitorem BTK. Oznacza to, że wiąże się z białkiem BTK w inny sposób niż inne leki z tej klasy, potencjalnie czyniąc go bardziej skutecznym i mniej podatnym na wywoływanie oporności w komórkach nowotworowych. Może to mieć również odzwierciedlenie w zakresie potencjalnych AEs notowanych podczas jego stosowania, w szczególności, jeśli próbuje się porównywać go z innymi, standardowymi metodami leczenia w nawrotowej bądź odpornej postaci MCL.

Wyniki analizy efektywności praktycznej

Aydilek 2024

W zidentyfikowanym doniesieniu z rzeczywistej praktyki raportowano, iż pacjenci z R/R MCL przeszli średnio trzy linie terapii systemowej przed podaniem pirtobrutynibu i byli w przeważającej mierze objęci wcześniej terapią z udziałem BTKi (90%). Najlepszy całkowity wskaźnik odpowiedzi (ang. *best overall response rate*, BORR) wyniósł w tej grupie chorych 67% (lub 70% w całej grupie pacjentów włączonych do badania). W okresie obserwacji o medianie 8,6 miesiąca nie osiągnięto średniego czasu trwania odpowiedzi (DoR), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) ani całkowitego przeżycia (OS). Toksyczność hematologiczna była łagodna i występowała rzadko – nie zaobserwowano zdarzeń stopnia 3. ani 4. Najczęstszym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym były krwawienia (20%) oraz podwyższone poziomy

enzymów wątrobowych, biegunka, ból brzucha i zaburzenia smaku (po 10%). Nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Aydilek 2025

W zidentyfikowanym badaniu (opublikowanym w postaci abstraktu konferencyjnego) pacjenci z R/R MCL przeszli średnio trzy linie terapii systemowej przed podaniem pirtobrutynibu. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 5,2 miesiąca, u 78% pacjentów nie zaobserwowano progresji choroby podczas leczenia pirtobrutynibem. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) po dwóch latach wyniosło 50,1%. Pirtobrutynib był stosowany jako terapia pomostowa przed CAR-T u 49% pacjentów. W kohorcie pacjentów o niekorzystnych cechach klinicznych, wykazano skuteczność terapii pirtobrutynibem, uzyskując wyższy ogólny odsetek odpowiedzi, ORR (57,8% vs. z 49,3%), oraz podobny odsetek całkowitych remisji, CR (17,7% vs. 15,8%) w porównaniu z badaniem BRUIN 1/2 (dane dla cut off z maja 2023).

Epstein-Peterson 2025

W tym międzynarodowym, wieloośrodkowym retrospektywnym badaniu z rzeczywistej praktyki badano skuteczność m.in. pirtobrutynibu, stosowanego u pacjentów po progresji R/R MCL po terapii CAR-T, którzy stosowali inhibitor BTK przed CAR-T. Odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskano u 36% chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła ponad 3 m-ce, mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła ~3 miesiące, natomiast mediana czasu przeżycia całkowitego ponad 5 miesięcy. Uzyskane wyniki potwierdzają, iż w tej wąskiej i ciężko rokującej grupie pacjentów z R/R MCL, którzy mogą być objęci leczeniem z udziałem pirtobrutynibu, mimo progresji choroby po CAR-T, obserwowane jest uzyskanie satysfakcjonujących odsetków odpowiedzi na leczenie oraz dalszego wydłużenia życia. Podkreślić to należy tym bardziej, że wielu pacjentów z R/R MCL otrzymujących terapię CAR-T jest wstępnie intensywnie leczonych, a ich choroba w dużej mierze określana jest jako *high-risk*.

Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

W ChPL Jaypirca wskazano, iż najczęściej zgłaszanymi AEs dowolnego stopnia były: neutropenia (27,7%), zmęczenie (26,2%), biegunka (23,8%), niedokrwistość (20,7%), wysypka (18,4%) oraz stłuczenie (17,8%). Najczęstsze zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia to: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (11,2%), trombocytopenia (9,7%) i zapalenie płuc (9,0%). Częstość przerwania leczenia z powodu AEs wynosi 4,2%, a częstość zmniejszenia dawki z powodu AEs wynosi 4,8%. Najczęstsze zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia to neutropenia (1,0%), niedokrwistość (1,0%), zapalenie płuc (0,9%), trombocytopenia (0,7%) oraz wysypka (0,4%). Ciężkie AEs związane ze stosowaniem produktu Jaypirca wystąpiły u 11,3% pacjentów. Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie płuc (4,7%), neutropenia (2,2%), niedokrwistość (1,7%) i zakażenie dróg moczowych (1,0%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu to zapalenie płuc (0,4%), krwotok odnotowany (0,3%) oraz zakażenie dróg moczowych (0,1%).

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia nie zidentyfikowano komunikatów/raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jaypirca w analizowanym wskazaniu terapeutycznym.

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano na stronie internetowej bazy VigiAccess. Raportowano łącznie 420 zgłoszeń dotyczących wystąpienia AEs po zastosowaniu produktu leczniczego Jaypirca. Do najczęściej notowanych AEs (wg klasyfikacji MedDRA) zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (19%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (17%) oraz nowotwory (łagodne, złośliwe, nieokreślone, w tym torbiele i polipy, 9%).

Wnioski końcowe

W ramach niniejszej analizy, wykazano, iż stosowanie **pirtobrutynibu** w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka leczonych wcześniej inhibitorem BTK cechuje się **wysoką skutecznością** w zakresie istotnych wyników zdrowotnych oraz **akceptowalnym profilem bezpieczeństwa**, mając na uwadze stan pacjentów, wynikający ze specyfiki omawianej jednostki chorobowej oraz jej stopnia zaawansowania (R/R MCL).

Wartym podkreślenia jest fakt, iż populacja chorych leczonych uprzednio innymi terapiami w tym kowalencyjnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona, która miałyby zostać objęta terapią z udziałem produktu leczniczego Jaypirca w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85), aktualnie nie ma w warunkach polskich innej opcji tak skutecznego leczenia w postaci niekowalencyjnych BTKi, których przedstawicielem jest pirtobrutynib. Zakłada się, iż oceniana interwencja wypełni lukę w obecnym wachlarzu dostępnych opcji terapeutycznych w R/R MCL (*unmet need*).

Wnioskuje się zatem, iż **wprowadzenie leczenia opartego o pirtobrutynib** w rozpatrywanej populacji pacjentów **przyczyni się do wydłużenia przeżycia, zarówno całkowitego (OS) jak i wolnego od progresji choroby (PFS). Prowadzić również będzie do skrócenia czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (ORR) oraz wydłużenia czasu trwania odpowiedzi (DoR). Pozwoli również pacjentom dłużej pozostać w leczeniu, poprzez wydłużenie czasu do przerwania leczenia (TTD).**

Reasumując, **leczenie pirtobrutynibem w porównaniu do terapii standardowej (SoC) przyniesie zatem znaczne dodatkowe korzyści zdrowotne**, poprzez umożliwienie dostępu do nowoczesnej opcji postępowania we wnioskowanej populacji pacjentów. Stanowić to będzie **odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z chłoniakiem komórek płaszczka w postaci o złym rokowaniu, tj. po nawrocie i/lub opornej na wcześniej podane opcje terapeutyczne (w tym inhibitory BTK).**

1. Metodyka analizy

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczącymi oceny technologii medycznych [1], wytycznymi *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [4] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków – Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań dla analiz uwzględnianych we wnioskach refundacyjnych [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymaganiami AOTMiT niniejsza analiza obejmuje:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu danych klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [4],
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono według metodyki przeglądu systematycznego stosowanej w raportach HTA w następujących etapach:

- Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P – *population*) grupy pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny,
 - (I – *intervention*) interwencji zdrowotnej (procedury lub produktu leczniczego z określonym sposobem dawkowania i innymi cechami definiującymi technologię medyczną będącą przedmiotem decyzji),
 - (C – *comparators*) interwencji porównawczych, czyli komparatorów (technologii, które w największym stopniu zostaną zastąpione przez ocenianą interwencję, tzw. „aktualna praktyka”),
 - (O – *outcomes*) efektów zdrowotnych będących przedmiotem oceny (klinicznie istotnych wyników, których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia),
 - (S – *study design*) rodzajów badań, które pozwalają uzyskać wiarygodne dane na temat efektywności klinicznej ocenianej interwencji (najlepszą ocenę skuteczności zapewniają dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją; w ocenie bezpieczeństwa istotny jest także długi okres obserwacji i duża liczebność próby).
- Analizę problemu decyzyjnego przedstawiono w osobnym dokumencie [17].
- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, które obejmuje:

- sformułowanie kryteriów włączenia i wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS,
- konstrukcję strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego,
- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu,
- systematyczną selekcję badań naukowych na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji;
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników;
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy;
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu,
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*);
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych,
 - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [5];
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego **Jaypirca (pirtobrutynib)** w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*), leczonych wcześniej inhibitorem BTK (ang. *Bruton tyrosine kinase inhibitor*).

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy Eli Lilly Polska sp. z o. o.

1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań opracowano na podstawie schematu PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – schemat PICOS

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (wskazanie)	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka (MCL) leczeni wcześniej inhibitorem BTK. Szczegółowy opis populacji znajduje się w proponowanym programie lekowym B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85).	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Jaypirca (pirtobrutynib) podawany doustnie w dawce dobowej wynoszącej 200 mg. Szczegóły dotyczące sposobu dawkowania powinny być prowadzone zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparator	Finansowane w Polsce terapie w ramach SoC (ang. <i>standard of care</i>)*	Inne niż definiowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: - ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – pierwszorzędowy punkt końcowy; - najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR, w tym odpowiedź całkowita – CR, odpowiedź częściowa – PR, stabilizacja choroby – SD i progresja choroby – PD); - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR); - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) oraz 6-, 12- i 18-miesięczny wskaźnik DOR; - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz 12-miesięczne prawdopodobieństwo PFS; - przeżycie całkowite (OS) oraz 12- i 18-miesięczne prawdopodobieństwo OS; - czas do przerwania leczenia (TTD); - inne parametry oceny skuteczności (jeśli dostępne). Jakość życia i inne PROs: - punkty zorientowane na pacjenta (PROs) Bezpieczeństwo: - zgony; - utrata z badania ogółem; - utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (AE); - zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do zgonu; - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do zgonu; - zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do przerwania leczenia; - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do przerwania leczenia; - zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ogółem; - wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ogółem (bez podziału na stopnie nasilenia);	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

	- wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ≥ 3 stopnia; - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ogółem (bez podziału na stopnie nasilenia); - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ≥ 3 stopnia; - inne parametry oceny bezpieczeństwa.	
Typy badań	- Przeglądy systematyczne (z lub bez metaanalizy) spełniające kryteria PICOS co najmniej w zakresie populacji i interwencji oraz komparatora - Randomizowane badania kliniczne, - Inne badania kliniczne bez grupy kontrolnej, - Prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne (w ramach oceny efektywności praktycznej / bezpieczeństwa)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Status publikacji	Badania/prace opublikowane w formie postaci pełnego tekstu lub streszczenia konferencyjnego, w języku polskim lub angielskim	Badania opublikowane w innych niż wskazane językach

*zakres opcji terapeutycznych oraz odsetki dotyczące częstości ich stosowania w ramach SoC w warunkach polskich konsultowano z ekspertem klinicznym i ujęto w ramach analizy ekonomicznej [18].

Poszerzona analiza bezpieczeństwa:

- o profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Jaypirca;
- o informacje dotyczące bezpieczeństwa dostępne na stronach URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.

Podczas wyszukiwania badań pierwotnych uwzględniono również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono także konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Jaypirca (pirtobrutynib) stosowany w leczeniu R/R MCL.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące elektroniczne bazy danych:

- MEDLINE przez Ovid;
- EMBASE przez Ovid;

- *Cochrane Library* przez Ovid (bazy *Cochrane Database of Systematic Reviews*).

Strategie wyszukiwania publikacji w bazach *MEDLINE*, *EMBASE* oraz *Cochrane Library* (przez Ovid) zamieszczono w załączniku (rozdział 14.1).

Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (pirtobrutynib) to 3.10.2025 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (WM, LSz), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji, gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem trzeciego analityka (AGP). Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - *MEDLINE* przez Ovid;
 - *Cochrane Library* przez Ovid (baza *Cochrane Central Register of Controlled Trials*);
 - *EMBASE* przez Ovid;
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku (rozdział 14.1).

Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych to 3.10.2025 r dla ocenianej interwencji (pirtobrutynib). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (WM, LSz). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem trzeciego analityka (AGP) na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji – włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym), zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1].

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [5].

W związku z nieodnalezieniem badań *head-to-head* dla pirtobrutynib vs komparator (SoC) konieczna była identyfikacja badań dla adekwatnej interwencji terapeutycznej.

[Redacted text block]

Opis

jego metodyki oraz głównych wniosków zamieszczono w rozdziale 2.

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia niepublikowanych badań dotyczących ocenianej interwencji (Jaypirca) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu. Wyszukiwanie wykonano zgodnie z formatem bazy danych, wpisując w oknie dialogowym słowa kluczowe: pirtobrutynib OR LOXO-305 OR "LOXO 305" OR LOXO305 OR LY-3527727 OR "LY 3527727" OR LY3527727 OR RXC-005 OR RXC005 OR "RXC 005" OR Jaypirca.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 50 rekordów (44 w *Clinicaltrials.gov* oraz 6 w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*), w tym 50 rekordów dotyczyło populacji dorosłych. 17 rekordów (14 w bazie *Clinicaltrials.gov* oraz 3 w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*) miało status „completed”.

Ostatecznie nie zidentyfikowano badań klinicznych ze statusem „completed”, spełniających kryteria włączenia do analizy głównej co najmniej w zakresie populacji oraz interwencji.

Poniżej przedstawiono natomiast 2 badania, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu w zakresie populacji oraz interwencji o statusie „active, not recruiting”.

Tabela 2. Zestawienie badań odnalezionych w rejestrach badań klinicznych (data wyszukiwania: 3.10.2025 r.)

Identyfikator badania	Rodzaj badania / Status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT03740529 EudraCT Number: 2018-003340-24	nRCT, I/II fazy równoległe, otwarte wielośrodkowe, Trwające (brak rekrutacji)	Pacjenci z CLL/SLL i NHL (w tym MCL), po niepowodzeniu lub nietolerancji SoC (N= 860) Faza 2 (monoterapia pirtobrutynibem), Kohorta 1: Pacjenci z MCL (nieblastoidalnym) uprzednio leczeni inhibitorem BTK. Faza 2 (monoterapia pirtobrutynibem), Kohorta 7: Pacjenci z MCL (blastoidalnym) uprzednio leczeni co najmniej jedną wcześniejszą terapię (lub brakiem zatwierdzonej terapii z udowodnioną korzyścią kliniczną), z wyjątkiem nieleczzonej transformacji Richtera	Pirtobrutynib, Wenetoklaks, Rituksymab Badanie obejmuje 3 części: - Fazę 1 (eskalacja dawki pirtobrutynibu w monoterapii i rozszerzenie dawki), - Fazę 1b (rozszerzenie dawki pirtobrutynibu w terapii skojarzonej) - Fazę 2 (rozszerzenie dawki pirtobrutynibu w monoterapii).	Badanie opublikowane (BRUIN 1/2) Włączone do analizy
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT03740529 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003340-24/GB		
NCT04849416	Interwencyjne, II fazy, jednoramienne, otwarte Trwające, (brak rekrutacji)	Populacja azjatycka z chłoniakiem lub przewlekłą białaczką, uprzednio leczeni SoC. Trzy kohorty: MCL, CLL/SLL i NHL. (N=87)	LOXO-305 (Pirtobrutinib)	Wyniki dla kohorty MCL opublikowane w publikacji Liu 2025, Włączone do analizy
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04849416			

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji oraz metodyki badań pierwotnych. Następnie w publikacjach naukowych poszukiwano wyników przedstawionych w formie:

- Danych jakościowych:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione, itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji.
- Danych ilościowych:

- o dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy, lub parametry OR/HR;
- o dla zmiennych ciągłych: wartości średnie z miarami rozrzutu, wyjściowe i w okresie obserwacji, średnia zmiana oraz dane dotyczące różnic między grupami, wielkości efektu i istotności statystycznej różnic.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostały przeprowadzone niezależnie przez dwoje analityków przy użyciu ujednoliconych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest:

- określenie, w jakim stopniu można ufać wynikom poszczególnych badań i metaanaliz.
- ograniczenie wpływu badań obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzanie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwoje analityków przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku (rozdział 14.3). Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

W przypadku odnalezienia badań RCT, przeprowadzona zostanie ocena ryzyka występowania błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [4, 9] oraz w publikacji Sterne 2019 [6].

Skala RoB2 pozwala na ocenę wpływu metodologii zastosowanej w badaniach klinicznych na jego wiarygodność w zakresie kilku kluczowych aspektów badania, pogrupowanych w ramach 5 domen uwzględniających:

- **Domena 1:** Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji (sposób generowania kodu, który pozwala na losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion terapeutycznych w procesie randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena heterogeniczności populacji w poszczególnych ramionach terapeutycznych pod względem kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów);

- **Domena 2:** Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych/ zaplanowanych interwencji (zaślepienie uczestników oraz personelu uczestniczącego w badaniu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych);
- **Domena 3:** Ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych (analiza kompletności wyników);
- **Domena 4:** Ryzyko błędu systematycznego związane z metodą pomiaru wyników dla ocenianego punktu końcowego (ocena metody pomiaru punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych);
- **Domena 5:** Ryzyko błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników (analiza wyników z określonym pierwotnie protokołem badania).

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje uwzględnione w publikacji i dodatkowych materiałach źródłowych uwzględnionych w przeglądzie. Udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach każdej domeny dla punktu końcowego.

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku każdej z domen definiowane jest jako niskie, pośrednie (pewne ograniczenia, ang. *some concerns*) lub wysokie.

Końcowa ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej ocenianej próby klinicznej uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen przy założeniu, iż najniżej oceniona domena determinuje całościową ocenę w skali RoB2 [4, 6, 9].

Jakość przeglądów systematycznych (o ile pozwala na to forma takich przeglądów: publikacja vs raport w postaci danych niepublikowanych) została oceniona w ramach rekomendowanej przez AOTMiT skali AMSTAR II (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews II*) [7].

Ponadto, każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [8]. Jest to narzędzie rekomendowane przez wytyczne AOTMiT do oceny badań jednoramiennych. Skala ta składa się z ośmiu domen oceniających różne aspekty badania, a współczynnik wiarygodności może przyjąć wartość od 0 do 8 punktów, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów lub streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku (rozdział 14.3).

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna odnosi się do stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono na podstawie następujących elementów:

- reprezentatywność badanej próby dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);

- zgodność interwencji badanej z interwencją stosowaną w praktyce (np. możliwość zapewnienia w polskim systemie zdrowotnym elementów opieki medycznej podobnych do tych w badaniu klinicznym);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu zaobserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA, wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonano przy użyciu specjalnie przygotowanych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Excel*. Formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności zostały wprowadzone zgodnie z zalecanymi metodami [4, 13]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [4].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) przy czym, jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszela [4], z wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (ang. *mean difference; difference in means*, MD) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia”

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane z poziomu pacjenta, tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość *p*).

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [4]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy, (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (ang. *fixed effect /common effect model*) lub model efektów losowych (ang. *random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [4] rozróżnia się następujące rodzaje heterogeniczności, zależnie od źródła zróżnicowania wyników:

- Heterogeniczność kliniczna: wynikająca z różnic w kryteriach włączenia, charakterystyce pacjentów lub interwencjach oraz definicjach ocenianych punktów końcowych;

- Heterogeniczność metodologiczna: spowodowana różnicami w schematach badawczych i innych czynnikach wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- Heterogeniczność statystyczna: zróżnicowanie wyników leczenia, badane metodami statystycznymi, które wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochrane oraz I^2 [4]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect / common effect model*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [4].

Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) jest możliwe tylko w sytuacji, gdy badania (1) nie wykazują istotnego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego oraz (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (chyba że liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu, w przypadku danych dychotomicznych, metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych ciągłych metodą odwrotnej wariancji. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, mimo braku istotnych różnic w metodologicznej i klinicznej charakterystyce badań (czyli w sytuacji, gdy źródło heterogeniczności jest trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimonian-Lairda (*random effect*) [4, 14].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimonian-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [4]. W przypadku, gdy w każdym z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie zeru) liczby zdarzeń, uwzględniono wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto działa poprawnie przy małej (lub dużej) liczbie zdarzeń, niewielkim efekcie interwencji oraz grupach o zrównoważonej liczebności w większości badań. W innych przypadkach oczekiwana wartość OR jest zaburzona (zbliża się do wartości 1).

Meta-analiza metodą Peto została przeprowadzona, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- efekt interwencji był względnie mały, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$;
- zachowano równowagę grup zarówno w ramach pojedynczych badań, jak i w łącznych wielkościach grup.

Pozostałe parametry efektywności (tj. ryzyko względne oraz parametry bezwzględne) obliczono z wykorzystaniem metody Mantela-Haenszela, ponieważ metoda Peto jest stosowana wyłącznie do obliczania OR.

1.8.5. Porównanie pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną planowano ocenić stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora – tzw. analiza metodą porównania pośredniego Buchera [10].

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [11, 12].

Heterogeniczność metodologiczna może dotyczyć sposobu przedstawienia wyników dot. różnicy średnich zmian. Mogą one zostać przedstawione w postaci średnich arytmetycznych lub średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów. Jej istota tkwi w podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic poszczególnych grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów. Zatem, w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego w sposób wiarygodny nie jest możliwe.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) można rozważyć wykorzystanie innych metod, takich jak:

- proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*);
- porównanie z danymi historycznymi (ang. *benchmarking with historical controls*);
- porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC; ang. *matching-adjusted indirect comparison*).

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność pirtobrutynibu vs terapia standardowa oraz brakiem możliwości przeprowadzenia klasycznej analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną (dostępne są jedynie

badania jednoramienne),

Metoda MAIC pozwala na porównanie populacji, dla której dostępne są dane z poziomu pacjenta, w stosunku do populacji porównawczej, dla której dostępne są tylko dane zbiorcze. Metoda MAIC umożliwia zatem przeprowadzenie porównania pośredniego, jednocześnie uwzględniając różnice populacyjne dla porównywanych terapii w różnych próbach klinicznych, gdy tradycyjne podejścia napotykają na znaczące ograniczenia, które wpłynąć mogą na interpretację wyników. Omawiana technika analityczna polega na porównaniu badań jednoramiennych poprzez wyrównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów w grupach i odpowiednie zważenie wyników zgodnie z metodologią przedstawioną w publikacji *Signorovitch* 2012 [19]. Dostosowanie różnic populacyjnych opisywaną metodą polega zatem na wprowadzeniu z poziomu pacjenta (IPD, ang. *individual patient data*) odpowiednich wag, które te różnice w znacznym stopniu niwelują. Wagi te są odpowiednio dobrane tak, aby dostosowanie dotyczyło kluczowych cech klinicznych, mających potencjalnie duży wpływ na uzyskane wyniki.

Pierwszym krokiem metody MAIC jest dopasowanie kryteriów włączenia i wykluczenia badań tak, aby pacjenci wyłączeni z jednego badania byli też wykluczeni z drugiego. Konieczny jest wybór kryteriów doboru wag, tj. cech populacji kwalifikujących się do upodobnienia pomiędzy badaniami (np. wiek pacjenta, czas od diagnozy, liczba linii leczenia itp.) oraz dobieranie na tej podstawie wagi dla każdego pacjenta z badania.

Następnie przeprowadza się skalowanie efektów zdrowotnych poszczególnych pacjentów. Po wykonaniu ważenia uzyskane wyniki można porównywać pomiędzy tak dostosowanymi populacjami. Wpływ ważenia na informację statystyczną dostępną z indywidualnych danych pacjentów jest sprawdzany poprzez oszacowanie efektywnej liczebności badanej próby. Wartość ta jest liczona jako iloraz kwadratu sumy wag i sumy kwadratów wag. Maksymalną efektywną liczebność próby badanej uzyskuje się w przypadku, gdy wszyscy pacjenci mają podobne wagi.

Ważnym założeniem analizy MAIC, podobnie do innych porównań grup terapeutycznych w badaniach bez randomizacji, jest brak niezidentyfikowanych różnic pomiędzy próbami, których wystąpienie mogłoby skutkować błędną interpretacją uzyskanych wyników. Przeprowadzenie porównywania pośredniego metod leczenia niesie za sobą ograniczenia wynikające z heterogeniczności dostępnych dowodów naukowych (kryteria włączenia/wyłączenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, definicje punktów końcowych). Łącząc dane z poziomu pacjenta z opublikowanymi zagregowanymi danymi bądź danymi z baz medycznych, użycie metody MAIC pozwala na zmniejszenie obserwowanych różnic między porównywanymi kohortami i zapewnienie decydentom dostępu do porównawczych wyników dla ocenianej interwencji vs adekwatny komparator. Innym ograniczeniem MAIC jest fakt, iż taka modyfikacja cech podatna jest na zniekształcenia spowodowane zakłóceniem wynikającym z innych efektów badania.

2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, aby odnaleźć badania z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności przypisuje się przeglądom systematycznym (z metaanalizą lub bez niej), które są zgodne z problemem klinicznym pod względem punktów końcowych, populacji i komparatora, pod warunkiem ich aktualności oraz zgodności z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library przez Ovid (baza Cochrane Database of Systematic Reviews),
- MEDLINE przez Ovid,
- EMBASE przez Ovid.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w wymienionych bazach medycznych przeprowadzono w dniu 3.10.2025 r.

W wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły zamieszczone w bazach do daty wyszukiwania („*present*”).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICO.

Niemniej jednak udostępniona przez [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 3. Metodyka i wyniki przeglądu „Pirtobrutynib Mantle Cell Lymphoma (Pre-BTKi treated) SLR Report/2020-9661 MCL Real-World Comparator Cohort for BRUIN-18001_final”

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski

3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie systematycznego wyszukiwania, przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy, nie zidentyfikowano badań *head to head* oceniających efektywność stosowania pirtobrutynibu w porównaniu z terapią standardową (SoC) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka, leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

Zidentyfikowano natomiast jedno wieloośrodkowe międzynarodowe badanie kliniczne fazy II – **BRUIN 1/2** (NCT03740529) [22, 23] oceniające efektywność kliniczną pirtobrutynibu w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka, leczonych wcześniej BTKi. **Badanie BRUIN 1/2** ma charakter międzynarodowy (49 ośrodków w 10 krajach, w tym z Polski); stanowi podstawę rejestracji dla pirtobrutynibu w leczeniu MCL przez m.in EMA, FDA) i **jest głównym badaniem niniejszego opracowania.**

Odnaleziono również zbliżone pod względem metodyki badanie kliniczne *Liu 2025* (NCT04849416) przeprowadzone na pacjentach rasy żółtej [32]. Przeprowadzone zostało na potrzeby rejestracji pirtobrutynibu przez Chińską Agencję ds. Leków (NMPA) i stanowi dodatkowe źródło danych z zakresu efektywności klinicznej pirtobrutynibu (jego wyniki ujęto w rozdziale 5).

Biorąc pod uwagę dostępność danych klinicznych analiza główna we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

- Oceny efektywności klinicznej pirtobrutynibu podawanego doustnie w dawce dobowej wynoszącej 200 mg w oparciu o dane z badań jednoramiennych.
- Oceny efektywności klinicznej pirtobrutynibu podawanego doustnie w dawce dobowej wynoszącej 200 mg w porównaniu z terapią standardową (SoC) (MAIC, ang. *matched adjusted indirect comparison*);

Dodatkowo, w ramach rozdziału Ocena efektywności praktycznej uwzględniono doniesienia typu *real-life* *Aydilek 2024* [35], *Aidylek 2025* [37] i *Epstein-Peterson 2025* [38].

4. Analiza efektywności klinicznej pirtobrutynibu w oparciu o wyniki jednoramiennego badania fazy II BRUIN 1/2

W wyniku wyszukiwania odnaleziono pierwotne, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne II fazy o akronimie *BRUIN 1/2* (NCT03740529) [22, 23], w którym oceniano efektywność kliniczną pirtobrutynibu u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka, leczonych wcześniej inhibitorem BTK. Badanie *BRUIN 1/2* ma charakter międzynarodowy, jest wysoce reprezentatywną próbą kliniczną i stanowi podstawę analizy głównej niniejszego opracowania.

4.1. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych, w tym:

- Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR, w tym odpowiedź całkowita – CR, odpowiedź częściowa – PR, stabilizacja choroby – SD i progresja choroby – PD);
- Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) oraz 6-, 12-, 18- i 24-miesięczny wskaźnik DOR;
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- Przeżycie całkowite (OS) oraz 12- i 18-miesięczne prawdopodobieństwo OS;
- [REDACTED]

Pierwszorzędowa kohorta skuteczności (wg Wang 2023) obejmowała pierwszych 90 pacjentów z MCL włączonych do fazy 1 lub 2, u których choroba była mierzalna według badacza, którzy wcześniej otrzymywali schemat leczenia zawierający cBTKi i u których nie stwierdzono zajęcia ośrodkowego układu nerwowego.

Wyniki pochodzą z publikacji Wang 2023 [23] – *BRUIN 1/2*, chyba, że oznaczono inaczej. Data odcięcia danych z badania *BRUIN 1/2* ujętych w głównej publikacji, tj. Wang 2023 to: 31.01.2022 r. (dostępne są również dane z punktami odcięcia → lipiec 2022 – Shah 2023a_abstract, Shah 2023b_abstract, Wang 2023_abstract oraz → maj 2023 – Cohen 2023_abstract i Cohen 2024_abstract).

W tabeli oraz na wykresie poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności stosowania pirtobrutynibu w oparciu o główne badanie *BRUIN 1/2* (populacja globalna).

Tabela 4. Skuteczność pirtobrutynibu - MCL (*BRUIN 1/2*)

Badanie	Okres obserw./cut fo date	Interwencja	N	Parametr
Odpowiedź na leczenie ogółem, ORR^				% (95% CI)
<i>BRUIN 1/2</i>	31 styczeń 2022	PIRTO	90	57,8 (46,9; 68,1) n=52* z ORR
<i>BRUIN 1/2 – Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023</i>	29 lipiec 2022		90	56,7 (45,8; 67,1) n=51* z ORR

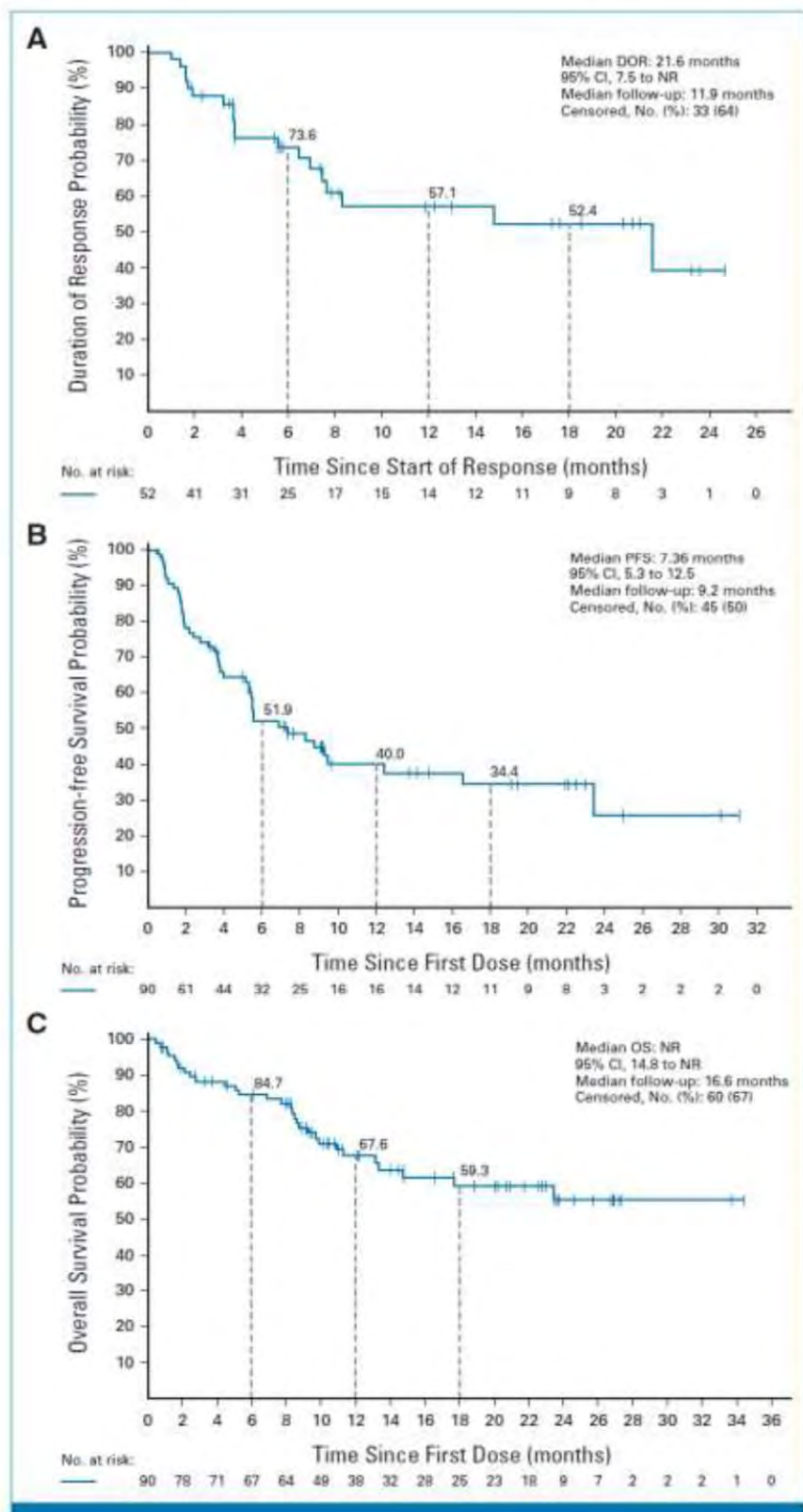
Badanie	Okres obserw./cut fo date	Interwencja	N	Parametr	
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	5 maj 2023		152	49,3 (41,4; 57,6) n=75* z ORR	
Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – pacjenci, którzy przegrali leczenie cBTKi z powodu progresji choroby				% (95% CI)	
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	5 maj 2023	PIRTO	128	43,0 (34,3; 52,0)	
Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – pacjenci, którzy przegrali leczenie cBTKi z powodu toksyczności lub innych przyczyn				% (95% CI)	
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	5 maj 2023	PIRTO	21	90,5 (69,6; 98,8)	
Najlepsza odpowiedź (ang. best overall response)				n (%)	
BRUIN 1/2	CR	31 styczeń 2022	PIRTO	90	18 (20,0)
BRUIN 1/2 – Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023		29 lipiec 2022		90	17 (19)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024		5 maj 2023		152	24* (15,8)
BRUIN 1/2	PR	31 styczeń 2022		90	34 (37,8)
BRUIN 1/2 – Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023		29 lipiec 2022		90	34 (38)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024		5 maj 2023		152	51* (33,6)
BRUIN 1/2	SD	31 styczeń 2022		90	14 (15,6)
BRUIN 1/2		31 styczeń 2022		90	15 (16,7)
	PD				
BRUIN 1/2		31 styczeń 2022		90	9 (10,0)
	NE				
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), miesiące				mediana (IQR)	
BRUIN 1/2	31 styczeń 2022	PIRTO	90	1,8 (1,0; 7,5)	
Półroczny wskaźnik DOR (6 months rate)				% (95% CI)	
BRUIN 1/2	31 styczeń 2022	PIRTO	52 (tylko pts, którzy odpowiedzieli na leczenie), w tym 33 to pts z danymi cenzurowanymi	73,6 (58,0; 84,2)	
Roczny wskaźnik DOR (12 months rate)				% (95% CI)	
BRUIN 1/2	31 styczeń 2022	PIRTO	52 (tylko pts, którzy	57,1 (39,3; 71,5)	

Badanie	Okres obserw./cut fo date	Interwencja	N	Parametr
			odpowiedzieli na leczenie), w tym 33 to pts z danymi cenzorowanymi)	
BRUIN 1/2 - Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023	29 lipiec 2022		51 (tylko pta, którzy odpowiedzieli na leczenie)	58 (41; 72)
Póttoraroczny wskaźnik DOR (18 months rate)				% (95% CI)
BRUIN 1/2	31 styczeń 2022	PIRTO	52 (tylko pts, którzy odpowiedzieli na leczenie), w tym 33 to pts z danymi cenzorowanymi)	52,4 (33,9; 67,9)
BRUIN 1/2 - Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023	29 lipiec 2022		51 (tylko pta, którzy odpowiedzieli na leczenie)	45 (27; 61)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	24 m-ce (mediana)/ 5 maj 2023		152 (75 pts pacjentów odpowiedziało na leczenie)	51,9 (37,0; 64,8)
Dwuletni wskaźnik DOR (24 months rate)				% (95% CI)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	24 m-ce (mediana)/5 maj 2023	PIRTO	152 (75 pts pacjentów odpowiedziało na leczenie)	38,9 (22,7; 54,8)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, DOR, miesiące				mediana (95% CI)
BRUIN 1/2	11,9 m-cy (mediana)/ 31 styczeń 2022	PIRTO	52 (tylko pts, którzy odpowiedzieli na leczenie), w tym 33 to pts z danymi cenzorowanymi)	21,6 (7,5; nie osiągnięto)
BRUIN 1/2 - Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023	13 m-cy (mediana)/ 29 lipiec 2022		51 (tylko pta, którzy odpowiedzieli na leczenie)	17,6 (7,3; 27,2)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	24 m-ce (mediana)/5 maj 2023		152 (75 pts pacjentów odpowiedziało na leczenie)	21,6 (9,2; 27,2)
Przeżycie wolne od progresji choroby, PFS miesiące				mediana (95% CI)

Badanie	Okres obserw./cut fo date	Interwencja	N	Parametr
BRUIN 1/2	9,2 m-cy (mediana)/ 31 styczeń 2022	PIRTO	90 (w tym 50 pts z danymi cenzorowanymi)	7,4 (5,3; 12,5)
BRUIN 1/2 - Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023	13,8 m-cy (mediana)/ 29 lipiec 2022		90	7,4 (5,3; 13,3)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	5 maj 2023		152	5,6 (5,3; 9,2)
Przeżycie całkowite, OS miesiące				mediana (95% CI)
BRUIN 1/2	16,6 m-cy (mediana)/ 31 styczeń 2022	PIRTO	90 (w tym 60 pts z danymi cenzorowanymi)	nie osiągnięto (14,8; nie osiągnięto)
BRUIN 1/2 - Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023	23,5 m-cy (mediana)/ 29 lipiec 2022		90	23,5 (15,9, nie osiągnięto)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	5 maj 2023		152	23,5 (17,1; nie osiągnięto)
Roczny wskaźnik OS (12 months rate)				% (95% CI)
BRUIN 1/2	31 styczeń 2022	PIRTO	90	67,6 (55,7; 77,0)
Półtoraroczny wskaźnik OS (18 months rate)				% (95% CI)
BRUIN 1/2	31 styczeń 2022	PIRTO	90	59,3 (46,1; 70,2)

^aw tym 20,0% (n=18) z odpowiedziami całkowitymi i 37,8% (n=34) z odpowiedziami częściowymi; *oszacowano na podstawie dostępnych danych;

Wykres 1. Krzywe Kaplana–Meiera dla (A) DOR, (B) PFS i (C) OS u pacjentów z MCL, objętych terapią pirtobrutynibem, wcześniej leczonych cBTKi – BRUIN 1/2 (Wang 2023)



Zasadnym jest podkreślenie, iż wyniki dla parametrów skuteczności w kluczowej próbie klinicznej BRUIN 1/2 były spójne na przestrzeni kolejnych okresów obserwacji (różne punkty odcięcia danych).

Leczenie pirtobrutynibem związane było z uzyskaniem odsetków ogólnej odpowiedzi na leczenie wynoszących ~49-58% (BRUIN 1/2) w zależności od przyjętej daty odcięcia danych. ORR w badaniu BRUIN 1/2 w populacji pacjentów rasy białej (n=76, odpowiedź uzyskano u 42 pts) wyniósł 55,3 (95% CI: 43,3; 66,7), natomiast w grupie chorych rasy innej niż biała (N=14, w tym: 6 Azjatów, 1 przedstawiciel rasy czarnej/Afro-Amerykanin, 7 określono jako „inna”; odpowiedź uzyskano u 10 pts) wyniósł 71,4 (95% CI: 41,9; 91,6).

Odpowiedź całkowitą (CR) uzyskano natomiast u ~16-20% pacjentów leczonych pirtobrutynibem w badaniu BRUIN 1/2. Wystąpienie odpowiedzi częściowej na leczenie raportowano natomiast u ~34-38%.

Wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, 35% odpowiedzi było nadal w trakcie odcięcia danych, przy czym najdłuższy czas trwania odpowiedzi wynosił 26,2 miesiąca (BRUIN 1/2 - Wang 2023). Pacjenci, u których BTKi było ostatnią wcześniejszą linią terapii (n=55), mieli medianę DOR wynoszącą 14,8 miesiąca (95% CI: 5,55; nie osiągnięto) i ORR wynoszącą 52,7% (BRUIN 1/2 - Wang 2023). Wskaźnik ORR był spójny w przypadku większości podgrup, niezależnie od danych demograficznych, liczby poprzednich linii terapii lub wcześniejszej terapii (BRUIN 1/2 - Wang 2023), z wyjątkiem m.in. rasy, o czym wspomniano powyżej.

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (TTR) wyniosła w badaniu BRUIN 1/2 1,8 miesiący.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla najdłuższego okresu obserwacji wyniosła 21,6 miesiący. Wskaźniki DOR wyniosły odpowiednio: 12-miesięczny → ~57-58%; 18-miesięczny → ~45-52%; 24-miesięczny → ~39%.

Leczenie pirtobrutynibem wiązało się z uzyskaniem mediany czasu wolnego od progresji choroby (PFS) wynoszącej 5,7-7,4 miesiący w badaniu BRUIN 1/2 (w zależności od daty odcięcia).

Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta w punkcie odcięcia styczeń 2022 lub wyniosła 23,5 miesiąca (w punktach odcięcia lipiec 2022 i maj 2023) w badaniu BRUIN 1/2. Roczny wskaźnik przeżycia całkowitego wynosił 67,6%, natomiast półtoraroczny wskaźnik przeżycia całkowitego 59,3%.

4.2. Jakość życia i inne PROs

Nie zidentyfikowano opublikowanych wyników z zakresu oceny jakości życia lub innych punktów końcowych zorientowanych na pacjenta (PROs). Jedynie w protokole próby klinicznej BRUIN 1/2 [30] wskazano które narzędzia/kwestionariusze planowano użyć w trakcie trwania badania. Były to:

- kwestionariusz European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30);
- uzupełniające oceny „objawów związanych z rakiem” dla NHL (w tym MCL);
- skala Worst Pain NRS;
- Patient’s Global Impression of Severity (PGI-S);
- Patient’s Global Impression of Change (PGI-C).

[illegible]

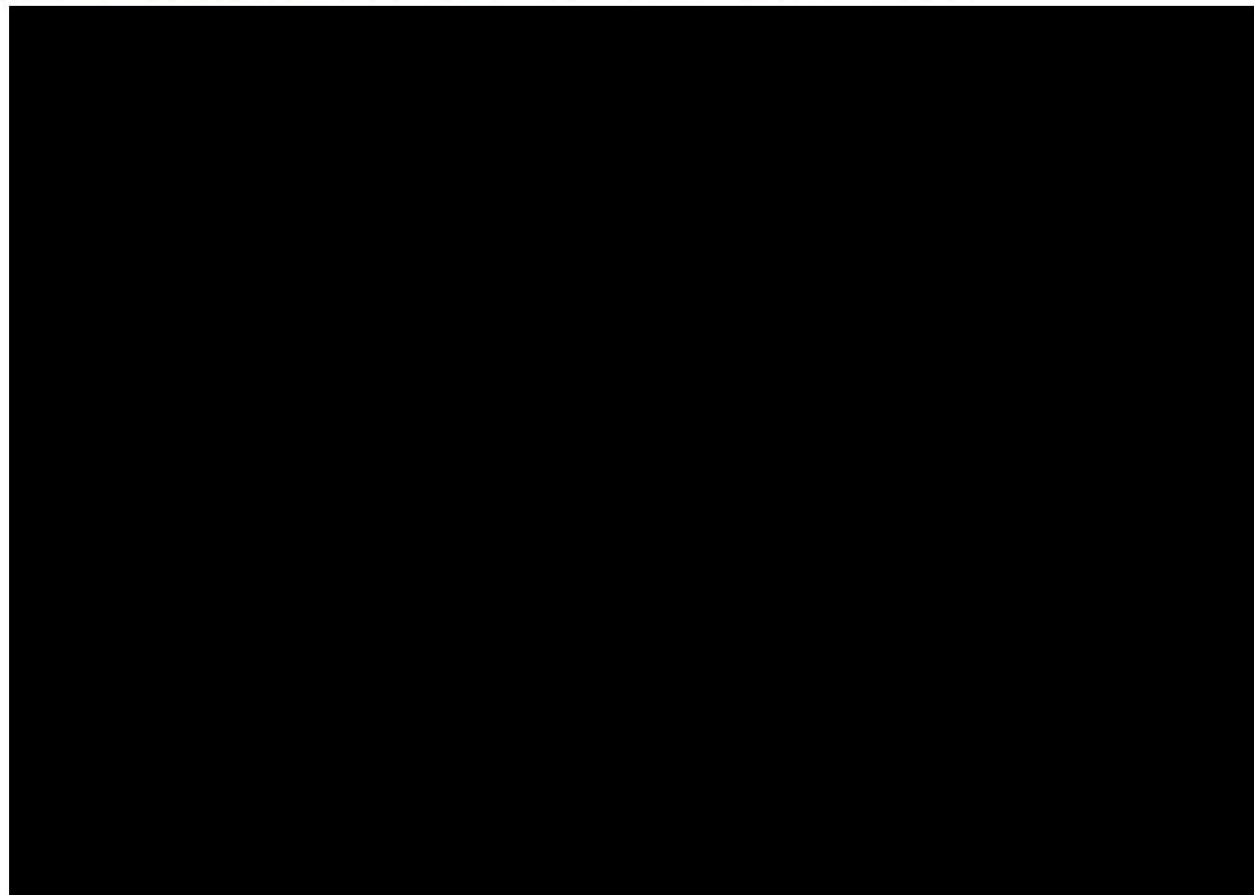
[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.1. Wyniki

[REDACTED]

Wykres 2. Wyniki w skali EORTC QLQ-C30 funkcji fizycznych i odsetek pacjentów z MCL, u których wystąpiła minimalna klinicznie istotna różnica względem wartości wyjściowej (Cykl 1) w Kohorcie 1



Wykres 3. Wyniki EORTC QLQ-C30 w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (Global Health Status/QoL) i odsetek pacjentów z MCL, u których wystąpiła minimalna klinicznie istotna różnica względem wartości wyjściowej (Cykl 1) w Kohorcie 1

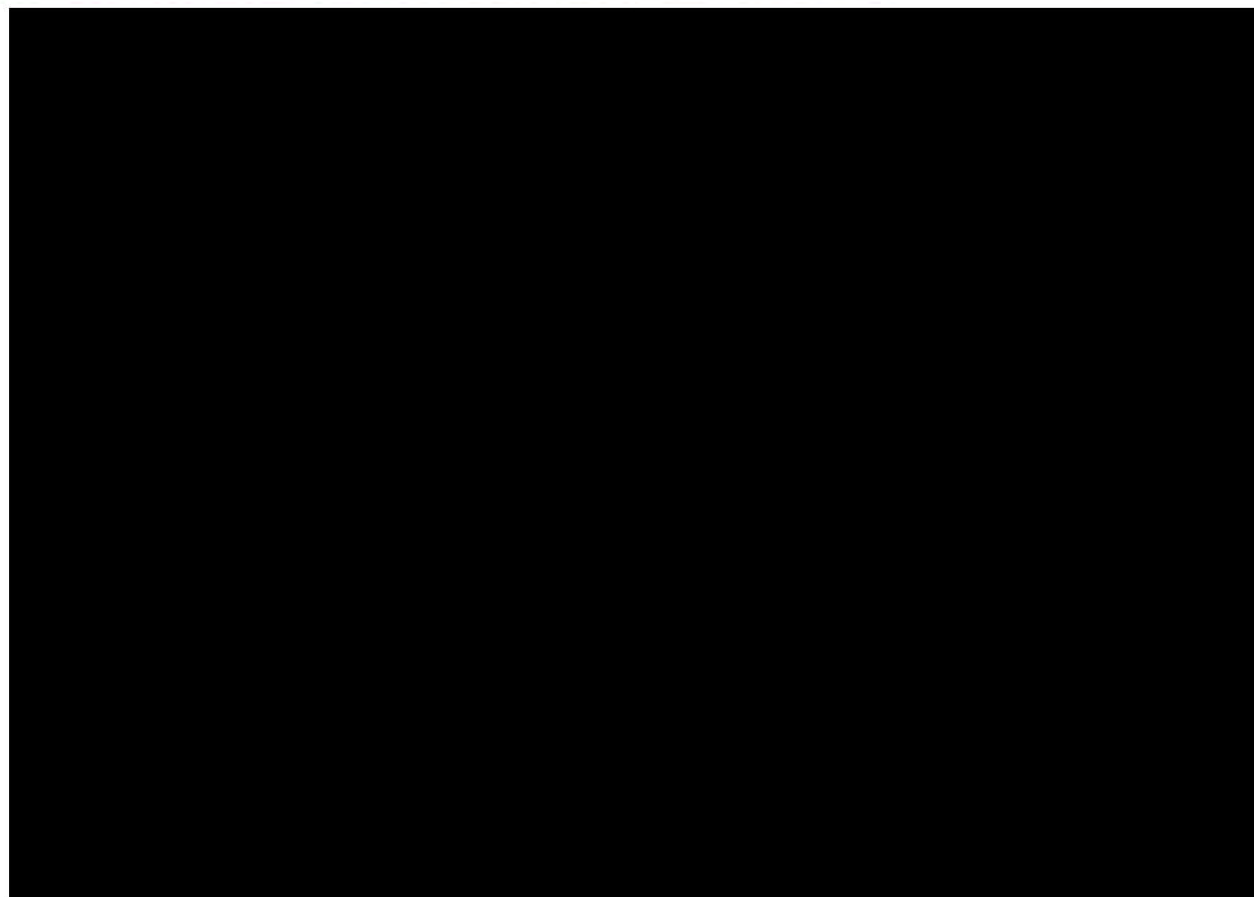


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wykres 4. Punkty uzyskane z w ocenie objawów MCL i odsetek pacjentów z MCL, u których wystąpiła minimalna klinicznie istotna różnica w stosunku do wartości wyjściowej (cykl 1) w Kohorcie 1.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3. Bezpieczeństwo

We włączonym badaniu klinicznym analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- utrata z badania ogółem,
- utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (AE) i innych przyczyn;
- zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ogółem;
- wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ogółem (bez podziału na stopnie nasilenia);
- wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ≥ 3 stopnia;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ogółem (bez podziału na stopnie nasilenia);
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ≥ 3 stopnia;

Analiza bezpieczeństwa w badaniu BRUIN 1/2 została przeprowadzona w populacji pacjentów z MCL, określonej jako *safety population*, tj. chorych losowo przydzielonych do grupy badanej, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę dedykowanego leczenia (data cut of 31.01.2022 r.: Wang 2023, N=164; data cut of 29 lipiec 2022: Shah 2023a_abstract N=166, Shah 2023b_abstract N=166, Wang 2023_abstract N=166, Roecker 2025_tyko dane dotyczące bezpieczeństwa, N=42 pacjentów, którzy przyjmowali pirtobrutynib ≥ 12 m-cy – post hoc analysis; data cut off 5 maj 2023: Cohen 2023_abstract i Cohen 2024_abstract), N=152).

W tabelach poniżej przedstawiono dostępne wyniki z zakresu bezpieczeństwa zaczerpnięte z badań BRUIN 1/2.

Tabela 5. Bezpieczeństwo pirtobrutynibu – BRUIN 1/2

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Utrata z badania ogółem	BRUIN 1/2	PIRTO	164	109 (66,4*)
Utrata z badania z powodu progresji choroby	BRUIN 1/2		164	78 (47,6*)
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	BRUIN 1/2		164	13 (7,9*)
Utrata z badania z powodu zmiany leczenia	BRUIN 1/2		164	4 (2,4*)
Utrata z badania z powodu wycofania zgody	BRUIN 1/2		164	3 (1,8*)
Utrata z badania z powodu zgonu	BRUIN 1/2		164	7 (4,3*)
Utrata z badania z innych przyczyn	BRUIN 1/2		164	4 (2,4*)
TEAE prowadzące do obniżenia dawki	BRUIN 1/2		164	8 (4,9)
TRAE prowadzące do obniżenia dawki	BRUIN 1/2 (Cohen 2023/Cohen 2024)		152	8 (5,3)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	BRUIN 1/2		164	15 (9,1)**
	BRUIN 1/2		164	5 (3,0)

TRAE prowadzące do przerwania leczenia	BRUIN 1/2 (Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023)		166	5 (3)
	BRUIN 1/2 (Cohen 2023/Cohen 2024)		152	5 (3,3)
AE prowadzące do tymczasowego wstrzymania leczenia	BRUIN 1/2		164	42 (25,6)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych;

**najczęstszym AEs prowadzącym do przerwania leczenia było zapalenie płuc (1,2%, n=2), żadne inne zdarzenie nie było przyczyną więcej niż jednego przerwania leczenia

Tabela 6. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające u pacjentów w trakcie leczenia - TEAEs (BRUIN 1/2)

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane†				
Zmęczenie	BRUIN 1/2	PIRTO	164	49 (29,9)
	BRUIN 1/2 (Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023)		166	51* (31)
	BRUIN 1/2 (Cohen 2023/Cohen 2024)		152	48* (31,9)
Biegunka	BRUIN 1/2		164	35 (21,3)
	BRUIN 1/2 (Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023)		166	37* (22)
	BRUIN 1/2 (Cohen 2023/Cohen 2024)		152	35* (22,3)
Kaszel	BRUIN 1/2		164	20 (12,2)
Covid 2019	BRUIN 1/2		164	8 (4,9)
Nudności	BRUIN 1/2		164	18 (11,0)
Duszność	BRUIN 1/2		164	27 (16,5)
	BRUIN 1/2 (Cohen 2023/Cohen 2024)		152	27* (17,5)
Ból pleców	BRUIN 1/2		164	21 (12,8)
Stłuczenia	BRUIN 1/2		164	24 (14,6)
Anemia	BRUIN 1/2		164	21 (12,8)
	BRUIN 1/2 (Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023)		166	28* (17)
Gorączka	BRUIN 1/2		164	19 (11,6)
Zaparcia	BRUIN 1/2		164	18 (11,0)
Zapalenie płuc	BRUIN 1/2		164	17 (10,4)^
Ból mięśni	BRUIN 1/2		164	17 (10,4)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania‡				
Migotanie/trzepotanie przedsionków**	BRUIN 1/2	PIRTO	164	6 (3,7)
	BRUIN 1/2 (Cohen 2023/Cohen 2024)		152	5* (3,6)
Krwawienie (ang. bleeding)	BRUIN 1/2		164	45 (27,4)

Siniaki¶	<i>BRUIN 1/2</i>		164	27 (16,5)
Krwotok (ang. hemorrhage)	<i>BRUIN 1/2</i>		164	25 (15,2)
Infekcje	<i>BRUIN 1/2</i>		164	59 (36,0)
Neutropenia 	<i>BRUIN 1/2</i>		164	23 (14,0)
Trombocytopenia	<i>BRUIN 1/2</i>		164	24 (14,6)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych;

**Spośród sześciu zdarzeń niepożądanych związanych z migotaniem przedsionków/trzepotaniem przedsionków trzy wystąpiły u pacjentów z historią medyczną migotania przedsionków

† W zestawieniu uwzględniono tylko te zdarzenia, które wystąpiły u minimum min. 10% pacjentów;

‡ Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu to takie, które wcześniej były powiązane z kowalencyjnymi inhibitorami BTK.

¶ Termin obejmuje m.in. stłuczenia, wybroczyny, siniaki oraz zwiększoną podatność na powstawanie siniaków;

|| Termin ten łączy w sobie zmniejszoną liczbę neutrofili, neutropenię, gorączkę neutropeniczną i sepsę neutropeniczną;

^w tym 5 pts (3%) wystąpiło zapalenie płuc związane z COVID

Tabela 7. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia – TEAE (BRUIN 1/2)

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane				
Zmęczenie	BRUIN 1/2	PIRTO	164	4 (2,4)
Biegunka	BRUIN 1/2		164	0 (0)
Stłuczenia	BRUIN 1/2		164	0 (0)
Kaszel	BRUIN 1/2		164	0 (0)
Nudności	BRUIN 1/2		164	0 (0)
Duszność	BRUIN 1/2		164	3 (1,8)
Zapalenie płuc	BRUIN 1/2		164	14 (8,5)
Ból pleców	BRUIN 1/2		164	2 (1,2)
Anemia	BRUIN 1/2		164	8 (4,9)
Zmniejszona/zwiększona liczba neutrofili	BRUIN 1/2 (Cohen 2023/Cohen 2024)		152	20* (13,3)
Zmniejszona liczba neutrofili	BRUIN 1/2 (Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023)		166	25* (15)
Gorączka	BRUIN 1/2		164	0 (0)
Zaparcia	BRUIN 1/2		164	0 (0)
Ból mięśni	BRUIN 1/2		164	0 (0)
Nadciśnienie	BRUIN 1/2		164	0 (0)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania‡				
Migotanie/trzepotanie przedsionków	BRUIN 1/2	PIRTO	164	2 (1,2)
	BRUIN 1/2 (Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023)		166	3* (2)
Krwotok/krwiaki	BRUIN 1/2 (Cohen 2023/Cohen 2024)		152	4* (2,4)
Krwawienia	BRUIN 1/2		164	6 (3,7)
	BRUIN 1/2 (Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023)		166	5* (3)

Siniaki¶	<i>BRUIN 1/2</i>		164	0 (0)
Krwotok	<i>BRUIN 1/2</i>		164	6 (3,7)
Infekcje	<i>BRUIN 1/2</i>		164	28 (17,1)
	<i>BRUIN 1/2 (Cohen 2023/Cohen 2024)</i>		152	30* (19,9)
Neutropenia 	<i>BRUIN 1/2</i>		64	22 (13,4)
Trombocytopenia	<i>BRUIN 1/2</i>		164	11 (6,7)

Odnotowano 11 zdarzeń niepożądanych stopnia 5, z których żadne nie zostało uznane za związane z leczeniem (dwa przypadki niewydolności oddechowej i po jednym z następujących: zapalenie płuc, zapalenie płuc COVID-19, zespół niewydolności wielonarządowej, zatrzymanie akcji serca, krwotok, złośliwy wysięk opłucnowy, mukormykoza, zakażenie paciorkowcami i nagły zgon).

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

‡ Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu to takie, które wcześniej były powiązane z kowalencyjnymi inhibitorami BTK;

¶ Termin obejmuje m.in. stłuczenia, wybroczyny, siniaki oraz zwiększoną podatność na powstawanie siniaków;

|| Termin ten łączy w sobie zmniejszoną liczbę neutrofili, neutropenię, gorączkę neutropeniczną i sepsę neutropeniczną;

&Obejmuje dwa (2,3%) zdarzenia niepożądane stopnia 5 związane z zakażeniem (u jednego pacjenta COVID-19, u jednego inny rodzaj zakażenia);

Tabela 8. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – TRAEs (BRUIN 1/2)

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane^				
Zmęczenie	BRUIN 1/2	PIRTO	164	34 (20,7)
Biegunka	BRUIN 1/2		164	20 (12,2)
Stłuczenia	BRUIN 1/2		164	16 (9,8)
Kaszel	BRUIN 1/2		164	10 (6,1)
Nudności	BRUIN 1/2		164	7 (4,3)
Duszność	BRUIN 1/2		164	15 (9,1)
Zapalenie płuc	BRUIN 1/2		164	5 (3,0)
Ból pleców	BRUIN 1/2		164	2 (1,2)
Ból mięśni	BRUIN 1/2		164	14 (8,5)
Anemia	BRUIN 1/2		164	10 (6,1)
Gorączka	BRUIN 1/2		164	6 (3,7)
Zaparcia	BRUIN 1/2		164	3 (1,8)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania^‡				
Migotanie/trzepotanie przedsionków	BRUIN 1/2	PIRTO	164	1 (0,6)
Krwawienie	BRUIN 1/2		164	26 (15,9)
Siniaki¶	BRUIN 1/2		164	19 (11,6)
Krwotok	BRUIN 1/2		164	11 (6,7)
Infekcje	BRUIN 1/2		164	24 (14,0)
Neutropenia	BRUIN 1/2		164	15 (9,1)
Trombocytopenia	BRUIN 1/2		164	2 (1,2)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ Związek zdarzeń niepożądanych z leczeniem był określany przez badacza;

‡ Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu to takie, które wcześniej były powiązane z kowalencyjnymi inhibitorami BTK.

¶ Termin obejmuje m.in. stłuczenia, wybroczyny, siniaki oraz zwiększoną podatność na powstawanie siniaków;

|| Termin ten łączy w sobie zmniejszoną liczbę neutrofilii, neutropenię, gorączkę neutropeniczną i sepsę neutropeniczną.

Tabela 9. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem – TRAE (BRUIN 1/2)

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane^				
Zmęczenie	BRUIN 1/2	PIRTO	164	4 (2,4)
Biegunka	BRUIN 1/2		164	0
Stłuczenie	BRUIN 1/2		164	0
Kaszel	BRUIN 1/2		164	0
Nudności	BRUIN 1/2		164	0
Duszność	BRUIN 1/2		164	1 (0,6)
Zapalenie płuc	BRUIN 1/2		164	4 (2,4)
Ból pleców	BRUIN 1/2		164	0
Ból mięśni	BRUIN 1/2		164	0
Anemia	BRUIN 1/2		164	4 (2,4)
Gorączka	BRUIN 1/2		164	0
Zaparcia	BRUIN 1/2		164	0
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania^‡				
Migotanie/trzepotanie przedsionków	BRUIN 1/2	PIRTO	164	0
Krwawienie	BRUIN 1/2		164	1 (0,6)
Siniaki¶	BRUIN 1/2		164	0
Krwotok	BRUIN 1/2		164	1 (0,6)
Infekcje	BRUIN 1/2		164	5 (3,0)
Neutropenia	BRUIN 1/2		164	14 (8,5)
Trombocytopenia	BRUIN 1/2		164	0

*oszacowano na podstawie dostępnych danych;

^ Związek zdarzeń niepożądanych z leczeniem był określany przez badacza;

‡ Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu to takie, które wcześniej były powiązane z kowalencyjnymi inhibitorami BTK.

¶ Termin obejmuje m.in. stłuczenia, wybroczyny, siniaki oraz zwiększoną podatność na powstawanie siniaków;

|| Termin ten łączy w sobie zmniejszoną liczbę neutrofilii, neutropenię, gorączkę neutropeniczną i sepsę neutropeniczną.

Należy podkreślić, iż wyniki dla parametrów bezpieczeństwa w głównej próbie klinicznej BRUIN 1/2 były spójne na przestrzeni kolejnych okresów obserwacji (różne punkty odcięcia danych) – brak nowych AEs a odsetki, tych które wystąpiły na wcześniejszym etapie leczenia i obserwacji są zbliżone z tymi uzyskami dla najdłuższych dostępnych okresów follow-up.

Odsetek utraty pacjentów z badania BRUIN 1/2 wyniósł 66,4%. Odsetek przerwania leczenia z powodu progresji choroby wyniósł 47,6%. Utratę z badania z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano u 7,9% pacjentów. Natomiast odsetek chorych, których utracono z badania z powodu zgonu były niskie i wyniósł 4,3%.

Odnotowano niskie odsetki TEAEs prowadzących do obniżenia dawki (4,9%) oraz TRAEs prowadzących do obniżenia dawki (5,3%). Podobne wyniki uzyskano w przypadku TEAEs prowadzących do przerwania leczenia (9,1%) i TRAEs prowadzących do przerwania leczenia (3,3%).

W badaniu BRUIN 1/2 nie raportowano SEAs.

Najczęstsze działania niepożądane występujące w badaniu BRUIN 1/2 były następujące: zmęczenie (~32%), biegunka (~22%), duszność (17,5%) oraz anemia (17%), natomiast najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia ≥ 3 była neutropenia (15%).

Odsetki występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania pojawiających się w trakcie leczenia przedstawiały się następująco: infekcje (36,0%), krwawienia (27,4%) oraz neutropenia (14%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 szczególnego zainteresowania pojawiającymi się w trakcie leczenia są infekcje (19,9%) oraz neutropenia (13,4%).

Najczęściej raportowanymi TRAEs w głównym badaniu BRUIN 1/2 były: zmęczenie (20,7%) oraz biegunka (12,2%). Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia należy wymienić: zmęczenie, zapalenie płuc i anemia (wszystkie po 2,4%).

W badaniu BRUIN 1/2 odsetki występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych z leczeniem przedstawiały się następująco: infekcje (14%), krwawienia (15,9%) oraz neutropenia (9,1%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 szczególnego zainteresowania związanymi z leczeniem są: infekcje (3%) oraz neutropenia (8,5%).

W ramach niniejszego przeglądu zidentyfikowano również analizę post-hoc *Roecker 2025* [27]. W pracy tej oceniono tylko dane dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące od 42 pacjentów z próby BRUIN 1/2 (dane dla cut of z lipca 2022), którzy przyjmowali pirtobrutynib ≥ 12 m-cy. Mediana czasu leczenia pirtobrutynibem w kohorcie z przedłużoną ekspozycją na ocenianą interwencję wyniosła w populacji pacjentów z MCL 16,6 miesiąca. W momencie odcięcia danych większość pacjentów z kohorty z przedłużoną ekspozycją kontynuowała leczenie pirtobrutynibem (76,2%, tj. 32 z 42 pacjentów). 10 pacjentów przerwało leczenie z powodu: progresji choroby (n=6), AEs (n=3, w tym 2pts z powodu TRAE) i zgonu (n=1). Wyniki dotyczące TEAE (ogółem i ≥ 3 stopnia nasilenia) oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (ogółem oraz ≥ 3 stopnia nasilenia) potwierdziły rezultaty osiągnięte w całej kohorcie pacjentów z MCL leczonym pirtobrutynibem w badaniu BRUIN 1/2.

5. Analiza efektywności klinicznej pirtobrutynibu w oparciu o wyniki jednoramiennego badania fazy II Liu 2025

Zidentyfikowana w ramach przeglądu systematycznego, próba kliniczna *Liu 2025* (NCT04849416) [32] to badanie, do którego włączono wyłącznie pacjentów rasy żółtej, przeprowadzone na potrzeby rejestracji pirtobrutynibu przez Chińską Agencję ds. Leków (NMPA), stanowi uzupełnienie danych na temat efektywności klinicznej pirtobrutynibu.

5.1. Ocena heterogeniczności badań

Analiza heterogeniczności pozwala ocenić, czy porównanie za pośrednictwem zidentyfikowanych badań, bądź ich metaanaliza, są uzasadnione. Weryfikuje się zgodność badań pod względem kluczowych parametrów, takich jak charakterystyka populacji, definicje punktów końcowych, czas obserwacji oraz metodologia badawcza. Analiza obejmuje również ocenę potencjalnych źródeł różnic między badaniami, które mogłyby wpłynąć na wiarygodność ich agregacji (lub porównania). Analizę heterogeniczności klinicznej, metodologicznej i statystycznej przeprowadza się, gdy zidentyfikowano co najmniej dwie próby kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy. W ramach niniejszego rozdziału analizie poddano cechy badania *Liu 2025* względem głównego badania BRUIN 1/2.

Zgodność głównych parametrów demograficznych i klinicznych populacji uwzględnionych w badaniach dotyczących oceny efektywności klinicznej pirtobrutynibu, włączonych do niniejszego przeglądu tj. *BRUIN 1/2* i *Liu 2025* przedstawia się następująco: 1) Wiek: mediana 70 lat (zakres 46-87) w badaniu *BRUIN 1/2*; mediana 66 lat (zakres 47-75) w próbie *Liu 2025*; 2) Liczba wcześniejszych linii leczenia: mediana 3 (zakres 1-8) – *BRUIN 1/2*, mediana 3 (zakres 1-9) – *Liu 2025*; 3) Inhibitor BTK jako poprzednia terapia: 100% pacjentów (*BRUIN 1/2*), 100% pacjentów (*Liu 2025*); 4) Progresja choroby jako powód przerwania leczenia cBTKi: 82,2% (*BRUIN 1/2*), 88,6% (*Liu 2025*). Znaczne różnice pomiędzy badaniami stwierdzono natomiast w zakresie liczebności próby: ponad 160 pts z MCL w *BRUIN 1/2* vs 35 pts (po BTKi) w badaniu *Liu 2025* oraz rasy: globalny charakter badania *BRUIN 1/2* (jedynie 6,7% to Azjaci – dane z *Wang 2023*) vs tylko Chińczycy w eksperymencie *Liu 2025*.

Definicje zbieżnych punktów końcowych w obu rozpatrywanych badaniach były w większości zgodne. Natomiast raportowano odmienne mediany czasu obserwacji pomiędzy próbą *BRUIN 1/2*: 24 miesiące (dla najnowszych danych z datą odcięcia w maju 2023 r.), w badaniu *Liu 2025*, pacjentów obserwowano przez co najmniej 12 miesięcy (mediana okresu follow-up dla PFS wyniosła 13,7 m-cy, a dla OS 16 m-cy).

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT) oba badania włączone do analizy zakwalifikowano jako typ IID, czyli poprawnie zaprojektowane eksperymentalne badania jednoramienne. Oba eksperymenty były próbami wieloośrodkowymi. Badanie *BRUIN 1/2* miało charakter globalny, przeprowadzono je w 49 ośrodkach w 10 krajach: Australia, Francja, Włochy, Japonia, Polska, Korea Południowa, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone). Natomiast badanie *Liu 2025* przeprowadzono w 19 ośrodkach tylko na terenie Chin.

Wiarygodność badania *BRUIN 1/2* określono wg skali NICE jako wysoką, tj. był to, jak wspomniano powyżej eksperyment wieloośrodkowy, z jasno określonym celem (hipotezą badawczą), kryteriami

włączenia/wykluczenia oraz definicjami punktów końcowych. Wyniki badań zostały również przedstawione w sposób precyzyjny. Taką samą ocenę wg skali NICE uzyskał Liu 2025.

Reasumując, obie zidentyfikowane próby, choć podobne w zakresie metodyki ich przeprowadzania, to z uwagi na fakt, iż badanie BRUIN 1/2 to znacznie bardziej liczne oraz międzynarodowe (obejmujące również ośrodki w Polsce) badanie kliniczne zostało ono przyjęte jako główne źródło wyników z zakresu efektywności pirtobrutynibu, natomiast dane z próby Liu 2025 stanowią uzupełnienie dostępnych dowodów naukowych, które podnosi wartość niniejszego opracowania. Z tej też przyczyny nie poddano agregacji wyników obu analizowanych badań.

5.2. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych, w tym:

- Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR, w tym odpowiedź całkowita – CR, odpowiedź częściowa – PR, stabilizacja choroby – SD i progresja choroby – PD);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) oraz 12-miesięczny wskaźnik DOR;
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz 12-miesięczne prawdopodobieństwo PFS;
- Przeżycie całkowite (OS) oraz 12-miesięczne prawdopodobieństwo OS;

W badaniu Liu 2025 data odcięcia danych to 26 wrzesień 2023 r.

W tabeli oraz na wykresie poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności stosowania pirtobrutynibu w oparciu o dodatkowe badanie Liu 2025 (populacja chińska).

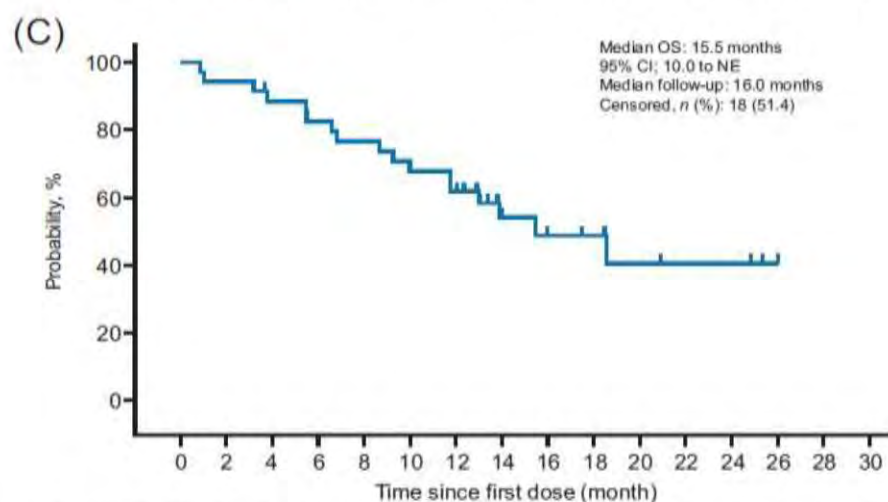
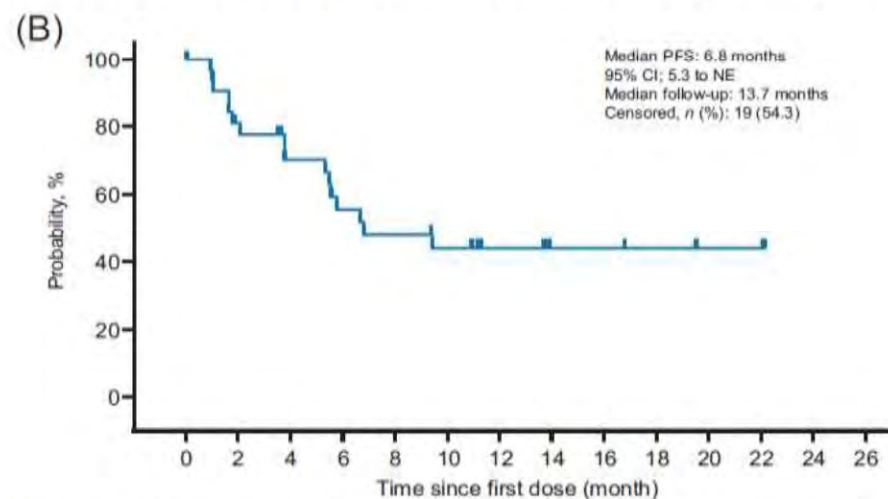
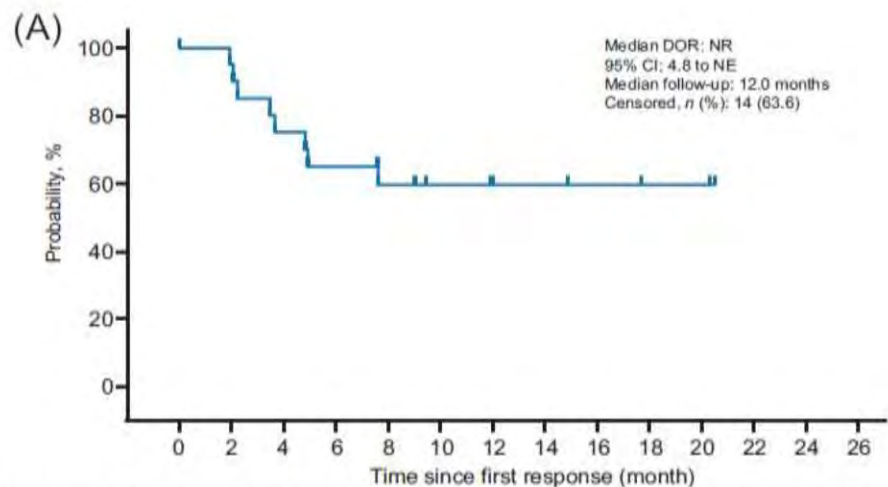
Tabela 10. Skuteczność pirtobrutynibu - MCL (Liu 2025)

Badanie		Okres obserw./cut fo date	Interwencja	N	Parametr
Odpowiedź na leczenie ogółem, ORR					% (95% CI)
Liu 2025		12 m-cy/ 26 wrzesień 2023	PIRTO	35	62,9 (44,9; 78,5) n=22* z ORR
Najlepsza odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>)					n (%)
Liu 2025	CR	12 m-cy/ 26 wrzesień 2023	PIRTO	35	4 (11,4)
Liu 2025	PR	12 m-cy/ 26 wrzesień 2023		35	18 (51,4)
Liu 2025	SD	12 m-cy/ 26 wrzesień 2023		35	3 (8,6)
Liu 2025	PD	12 m-cy/ 26 wrzesień 2023		35	6 (17,1)
Liu 2025	NE	12 m-cy/ 26 wrzesień 2023		35	4 (11,4)
Roczny wskaźnik DOR (12 months rate)					% (95% CI)
Liu 2025		12 m-cy/ 26 wrzesień 2023	PIRTO	33 (22 pts odpowiedziato na leczenie)	59,7 (35,3; 77,5)

Badanie	Okres obserw./cut fo date	Interwencja	N	Parametr
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, DOR, miesiące				mediana (95% CI)
<i>Liu 2025</i>	12,0 m-cy (mediana)	PIRTO	35 (22 pts odpowiedziało na leczenie)	nie osiągnięto (4,8; -)
Przeżycie wolne od progresji choroby, PFS miesiące				mediana (95% CI)
<i>Liu 2025</i>	13,7 m-cy (mediana)	PIRTO	35	6,8 (5,3; -)
Roczny wskaźnik PFS (12 months rate)				% (95% CI)
<i>Liu 2025</i>	12 m-cy/ 26 wrzesień 2023	PIRTO	35	44,1 (25,5; 61,3)
Przeżycie całkowite, OS miesiące				mediana (95% CI)
<i>Liu 2025</i>	16,0 m-cy (mediana)	PIRTO	35	15,5 (10,0; -)
Roczny wskaźnik OS (12 months rate)				% (95% CI)
<i>Liu 2025</i>	12 m-cy/ 26 wrzesień 2023	PIRTO	35	61,9 (43,6; 75,8)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych;

Wykres 6. Krzywe Kaplana–Meiera dla (A) DOR, (B) PFS i (C) OS u pacjentów z MCL, objętych terapią pirtobrutynibem, wcześniej leczonych cBTKi – Liu 2025



Odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniu *Liu 2025* (tylko Azjaci) wyniósł 62,9 (95% CI: 44,9; 78,5). Dla porównania ORR w badaniu BRUIN 1/2 w populacji pacjentów rasy białej (n=76, odpowiedź uzyskano u 42 pts) wyniósł 55,3 (95% CI: 43,3; 66,7), natomiast w grupie chorych rasy innej niż biała (N=14, w tym: 6 Azjatów, 1 przedstawiciel rasy czarnej/Afro-Amerykanin, 7 określono jako „inna”; odpowiedź uzyskano u 10 pts) wyniósł 71,4 (95% CI: 41,9; 91,6). Wskazuje to, iż odpowiedź na leczenie ogółem w rasie innej niż biała może być wyższa niż w przypadku rasy białej, zatem dane z badania BRUIN 1/2 jako wyniki dla populacji globalnej są bardziej reprezentatywnymi aniżeli wyniki uzyskane tylko na populacji chińskiej z badania *Liu 2025*. W dodatku, należy mieć na uwadze, iż główne badanie BRUIN 1/2 przeprowadzono na kilkukrotnie większej grupie pacjentów aniżeli *Liu 2025*, co również uwiarygadnia uzyskane w jego ramach rezultaty i potwierdza zasadność ich wykorzystania w ramach analizy porównawczej dla pirtobrutynibu vs SoC (MAIC).

W próbie *Liu 2025* odpowiedź całkowitą (CR) uzyskano u ~11% pacjentów. Wystąpienie odpowiedzi częściowej na leczenie raportowano natomiast u ~51% osób objętych terapią pirtobrutynibem.

W badaniu *Liu 2025* nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). 12-miesięczny wskaźnik DOR wyniósł ~60%.

Leczenie pirtobrutynibem wiązało się z uzyskaniem mediany czasu wolnego od progresji choroby (PFS) wynoszącej 6,8 miesięcy. Roczny wskaźnik przeżycia bez progresji choroby w próbie klinicznej *Liu 2025* wyniósł 44,1%.

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 15,5 miesięcy. Natomiast roczny wskaźnik przeżycia całkowitego wynosił 61,9%.

Reasumując, skuteczność kliniczna pirtobrutynibu zaobserwowana w populacji pacjentów z badania *Liu 2025* (tylko Chińczycy) była w większości przypadków zbliżona do wyników głównego badania BRUIN 1/2, stanowiącego podstawę niniejszej analizy.

5.3. Bezpieczeństwo

We włączonych badaniach klinicznych analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- utrata z badania ogółem,
- utrata z badania z poszczególnych przyczyn;
- zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do przerwania leczenia/obniżenia dawki;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ogółem;
- wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ogółem (bez podziału na stopnie nasilenia);
- wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ≥3 stopnia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) ogółem i związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ogółem (bez podziału na stopnie nasilenia);
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ≥3 stopnia;

W próbie *Liu 2025* analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w całej populacji badania, obejmującej pacjentów z MCL i CLL/SLL, tj. wszystkich chorych (n=87, w tym 39 pacjentów z MCL, 17 pacjentów z CLL/SLL i 31 pacjentów innym typami NHL), którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pirtobrutynibu.

W tabelach poniżej przedstawiono dostępne wyniki z zakresu bezpieczeństwa zaczerpnięte z badania *Liu 2025*.

Tabela 11. Bezpieczeństwo pirtobrutynibu – *Liu 2025*

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Utrata z badania ogółem	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	39\$	28 (71,8*)
Utrata z badania z powodu progresji choroby	<i>Liu 2025</i>		39\$	21 (53,8*)
Utrata z badania z powodu zgonu	<i>Liu 2025</i>		39\$	4 (10,3*)
Utrata z badania z powodu decyzji lekarza	<i>Liu 2025</i>		39\$	3 (7,7*)
TEAE prowadzące do zgonu	<i>Liu 2025</i>		87	5 (5,7)
TRAE prowadzące do zgonu	<i>Liu 2025</i> [^]		87	2 (2,3*)
TEAE prowadzące do obniżenia dawki	<i>Liu 2025</i>		87	7 (8)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	<i>Liu 2025</i>		87	5 (5,7)
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	<i>Liu 2025</i>		87	3 (3,4)
AE prowadzące do tymczasowego wstrzymania leczenia	<i>Liu 2025</i>		87	41 (47,1)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	<i>Liu 2025</i>		87	29*(33,3)
SAEs związane z leczeniem pirtobrutynibem#	<i>Liu 2025</i>		87	12*(13,8)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych;

[^]Jeden pacjent z chłoniakiem grudkowym i dużą masą guza zmarł z powodu ostrego zespołu rozpadu guza, martwicy guza oraz krwotoku po jednej dawce pirtobrutynibu; drugi pacjent miał MCL i zmarł z powodu zakażenia;

#Najczęstszą przyczyną były zakażenia (5,7%);

\$Dotyczy pacjentów z MCL leczonych wcześniej BTKi (n=35) oraz pacjentów nieleczonych wcześniej BTKi (n=4).

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające u pacjentów w trakcie leczenia -TEAEs (*Liu 2025*)

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Liczba pacjentów z ≥1 AE	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	86 (98,9)
Zdarzenia niepożądane†				
Covid 2019	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	17 (19,5)
Anemia	<i>Liu 2025</i>		87	28 (32,2)
Zmniejszona liczba neutrofili	<i>Liu 2025</i>		87	27 (31,0)
Zmniejszona liczba leukocytów	<i>Liu 2025</i>		87	21 (24,1)
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	<i>Liu 2025</i>		87	20 (23,0)
Hipokaliemia	<i>Liu 2025</i>		87	20 (23,0)

Hiperurykemia	Liu 2025		87	17 (19,5)
Hiperglikemia	Liu 2025		87	15 (17,2)
Zmniejszona liczba płytek krwi	Liu 2025		87	15 (17,2)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST)	Liu 2025		87	14 (16,1)
Gorączka	Liu 2025		87	14 (16,1)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania†				
Migotanie/trzepotanie przedsionków**	Liu 2025	PIRTO	87	0 (0)
Krwawienie (ang. <i>bleeding</i>)	Liu 2025		87	17 (19,5)
Krwotok (ang. <i>hemorrhage</i>)	Liu 2025		87	10 (11,5)
Nadciśnienie	Liu 2025		87	6 (6,9)
Infekcje	Liu 2025		87	39 (44,8)
COVID-19	Liu 2025		87	17 (19,5)
Zapalenie płuc wywołane COVID-19	Liu 2025		87	2 (2,3)
Neutropenia	Liu 2025		87	36 (41,4)
Anemia	Liu 2025		87	28 (32,2)
Trombocytopenia#	Liu 2025		87	19 (21,8)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych;

**Spośród sześciu zdarzeń niepożądanych związanych z migotaniem przedsionków/trzepotaniem przedsionków trzy wystąpiły u pacjentów z historią medyczną migotania przedsionków

† W zestawieniu uwzględniono tylko te zdarzenia, które wystąpiły u minimum 15%;

‡ Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu to takie, które wcześniej były powiązane z kowalencyjnymi inhibitorami BTK.

|| Termin ten łączy w sobie neutropenię oraz obniżoną liczbę neutrofili;

#Termin ten łączy w sobie obniżoną liczbę płytek krwi oraz trombocytopenię.

Tabela 13. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia – TEAE (Liu 2025)

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Liczba pacjentów z ≥ 1 AE	Liu 2025	PIRTO	87	57 (65,5)
Zdarzenia niepożądane				
Covid 2019	Liu 2025	PIRTO	87	3 (3,4)
Anemia	Liu 2025		87	7 (8,0)
Zmniejszona liczba neutrofili	Liu 2025		87	19 (21,8)
Zmniejszona liczba leukocytów	Liu 2025		87	7 (8,0)
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Liu 2025		87	2 (2,3)
Hipokaliemia	Liu 2025		87	3 (3,4)
Hiperurykemia	Liu 2025		87	1 (1,1)
Hiperglikemia	Liu 2025		87	1 (1,1)

Zmniejszona liczba płytek krwi	Liu 2025		87	7 (8,0)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST)	Liu 2025		87	2 (2,3)
Gorączka	Liu 2025		87	0
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania‡				
Migotanie/trzepotanie przedsionków	Liu 2025	PIRTO	87	0
Krwawienia	Liu 2025		87	2 (2,3)&&
Krwotok	Liu 2025		87	2 (2,3)
Nadciśnienie	Liu 2025		87	2 (2,3)
Infekcje	Liu 2025		87	18 (20,7)&
COVID-19	Liu 2025		87	3 (3,4)
Zapalenie płuc wywołane COVID-19	Liu 2025		87	2 (2,3)
Neutropenia	Liu 2025		87	22 (25,3)
Anemia	Liu 2025		87	7 (8,0)
Trombocytopenia#	Liu 2025		87	8 (9,2)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

‡ Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu to takie, które wcześniej były powiązane z kowalencyjnymi inhibitorami BTK;

|| Termin ten łączy w sobie neutropenię oraz obniżoną liczbę neutrofili;

#Termin ten łączy w sobie obniżoną liczbę płytek krwi oraz trombocytopenię;

&Obejmuje dwa (2,3%) zdarzenia niepożądane stopnia 5 związane z zakażeniem (u jednego pacjenta COVID-19, u jednego inny rodzaj zakażenia);

&&Obejmuje jedno (1,1%) zdarzenie niepożądane stopnia 5 związane z krwawieniem (pacjent z dużą masą guza rozwinął zespół rozpadu guza stopnia 5, martwicę guza oraz krwotok po jednej dawce pirtobrutynibu).

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – TRAEs (Liu 2025)

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Liczba pacjentów z ≥1 AE	Liu 2025	PIRTO	87	79 (90,8)
Zdarzenia niepożądane^				
Covid-2019	Liu 2025	PIRTO	87	3 (3,4)
Anemia	Liu 2025		87	23 (26,4)
Zmniejszona liczba neutrofili	Liu 2025		87	25 (28,7)
Zmniejszona liczba leukocytów	Liu 2025		87	18 (20,7)
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Liu 2025		87	16 (18,4)
Hipokaliemia	Liu 2025		87	12 (13,8)
Hiperurykemia	Liu 2025		87	10 (11,5)
Hiperglikemia	Liu 2025		87	8 (9,2)
Zmniejszona liczba płytek krwi	Liu 2025		87	11 (12,6)

Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST)	Liu 2025		87	12 (13,8)
Gorączka	Liu 2025		87	6 (6,9)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania[†]				
Migotanie/trzepotanie przedsionków	Liu 2025	PIRTO	87	0 (0)
Krwawienie	Liu 2025		87	15 (17,2)
Krwotok	Liu 2025		87	8 (9,2)
Nadciśnienie	Liu 2025		87	1 (1,1)
Infekcje	Liu 2025		87	22 (25,3)
COVID-19	Liu 2025		87	3 (3,4)
Zapalenie płuc wywołane COVID-19	Liu 2025		87	0
Neutropenia	Liu 2025		87	34 (39,1)
Anemia	Liu 2025		87	23 (26,4)
Trombocytopenia [#]	Liu 2025		87	15 (17,2)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] Związek zdarzeń niepożądanych z leczeniem był określany przez badacza;

[†] Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu to takie, które wcześniej były powiązane z kowalencyjnymi inhibitorami BTK.

^{||} Termin ten łączy w sobie neutropenię oraz obniżoną liczbę neutrofili.

[#]Termin ten łączy w sobie obniżoną liczbę płytek krwi oraz trombocytopenię.

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem – TRAE (Liu 2025)

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Liczba pacjentów z ≥ 1 AE	Liu 2025	PIRTO	87	38 (43,7)
Zdarzenia niepożądane[^]				
Covid 2019	Liu 2025	PIRTO	87	1 (1,1)
Anemia	Liu 2025		87	4 (4,6)
Zmniejszona liczba neutrofili	Liu 2025		87	17 (19,5)
Zmniejszona liczba leukocytów	Liu 2025		87	6 (6,9)
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Liu 2025		87	1 (1,1)
Hipokaliemia	Liu 2025		87	2 (2,3)
Hiperurykemia	Liu 2025		87	1 (1,1)
Hiperglikemia	Liu 2025		87	0
Zmniejszona liczba płytek krwi	Liu 2025		87	4 (4,6)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST)	Liu 2025		87	2 (2,3)
Gorączka	Liu 2025		87	0

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ^{^†}				
Migotanie/trzepotanie przedsionków	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	0
Krwawienie	<i>Liu 2025</i>		87	1 (1,1)
Krwotok	<i>Liu 2025</i>		87	1 (1,1)
Nadciśnienie	<i>Liu 2025</i>		87	0
Infekcje	<i>Liu 2025</i>		87	6 (6,9)
COVID-19	<i>Liu 2025</i>		87	1 (1,1)
Zapalenie płuc wywołane COVID-19	<i>Liu 2025</i>		87	0
Neutropenia	<i>Liu 2025</i>		87	20 (23,0)
Anemia	<i>Liu 2025</i>		87	4 (4,6)
Trombocytopenia [#]	<i>Liu 2025</i>		87	5 (5,7)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych;

[^] Związek zdarzeń niepożądanych z leczeniem był określany przez badacza;

[†] Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu to takie, które wcześniej były powiązane z kowalencyjnymi inhibitorami BTK.

^{||} Termin ten łączy w sobie neutropenię oraz obniżoną liczbę neutrofili.

[#] Termin ten łączy w sobie obniżoną liczbę płytek krwi oraz trombocytopenię

Odsetek utraty pacjentów z badania *Liu 2025* wyniósł 71,8%, odsetek przerwania leczenia z powodu progresji choroby 53,8%, natomiast odsetek chorych, których utracono z badań z powodu zgonu wyniósł 10,3%.

W badaniu *Liu 2025* odsetek zgonów z powodu TEAEs wyniósł 5,7%, natomiast z powodu TRAEs 2,3%.

Odnotowano niski odsetek TEAEs prowadzących do obniżenia dawki, tj. 8%. Podobne wyniki uzyskano w przypadku TEAEs prowadzących do przerwania leczenia (5,7%) i TRAEs prowadzących do przerwania leczenia (3,4%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) wystąpiły u 33,3% pacjentów w badaniu *Liu 2025*, natomiast ciężkie AEs związane z zastosowanym leczeniem odnotowano u 13,8%.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: anemia (~32%), obniżenie liczby neutrofili (31%) oraz COVID 19 (19,5%), natomiast najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 była zmniejszona liczba neutrofili (21,8%).

W badaniu *Liu 2025* odsetki występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania pojawiających się w trakcie leczenia przedstawiały się następująco: infekcje (44,8%), krwawienia (19,5%), neutropenia (41,4%) oraz anemia (32,2%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 szczególnego zainteresowania pojawiającymi się w trakcie leczenia są infekcje (20,7%) oraz–neutropenia (25,3%).

Najczęściej raportowanymi TRAEs w próbie i *Liu 2025* są: zmniejszona liczba neutrofili (28,7%), anemia (26,4%) oraz zmniejszona liczba leukocytów (20,7%). Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia należy wymienić: zmniejszoną liczbę neutrofili (19,5%) i zmniejszoną liczbę leukocytów (6,9%).

W analizowanym badaniu odsetki występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych z leczeniem przedstawiały się następująco: infekcje (25,3%), krwawienia (17,2%), neutropenia

(39,1%) oraz anemia (26,4%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 szczególnego zainteresowania związanymi z leczeniem są: infekcje (6,9%) oraz neutropenia (23%).

Reasumując, profil bezpieczeństwa zaobserwowany u pacjentów z badania *Liu 2025* był w większości przypadków zbliżony do wyników uzyskanych w populacji pacjentów z badania BRUIN 1/2.

6. Analiza efektywności klinicznej pirtobrutynibu vs terapia standardowa (SoC)

Porównawcza analiza efektywności klinicznej pirtobrutynibu vs terapia standardowa (SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka leczonych wcześniej inhibitorem BTK bazuje [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Jedynym źródłem o efektywności pirtobrutynibu [REDACTED] jest, jak wspomniano powyżej, próba kliniczna BRUIN 1/2. Badanie *Liu 2025*, choć zbliżone w metodyce, objęło niewielką (względem BRUIN 1/2) grupę pacjentów. Dodatkowo kwalifikowano jedynie przedstawicieli rasy żółtej (Azjaci) w przeciwieństwie do BRUIN 1/2, które miało charakter globalny. W dodatku rezultaty uzyskane w trakcie badania *Liu 2025* są zbliżone w porównaniu z wynikami badania BRUIN 1/2, a wnioskowanie z obu badań jest podobne. Wszelkie różnice pomiędzy wynikami parametrów skuteczności mogą być efektem odmiennej populacji w badaniu *Liu 2025* (tylko Chińczycy) oraz niskiej liczby włączonych pacjentów z MCL w tej próbie (n=35). Ponadto, wyniki z zakresu oceny parametrów bezpieczeństwa w badaniu *Liu 2025* dotyczą całej populacji chorych zakwalifikowanych do udziału w eksperymencie (n=87, w tym MCL 39 pacjentów z MCL (n=35 po cBTKi), 17 pacjentów z CLL/SLL i 31 pacjentów innym typami NHL), natomiast z badania BRUIN 1/2 dostępne są również wyniki pochodzące wyłącznie od pacjentów z MCL. Uznano zatem, iż wyniki uzyskane w ramach głównego eksperymentu BRUIN 1/2 należy traktować jako bardziej reprezentatywne, a rezultaty z badania *Liu 2025*, stanowią dane uzupełniające (patrz rozdział 5).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 16. Charakterystyka wyjściowa przed dopasowaniem na potrzeby MAIC (dane z BRUIN 1/2 - pirtobrutynib; ConcertAI – SoC)

Parametr		BRUIN 1/2 (N=89)	ConcertAI (N=128)	Ogółem (N=217)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 17. Leki wchodzące w skład SoC, wykorzystane w analizie MAIC (dane z ConcertAI database)

Lek	Dawkowanie
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] Week 1 - 10 mg twice daily Week 2 - 50 mg once daily Week 3 - 100 mg once daily Week 4 - 100 mg twice daily [REDACTED] 100 mg [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Odsetki dotyczące częstości stosowania poszczególnych leków w ramach SoC w warunkach polskich konsultowano z ekspertem klinicznym i ujęto w ramach analizy ekonomicznej [18].

6.1. Skuteczność kliniczna

[illegible]

[illegible][illegible]

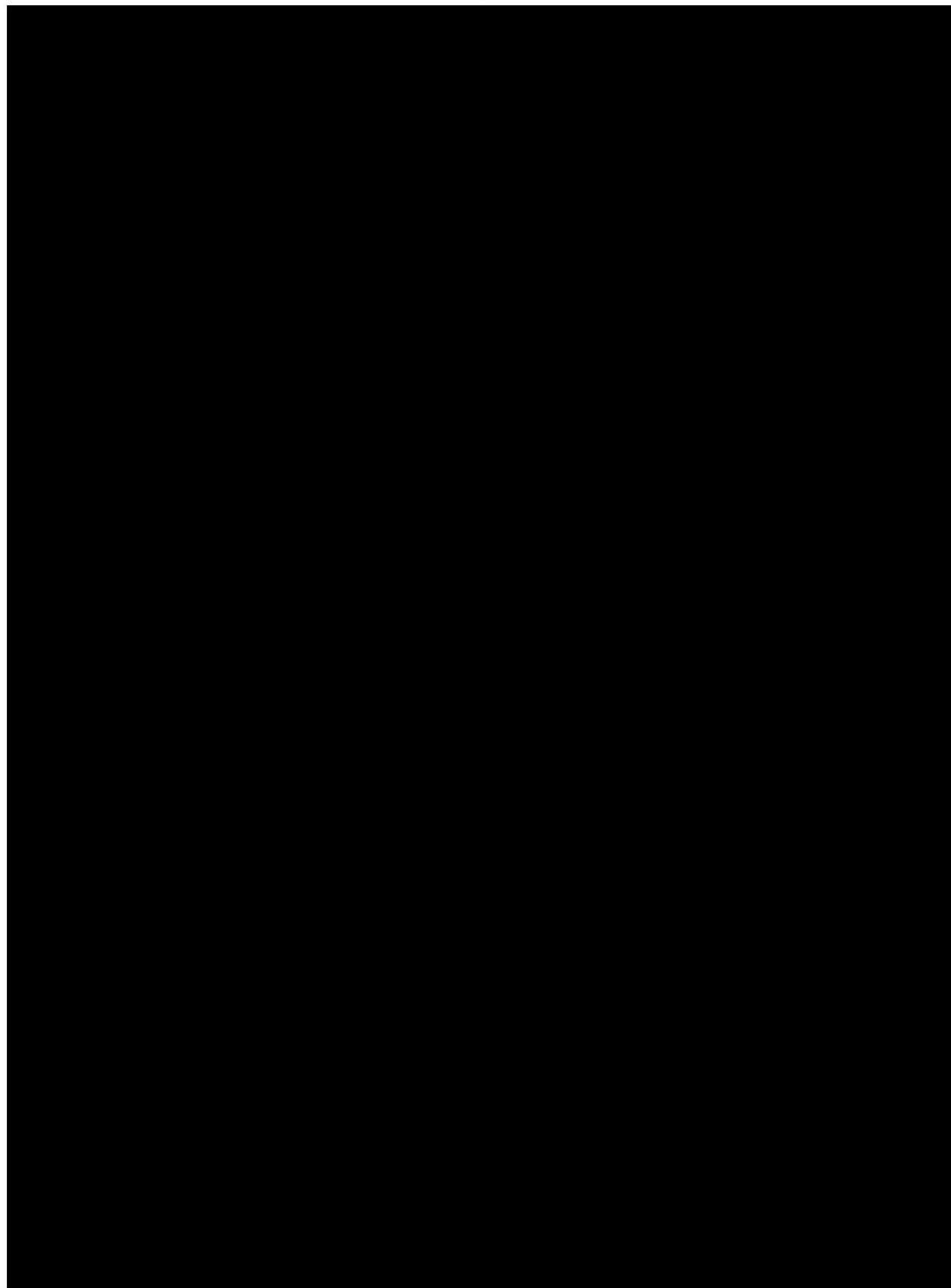
Jaypirca (pirtobrutynilb) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka tęczonych wcześniej inhibitorem BTK – analiza efektywności klinicznej

[illegible][illegible]

[REDACTED]

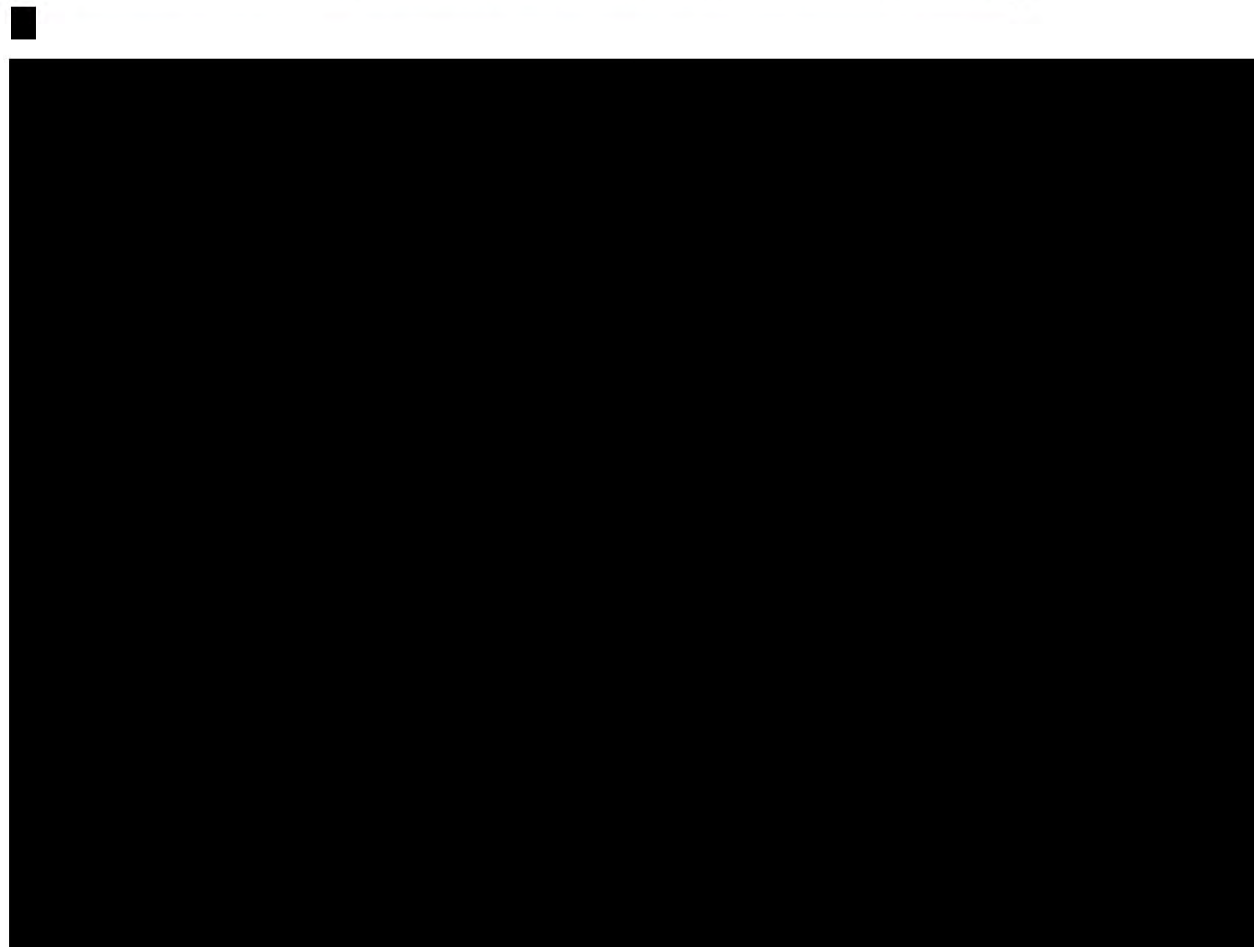
Wykres 7. Krzywe Kaplana–Meiera dla przeżycia całkowitego (OS): (A) nieskorygowane (unadjusted), (B) skorygowane (metoda PSML) – pirtobrutynib vs SoC (MAIC)

■





Wykres 8. Krzywe Kaplana–Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badacza (INV PFS): (A) nieskorygowane (unadjusted), (B) skorygowane (metoda PSML) – pirtobrutynib vs SoC (MAIC)

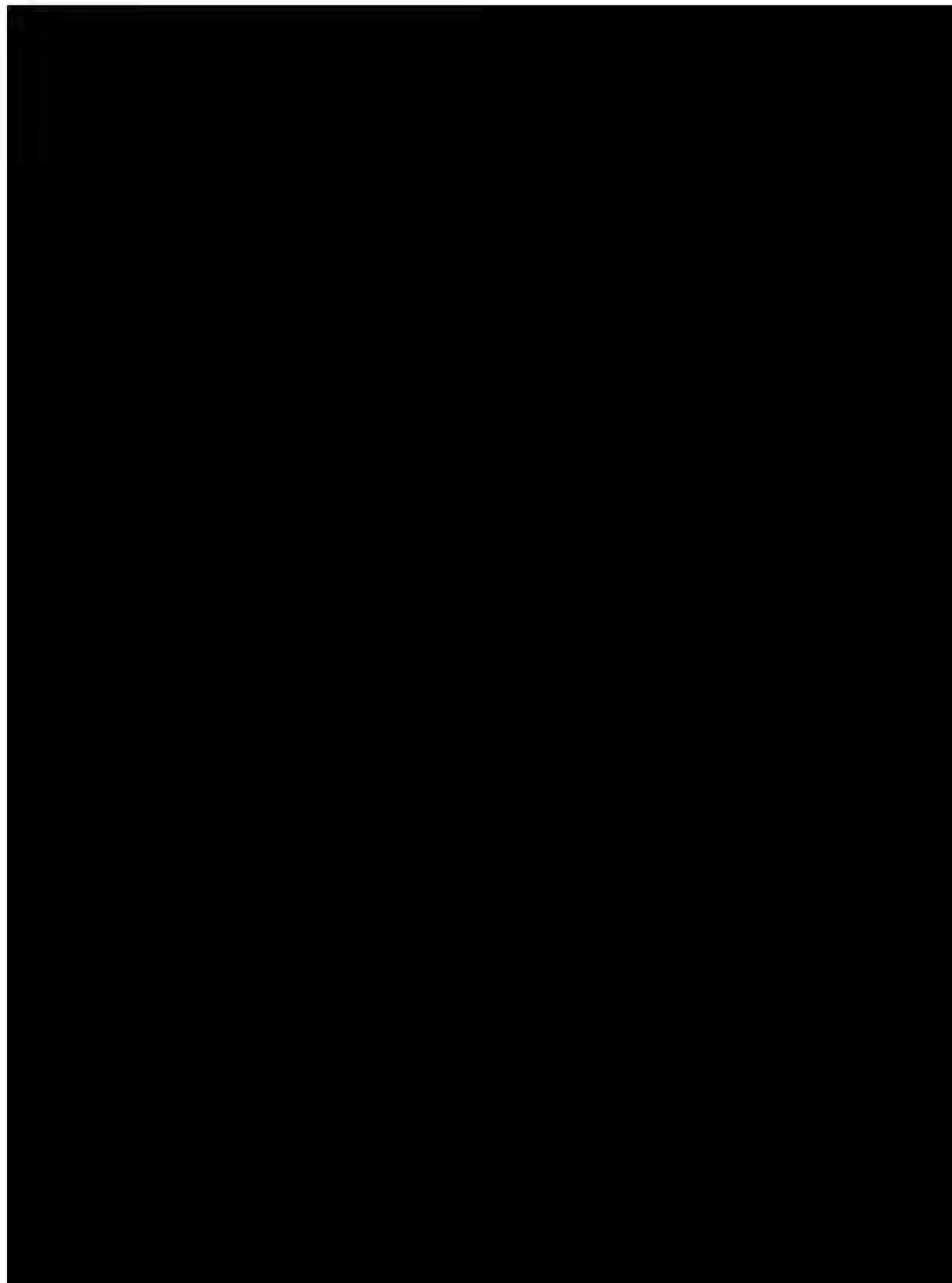




Wykres 9. Krzywe Kaplana–Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnego komitetu recenzującego (IRC PFS): (A) nieskorygowane (unadjusted), (B) skorygowane (metoda PSML) – pirtobrutynib vs SoC

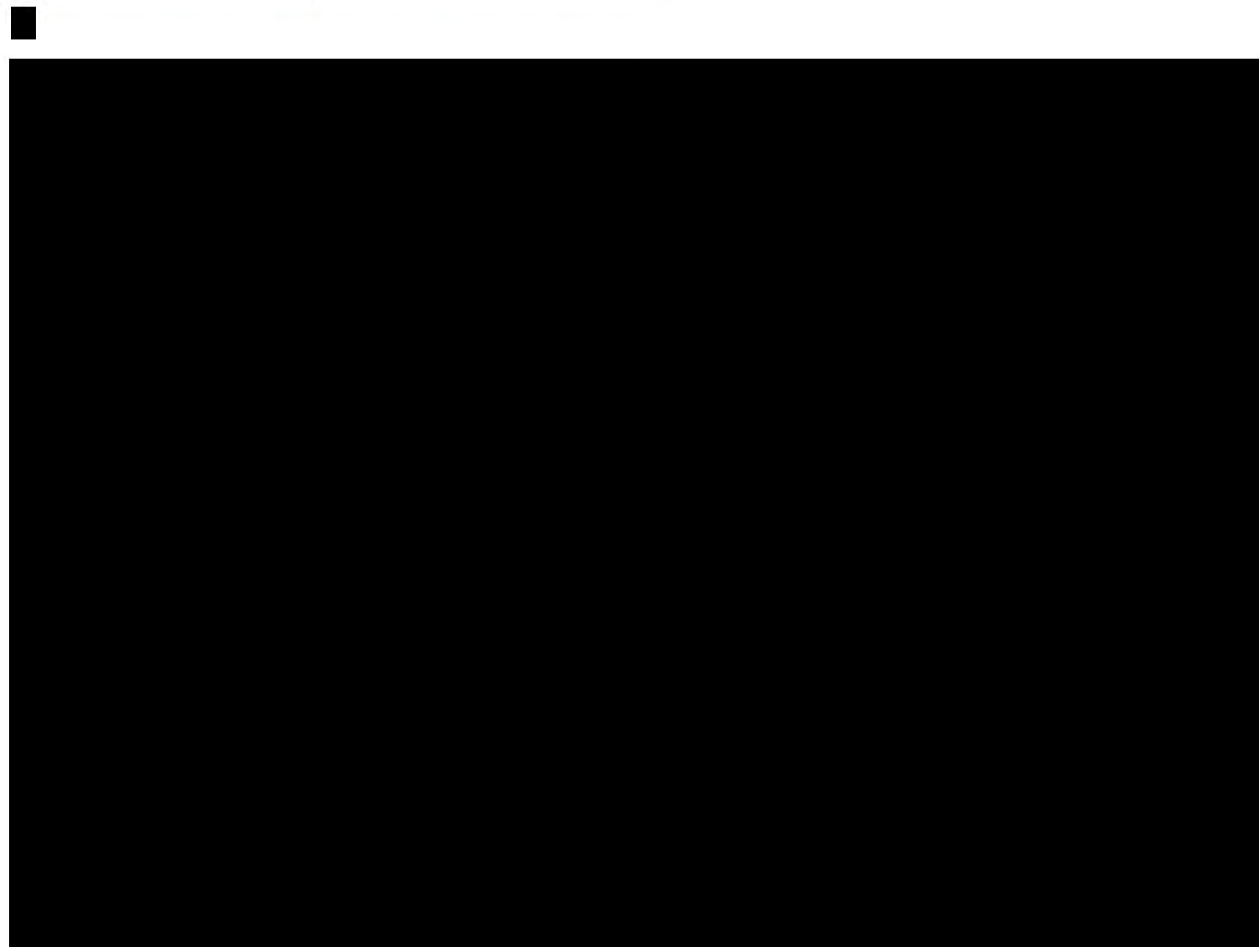
(MAIC)

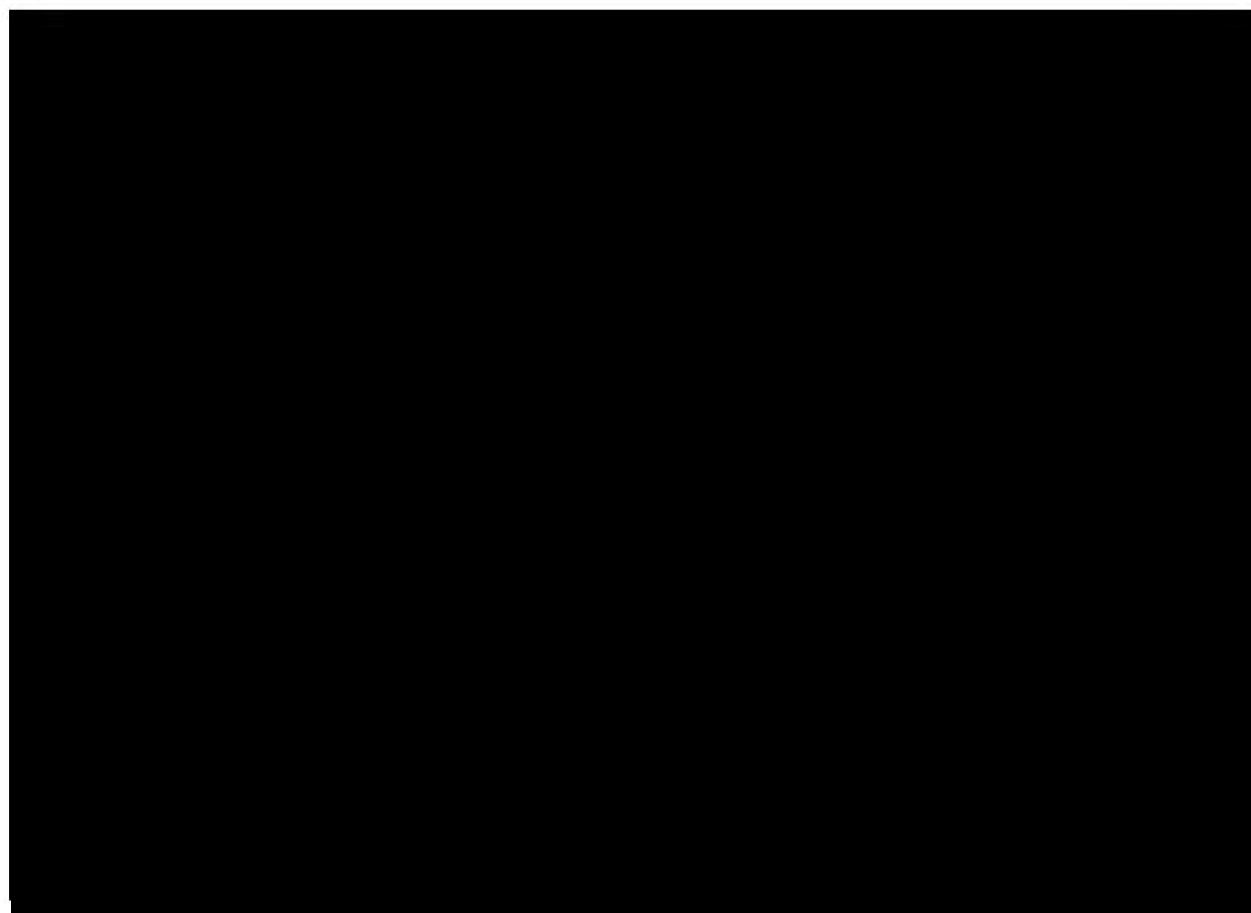
■





Wykres 10. Krzywe Kaplana–Meiera dla pczasu do przerwania leczenia (TTD): (A) nieskorygowane (unadjusted), (B) skorygowane (metoda PSML) – pirtobrutynib vs SoC (MAIC)





W związku z powyższym w tabeli zestawiono dostępne wyniki z badania BRUIN 1/2 (dla pirtobrutynibu) w porównaniu [redacted] w zakresie odpowiedzi na leczenie.

Tabela 21. Odpowiedź na leczenie: pirtobrutynib vs SoC – naive comparison (*BRUIN 1/2 vs Concert AI database*)

Badanie	Okres obserw./cut fo date	Interwen.	N	Parametr
Odpowiedź na leczenie ogółem, ORR^				% (95% CI)
<i>BRUIN 1/2</i>	31 styczeń 2022	PIRTO	90	57,8 (46,9; 68,1) n=52* z ORR
<i>BRUIN 1/2 – Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023</i>	29 lipiec 2022		90	56,7 (45,8; 67,1) n=51* z ORR
<i>BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024</i>	5 maj 2023		152	49,3 (41,4; 57,6) n=75* z ORR
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Badanie	Okres obserw./cut fo date	Interwen.	N	Parametr
Najlepsza odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>)				n (%)
BRUIN 1/2	31 styczeń 2022	PIRTO	90	18 (20,0)
BRUIN 1/2 – Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023	29 lipiec 2022		90	17 (19)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	5 maj 2023		152	24* (15,8)
BRUIN 1/2	31 styczeń 2022	PIRTO	90	34 (37,8)
BRUIN 1/2 – Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023	29 lipiec 2022		90	34 (38)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	5 maj 2023		152	51* (33,6)
BRUIN 1/2	31 styczeń 2022	PIRTO	90	14 (15,6)
BRUIN 1/2	31 styczeń 2022	PIRTO	90	15 (16,7)
BRUIN 1/2	31 styczeń 2022	PIRTO	90	9 (10,0)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych;

Wystąpienie odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) odnotowano w populacji leczonych pirtobrutynibem u ~49-58% pacjentów w próbie klinicznej BRUIN 1/2 (w zależności od daty odcięcia danych)

Odsetki całkowitej odpowiedzi na leczenie wyniosły natomiast: ~16-20% (w zależności od daty odcięcia danych) u osób przyjmujących pirtobrutynib vs

W przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie odsetki te są następujące: ~34-38% w grupie PIRTO oraz

Progresję choroby odnotowano u ~16-17% chorych z badania BRUIN 1/2 oraz

w porównaniu do pacjentów przyjmujących pirtobrutynib (10%).

6.2. Bezpieczeństwo

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia – TEAE (BRUIN 1/2)

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane				
Zmęczenie	BRUIN 1/2	PIRTO	164	4 (2,4)
Duszność	BRUIN 1/2	PIRTO	164	3 (1,8)
Zapalenie płuc	BRUIN 1/2	PIRTO	164	14 (8,5)
Ból pleców	BRUIN 1/2	PIRTO	164	2 (1,2)
Anemia	BRUIN 1/2	PIRTO	164	8 (4,9)
Zmniejszona/zwiększona liczba neutrofili	BRUIN 1/2 (Cohen 2023/Cohen 2024)	PIRTO	152	20* (13,3)
Zmniejszona liczba neutrofili	BRUIN 1/2 (Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023)	PIRTO	166	25* (15)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania†				
Migotanie/trzepotanie przedsionków	BRUIN 1/2	PIRTO	164	2 (1,2)
	BRUIN 1/2 (Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023)	PIRTO	166	3* (2)
Krwotok/krwiaki	BRUIN 1/2 (Cohen 2023/Cohen 2024)	PIRTO	152	4* (2,4)
Krwawienia	BRUIN 1/2	PIRTO	164	6 (3,7)
	BRUIN 1/2 (Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023)	PIRTO	166	5* (3)
Krwotok	BRUIN 1/2	PIRTO	164	6 (3,7)
Infekcje	BRUIN 1/2	PIRTO	164	28 (17,1)
	BRUIN 1/2 (Cohen 2023/Cohen 2024)	PIRTO	152	30* (19,9)
Neutropenia	BRUIN 1/2	PIRTO	64	22 (13,4)
Trombocytopenia [#]	BRUIN 1/2	PIRTO	164	11 (6,7)

Najczęściej odnotowane w głównym badaniu BRUIN 1/2 zdarzenia niepożądane o tylko zbliżonej względem [REDAKTOWANO] definicji (czy sposobu ich zbierania i raportowania), tj. TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia były następujące: infekcje (~17-20%), zmniejszona liczba neutrofili (15%), zmniejszona/zwiększona liczba neutrofili (~13%) i zapalenie płuc (8,5%).

Podsumowując, porównanie profilu bezpieczeństwa dla pirtobrutynibu w porównaniu z SoC u pacjentów z R/R MCL jest utrudnione nie tylko z uwagi na odmienne definicje czy sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w próbie klinicznej BRUIN 1/2 [REDAKTOWANO], ale również bardzo szeroki zakres opcji

terapeutycznych wchodzących w skład terapii standardowej. Działania niepożądane związane ze stosowaniem pirtobrutynibu cechują się specyficzną charakterystyką typową dla tego typu cząsteczek, tj. inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona. To co dodatkowo wyróżnia pirtobrutynib, to fakt, że jest niekowalencyjnym inhibitorem BTK. Oznacza to, że wiąże się z białkiem BTK w inny sposób niż inne leki z tej klasy, potencjalnie czyniąc go bardziej skutecznym i mniej podatnym na wywoływanie oporności w komórkach nowotworowych. Może to mieć również odzwierciedlenie w zakresie potencjalnych AEs notowanych podczas jego stosowania, w szczególności, jeśli próbuje się porównywać go z innymi, standardowymi metodami leczenia w nawrotowej bądź opornej postaci MCL.

7. Ocena efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność praktyczną pirtobrutynibu z terapią standardową (SoC) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka. Odnaleziono natomiast trzy badania typu *real-life*, dla których dostępne są dane z zakresu skuteczności i/lub bezpieczeństwa:

- *Aydilek 2024* [35] – wieloośrodkowe badanie retrospektywne, przeprowadzone w warunkach rzeczywistych, obejmujące 10 pacjentów z nawracającym/opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (R/R MCL), poddanych intensywnemu leczeniu (mediana 3 linii terapii wcześniej), którzy otrzymywali pirtobrutynib w ramach „programu wczesnego dostępu” (ang. *compassionate use program*, CUP) w Niemczech, Austrii i Szwajcarii. Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia pirtobrutynibem wynosiła 72 lata, większość pacjentów stanowili mężczyźni (60%).
- *Aydilek 2025* [37] – badanie RWE, dostępne jako abstrakt konferencyjny, obejmujące 63 pacjentów z nawracającym/opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (R/R MCL), którzy otrzymywali pirtobrutynib w ramach „programu wczesnego dostępu” (ang. *compassionate use program*, CUP) w Niemczech. W badaniu brali też udział pacjenci z Europejskiego Rejestru Chłoniaka z Komórek Płaszczka (ang. *European Mantle Cell Lymphoma registry*, EMCL), który obejmował kraje takie jak: Szwajcaria, Austria i Portugalia. Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia pirtobrutynibem wynosiła 72 lata, większość pacjentów stanowili mężczyźni (~76%).
- *Epstein-Peterson 2025* [38] – międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie retrospektywne badające różne opcje leczenia, w tym pirtobrutynib, stosowane po progresji choroby po terapii CAR-T, którzy otrzymywali inhibitor BTK przed CAR-T, w przypadku opornego/nawrotowego chłoniaka komórek płaszczka (N=135).

Charakterystykę badań w zakresie metodologii oraz populacji pacjentów przedstawiono w Załączniku w Rozdziale 14.2.

Aydilek 2024

W zidentyfikowanym doniesieniu z rzeczywistej praktyki raportowano, iż pacjenci z R/R MCL przeszli średnio trzy linie terapii systemowej przed podaniem pirtobrutynibu i byli w przeważającej mierze objęci wcześniej terapią z udziałem BTKi (9/10). Najlepszy całkowity wskaźnik odpowiedzi (ang. *best overall response rate*, BORR) wyniósł w tej grupie chorych 67% (lub 70% w całej grupie 10 pacjentów włączonych do badania). W okresie obserwacji o medianie 8,6 miesiąca nie osiągnięto średniego czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) ani całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS). Nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Skuteczność

Mediana czasu do uzyskania BOR wyniosła 70 dni (zakres 14–167). Wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (n=7) mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta (95% CI: 2,37-NR miesięcy) (Wykres 11, B), podczas gdy 6- i 12-miesięczne wyniki dla DOR wyniosły 71,4%. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) również nie została osiągnięta, odpowiednio: 95% CI 2,56-NR miesięcy i 2,37-NR miesięcy. Szacowane 6- i 12-miesięczne wyniki dla PFS i OS wyniosły odpowiednio: 70% i 56% oraz 70% i 70% (Wykres 11, C i D). Biorąc pod uwagę okres obserwacji,

średni obserwowany czas trwania odpowiedzi wynosił 9,7 miesiąca (95%CI: 5,9-NR, przy 12,7 miesiącach obserwacji), PFS wyniósł 9,8 (95%CI: 5,9–13,7) a OS 10,8 miesiąca (95%CI: 6,8–14,7) po 14,9 miesiącach obserwacji.

Tabela 24. Ocena skuteczności praktycznej pirtobrutynibu – dane RWE (Aidylek 2024)

Punkt końcowy, N=10	n (przy N=10)	%	Wartość	% (95% CI)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. Overall response rate, ORR) % (95% CI)	-	70	-	34,8 – 93,3
Najlepsza ogólna odpowiedź (ang. Best overall response, BOR), n (%)				
Odpowiedź całkowita (ang. Complete response, CR)	1	10	-	-
Odpowiedź częściowa (ang. Partial response, PR)	6	60	-	-
Choroba stabilna (ang. Stable disease)	1	10	-	-
Progresja choroby (ang. Progressive disease)	2	20	-	-
Czas trwania odpowiedzi (DOR)				
Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź, n (%)	7	70	-	-
Pacjenci z ocenzanymi danymi, n (%)	5	71,4	-	-
DOR, miesiące, mediana (95% CI)	-	-	NR	2,37 - NR
Mediana czasu obserwacji, miesiące	-	-	7,0	-
Przeżycie wolne od progresji (PFS)				
Pacjenci z ocenzanymi danymi, n (%)	7	70	-	-
PFS, miesiące, mediana (95% CI)	-	-	NR	2,56 - NR
Mediana czasu obserwacji, miesiące	-	-	7,7	-
Przeżycie całkowite (OS)				
Pacjenci z ocenzanymi danymi, n (%)	7	70	-	-
OS, miesiące, mediana (95% CI)	-	-	NR	2,73 - NR
Mediana czasu obserwacji, miesiące	-	-	8,6	-
Szacunkowy 6 i 12-miesięczny DOR i PFS				
Szacowany DOR, 6 miesięcy	-	71,4	-	-
Szacowany DOR, 12 miesięcy	-	71,4	-	-
Szacowany PFS, 6 miesięcy	-	70	-	-
Szacowany PFS, 12 miesięcy	-	56	-	-

NR (ang. *not reached*) – nie osiągnięto

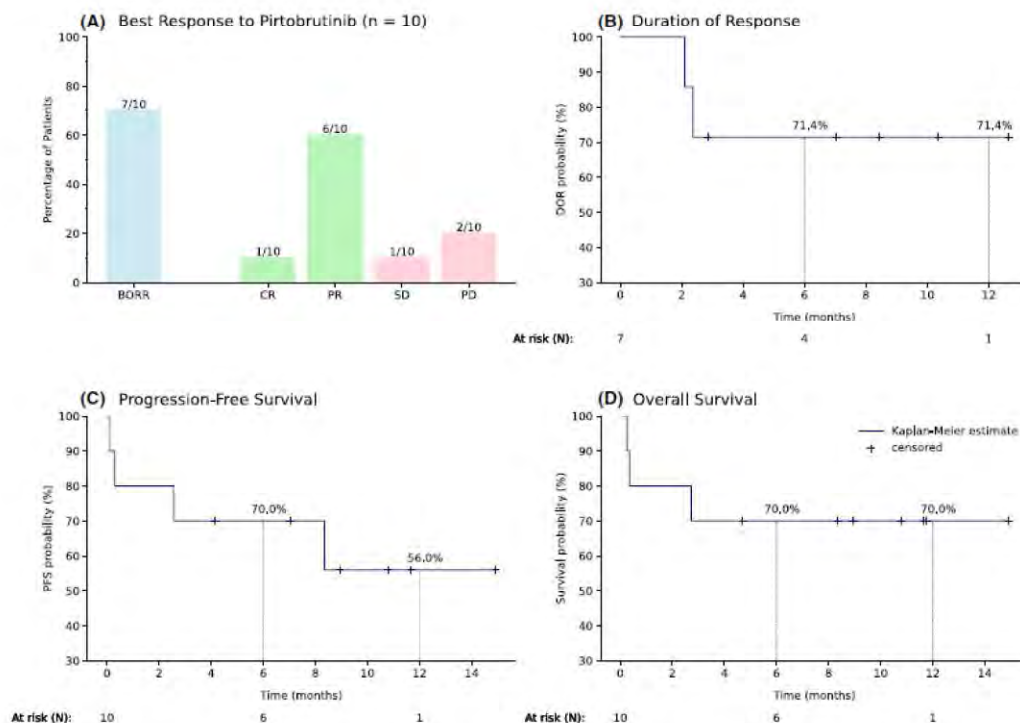
Tabela 25. Ograniczony średni czas przeżycia (ang. *Restricted mean survival times, RMST*) pacjentów leczonych pirtobrutynibem

Punkt końcowy, N=10	DOR	PFS	OS
---------------------	-----	-----	----

Ograniczona średnia (ang. Restricted mean), (95% CI), miesiące	9,7 (6,2-NR)	9,8 (5,9-13,7)	10,8 (6,8 -14,7)
Okres obserwacji, miesiące	12,7	14,9	14,9

Ponieważ mediana przeżycia nie spadła poniżej 50% w okresie obserwacji, w badaniu podano ograniczone średnie czasy przeżycia (RMST), wykorzystując odpowiedni maksymalny okres obserwacji jako górną granicę dla DOR, PFS i OS. W analizie DOR uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź.

Wykres 11. Wyniki leczenia 10 pacjentów z R/R MCL pirtobrutynibem. (A) Najlepsze ogólne wskaźniki odpowiedzi pacjentów leczonych pirtobrutynibem. (B) Czas trwania odpowiedzi (DOR). (C) Przeżycie wolne od progresji (PFS). (D) Przeżycie całkowite (OS).



Bezpieczeństwo

Raportowano niehematologiczne i hematologiczne zdarzenia niepożądane (wszystkie występujące zdarzenia: stopień 1 według CTCAE). Toksyczność hematologiczna była łagodna i występowała rzadko – nie zaobserwowano zdarzeń stopnia 3 ani 4. Najczęstszymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi były krwawienia (20%) oraz podwyższone poziomy enzymów wątrobowych, biegunka, ból brzucha i zaburzenia smaku (po 10%). Częstość zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej. Nie odnotowano innych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 26. Toksyczność niehematologiczna i hematologiczna pirtobrutynibu

AE	TRAE (dowolny stopień), N (%)	TRAE (stopień ≥ 3), N (%)
Toksyczność niehematologiczna		
Krwotok	2 (20)	0
Podwyższone stężenie enzymów wątrobowych	1 (10)	0
Biegunka	1 (10)	0

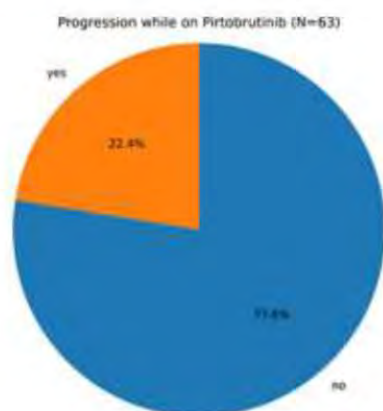
Ból brzucha	1 (10)	0
Zaburzenia smaku	1 (10)	0
Toksyczność hematologiczna		
Niedokrwistość	-	0
Małopłytkowość	-	0
Neutropenia	-	0

Aydilek 2025

W zidentyfikowanym abstrakcie konferencyjnym z rzeczywistej praktyki *Aydilek 2025*, pacjenci z R/R MCL przeszli średnio trzy linie terapii systemowej przed podaniem pirtobrutynibu.

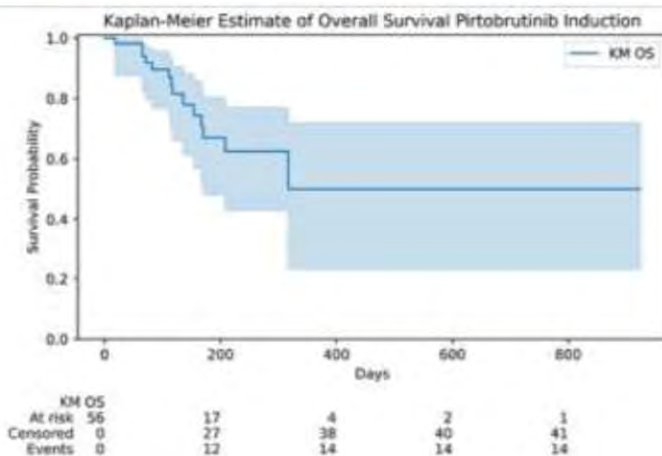
Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 5,2 miesiąca (zakres: 0,2–30,4 miesiąca) u 78% (49/63) nie zaobserwowano progresji choroby podczas leczenia pirtobrutynibem.

Wykres 12. Progresja podczas stosowania pirtobrutynibu

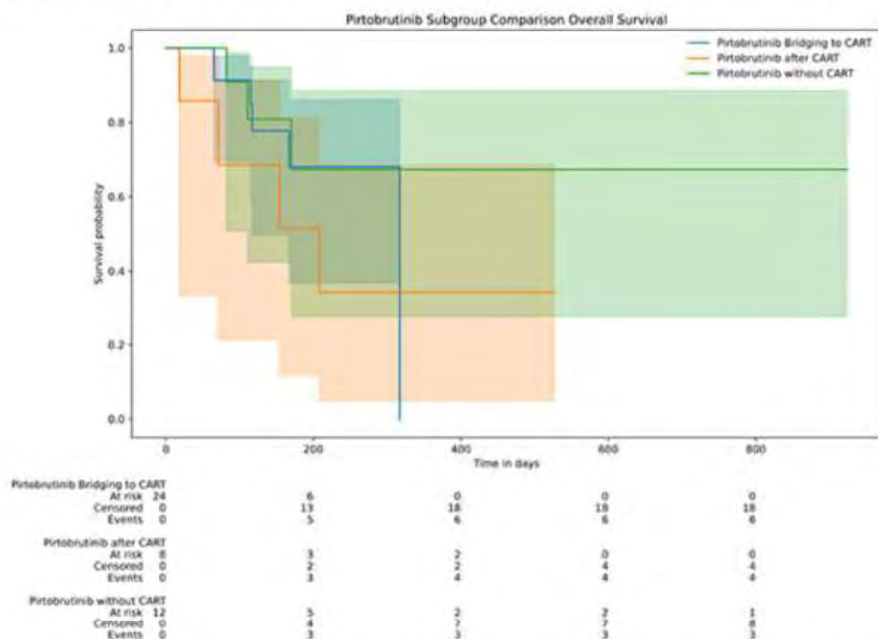


Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) po dwóch latach wyniosło 50,1%.

Wykres 13. Oszacowanie całkowitego przeżycia (OS KM) po terapii pirtobrutynibem

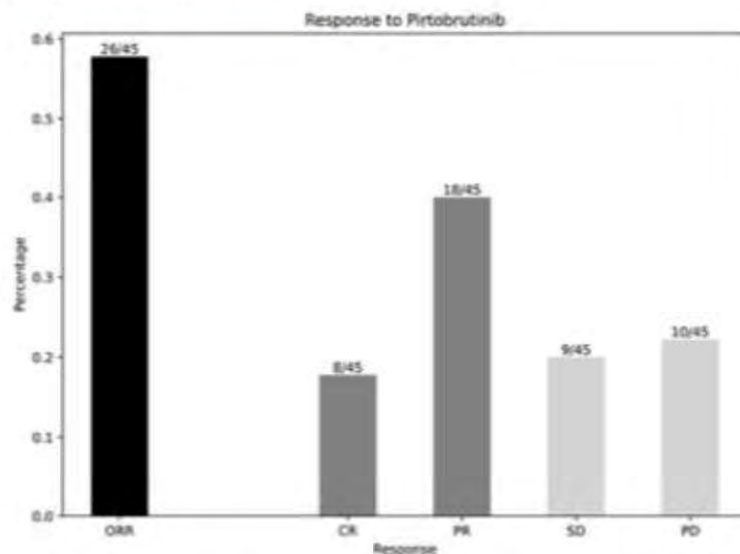


Wykres 14. Porównanie podgrup pacjentów leczonych pirtobrutynibem – przeżycie całkowite (OS)



Pirtobrutynib był stosowany jako terapia pomostowa przed CAR-T u 49% pacjentów (24 na 49 przypadków). Porównując wyniki leczenia w grupie leczonych pirtobrutynibem z ibrutynibem bez późniejszej terapii CAR-T, zaobserwowano porównywalny ORR (57,8% vs. 53,9%), bez istotnych różnic w całkowitym OS ($p=0,74$) ani po roku, ani po dwóch latach obserwacji (1 rok: $p=0,9$; 2 lata: $p=0,16$). Jednak w grupie pacjentów bez konsolidacji terapią CAR-T ($n = 17$) ORR był niższy i wyniósł 50% (7/14).

Wykres 15. Odpowiedź ORR, CR, PR, na pirtobrutynib



W kohorcie pacjentów o niekorzystnych cechach klinicznych, terapia pirtobrutynibem była skuteczna, wykazując wyższy ogólny odsetek odpowiedzi, ORR (57,8% vs. z 49,3%), oraz podobny odsetek całkowitych remisji, CR (17,7% vs. 15,8%) w porównaniu z badaniem BRUIN.

W tej wstępnej analizie zastosowanie pirtobrutynibu po wcześniejszym leczeniu ibrutynibem nie prowadziło do spadku skuteczności ani kontroli choroby. Wykorzystanie pirtobrutynibu jako strategii pomostowej przed terapią CAR-T jest możliwe. Potrzebne są jednak dłuższe okresy obserwacji, aby ocenić trwałość odpowiedzi oraz długoterminowe przeżycie.

Epstein-Peterson 2025

W 15 ośrodkach, obejmujących łącznie 384 pacjentów z R/R MCL, którzy otrzymali CAR-T, zidentyfikowano 135 (35%) pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby do momentu zebrania danych. Zdecydowana większość z nich, tj. 98%, stosowała inhibitor BTK przed CAR-T. Mediana czasu obserwacji wszystkich pacjentów z chłoniakiem komórek płaszczka otrzymujących terapię CAR-T (tj. łącznie z tymi, u których nie wystąpiła progresja choroby) była dostępna dla pacjentów z 14 ośrodków (374 pacjentów) i wynosiła 25 miesięcy (95% CI: 23; 28).

Po progresji choroby 17 z 135 pacjentów nie otrzymało dalszego leczenia, 13 poddano leczeniu miejscowemu (leczenie chirurgiczne lub radioterapia), a 105 otrzymało leczenie systemowe. Najczęstszymi terapiami systemowymi były chemio(immuno)terapia (n=22), pirtobrutynib (n=17) oraz przeciwciała bispecyficzne (BsAb) (n=13). W ramach niniejszego rozdziału przeanalizowano wyniki uzyskane w ramieniu ocenianej interwencji, czyli pirtobrutynibu, dla następujących punktów końcowych: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), czas trwania odpowiedzi (DoR) oraz przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności pirtobrutynibem w populacji pacjentów R/R MCL, u których odnotowano wystąpienie progresji choroby po terapii CAR-T.

Tabela 27. Ocena skuteczności praktycznej pirtobrutynibu – dane RWE (Epstein-Peterson 2025)

Punkt końcowy	N	n (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	14	5 (36)
Odpowiedź całkowita (CR)	13	1 (7,7)
Odpowiedź częściowa (PR)	13	4 (31)
Punkt końcowy	N	Mediana (zakres)
Przeżycie całkowite (OS), miesiące	12	5,10 (0,97; 15,35)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), miesiące		2,87 (0,32; 15,35)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), miesiące		3,16 (1,32; 30,30)

W ramach omawianego badania, pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem komórek płaszczka po progresji choroby, mimo zastosowania wysoce zaawansowanej terapii CAR-T, odpowiedzieli na leczenie pirtobrutynibem (ORR=36%), mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła ponad 3 m-ce, czas przeżycia bez progresji choroby wyniósł ~ 3 miesiące (mediana), a czas przeżycia całkowitego ponad 5 miesięcy (mediana).

Uzyskane wyniki potwierdzają, iż w tej wąskiej i ciężko rokującej grupie pacjentów z R/R MCL, którzy mogą być objęci leczeniem z udziałem pirtobrutynibu, mimo progresji choroby po CAR-T, iż, uzyskanie satysfakcjonujących odsetków odpowiedzi na leczenie oraz dalszego wydłużenia życia jest obserwowane. Podkreślić to należy tym bardziej, że wielu pacjentów z nawracającym/opornym chłoniakiem z komórek

płaszczka otrzymujących terapię CAR-T jest wstępnie intensywnie leczonych i a ich choroba w dużej mierze określana jest jako *high-risk* (wysoki odsetek pacjentów z mutacją TP53 – marker wysokiego ryzyka; wysoki poziom białka Ki67 - wskazuje na szybki podział komórek, co jest oznaką szybszego rozwoju nowotworu i może oznaczać gorsze rokowania; wysoki odsetek pacjentów z opornością na wcześniejsze leczenie bezpośrednio przed CAR-T).

8. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie pełnego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ma na celu umożliwienie decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu Jaypirca poprzez identyfikację najczęściej występujących działań niepożądanych, w tym ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*) oraz rzadkich, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki zdrowotnej z perspektywy płatnika.

8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych [3], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych, pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Jaypirca oraz z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- European Medicines Agency (EMA) [39],
- Food and Drug Administration (FDA) [40, 46],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL WM PB) [42],
- WHO Uppsala Monitoring Centre [43] oraz baza VigAccess [45],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, MHRA) [44].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w danych znajdujących się na stronie FDA, EMA a w szczególności w ChPL produktu leczniczego Jaypirca.

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 3.10.2025 roku.

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Jaypirca [16].

Działania niepożądane dowolnego stopnia najczęściej zgłaszane przez pacjentów leczonych Jaypirca (pirtobrutynib) obejmowały: neutropenię (27,7%), zmęczenie (26,2%), biegunkę (23,8%), niedokrwistość (20,7%), wysypkę (18,4%) oraz stłuczenie (17,8%). Najczęstsze ciężkie (stopnia ≥ 3) działania niepożądane to: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (11,2%), trombocytopenia (9,7%) i zapalenie płuc (9,0%). Częstość występowania przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosi 4,2%, a częstość występowania przypadków zmniejszenia dawki z powodu działań niepożądanych wynosi 4,8%. Najczęstsze działania niepożądane (zgłoszone u więcej niż 2 pacjentów) prowadzące do zmniejszenia dawki to neutropenia (2,5%), wysypka (0,6%), biegunka (0,4%), zmęczenie (0,4%), trombocytopenia (0,4%). Najczęstsze działania niepożądane (zgłoszone u więcej niż 2 pacjentów) prowadzące do przerwania leczenia to neutropenia (1,0%), niedokrwistość (1,0%), zapalenie płuc (0,9%), trombocytopenia (0,7%) oraz wysypka (0,4%). Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Jaypirca wystąpiły u 11,3% pacjentów, a najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 1\%$ pacjentów) były: zapalenie płuc (4,7%), neutropenia (2,2%), niedokrwistość (1,7%) i zakażenie dróg moczowych (1,0%). Działania niepożądane prowadzące do zgonu to zapalenie płuc odnotowane u 0,4% pacjentów (3 pacjentów), krwotok odnotowany u 0,3% pacjentów (2 pacjentów) oraz zakażenie dróg moczowych odnotowane u 0,1% pacjentów (1 pacjent).

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Jaypirca w monoterapii, które pochodzą z badań klinicznych. Ten wykaz działań niepożądanych sporządzono na podstawie skumulowanych danych zebranych od 690 pacjentów leczonych w badaniu klinicznym fazy 1/2 produktem Jaypirca stosowanym w monoterapii w dawce początkowej wynoszącej 200 mg raz na dobę, której już nie zwiększano, oraz od pacjentów leczonych w badaniu fazy 3 produktem leczniczym Jaypirca stosowanym w monoterapii w dawce 200 mg raz na dobę. Pacjenci byli leczeni z powodu chłoniaka z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL), przewlekłej białaczki limfocytowej/chłoniaka z małych limfocytów (ang. *chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma*, CLL/SLL) i innych chłoniaków nieziarniczych (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL). Pacjenci otrzymywali produkt Jaypirca średnio przez 12 miesięcy. Poniżej wymieniono niepożądane działania leku zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 28. Zestawienie zdarzeń niepożądanych produktu leczniczego Jaypirca stosowanego w monoterapii^a w dawce 200 mg raz na dobę na podstawie ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania zdarzeń (%)	Działanie niepożądane	Stopień $\geq 3^{**}$ (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często (13,8)	Zapalenie płuc	9,0
	Bardzo często (10,1)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	0,1
	Często (9,9)	Zakażenie dróg moczowych	1,4
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często (27,7)	Neutropenia*	23,9
	Bardzo często (20,7)	Niedokrwistość*	11,2
	Bardzo często (16,8)	Trombocytopenia*	9,7
	Często (6,4)	Limfocytoza*	3,9
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często (12,6)	Ból głowy	0,7
Zaburzenia serca	Często (3,8)	Migotanie/trzepotanie przedsionków	1,7

Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często (20,3)	Krwotok*	2,8
	Często (5,2)	Krwawienie z nosa	0
	Często (4,5)	Krwiomocz	0,1
	Często (1,7)	Krwiak	0,1
	Często (1,7)	Krwotok spojówkowy	0,1
	Bardzo często (19,7)	Wylewy podskórne (siniaki)	0,3
	Bardzo często (17,8)	Stłuczenie	0,1
	Często (5,7)	Wybroczyny	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często (23,8)	Biegunka	1,0
	Bardzo często (16,7)	Nudności	0,4
	Bardzo często (10,4)	Ból brzucha	1,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórne	Bardzo często (18,4)	Wysypka*	1,2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często (14,6)	Ból stawów	1,2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często (26,2)	Zmęczenie	1,9
	Bardzo często (11,6)	Obrzęki obwodowe	0,3

^Częstość występowania określono na podstawie ekspozycji na produkt Jaypirca u pacjentów z nowotworami z limfocytów B.

*Obejmuje wiele terminów działań niepożądanych.

**Stopień nasilenia przypisano w oparciu o ogólnie przyjęte kryteria nazewnictwa zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) w wersji 5.0

8.3.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem Jaypirca występowały ciężkie zakażenia, włącznie z przypadkami śmiertelnymi. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami co najmniej stopnia 3 były: zapalenie płuc, zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, COVID-19 i posocznica. U pacjentów, u których ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych jest zwiększone, należy rozważyć profilaktyczną antybiotykoterapię. W zależności od stopnia ciężkości zakażenia i tego, czy towarzyszy mu neutropenia, może być wymagane przerwanie dawkowania.

Krwotok

U pacjentów leczonych produktem Jaypirca występowały incydenty krwawienia, włącznie z przypadkami śmiertelnymi, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości. Obserwowano przypadki poważnego krwawienia co najmniej stopnia 3, w tym krwawienie z przewodu pokarmowego i krwotok wewnątrzczaszkowy. Należy obserwować pacjentów pod kątem występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów krwawienia. U pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne ryzyko krwotoku może być zwiększone. Należy wziąć pod uwagę ryzyko i korzyści związane z leczeniem przeciwzakrzepowym lub przeciwplatekowym w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Jaypirca oraz rozważyć dodatkową obserwację pod kątem występowania objawów krwawienia. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Jaypirca z warfaryną lub innymi antagonistami witaminy K. W przypadku wystąpienia krwawienia stopnia 3 lub 4 może być wymagane przerwanie dawkowania.

Należy rozważyć korzyści i ryzyko związane ze wstrzymaniem podawania produktu Jaypirca na 3 do 5 dni przed zabiegiem i po zabiegu chirurgicznym, zależnie od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia.

Cytopenie

U pacjentów leczonych produktem Jaypirca występowały cytopenie stopnia 3 lub 4, w tym neutropenia, niedokrwistość i trombocytopenia. W trakcie leczenia należy kontrolować u pacjentów morfologię krwi, zależnie od wskazań medycznych. W zależności od stopnia ciężkości cytopenii, może być wymagane przerwanie dawkowania.

Migotanie/ trzepotanie przedsionków

U pacjentów leczonych produktem Jaypirca obserwowano występowanie migotania i trzepotania przedsionków, zwłaszcza u osób z migotaniem przedsionków i (lub) licznymi współistniejącymi chorobami układu krążenia w wywiadzie. U pacjentów należy kontrolować przedmiotowe i podmiotowe objawy migotania i trzepotania przedsionków oraz wykonywać badania elektrokardiograficzne zależnie od wskazań medycznych. W zależności od stopnia ciężkości migotania/trzepotania przedsionków, może być wymagane przerwanie dawkowania.

Inne pierwotne nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych produktem Jaypirca często występowały inne pierwotne nowotwory złośliwe, przy czym najczęściej były to nieczerniakowe nowotwory skóry. Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują nowotwory skóry oraz zalecić pacjentom ochronę przed narażeniem na promienie słoneczne.

Zespół rozpadu guza

Podczas leczenia produktem Jaypirca rzadko zgłaszano zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS). Pacjenci z wysokim ryzykiem TLS to pacjenci z dużą masą guza przed leczeniem. Pacjentów należy ocenić pod kątem możliwego ryzyka wystąpienia TLS i ściśle monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Stosowanie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym oraz u mężczyzn

Na podstawie obserwacji z badań na zwierzętach oraz z badań genotoksyczności pirtobrutynibu ustalono, że pirtobrutynib podawany kobiecie w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu Jaypirca. Mężczyznom zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji i unikanie poczęcia dziecka w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Jaypirca.

Laktoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

8.3.2. Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wiek pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Brak jest danych dotyczących pacjentów dializowanych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jaypirca u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjentki w ciąży oraz karmiące piersią

Brak jest danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jaypirca u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produktu Jaypirca nie należy stosować w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy pirtobrutynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem Jaypirca i podtrzymywać tę przerwę do upływu tygodnia po przyjęciu ostatniej dawki produktu Jaypirca.

8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL WM PB, EMA WHO-UMC, MHRA i FDA

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.10.2025 roku, przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „Jaypirca”, „Pirtobrutynib” oraz „Pirtobrutynib”.

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL WM PB) [42] oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA) [39] nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jaypirca w analizowanym wskazaniu terapeutycznym.

8.4.1. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)

Na stronie Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [44] przeszukano sekcje „Alerts, recalls and safety information: medicines and medical devices” oraz „Drug Safety Update” i nie odnaleziono raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Jaypirca (pirtobrutynib).

8.4.2. Baza VigiAccess

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano na stronie internetowej bazy VigiAccess (<https://www.vigiaccess.org/> [45]), stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring [43] podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Zidentyfikowano łącznie 420 zgłoszeń dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Jaypirca. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (19%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (17%) oraz nowotwory (łagodne, złośliwe, nieokreślone, w tym torbiele i polipy, 9%). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Jaypirca

Klasyfikacja układów i narządów	Całkowita liczba raportowanych ADR 420*
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	51 (7%)
Zaburzenia w obrębie serca	22 (3%)
Zaburzenia ucha i błędnika	6 (1%)
Choroby oczu	5 (1%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	38 (5%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	133 (19%)
Zaburzenia wątrobowo-żółciowe	5 (1%)
Zaburzenia układu immunologicznego	9 (1%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	118 (17%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	31 (4%)
Badania laboratoryjne	57 (8%)
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	18 (3%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	20 (3%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	67 (9%)
Zaburzenia układu nerwowego	35 (5%)
Zaburzenia psychiczne	13 (2%)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	16 (2%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	20 (3%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	25 (3%)
Procedury medyczne lub chirurgiczne	9 (1%)
Zaburzenia naczyniowe	17 (2%)

*zgłoszenia pochodziły z Ameryki Północnej: 199 (49%), Europy: 189 (45%), Oceanii: 27 (6%) i Azji: 5 (1%); oraz zostały zareportowane w 2021 roku: 1 (0%), 2022 roku: 11 (3%), 2023 roku: 91 (22%), 2024 roku: 181 (43%) oraz 2025 roku: 136 (32%).

8.4.3. Amerykańska Agencja Leków (FDA)

Na stronie FDA odnaleziono informację, aktualną na dzień 15.02.2024 r., dotyczącą bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem produktu Jaypirca (pirtobrutynib). Ostrzeżenie o możliwym ryzyku odnosi się do uszkodzenia wątroby wywołanego przez lek (ang. *drug-induced liver injury*). FDA poinformowała o prowadzonej ocenie i sugeruje możliwość podjęcia działań regulacyjnych w związku z tym ryzykiem [41]. Nie podano, jakiej grupy pacjentów dotyczyło zgłoszenie.

System zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) [46] został przeszukany pod kątem odnalezienia raportów i zgłoszeń o zdarzeniach/działaniach niepożądanych w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib). W okresie przeprowadzenia przeglądu profilu bezpieczeństwa, do systemu FEARS

zgłoszono 430 raporty, w tym 1 w 2021 roku, 8 w 2022 roku, 96 w 2023 roku, 147 w 2024 roku oraz 178 w 2025 roku. Zareportowano 322 ciężkich zdarzeń, w tym 128 zgonów [46].

W raportach zdarzeń niepożądanych dla Jaypirca, w systemie FAERS w okresie przeglądu bezpieczeństwa, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zgon (64 raporty), progresja nowotworu złośliwego (43), progresja choroby (40), zapalenie płuc (35), oraz anemia (23) [46].

Zgłoszenia działań niepożądanych zostały również przeanalizowane pod kątem wieku pacjentów: 65 raportów dotyczyło osób dorosłych w wieku 18–64 lat, 175 odnosiło się do pacjentów w wieku 65–85 lat, a 15 – do osób powyżej 85. roku życia. W przypadku 175 zgłoszeń wiek pacjenta nie został określony. Pod względem płci, 224 raporty dotyczyły mężczyzn, 114 kobiet, natomiast w 92 przypadkach nie podano tej informacji [46].

9. Ograniczenia

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1]. Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną produktu leczniczego Jaypirca z adekwatnym komparatorem. Brak również badań porównawczych niższej wiarygodności. Jedynymi dostępnymi próbami klinicznymi są badania jednoramienne: główne, przeprowadzone na populacji globalnej, stanowiące podstawę rejestracji - BRUIN 1/2 oraz dodatkowe Liu 2025 (włączono tylko Chińczyków). Konieczne zatem było przeprowadzenie porównania pośredniego z dopasowaniem celem ukazania efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem SoC (ang. *standard of care*), z uwagi brak adekwatnych badań dla terapii standardowej (liczne heterogeniczności lub brak grup referencyjnych – próby nieporównawcze), które umożliwiłyby wykonanie klasycznej analizy pośredniej (metodą Bucher’a) lub analizy sieciowej (NMA). Należy mieć na uwadze, iż stosunkowo niewielka liczebność pacjentów obejmująca wnioskowane wskazanie oraz względy natury etycznej znacznie utrudniają zaprojektowanie wiarygodnej randomizowanej bądź nierandomizowanej próby klinicznej oceniającej efekty leczenia pirtobrutynibem względem jakiegokolwiek komparatora, w tym terapii standardowej.
- W ramach dodatkowego badania klinicznego Liu 2025 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w całej populacji badania, obejmującej pacjentów z MCL, CLL/SLL i inne typy NHL, tj. wszystkich chorych (n=87, w tym 39 pacjentów z MCL, 17 pacjentów z CLL/SLL i 31 pacjentów innym typami NHL), którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pirtobrutynibu.

10. Dyskusja

10.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji, w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń czy zawężeń dotyczących rodzaju punktów końcowych, czy rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło także identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, przejrano również piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Natomiast celem odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Systematyczne wyszukiwanie oparte zostało zatem o synonimy dotyczące ocenianej interwencji, tj. Jaypirca OR pirtobrutynib OR LOXO-305 OR "LOXO 305" OR LOXO305 OR LY-3527727 OR "LY 3527727" OR LY3527727 OR RXC-005 or RXC005 or "RXC 005". Wyników wyszukiwania nie zawężono do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Wykluczanie badań ze względu na nieadekwatny język publikacji może obniżać wartość analizy, natomiast w ramach niniejszego opracowania nie wykluczono żadnego badania w innym języku niż wymienione wyżej, które spełniałoby pozostałe kryteria włączenia PICO.

W toku wyszukiwania publikacji wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO, nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych.

Ponadto nie zidentyfikowano badań *head to head* oceniających efektywność stosowania pirtobrutynibu w porównaniu z terapią standardową (SoC) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka, leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

Zidentyfikowano natomiast jedno wieloośrodkowe międzynarodowe badanie kliniczne fazy II – *BRUIN 1/2* oceniające efektywność kliniczną pirtobrutynibu w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka, leczonych wcześniej BTKi (główna źródło wyników dla PIRTO). Odnaleziono również zbliżone pod względem metodyki badanie kliniczne *Liu 2025* przeprowadzone na pacjentach rasy żółtej.

Dodatkowo zidentyfikowano doniesienia typu *real-life* *Aydilek 2024*, *Aidylek 2025* (abstrakt konferencyjny) i *Epstein-Peterson 2025*.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa oparto o identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego Jaypirca, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

10.2. Wybór komparatorów

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podając decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

Mając na uwadze populację wnioskowaną, wytyczne kliniczne, jak również opcje terapeutyczne stosowane obecnie w Polsce adekwatnym komparatorem dla Jaypirca jest SoC (ang. *standard of care*).

10.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową, w opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Jaypirca, pirtobrutynib w monoterapii jest przeznaczony do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi).

Wnioskowane warunki dotyczą finansowania pirtobrutynibu w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85).

Populacją docelową w analizie stanowią zatem dorośli pacjenci z R/R MCL leczeni wcześniej inhibitorem BTK.

Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) wśród wnioskowanej populacji chorych (brak innych kowalencyjnych BTKi w warunkach polskich).

Poniżej przeanalizowano zgodność głównych kryteriów rejestracyjnych i refundacyjnych z populacją uwzględnioną w badaniach dotyczących oceny pirtobrutynibu, włączonych do niniejszego przeglądu (*BRUIN 1/2* – badanie główne, *Liu 2025* – dane uzupełniające):

- Wiek: mediana 70 lat (zakres 46-87) w badaniu *BRUIN 1/2*; mediana 66 lat (zakres 47-75) w próbie *Liu 2025*;
- Liczba wcześniejszych linii leczenia: mediana 3 (zakres 1-8) – *BRUIN 1/2*, mediana 3 (zakres 1-9) – *Liu 2025*;
- Inhibitor BTK jako poprzednia terapia: 100% pacjentów (*BRUIN 1/2*), 100% pacjentów (*Liu 2025*).
- Progresja choroby jako powód przerwania leczenia cBTKi: 82,2% (*BRUIN 1/2*), 88,6% (*Liu 2025*);

Mając na uwadze, iż w ramach niniejszego problemu decyzyjnego omawiany jest MCL w postaci odpornej/nawrotowej, liczebność populacji w uwzględnionych próbach jest duża, w szczególności głównej próbie klinicznej *BRUIN 1/2* (>160 pts).

Reasumując, populacja pacjentów zakwalifikowanych we włączonych do niniejszego raportu badaniach jest zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w ramach PICO.

Analizowane badania kliniczne charakteryzują się odpowiednio długim okresem obserwacji. Mediana czasu obserwacji w kluczowej próbie *BRUIN 1/2* włączonej do analizy głównej niniejszego opracowania wynosiła 24 miesiące (dla najnowszych danych z datą odcięcia w maju 2023 r.), a w badaniu dodatkowym *Liu 2025*, pacjentów obserwowano przez co najmniej 12 miesięcy (mediana okresu follow-up dla PFS wyniosła 13,7 m-cy, a dla OS 16 m-cy). Określony w ten sposób *follow-up* uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanych interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do analizowanych badań były jasno sprecyzowane.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne i rekomendacje oraz dostępne próby kliniczne. W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące grupy punktów końcowych:

Skuteczność:

- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR, w tym odpowiedź całkowita – CR, odpowiedź częściowa – PR, stabilizacja choroby – SD i progresja choroby – PD);
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) oraz 6-, 12- i 18-miesięczny wskaźnik DOR;
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz 12-miesięczne prawdopodobieństwo PFS;
- przeżycie całkowite (OS) oraz 12- i 18-miesięczne prawdopodobieństwo OS;
- czas do przerwania leczenia (TTD);

Bezpieczeństwo:

- zgony;
- utrata z badania ogółem;
- utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (AE);

- zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ogółem;
- wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ogółem (bez podziału na stopnie nasilenia);
- wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ≥ 3 stopnia;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ogółem (bez podziału na stopnie nasilenia);
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ≥ 3 stopnia, itp.

Wyżej wymienione i analizowane w ramach niniejszego opracowania punkty końcowe są klinicznie istotnymi parametrami służącymi do oceny efektu stosowania leczenia w R/R MCL oraz charakteryzującymi profil bezpieczeństwa takiej terapii. W omawianych próbach klinicznych podano ich szczegółowe definicje. Zatem, ich reprezentatywność w odniesieniu do warunków rzeczywistych można uznać za wysoką.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji należy uznać, iż uzyskane wyniki mają wysokie odniesienie do populacji docelowej.

Podsumowując, populacja włączona do ww. eksperymentów zawiera populację wnioskowaną, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z omawianych badań były przedstawione szczegółowo. Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w badaniach klinicznych (a w szczególności z BRUIN 1/2 z uwagi na globalny charakter tej próby) włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu Jaypirca w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

10.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT) główne badanie BRUIN 1/2 włączone do analizy jako podstawowe źródło danych na temat efektywności pirtobrutynibu w rozpatrywanej populacji pacjentów, zakwalifikowano jako typ IID, czyli poprawnie zaprojektowane eksperymentalne badanie jednoramienne. Tym samym typem badania określono dodatkową próbę kliniczną włączoną do analizy, tj. *Liu 2025*.

Oba eksperymenty były próbami wieloośrodkowymi co podnosi wiarygodność wyników w nich przedstawionych, przy czym badanie BRUIN 1/2 miało charakter globalny, przeprowadzono je w 49 ośrodkach w 10 krajach: Australia, Francja, Włochy, Japonia, Polska, Korea Południowa, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone), z operacyjnym płynnym przejściem między fazami 1-2. Natomiast badanie *Liu 2025* przeprowadzono w 19 ośrodkach tylko na terenie Chin. Kohorta pacjentów zakwalifikowanych do próby BRUIN 1/2 była wielokrotnie bardziej liczebna aniżeli kohorta z *Liu 2025* (ponad 160 pts vs 35).

Jakość badań jednoramiennych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez NICE.

Wiarygodność kluczowego badania *BRUIN 1/2* określono wg tej skali jako wysoką, tj. był to, jak wspomniano powyżej eksperyment wieloośrodkowy, z jasno określonym celem (hipotezą badawczą), kryteriami włączenia/wykluczenia oraz definicjami punktów końcowych. Wyniki badań zostały również przedstawione w sposób precyzyjny. Taką samą ocenę wg skali NICE uzyskał *Liu 2025*.

Brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem, w tym prób klinicznych najwyższej wiarygodności, tj, z randomizacją i zaślepieniem, niewątpliwie przyczynia się do obniżenia wartości dowodowej niniejszej analizy. Niemniej jednak, należy mieć na uwadze, iż **omawiana interwencja jest nową terapią (niekowalencyjny inhibitor BTK) stosowaną w chorobie o złym rokowaniu (R/R MCL), a przeprowadzenie dużych badań plasujących się na wysokiej pozycji w klasyfikacji wagi doniesień naukowych naraża na duże trudności i niejednokrotnie dotyka również problemów natury etycznej** (kwalifikacja pacjentów do nowej, skutecznej terapii vs leczenie metodami stanowiącymi standardową praktykę kliniczną).

Reasumując, rozważając dostępne dowody kliniczne w zakresie omawianego problemu zdrowotnego, **przeprowadzanie badania randomizowanego z grupą kontrolną** (częstokroć dobrze poznaną, która cechuje się niesatysfakcjonującą efektywnością terapeutyczną) **byłoby nieetyczne, w szczególności w populacji pacjentów, którzy przebyli już wiele linii leczenia.**

Słusznym argumentem **o braku zasadności przeprowadzenia randomizowanych badań III fazy jest także potwierdzona w oparciu o badania jednoramienne skuteczność analizowanej opcji terapeutycznej.**

Ponadto, **wybór projektu badań jednoramiennych**, które stanowią, jak wykazano powyżej, podstawę wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii, **jest zatem właściwy i poparty wysokimi niezaspokojonymi potrzebami medycznymi docelowej populacji pacjentów.**

Dodatkowo w ramach niniejszej analizy wykorzystano analizę MAIC. Mimo ograniczeń skorygowanego porównania pośredniego, należy mieć także świadomość, iż podejście z wykorzystaniem tej metody jest szczególnie przydatne w przypadku nowych terapii z niewielką liczbą badań (także jednoramiennych). Technika ta pozwala bowiem na wypełnienie luki w postaci braku badań *head-to-head* i zwiększenie tym samym wiarygodności przedstawionych dowodów porównawczych. Warty podkreślenia jest także wspólny cel, zarówno wnioskodawcy jak i decydenta, w zakresie syntezy dowodów porównawczych, który polega na zapewnieniu wykorzystania wszystkich odpowiednich i dostępnych danych na temat efektywności ocenianej interwencji, co umożliwia przeprowadzenie wiarygodnej analizy, stanowiącej istotną składową wniosku w procesie refundacyjnym.

10.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICO.

11. Wnioski

W ramach niniejszej analizy wykazano, iż stosowanie **pirtobrutynibu** w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka leczonych wcześniej inhibitorem BTK cechuje się wysoką skutecznością w zakresie istotnych wyników zdrowotnych oraz umiarkowanie dobrym profilem bezpieczeństwa.

Stosowanie pirtobrutynibu w porównaniu z terapią standardową (SoC) było związane ze statystycznie istotnym, na korzyść ocenianej interwencji, wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS). Mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu do przerwania leczenia (TTD), były dłuższe w grupie pacjentów leczonych pirtobrutynibem. U pacjentów stosujących ocenianą interwencję w porównaniu do SoC, częściej raportowano wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Wyniki w zakresie ORR uzyskane w ramieniu PIRTO są spójne niezależnie od danych demograficznych, liczby poprzednich linii terapii lub wcześniejszej terapii. Oznacza to, że korzyści kliniczne związane z terapią tym nowym niekwalencyjnym inhibitorem BTKi dotyczą całej badanej populacji. Wyniki uzyskane w warunkach rzeczywistej praktyki potwierdziły skuteczność leczenia R/R MCL pirtobrutynibem (m.in. wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie).

Analiza dostępnych dowodów naukowych wykazała, iż profil bezpieczeństwa jest akceptowalny, mając na uwadze stan pacjentów, wynikający ze specyfiki omawianej jednostki chorobowej oraz stopnia jej zaawansowania (R/R MCL). Zdarzeniami niepożądanymi, które raportowano najczęściej były: zmęczenie, biegunka, duszność, anemia czy neutropenia.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż populacja chorych leczonych uprzednio innymi terapiami w tym kowalencyjnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona, która miałaby zostać objęta terapią z udziałem produktu leczniczego Jaypirca w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85), aktualnie nie ma w warunkach polskich, innej opcji tak skutecznego leczenia w postaci niekwalencyjnych BTKi, których przedstawicielem jest pirtobrutynib. Zakłada się, iż oceniana interwencja wypełni lukę w obecnym wachlarzu dostępnych opcji terapeutycznych w R/R MCL (*unmet need*).

Wnioskuje się, iż **wprowadzenie leczenia opartego o pirtobrutynib** w rozpatrywanej populacji pacjentów **przyczyni się do wydłużenia przeżycia, zarówno całkowitego (OS) jak i wolnego od progresji choroby (PFS). Prowadzić również będzie do skrócenia czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (ORR) oraz wydłużenia czasu trwania odpowiedzi (DoR). Pozwoli również pacjentom dłużej pozostać w leczeniu, poprzez wydłużenie czasu do przerwania leczenia (TTD).**

Reasumując, **leczenie pirtobrutynibem w porównaniu do terapii standardowej (SoC) przyniesie zatem znaczne dodatkowe korzyści zdrowotne, poprzez umożliwienie dostępu do nowoczesnej opcji postępowania we wnioskowanej populacji pacjentów. Stanowić to będzie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z chłoniakiem komórek płaszczka w postaci o złym rokowaniu, tj. po nawrocie i/lub opornej na wcześniej podane opcje terapeutyczne (w tym inhibitory BTK). Potwierdzają to opinie polskich ekspertów, którzy wskazują na zasadność wprowadzenia refundacji ze środków publicznych terapii pirtobrutynibem w leczeniu pacjentów z R/R MCL.**

12. Piśmiennictwo

12.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia i dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf
2. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, (Dz.U. 2023 poz.1938), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938>
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (Dz.U. 2023 poz. 2345), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5: <https://training.cochrane.org/handbook/current>. Cochrane, 2024.
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. <https://www.prisma-statement.org/> (data dostępu 08.04.2025).
6. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21; 358:j4008.
8. Quality assessment for Case series, Formularz NICE.
9. Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). Short version (CRIBSHEET), 18 March 2021. [20210318_RoB_2_cribsheet_cluster_trial.pdf](#) – Dysk Google.
10. 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 .
11. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
12. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
13. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
14. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7:177-18.
15. Guyatt G, Murad H, Heels-Ansdell D, Puhan M. Problems with Bayesian random effects in network meta-analysis. In: Filtering the information overload for better decisions. Abstracts of the 23rd Cochrane Colloquium; 2015 3-7 Oct; Vienna, Austria. John Wiley & Sons; 2015.

... ..

-

- © 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

Refractory B-Cell Malignancies. Acta Haematologica. 2025. 148(2)(180-197; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11617602/>

28. Cohen, J. B., Shah, N. N., Jurczak, W., Zinzani, P. L., Cheah, C. Y., Eyre, T. A., Ujjani, C. S., Koh, Y., Kim, W. S., Nasta, S. D., Flinn, I. W., Tessoulin, B., Ma, S., Alencar, A. J., Lewis, D., Woyach, J. A., Maddocks, K. J., Patel, K., Wang, Y., Rhodes, J. M., Tam, C. S., Seymour, J. F., Nagai, H., Vose, J. M., Fakhri, B., Hoffmann, M. S., Hernandez-Ilizaliturri, F. J., Zelenetz, A. D., Kumar, A., Munir, T., Tsai, D. E., Balbas, M., Liu, B., Ruppert, A. S., Nguyen, B., Roeker, L. E. and Wang, M. L. Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients with Prior cBTKi: Safety and Efficacy Including High-Risk Subgroup Analyses from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2023. 142(Supplement 1)(981; <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/981/499573/>
29. Cohen, J. B., Shah, N. N., Jurczak, W., Zinzani, P. L., Cheah, C. Y., Eyre, T. A., Ujjani, C. S., Koh, Y., Kim, W. S., Nasta, S. D., Flinn, I., Tessoulin, B., Shuo, M. A., Alencar, A. J., Lewis, D. J., Woyach, J. A., Maddocks, K. J., Patel, K., Wang, Y., Rhodes, J., Tam, C. S., Seymour, J. F., Nagai, H., Vose, J. M., Fakhri, B., Hoffmann, M. S., Hernandez-Ilizaliturri, F., Zelenetz, A. D., Kumar, A., Munir, T., Tsai, D., Balbas, M., Liu, B., Ruppert, A. S., Nguyen, B., Roeker, L. E., Wang, M. L. and Dreyling, M. Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients with Prior cBTKi: Updated Safety and Efficacy including High-Risk Subgroup Analyses from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Oncology Research and Treatment*. 2024. 47(Supplement 1)(119-120; <https://karger.com/ort/article-pdf/47/Suppl.%201/7/4169504/000535363.pdf>
30. Protokół badania BRUIN CLINICAL PROTOCOL LOXO-BTK-18001 - A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), https://ascopubs.org/action/downloadSupplement?doi=10.1200%2FJCO.23.00562&file=protocol_JCO.23.00562.pdf

31. [REDACTED]

12.4. Badanie Liu 2025

32. Liu, Y., Lin, N., Yi, S., Huang, H., Guo, Y., Zhang, Q., Yang, H., Zhang, H., Zhang, L., Feng, R., Qian, Y., Song, Y. and Zhu, J. Pirtobrutinib in Chinese patients with relapsed or refractory B-cell malignancies: A single-arm, open-label, phase 2, multicenter trial. *International Journal of Cancer*. 2025. 156(11)(2158-2168; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11970546/>
33. Song, Y., Yi, S., Yang, H., Feng, R., Huang, H., Zhang, Q., Liu, Y., Guo, Y., Zhang, H., Zhang, L., Qian, Y. and Zhu, J. Pirtobrutinib, a Non-Covalent (reversible) BTK Inhibitor, in Mantle Cell Lymphoma Patients Previously Treated with a Covalent BTK Inhibitor: Results from a China Phase 2 Study. *Blood*. 2023. 142(Supplement 1)(3636; <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/3636/500636/> – abstrakt konferencyjny do Liu 2025
34. Song, Y., Liu, Y., Lin, N., Yi, S., Huang, H., Guo, Y., Zhang, Q. Y., Yang, H., Zhang, H., Zhang, L., Feng, R., Qian, Y., Zhu, J. and Ding, Y. 68P Patient-reported outcomes (PROs) in Chinese patients with mantle cell lymphoma (MCL) after covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor (cBTKi) treatment: Post-hoc analysis from a phase II study. *Annals of Oncology*. 2024. 35(Supplement 4)(S1430; [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(24\)04145-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)04145-0/fulltext) – abstrakt konferencyjny do Liu 2025

12.5. Efektywność praktyczna

35. Aydılek, E., Wulf, G., Schwarz, F., Bacher, U., Rummel, M., Stiefel, O., Kerkhoff, A., Maulhardt, M., Melchardt, T., Pabst, T., Lenz, G. and Shumilov, E. Outcomes of pirtobrutinib for relapsed/refractory mantle cell lymphoma in compassionate use program in Europe. *Cancer Medicine*. 2024. 13(10), e7289; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11106640/>

36. Maulhardt, M., Melchardt, T., Wulf, G., Schwarz, F., Bacher, U., Rummel, M., Stiefel, O., Kerkhoff, A., Pabst, T., Lenz, G., Shumilov, E. and Aydilek, E. Pirtobrutinib for Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Outcomes in Compassionate Use Program in Europe. *Oncology Research and Treatment*. 2024. 47(Supplement 2)(213; <https://karger.com/ort/article-pdf/47/Suppl.%202/11/4287164/000540557.pdf> – abstrakt konferencyjny do *Aydilek 2024*
37. Aydilek E, Schwarz F, Simon L et al., Real-world outcomes of pirtobrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter analysis with a control cohort from the European MCL registry, *Hematological Oncology* 2025, Volume 43, Issue S3, pg 126, Abstract number 273_70094; https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.70094_273
38. Epstein-Peterson ZD, Lionel AC, Joseph A, Dril E, Atallah-Yunes SA, T. Brooks R, et al., Treatment and outcomes of progression of disease post-CAR T-cell therapy in mantle cell lymphoma: a multicenter analysis, *Blood advances*. 2025 Vol. 05; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12848353/>

12.6. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

39. EMA, European Medicines Agency, <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
40. Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/>
41. FDA, <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
42. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <https://www.gov.pl/web/urpl>
43. WHO Uppsala Monitoring Centre, <https://who-umc.org/>
44. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>
45. Baza VigiAccess, <https://www.vigiaccess.org/>
46. FDA, FAERS, Jaypirca (pirtobrutynib), <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis>

12.7. Badania wyłączone z analizy

Nieadekwatna populacja (w tym mieszana populacja, brak odrębnych wyników dla MCL)

47. Coombs, C. C., Shah, N. N., Jurczak, W., Woyach, J. A., Cheah, C., Patel, K., Maddocks, K. J., Wang, Y., Muehlenbein, C. E., Wang, C., Abhyankar, S., Tsai, D. E. and Eyre, T. A. Long-term safety with 12 months of pirtobrutinib in relapsed/refractory (R/R) B-cell malignancies. *Journal of Clinical Oncology*. 2023. 41(16 Supplement)(7513.
48. Devathu, R., Fazal, M., Godinez, E., Albayrak, Y., Gonzalez, D., Paranjpe, I., Sun, E., Clopton, P., Wei, C., Narezkina, A., Heyman, B., Fakhri, B., Cheng, P., Zhu, H., Rhee, J. W., Rogers, A. J., Narayan, S. M., Akbilgic, O., Shanafelt, T. and Baykaner, T. Po-02-141 Atrial Fibrillation in Patients on Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: Risk Profile of Newer Generation Medications. *Heart Rhythm*. 2025. 22(4 Supplement)(S297.
49. Furqan, F., Palen, K., Johnson, B., Kearl, T., Hematti, P., Longo, W. L., Hamadani, M., Fenske, T. S. and Shah, N. N. Combination of pirtobrutinib and lentiviral transduced bispecific anti-CD20/CD19 (LV20.19) CAR T-cell therapy to improve outcomes in patients with relapsed/ refractory lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. 2024. 42(16 Supplement).
50. Furqan, F., Palen, K., Kearl, T., Hematti, P., Hamadani, M., Fenske, T. and Shah, N. ABCL-720 Combination of Pirtobrutinib and Lentiviral Transduced Bispecific Anti-CD20/CD19 (LV20.19) CAR T-Cell Therapy to Improve

- Outcomes in Patients With Relapsed/Refractory Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2024. 24(Supplement 1)(S492).
51. Konig, H., Tam, C. S., Lamanna, N., Jurczak, W., Kontos, A., Ruppert, A. S. and Tsai, D. E. Comparison of Bleeding-Related Events in Patients Who Received Pirtobrutinib With and Without Antithrombotic Agents. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2023. 23(Supplement 1)(S520-S521).
52. Lamanna, N., Tam, C. S., Jurczak, W., Kontos, A., Konig, H., Ruppert, A. S., Tsai, D. E. and Scheliga, A. A. S. Comparison of Bleeding-Related Events in Patients Who Received Pirtobrutinib with and without Antithrombotic Agents. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2023. 45(Supplement 4)(S161).
53. Lamanna, N., Tam, C. S., Woyach, J. A., Alencar, A. J., Palomba, M. L., Zinzani, P. L., Flinn, I. W., Fakhri, B., Cohen, J. B., Kontos, A., Konig, H., Ruppert, A. S., Chatterjee, A., Sizelove, R., Compère, L., Tsai, D. E. and Jurczak, W. Evaluation of bleeding risk in patients who received pirtobrutinib in the presence or absence of antithrombotic therapy. *eJHaem*. 2024. 5(5)(929-939).
54. Muehlenbein, C. E., Coombs, C. C., Shah, N., Jurczak, W., Woyach, J., Cheah, C. Y., Patel, K., Maddocks, K., Wang, Y., Wang, C., Abhyankar, S., Tsai, D. E. and Eyre, T. A. Long-term safety with ≥ 12 months of pirtobrutinib in relapsed/refractory (R/R) B-cell malignancies. *Leukemia and Lymphoma*. 2023. 64(Supplement 1)(S77-S78).
55. Muehlenbein, C. E., Coombs, C. C., Shah, N. N., Jurczak, W., Woyach, J., Cheah, C. Y., Patel, K., Maddocks, K., Wang, Y., Wang, C., Abhyankar, S., Tsai, D. E. and Eyre, T. A. Long-Term Safety With ≥ 12 Months of Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2023. 23(Supplement 1)(S520).
56. Munir, T., Shah, N. N., Wang, M., Brown, J. R., Patel, K., Woyach, J., Wierda, W. G., Ujjani, C. S., Eyre, T. A., Zinzani, P. L., Alencar, A. J., Gastinne, T., Ghia, P., Lamanna, N., Hoffmann, M. S., Patel, M. R., Flinn, I., Gerson, J. N., Ma, S., Coombs, C. C., Cheah, C. Y., Lech-Maranda, E., Fakhri, B., Kim, W. S., Barve, M. A., Cohen, J. B., Jurczak, W., Thompson, M. C., Roeker, L. E., Bao, K., Cangemi, N. A., Kherani, J. F., Walgren, R. A., Han, H., Ruppert, A. S. and Mato, A. R. Pirtobrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies intolerant to prior covalent BTK inhibitor. *British Journal of Haematology*. 2023. 201(Supplement 1)(13).
57. Wierda, W. G., Lewis, D. J., Ghia, P., Shah, N. N., Coombs, C. C., Cheah, C. Y., Lamanna, N., Rhodes, J. M., Hoffmann, M., Ma, S., Eyre, T. A., Munir, T., Patel, M. R., Alencar, A. J., Tam, C. S., Seymour, J. F., Jurczak, W., Lech-Maranda, E., Roeker, L. E., Thompson, P. A., Abada, P. B., Wang, C., Nair, B., Liu, H., Tsai, D. E. and Mato, A. R. Efficacy of Pirtobrutinib, a Highly Selective, Non-Covalent (Reversible) BTK Inhibitor in Richter Transformation: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2022. 140(Supplement 1)(846-849).
58. Wierda, W. G., Shah, N. N., Cheah, C. Y., Lewis, D., Hoffman, M. S., Coombs, C. C., Lamanna, N., Shuo, M. A., Jagadeesh, D., Munir, T., Wang, Y., Eyre, T. A., Rhodes, J., McKinney, M., Lech-Maranda, E., Tam, C. S., Jurczak, W., Izutsu, K., Alencar, A., Patel, M. R., Seymour, J. F., Woyach, J., Roeker, L. E., Thompson, P. A., Abada, P., Ho, C., Marella, N., Wang, C., Ruppert, A. S., Nair, B., Liu, H., Tsai, D. E., Ghia, P. and Al-Sawaf, O. Pirtobrutinib in Heavily Pre-Treated Richter Transformation: Updated Efficacy and Safety Results with 18-month Median Survival Follow-up from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Oncology Research and Treatment*. 2024. 47(Supplement 1)(120-121).
59. Wierda, W. G., Shah, N. N., Cheah, C. Y., Lewis, D., Hoffmann, M. S., Coombs, C. C., Lamanna, N., Ma, S., Jagadeesh, D., Munir, T., Wang, Y., Eyre, T. A., Rhodes, J. M., McKinney, M., Lech-Maranda, E., Tam, C. S., Jurczak, W., Izutsu, K., Alencar, A. J., Patel, M., Seymour, J. F., Woyach, J. A., Roeker, L. E., Thompson, P. A., Abada, P., Ho, C., Marella, N., Wang, C., Ruppert, A. S., Chandrasekharan Nair, B., Liu, H., Tsai, D. E. and Ghia, P. Pirtobrutinib in Richter Transformation: Updated Efficacy and Safety Results with 18-Month Median Survival Follow-up from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2023. 142(Supplement 1)(1737).
60. Wierda, W. G., Shah, N. N., Cheah, C. Y., Lewis, D., Hoffmann, M. S., Coombs, C. C., Lamanna, N., Ma, S., Jagadeesh, D., Munir, T., Wang, Y., Eyre, T. A., Rhodes, J. M., McKinney, M., Lech-Maranda, E., Tam, C. S., Jurczak, W., Izutsu, K., Alencar, A. J., Patel, M. R., Seymour, J. F., Woyach, J. A., Thompson, P. A., Abada, P. B., Ho, C., McNeely, S. C., Marella,

N., Nguyen, B., Wang, C., Ruppert, A. S., Nair, B., Liu, H., Tsai, D. E., Roeker, L. E. and Ghia, P. Pirtobrutinib, a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor in patients with B-cell malignancies: analysis of the Richter transformation subgroup from the multicentre, open-label, phase 1/2 BRUIN study. *The Lancet Haematology*. 2024. 11(9)(e682-e692).

61. Ammad Ud Din M, Tobo K, J. C. Chavez, L. Nodzon, H. Saeed, S. Gaballa, et al., The Real-World Safety and Tolerability of Pirtobrutinib Among Patients with B Cell Lymphomas; A Single Center Experience, *Blood* 2024 Vol. 144(Supplement 1) Pages 6778.
62. Loubert A, Creel K, N. R. Bhandari, R. Sizelove, A. Regnault, L. M. Hess, et al., CO190 Optimal Categorization of High Side-effect Bother Based on Functional Assessment of Cancer Therapy GP5 (FACT-GP5) Item Among Patients with MCL enrolled to BRUIN-MCL-321, *Value in Health* 2025 Vol. 28(6 Supplement 1) Pages S58.

Nieadekwatna interwencja/komparator

63. Chen, J. M. H., Zhang, I., Wu, J. J., Wade, S. W., Nunes, A., Peng, W., Snider, J. T., Maciel, D., Chan, K., Keeping, S. and Shah, B. D. Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Brexucabtagene Autoleucel (Brexu-cel) and Pirtobrutinib in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Previously Treated with a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (cBTKi). *Blood*. 2023. 142(Supplement 1)(5136).
64. Gambriel, J. A., Ghazi, S. M., Sansoterra, S., Ferdousi, M., Kola-Kehinde, O., Ruz, P., Kittai, A. S., Rogers, K., Grever, M., Bhat, S., Wiczer, T., Byrd, J. C., Woyach, J. and Addison, D. Atrial fibrillation burden and clinical outcomes following BTK inhibitor initiation. *Leukemia*. 2024. 38(10)(2141-2149).
65. Salles, G., Chen, J. M. H., Zhang, I., Kerbauf, F., Wu, J. J., Wade, S. W., Nunes, A., Feng, C., Kloos, I., Peng, W., Snider, J. T., Maciel, D., Chan, K., Keeping, S. and Shah, B. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Brexucabtagene Autoleucel (ZUMA-2) and Pirtobrutinib (BRUIN) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor. *Advances in Therapy*. 2024. 41(5)(1938-1952).
66. Mushtaq A, Ahmed E.N., R. Aljumaa, R. E'Mar A and O. Badwan, Cardiac Safety Profiles of First-Generation Vs. Second-Generation BTK Inhibitors: A Meta-Analysis, *Blood* 2024 Vol. 144(Supplement 1) Pages 3017.
67. Ogbeifun H, Kaur S, Z. Nooruddin, C. I. Nguyen, C. M. Gilmore, A. M. Vargus, et al., A Retrospective Cohort Study to Assess and Compare Treatment Patterns and Healthcare Utilization for Patients with Mantle Cell Lymphoma in the Veterans Affairs System (MCLOVA) Who Were Prescribed Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors (BTKi), *Blood* 2024 Vol. 144(Supplement 1) Pages 3037.
68. Seshadri M.R., Huang C.Y., H. Donner, W. B. Pearse, P. A. Young, M. Mead, et al., Combination of Glofitamab with Pirtobrutinib in BTK Inhibitor (BTKi)-Naive or Btki-Intolerant Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL): A Multicenter Phase 2 Study of the University of California Hematologic Malignancies Consortium, *Blood* 2024 Vol. 144(Supplement 1) Pages 3042.3.

Dane częściowe (abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego; dane dla nieadekwatnych podgrup)

69. Chopra, M. American Society of Hematology (ASH) 61st Annual Meeting: Orlando, FL, USA, 6-10 December 2019. *Targeted Oncology*. 2020. 15(1)<https://dx.doi.org/10.1007/s11523-020-00699-w>.
70. Cohen, J. B., Shah, N. N., Alencar, A. J., Gerson, J. N., Patel, M. R., Fakhri, B., Jurczak, W., Tan, X. N., Lewis, K. L., Fenske, T. S., Coombs, C. C., Flinn, I., Lewis, D. J., Gouill, S. L., Palomba, M. L., Woyach, J. A., Pagel, J. M., Lamanna, N., Barve, M. A., Ghia, P., Eyre, T. A., Yin, M., Nair, B., Tsai, D. E., Ku, N. C., Mato, A. R., Cheah, C. Y. and Wang, M. L. ABCL-040: Pirtobrutinib (LOXO-305), a Next-Generation, Highly Selective, Non-Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Previously Treated Mantle Cell Lymphoma and Other Non-Hodgkin Lymphomas: Phase 1/2 BRUIN Study Results. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 1)(S378-S379).
71. Cohen, J. B., Shah, N. N., Alencar, A. J., Gerson, J. N., Patel, M. R., Fakhri, B., Jurczak, W., Tan, X. N., Lewis, K. L., Fenske, T., Coombs, C. C., Flinn, I. W., Lewis, D. J., Gouill, S. L., Palomba, M. L., Woyach, J. A., Pagel, J. M., Lamanna,

- N., Barve, M. A., Ghia, P., Eyre, T. A., Zinzani, P. L., Ujjani, C. S., Koh, Y., Izutsu, K., Lech-Maranda, E., Tam, C. S., Sundaram, S., Yin, M., Nair, B., Tsai, D. E., Balbas, M., Mato, A. R., Cheah, C. Y. and Wang, M. L. MCL-133 Pirtobrutinib, a Highly Selective, Non-Covalent (Reversible) BTK Inhibitor in Previously Treated Mantle Cell Lymphoma: Updated Results From the Phase 1/2 BRUIN Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2022. 22(Supplement 2)(S394-S395).
72. Eyre, T., Shah, N. N., Alencar, A., Gerson, J. N., Patel, M. R., Fakhri, B., Jurczak, W., Tan, X., Lewis, K., Fenske, T., Coombs, C. C., Flinn, I., Lewis, D., Gouill, S. L., Palomba, M. L., Woyach, J., Pagel, J. M., Lamanna, N., Cohen, J. B., Barve, M. A., Ghia, P., Yin, M., Nair, B., Tsai, D. E., Ku, N. C., Mato, A. R., Cheah, C. Y. and Wang, M. L. Pirtobrutinib (LOXO-305), a next generation highly selective non-covalent Bruton's Tyrosine Kinase inhibitor in previously treated mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphomas: Results from the phase 1/2 BRUIN study. *British Journal of Haematology*. 2021. 193(SUPPL 1)(142-143).
73. Eyre TA, Wang ML, Shah NN Alencar AJ, Gerson JN, Patel MR, Fakhri B, Vandenberghe E, Jurczak W, Tan XN, Lewis KL, Fenske T, Wang Y, Coombs CC, Flinn I, Lewis D, Le Gouill S, Gandhi M, Chay Ch., P1101 Pirtobrutinib, a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor in previously treated mantle cell lymphoma: updated results from the phase 1/2 BRUIN study, *HemaSphere*, 2022; 6:S3.
74. Jurczak, W., Wang, M., Shah, N., Alencar, A., Gerson, J., Patel, M., Fakhri, B., Tan, X., Lewis, K., Flinn, I., Lewis, D., Le Gouill, S., Palomba, L., Woyach, J., Pagel, J., Lamanna, N., Cohen, J., Barve, M., Ghia, P., Eyre, T., Luigi Zinzani, P., Ujjani, C., Koh, Y., Izutsu, K., Lech-Maranda, E., Tam, C., Sundaram, S., Yin, M., Nair, B., Tsai, D., Balbas, M., Mato, A. and Cheah, C. Pirtobrutinib, a highly selective, noncovalent (reversible) BTK inhibitor in previously treated mantle cell lymphoma: Updated results from the phase 1/2 BRUIN study. *Acta Haematologica Polonica*. 2022. 53(Supplement A)(A42-A43).
75. Lewis, D. J., Wang, M. L., Shah, N. N., Jurczak, W., Zinzani, P. L., Eyre, T. A., Cheah, C. Y., Ujjani, C. S., Koh, Y., Izutsu, K., Gerson, J. N., Flinn, I., Tessoulin, B., Alencar, A. J., Ma, S., Lech-Maranda, E., Rhodes, J., Patel, K., Woyach, J., Lamanna, N., Wang, Y., Tam, C., Seymour, J. F., Munir, T., Nagai, H., Hernandez-Ilizaliturri, F., Kumar, A., Zelenetz, A., Jain, P., Nair, B., Tsai, D. E., Balbas, M., Walgren, R. A., Abada, P., Wang, C., Zhao, J. and Mato, A. R. Pirtobrutinib efficacy in covalent BTK-inhibitor pre-treated relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Extended follow-up from BRUIN. *British Journal of Haematology*. 2023. 201(Supplement 1)(108-109).
76. Mato, A. R., Flinn, I. W., Pagel, J. M., Brown, J. R., Cheah, C. Y., Coombs, C. C., Patel, M. R., Rothenberg, S. M., Tsai, D. E., Ku, N. C. and Wang, M. L. Results from a First-in-Human, Proof-of-Concept Phase 1 Trial in Pretreated B-Cell Malignancies for Loxo-305, a Next-Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor. *Blood*. 2019. 134(Supplement 1)(501).
77. Presenter, R. R. B. N., Shah, N., Alencar, A., Gerson, J., Patel, M., Jurczak, W., Patel, K., Mato, A., Cheah, C. and Wang, M. Pirtobrutinib, a Highly Selective, Non-Covalent (Reversible) Btk Inhibitor in Previously Treated Mantle Cell Lymphoma: Updated Results from the Phase 1/2 Bruin Study. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2022. 44(Supplement 2)(S127).
78. Shah, N. N., Wang, M., Roeker, L. E., Patel, K., Woyach, J. A., Wierda, W. G., Ujjani, C. S., Eyre, T. A., Zinzani, P. L., Alencar, A. J., Ghia, P., Lamanna, N., Hoffmann, M. S., Patel, M. R., Flinn, I., Gerson, J. N., Ma, S., Coombs, C. C., Cheah, C. Y., Lech-Maranda, E., Fakhri, B., Kim, W. S., Barve, M. A., Cohen, J. B., Jurczak, W., Munir, T., Thompson, M. C., Tsai, D. E., Bao, K., Cangemi, N. A., Kherani, J. F., Walgren, R. A., Han, H., Ruppert, A. S. and Brown, J. R. Pirtobrutinib monotherapy in Bruton tyrosine kinase inhibitor-intolerant patients with B-cell malignancies: results of the phase I/II BRUIN trial. *Haematologica*. 2025. 110(1)(92-102).
79. Shah, N. N., Wang, M. L., Brown, J. R., Patel, K., Woyach, J. A., Wierda, W. G., Ujjani, C. S., Eyre, T. A., Zinzani, P. L., Alencar, A. J., Gastinne, T., Ghia, P., Lamanna, N., Hoffmann, M., Patel, M. R., Flinn, I. W., Gerson, J. N., Ma, S., Coombs, C. C., Cheah, C. Y., Lech-Maranda, E., Fakhri, B., Kim, W. S., Barve, M. A., Cohen, J. B., Jurczak, W., Munir, T., Thompson, M. C., Roeker, L. E., Bao, K., Cangemi, N. A., Kherani, J. F., Walgren, R. A., Han, H., Ruppert, A. S. and Mato, A. R. Safety and Tolerability of Pirtobrutinib Monotherapy in Patients with B-Cell Malignancies Who Were

Previously Intolerant to a Covalent BTK Inhibitor: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2022. 140(Supplement 1)(4127-4132.

80. Wang, M., Shah, N., Alencar, A., Gerson, J., Patel, M., Fakhri, B., Jurczak, W., Tan, X., Lewis, K., Fenske, T., Coombs, C., Flinn, I., Lewis, D., Le Gouill, S., Palomba, M. L., Woyach, J., Pagel, J., Lamanna, N., Cohen, J., Barve, M., Ghia, P., Eyre, T., Zinzani, P. L., Ujjani, C., Koh, Y., Izutsu, K., Lech-Maranda, E., Tam, C., Sundaram, S., Yin, M., Nair, B., Tsai, D., Balbas, M., Mato, A. and Cheah, C. Pirtobrutinib, A Highly Selective, Non-covalent (Reversible) BTK Inhibitor In Previously Treated Mantle Cell Lymphoma: Updated Results From The Phase 1/2 BRUIN Study. *British Journal of Haematology*. 2022. 197(SUPPL 1)(101-104.
81. Wang, M., Shah, N. N., Alencar, A. J., Gerson, J. N., Patel, M. R., Fakhri, B., Jurczak, W., Tan, X. N., Lewis, K., Fenske, T. S., Coombs, C. C., Flinn, I. W., Lewis, D. J., Le Gouill, S., Palomba, M. L., Woyach, J. A., Pagel, J. M., Lamanna, N., Cohen, J. B., Barve, M. A., Ghia, P., Eyre, T. A., Zinzani, P. L. L., Ujjani, C. S., Koh, Y., Izutsu, K., Lech-Maranda, E., Tam, C. S., Sundaram, S., Yin, M., Nair, B., Balbas, M., Tsai, D., Mato, A. R. and Cheah, C. Y. Pirtobrutinib, A Next Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor in Previously Treated Mantle Cell Lymphoma: Updated Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(381.
82. Wang, M., Shah, N. N., Alencar, A. J., Gerson, J. N., Patel, M. R., Fakhri, B., Jurczak, W., Tan, X. N., Lewis, K. L., Fenske, T. S., Coombs, C. C., Flinn, I. W., Lewis, D. J., Le Gouill, S., Palomba, M. L., Woyach, J. A., Pagel, J. M., Lamanna, N., Cohen, J. B., Barve, M., Ghia, P., Eyre, T. A., Yin, M., Nair, B., Tsai, D., Ku, N. C., Mato, A. and Cheah, C. Y. LOXO-305, A Next Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor in Previously Treated Mantle Cell Lymphoma, Waldenstrom's Macroglobulinemia, and Other Non-Hodgkin Lymphomas: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2020. 136(Supplement 1)(8-10.
83. Wang, M. L., Shah, N. N., Jurczak, W., Zinzani, P. L., Eyre, T. A., Cheah, C. Y., Ujjani, C. S., Koh, Y., Izutsu, K., Gerson, J. N., Flinn, I. W., Tessoulin, B., Alencar, A. J., Ma, S., Lech-Maranda, E., Rhodes, J. M., Patel, K., Woyach, J. A., Lamanna, N., Wang, Y., Tam, C. S., Seymour, J. F., Munir, T., Nagai, H., Hernandez-Ilizaliturri, F., Kumar, A., Zelenetz, A. D., Jain, P., Nair, B., Tsai, D. E., Balbas, M., Walgren, R. A., Abada, P. B., Wang, C., Zhao, J. and Mato, A. R. Efficacy of Pirtobrutinib in Covalent BTK-Inhibitor Pre-Treated Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma: Additional Patients and Extended Follow-up from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2022. 140(Supplement 1)(9368-9372.
84. Epstein-Peterson Z.D., Lionel A.C., A. Joseph, E. Drill, S. A. Atallah-Yunes, T. R. Brooks, et al., Treatment Patterns and Outcomes Following Progression of Disease Post-CAR-T Therapy in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Multicenter Analysis, *Blood* 2024 Vol. 144(Supplement 1) Pages 238.

Nieadekwatny cel badania, punkty końcowe

85. Loubert, A., Creel, K., Hess, L., Regnault, A. and Payakachat, N. CO115 Psychometric Evaluation of Customized Lymphoma-Specific Symptom Measures Using the EORTC QLQ-C30 and Item Library: Data from a Phase 1/2 Clinical Trial of Pirtobrutinib. *Value in Health*. 2023. 26(6 Supplement)(S36.
86. Nguyen, C. L., Gilmore, C. M., Ogbeifun, H., Vargus, A. and Frei, C. R. Age-Based Analysis of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Prescribing, Health Outcomes, and Healthcare Utilization for Veterans with Mantle Cell Lymphoma in the Veterans Affairs System. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2025. 82(Supplement 1)(S1578.
87. Iacoboni G, Barba P, I. Khvedelidze, M. Ngoya, P. Corradini, P. Sesques, et al., Real-World Practice Patterns of Patient Management in the Peri-CAR T-Cell Therapy Setting for Patients with Mantle Cell Lymphoma: An International Survey on Behalf of the EBMT Lymphoma Working Party, *Blood* 2024 Vol. 144(Supplement 1) Pages 3656.
88. Shah N.N, Winfree K.B, N. R. Bhandari, Q. Ma, D. He, S. Abhyankar, et al., Pirtobrutinib in Patients with Mantle Cell Lymphoma: A Real-World Study in the United States, *Blood* 2024 Vol. 144(Supplement 1) Pages 7799.

Przegląd niesystematyczny, opracowanie poglądowe

89. Heo, Y. A. Pirtobrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a profile of its use. *Drugs and Therapy Perspectives*. 2024. 40(2)(45-52.

Nieadekwatny typ badania/publikacji

90. Bye, A. P., Kriek, N., Sage, T., Rawlings, S. J., Prodger, C., Kesavan, M., Lees, C., Booth, S., Cowen, L. G., Shefferd, K., Desborough, M. J., Gibbins, J. M. and Eyre, T. A. Pirtobrutinib results in reversible platelet dysfunction compared to ibrutinib and acalabrutinib. *Haematologica*. 2023. 108(5)(1429-1435.

13. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – schemat PICOS	18
Tabela 2. Zestawienie badań odnalezionych w rejestrach badań klinicznych (data wyszukiwania: 3.10.2025 r.)	22
Tabela 4. Skuteczność pirtobrutynibu - MCL (BRUIN 1/2).....	34
Tabela 5. Bezpieczeństwo pirtobrutynibu – BRUIN 1/2	46
Tabela 6. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające u pacjentów w trakcie leczenia - TEAEs (BRUIN 1/2)	47
Tabela 7. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia – TEAE (BRUIN 1/2) ..	48
Tabela 8. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – TRAEs (BRUIN 1/2)	49
Tabela 9. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem – TRAE (BRUIN 1/2)	50
Tabela 10. Skuteczność pirtobrutynibu - MCL (Liu 2025)	53
Tabela 11. Bezpieczeństwo pirtobrutynibu – Liu 2025.....	57
Tabela 12. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające u pacjentów w trakcie leczenia -TEAEs (Liu 2025)	57
Tabela 13. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia – TEAE (Liu 2025) ..	58
Tabela 14. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – TRAEs (Liu 2025)	59
Tabela 15. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem – TRAE (Liu 2025)	60
Tabela 21. Odpowiedź na leczenie: pirtobrutynib vs SoC – naive comparison (BRUIN 1/2 v	75
Tabela 23. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia – TEAE (BRUIN 1/2)	80
Tabela 24. Ocena skuteczności praktycznej pirtobrutynibu – dane RWE (Aidylek 2024).....	83
Tabela 25. Ograniczony średni czas przeżycia (ang. <i>Restricted mean survival times, RMST</i>) pacjentów leczonych pirtobrutynibem	83

Tabela 26. Toksyczność niehematologiczna i hematologiczna pirtobrutynibu.....	84
Tabela 27. Ocena skuteczności praktycznej pirtobrutynibu – dane RWE (<i>Epstein-Peterson 2025</i>).....	87
Tabela 28. Zestawienie zdarzeń niepożądanych produktu leczniczego Jaypirca stosowanego w monoterapii^ w dawce 200 mg raz na dobę na podstawie ChPL.....	90
Tabela 29. Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i> , ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Jaypirca	94
Tabela 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: <i>MEDLINE</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)</i> i <i>Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)</i> przez Ovid – pirtobrutynib	115
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – pirtobrutynib	115
Tabela 32. Charakterystyka badania <i>BRUIN faza 1/2</i> [22].....	117
Tabela 33. Charakterystyka badania <i>Liu 2025</i> [32]	122
Tabela 34. Charakterystyka badania <i>Aydilek 2024</i> [35]	126
Tabela 35. Charakterystyka badania <i>Aydilek 2025</i> [37]	128
Tabela 36. Charakterystyka badania <i>Epstein-Peterson 2025</i> [38]	129
Tabela 37. Ocena jakości badań w skali NICE.....	131

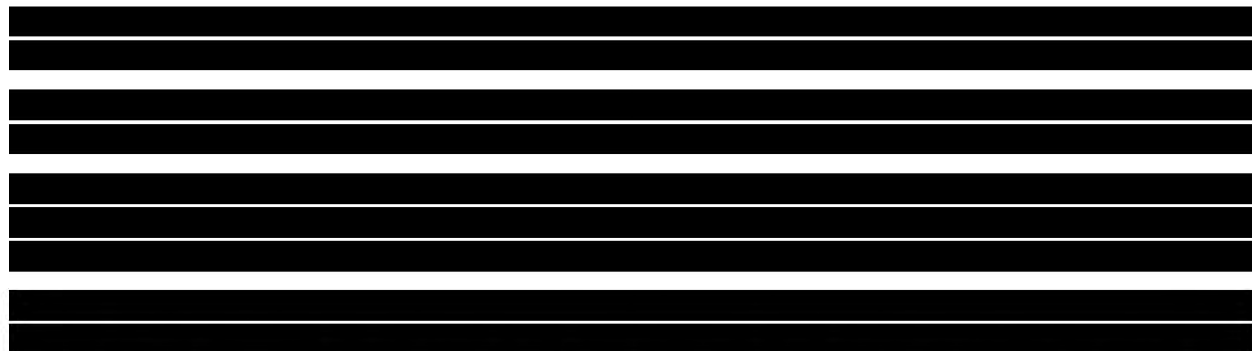
Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych –oceniana interwencja	116
Rysunek 2. Kompleksowy przegląd terapii zastosowanych przed podaniem pirtobrutynibu.....	127

Spis wykresów

Wykres 1. Krzywe Kaplana–Meiera dla (A) DOR, (B) PFS i (C) OS u pacjentów z MCL, objętych terapią pirtobrutynibem, wcześniej leczonych cBTKi – <i>BRUIN 1/2</i> (<i>Wang 2023</i>)	38
--	----

Wykres 6. Krzywe Kaplana–Meiera dla (A) DOR, (B) PFS i (C) OS u pacjentów z MCL, objętych terapią pirtobrutynibem, wcześniej leczonych cBTKi – Liu 2025	55
---	----



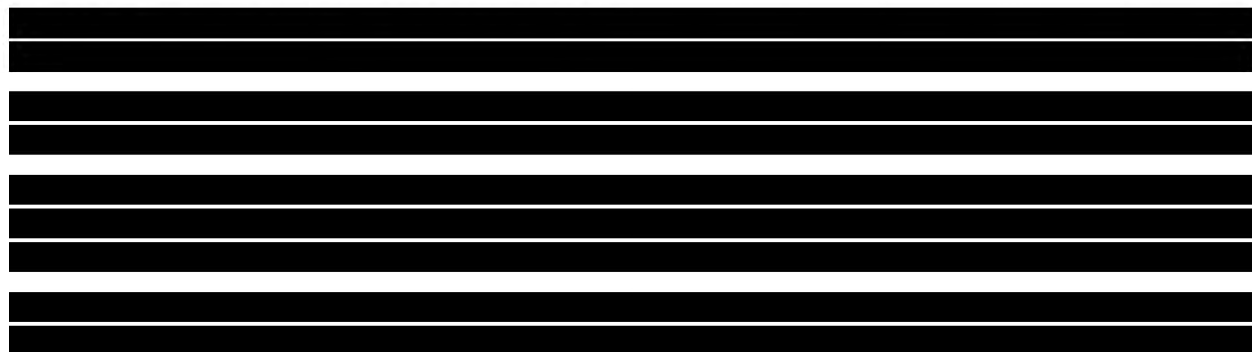
Wykres 11. Wyniki leczenia 10 pacjentów z R/R MCL pirtobrutynibem. (A) Najlepsze ogólne wskaźniki odpowiedzi pacjentów leczonych pirtobrutynibem. (B) Czas trwania odpowiedzi (DOR). (C) Przeżycie wolne od progresji (PFS). (D) Przeżycie całkowite (OS).	84
--	----

Wykres 12. Progresja podczas stosowania pirtobrutynibu.....	85
---	----

Wykres 13. Oszacowanie całkowitego przeżycia (OS KM) po terapii pirtobrutynibem	85
---	----

Wykres 14. Porównanie podgrup pacjentów leczonych pirtobrutynibem – przeżycie całkowite (OS)	86
--	----

Wykres 15. Odpowiedź ORR, CR, PR, na pirtobrutynib	86
--	----



14. Załączniki

14.1. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych

14.1.1. Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji

Strategie wyszukiwania w bazach MEDLINE, Embase oraz Cochrane Library dla ocenianej interwencji zostały przeprowadzone 3.10.2025 r.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) i Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) przez Ovid – pirtobrutynib

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników			
		MEDLINE	Embase	CCTR	CDSR
1.	pirtobrutynib/	0	608	6	0
2.	(Jaypirca or pirtobrutynib or LOXO-305 or "LOXO 305" or LOXO305 or LY-3527727 or "LY 3527727" or LY3527727 or RXC-005 or RXC005 or "RXC 005").af.	146	640	50	0
3.	1 or 2	146	640	50	0

Strategie wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych zostały przeprowadzone 3.10.2025 r.

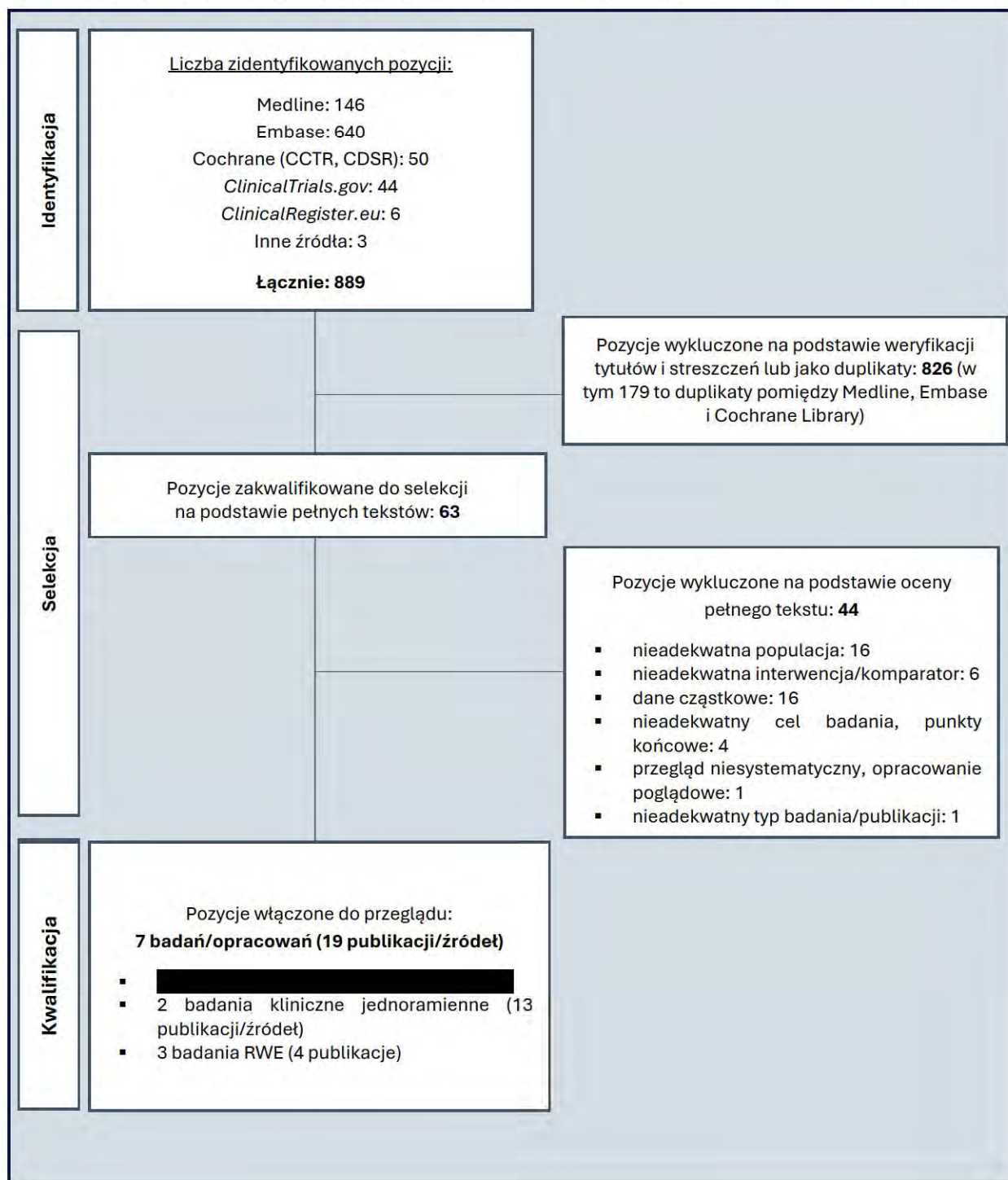
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – pirtobrutynib

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	pirtobrutynib OR LOXO-305 OR "LOXO 305" OR LOXO305 OR LY-3527727 OR "LY 3527727" OR LY3527727 OR RXC-005 OR RXC005 OR "RXC 005" OR Jaypirca	44 (w tym 44 dotyczy dorosłych) → w tym 14 „completed”
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/		6 (w tym 6 dotyczy dorosłych) → w tym 3 „completed”

14.1.2. Diagram wyszukiwania wg PRISMA

Wyniki przeglądu badań przeprowadzonego zgodnie z zdefiniowaną strategią wyszukiwania przedstawiono na poniższych diagramach PRISMA.

Rysunek 1. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych –oceniana interwencja



14.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

14.2.1.1. Badanie główne

Tabela 32. Charakterystyka badania *BRUIN faza 1/2* [22]

Badanie <i>BRUIN 1/2</i>	
Rodzaj badania	Pierwsze badanie nad substancją LOXO-305 z udziałem ludzi, otwarte (ang. <i>open-label</i>), wieloośrodkowe (49 ośrodków w 10 krajach: Australia, Francja, Włochy, Japonia, Polska, Korea Południowa, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone) [wg <i>Mato 2023#</i>], z operacyjnym płynnym przejściem między fazami 1-2. W fazie eskalacji dawki zastosowano klasyczny schemat 3+3. W 2 fazie badania przydzielono pacjentów do jednej z 6 kohort w zależności od typu nowotworu złośliwego z komórek B, wcześniejszej terapii oraz statusu mutacji BTK.
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IID
Ocena w skali NICE	8/8 pkt
Populacja	
Kryteria włączenia do badania*	Kryteria włączenia dla wszystkich uczestników badania: 1. Pacjent musi mieć ukończone co najmniej 18 lat w dniu podpisania zgody na udział w badaniu. 2. Stan sprawności ogólnej oceniony w skali ECOG musi wynosić od 0 do 2. 3. Dostępność próbki materiału nowotworowego pobrana po ostatnim leczeniu. 4. Prawidłowa krzepliwość krwi, zdefiniowana jako: czas częściowej trombotoplastyny po aktywacji (aPTT) lub czas częściowej trombotoplastyny (PTT) oraz czas protrombinowy (PT) lub INR – nie większe niż 1,5 × górna granica normy (ULN) 5. Prawidłowa czynność wątroby, zdefiniowana jako: a. ALT lub AST ≤ 2,5 × ULN lub ≤ 5 × ULN w przypadku udokumentowanych przerzutów do wątroby b. Bilirubina całkowita ≤ 1,5 × ULN lub ≤ 3 × ULN przy przerzutach do wątroby i/lub zespole Gilberta. Jeśli bilirubina całkowita > 1,5 × ULN, należy oznaczyć bilirubinę bezpośrednią/pośrednią lub sprzężoną/niesprzężoną i spełnić wymagane kryteria: u pacjentów z hemolizą i/lub zespołem Gilberta dopuszcza się: bilirubinę niesprzężoną/pośrednią < 5 × ULN oraz bilirubinę sprzężoną/bezpośrednią < 3 × ULN. 6. Prawidłowa czynność nerek, zdefiniowana jako klirens kreatyniny ≥ 30 mL/min według wzoru Cockcrofta-Gaulta. 7. Zdolność do połykania tabletek oraz przestrzegania leczenia ambulatoryjnego, badań laboratoryjnych i wizyt kontrolnych w trakcie udziału w badaniu. 8. Gotowość kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym do stosowania konwencjonalnych i wysoce skutecznych metod antykoncepcyjnych (skuteczność <1%) podczas leczenia oraz: przez 6 miesięcy po ostatniej dawce leku badanego lub 12 miesięcy po ostatniej dawce rytuksymabu.
	Kryteria włączenia (dla monoterapii pirtobrutynibem – faza 1 i 2): • Faza 1: stopniowe zwiększanie dawki i rozszerzenie populacji badanej: 1. Pacjent musi mieć potwierdzony histologicznie nowotwór z komórek B (np. CLL/SLL, MCL, WM, NHL). 2. Pacjent musi być w nawrocie lub mieć nietolerancję przynajmniej dwóch wcześniejszych schematów leczenia (podawanych sekwencyjnie lub w skojarzeniu) lub musi mieć za sobą leczenie inhibitorem BTK w przypadku, gdy był on dostępny jako leczenie pierwszego rzutu. 3. Faza 1: Parametry hematologiczne muszą być odpowiednie: ANC ≥ 0,75 × 10⁹, liczba płytek ≥ 50 × 10⁹, a Hb ≥ 8 g/dL. Faza 1 i faza 2: pacjent może zostać włączony do badania pomimo niespełnienia tych wartości, jeśli istnieje udokumentowane zajęcie szpiku kostnego uznane za upośledzające hematopoezę.

Badanie BRUIN 1/2	
	4. Faza 1 i faza 2: Pacjent musi reagować na przetoczenia — osoby znane jako oporne na przetoczenia są wykluczone. Faza 2: przydział do kohort i wymagania wstępne: Sponsor przydziela pacjenta do odpowiedniej kohorty na podstawie rozpoznania oraz historii leczenia, dostarczonych w trakcie oceny kwalifikacyjnej. Kryteria dla fazy 1b (leczenie skojarzone): - Ramię A (wenetoklaks + pirtobrutynib): histologicznie potwierdzona nawrotowa lub oporna CLL/SLL, u których wenetoklaks jest odpowiednim leczeniem ratunkowym. Nie dopuszcza się wcześniejszego leczenia wenetoklaksem. - Ramię B (rytuksymab + wenetoklaks + pirtobrutynib [VR-305]): histologicznie potwierdzona nawrotowa lub oporna (r/r) CLL/SLL, u których skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab jest uznane za odpowiednie leczenie ratunkowe. Dozwolone jest wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-CD20 (np. rytuksymabem), ale nie dopuszcza się wcześniejszego leczenia wenetoklaksem. Odpowiednie parametry hematologiczne: ANC $\geq 0,75 \times 10^9$, liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$, Hb ≥ 8 g/dL. Pacjent może zostać włączony do badania pomimo niespełnienia tych wartości, jeśli istnieje udokumentowane zajęcie szpiku kostnego uznane za upośledzające hematopoezę. Pacjent musi reagować na przetoczenia — osoby znane jako oporne na przetoczenia są wykluczone.
Kryteria wyłączenia dla wszystkich uczestników badania*	- Leczenie przeciwnowotworowe lub udział w innym badaniu klinicznym z zastosowaniem leku badawczego w ciągu ostatnich 14 dni lub 5 okresów półtrwania leku (zależnie od tego, co jest krótsze). W przypadku przeciwciał monoklonalnych minimalny odstęp wynosi 4 tygodnie. - Przebiecie poważnego zabiegu chirurgicznego w ciągu ostatnich 4 tygodni. - Radioterapia z ograniczonym polem promieniowania w celu paliatywnym w ciągu 7 dni od pierwszej dawki leczenia badawczego, z wyjątkiem pacjentów otrzymujących promieniowanie na więcej niż 30% szpiku kostnego lub otrzymujących radioterapię całego mózgu, która musi być zakończona co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką leczenia badawczego. - Pacjenci wymagający leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną. - Utrzymujące się działania niepożądane z poprzednich terapii w stopniu większym niż 2 (z wyjątkiem łysienia). - Przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo- lub auto-) lub leczenie CAR-T w ciągu 60 dni przed włączeniem do badania lub występowanie powikłań. - Aktywne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez nowotwór. - Aktywna autoimmunologiczna cytopenia (np. AIHA, ITP) wymagająca nowego lub nasilonego leczenia w ciągu ostatnich 4 tygodni. - Znacząca choroba sercowo-naczyniowa: niestabilna dławica piersiowa, zawał w ciągu 6 miesięcy, frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 45\%$ w ciągu 12 miesięcy przed planowanym rozpoczęciem leczenia pirtobrutynibem, choroby serca klasy 3 i 4, niekontrolowane lub objawowe arytmie. - Wydłużenie odstępu QT skorygowanego względem częstości rytmu serca (QTcF) > 470 ms w co najmniej 2 z 3 kolejnych EKG oraz średnia QTcF > 470 ms we wszystkich 3 badaniach EKG wykonanych podczas fazy kwalifikacyjnej. QTcF obliczany jest według wzoru Fridericia. - Przebiecie poważnego krwawienia związanego z wcześniejszym stosowaniem inhibitora BTK. - Aktywne, niekontrolowane zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze. - Obecność zakażenia HIV. - Choroby przewodu pokarmowego mogące wpływać na wchłanianie doustnych leków. - Równoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 i/lub inhibitorami P-gp (dotyczy fazy 1b). - Ciąża lub karmienie piersią.

Badanie BRUIN 1/2			
	17. Aktywny drugi nowotwór, o ile nie jest on w długotrwałej remisji i nie ogranicza oczekiwanej długości życia (>2 lata). 18. Faza 1b, ramię A lub B: Wcześniejsze leczenie wenetoklaksem lub innymi inhibitorami BCL-2. 19. Wcześniejsze leczenie pirtobrutynibem. 20. Nadwrażliwość na składniki leku badawczego lub rytuksymabu (w fazie 1b).		
Oceniane w badaniu punkty końcowe			
Faza 1	Pierwszorzędowy punkt końcowy: - określenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) oraz zalecanej dawki do fazy 2 (RP2D). Drugorzędowe punkty końcowe fazy 1: - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) - farmakokinetyka (PK) - bezpieczeństwo.		
Faza 2	Pierwszorzędowy punkt końcowy: - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) Drugorzędowe punkty końcowe: - czas trwania odpowiedzi (DOR) - czas wolny od progresji choroby (PFS) - całkowite przeżycie (OS) - bezpieczeństwo - farmakokinetyka (PK).		
Analiza skuteczności	Analiza skuteczności została przeprowadzona w oparciu o dane pacjentów z MCL, którzy wcześniej byli leczeni inhibitorami BTK, zostali włączeni zarówno w fazie 1, jak i fazie 2 badania BRUIN i otrzymali pirtobrutynib w dowolnej dawce początkowej.		
Analiza bezpieczeństwa	Bezpieczeństwo leczenia podsumowano u wszystkich pacjentów z MCL, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę monoterapii pirtobrutynibem do dnia odcięcia danych.		
Źródła finansowania	Badanie było finansowane przez Loxo Oncology, które należy do Eli Lilly and Company.		
Publikacje do badania, inne źródła	Mato 2023 [22], Wang 2023 [23], Shah 2023a_abstract [24], Shah 2023b_abstract [25], Wang 2023_abstract [26], Roeker 2025 [27], Cohen 2023_abstract [28], Cohen 2024_abstract [29]		
Identyfikatory badania	NCT03740529 17539 2018-003340-24 (EudraCT Number) J2N-OX-JZNA LOXO-BTK-18001 (BRUIN)		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Parametr		Pacjenci z MCL (cut of styczeń 2022/cut of lipiec 2022)	Pacjenci z MCL (cut of maj 2023)
Liczebność populacji, N		90	152
Wiek, lata, mediana (zakres)		70 (46-87)	70 (46-88)
Płeć pacjenta, w mies. n (%)	Mężczyźni	72 (80,0)	bd
	Kobiety	18 (20,0)	bd
ECOG PS, n (%)	0	61 (67,8)	bd
	1	28 (31,1)	bd
	2	1 (1,1)	bd
Wynik sMIPI/MIPI/MIPIc, n (%)	Niskie ryzyko	20 (22,2)	bd
	Średnie ryzyko	50 (55,6)	79** (52)

	Wysokie ryzyko	20 (22,2)	43** (28,3)
	Nieznane	-	bd
Histologia, n (%)	Klasyczna	70 (77,8)	bd
	Pleomorficzna	12 (13,3)	bd
	Blastoidalna	8 (8,9)	bd
	Nieznana	-	bd
Masa guza (cm), n (%)	<5	66 (73,3)	bd
	≥5	24 (26,7)	bd
	≥10	3 (3,3)	bd
Choroba pozawęzłowa, n (%)	Tak	35 (38,9)	bd
	Nie	55 (61,1)	bd
Zajęcie szpiku kostnego, n (%)	Tak	46 (51,1)	bd
	Nie	44 (48,9)	bd
Liczba wcześniejszych linii terapii systemowej	Mediana (zakres)	3 (1-8)	3 (1-9)
Poprzednia terapia, n (%)	Przeciwciało anti-CD20	86 (95,6)	147** (96,7)
	Chemioterapia	79 (87,8)	137** (90,1)
	Inhibitor cBTK	90 (100,0)	152** (100)
	Przeszczep komórek macierzystych	19 (21,1)	33** (21,7)
	Autologiczny	17 (18,9)	bd
	Allogeniczny	4 (4,4)	bd
	Terapia komórkami CAR-T	4 (4,4)	13** (8,6)
	Inhibitor BCL-2	14 (15,6)	24** (15,8)
	Immunomodulatory	19 (21,1)	26** (17,1)
	Inhibitor PI3K	3 (3,3)	6** (3,9)
	Przeciwciało bispecyficzne CD3-CD20	-	bd
Powód przerwania stosowania jakiegokolwiek poprzedniego inhibitora cBTK, n (%) ^{a,b}	Progresja choroby	74 (82,2)	bd
	Toksyczność/inne	16 (17,8)	bd
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Pacjenci w badaniu BRUIN otrzymywali monoterapię pirtobrutynibem w ramach fazy 1 lub fazy 2 badania klinicznego. - Faza 1: Dawkowanie wynosiło od 25 do 300 mg raz dziennie w cyklach 28-dniowych, w celu oceny bezpieczeństwa i ustalenia optymalnej dawki. - Faza 2: Wszyscy pacjenci otrzymywali zalecaną dawkę 200 mg raz dziennie.		
Okres leczenia	Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych działań niepożądanych lub wycofania się pacjenta z badania.		

	W przypadku progresji choroby możliwe było kontynuowanie leczenia, jeśli według oceny badacza istniały dalsze kliniczne korzyści.	
Sposób podania leków	Doustnie w postaci tabletek	
Schemat badania	Phase 1: 3+3: Pirtobrutinib monotherapy Histologically confirmed CLL/SLL and B-cell NHL Progressed or intolerant to standard of care MTD / RP2D Phase 1b: Pirtobrutinib in combination R/R CLL Phase 2: Pirtobrutinib monotherapy at RP2D Histologically confirmed CLL/SLL and B-cell NHL Arm A: Pirtobrutinib + venetoclax Arm B: Pirtobrutinib + rituximab + venetoclax Cohort 1: Non-blastoid MCL Prior therapy including BTK inhibitor Cohort 2: CLL/SLL ≥2 prior regimens including BTK inhibitor Cohort 3: CLL/SLL treatment naïve Cohort 4: CLL /SLL Prior therapy. BTK inhibitor naïve Cohort 5: WM Prior therapy including BTK inhibitor Cohort 6: MZL Prior therapy including BTK inhibitor Cohort 7: Other Kohorta 1 obejmuje pacjentów z MCL (typ nieblastoidalny), z udokumentowaną nadmierną ekspresją cykliny D1 i/lub t(11;14), leczonych uprzednio schematem zawierającym inhibitor BTK. Kohorta 7 obejmuje pacjentów z wariant blastoidalnym MCL.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych&		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) oraz	W pierwszorzędownym punkcie końcowym ORR jest określany przez IRC. Obejmował liczbę i odsetek pacjentów (oraz CI) u których odnotowano odpowiedź na leczenie. W kohorcie MCL ORR oceniano zgodnie z kryteriami Lugano 2014, integrując pomiary TK z FDG-PET, jeśli były dostępne. Oceny odpowiedzi na chorobę przeprowadzano w odstępach 8-tygodniowych w pierwszym roku, w odstępach 12-tygodniowych w drugim roku, a następnie co 6 miesięcy.	% (95% CI)
Najlepsza odpowiedź (BOR), w tym m.in. CR (odpowiedź całkowita), PR (odpowiedź częściowa)	Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenioną przez IRC odpowiedź na leczenie, w tym odpowiedź całkowitą (CR, częściową (PR), chorobą stabilną (SD i progresję choroby (PD).	n (%)
Czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR)	Czas trwania odpowiedzi mierzono od daty rozpoczęcia pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do wcześniejszego do postępu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności co wystąpi wcześniej). Pacjenci, którzy żyją i nie mieli udokumentowanej progresji choroby na dzień analizy danych, oceniano (ang. censored).	Mediana (95% CI)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang.	Czas przeżycia wolny od progresji choroby obliczono dla każdego pacjenta jako liczba miesięcy od daty podania pierwszej dawki leku badawczego do udokumentowanej	Mediana (95% CI)

<i>progresion free survival, PFS)</i>	progresji choroby (PD), lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co wystąpi jako pierwsze. Pacjenci, którzy żyją i nie mieli udokumentowanej progresji choroby na dzień analizy danych, oceniano.	
Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>)	Całkowite przeżycie obliczono dla każdego pacjenta jako liczba miesięcy od podania pierwszej dawki leku badawczego do daty zgonu, niezależnie od przyczyny. Pacjenci, którzy żyli lub zostali utraceni z obserwacji na dzień analizy danych, oceniano.	Mediana (95% CI)
Punkty końcowe zorientowane na pacjenta (ang. <i>patients reported outcomes, PROs</i>)		
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane (AE), zdarzenia niepożądane szczególnego znaczenia (ang. <i>adverse events of special interest</i>), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>), oceniane były od podania pierwszej dawki pirtobrutynibu, zgodnie z kryteriami terminologii <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , wersja 5.0 (CTCAE v5.0). Związek zdarzeń niepożądanych z leczeniem został określony przez badacza.	n (%)

#A. R. Mato, J. A. Woyach, J. R. Brown, P. Ghia, K. Patel, T. A. Eyre, et al., Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia, *New England Journal of Medicine* 2023 Vol. 389(1) Pages 33-44.

*Po modyfikacji protokołu (Aneks 5) dopuszczono również pacjentów z CLL/SLL, którzy przeszli jedną linię leczenia zawierającą kowalencyjny inhibitor BTK. Dopuszczalne było jednoczesne stosowanie leków przeciwnowotworowych (z wyjątkiem warfaryny) oraz leków przeciwplatekcyjnych. Pacjenci z kontrolowanym migotaniem przedsionków w momencie włączenia również mogli brać udział w badaniu. Status mutacji BTK C481 nie miał wpływu na kwalifikację pacjenta.

a Wskaźnik ten oblicza się jako odsetek pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali inhibitor cBTK.

b W przypadku przerwania leczenia z wielu powodów, priorytetem był postęp choroby.

**oszacowano na podstawie dostępnych danych

14.2.1.2. Badanie dodatkowe

Tabela 33. Charakterystyka badania Liu 2025 [32]

Badanie Liu 2025	
Ocena w skali NICE	8/8 pkt
Metodyka	
Rodzaj badania	Badanie wieloośrodkowe fazy 2, typ IID (wg klasyfikacji AOTMiT) z jedną grupą badawczą, otwarte, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa pirtobrutynibu u chińskich pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie MCL lub przewlekłą białaczką limfocytową (CLL/SLL), którzy

	uprzednio otrzymywali leczenie cBTKi, oraz określenie spójności z korzyściami obserwowanymi w populacji globalnej badania BRUIN	
Liczba ośrodków	Badanie objęło 19 ośrodków w Chinach.	
Populacja		
Kryteria włączenia	- Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z histologicznie potwierdzonymi nowotworami złośliwymi komórek B - Kohorta 1 obejmowała pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem nieblastoidalnego chłoniaka z komórek MCL i co najmniej jednym miejscem choroby ocenianym radiograficznie, z udokumentowaną nadmierną ekspresją cykliny D1 i/lub t (11;14), którzy otrzymali wcześniej chemioimmunoterapię i u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu zawierającym BTKi. - Kohorta 2 obejmowała pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)/slipocytozy limfocytowej (SLL), u których nastąpiła progresja choroby po wcześniejszym leczeniu zawierającym BTKi. - Do kohorty 3 włączono pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem chłoniaka z komórek MCL, przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)/chłoniaka SLL lub innego typu chłoniaka niezziarnicznego z komórek B (NHL) (w tym między innymi chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, chłoniaka strefy brzeżnej lub makroglobulinemii Waldenströma), 25 pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do kohort 1 i 2, a u których wystąpiła progresja choroby w trakcie standardowego leczenia, nietolerancja lub niemożność jego stosowania. - We wszystkich kohortach kwalifikujący się pacjenci mieli stan sprawności 0–2 w skali Eastern Cooperative Oncology Group; choroba wymagała leczenia; prawidłowa funkcja narządów; a przed włączeniem do badania wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja najnowszej linii leczenia lub nawrót choroby.	
Kryteria wykluczenia	Pacjenci zostali wykluczeni z badania, jeśli: - stwierdzono u nich zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez chłoniaka układowego lub pierwotnego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego; - wystąpił u nich poważny incydent krwawienia lub arytmie stopnia ≥3 podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BTKi; - w ciągu 60 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu przeszczepiono komórki macierzyste lub zastosowano terapię komórkami T CD-19 z modyfikacją receptora chimerycznego antygenu (CAR); - w ciągu 60 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu stosowano u nich leki eksperymentalne lub terapię przeciwnowotworowe, przeprowadzono poważną operację lub radioterapię bez odpowiedniego okresu wypłukiwania przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; - wymagano terapeutycznego leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną; - lub występowała u nich poważna choroba sercowo-naczyniowa	
Charakterystyka badanej populacji		
Cecha populacji		Pacjenci z MCL (po terapii BTKi)
Liczebność populacji, N		35
Wiek, lata, mediana (zakres)		66,0 (47–75)
Płeć pacjenta, w mies. n (%)	Mężczyźni	23 (65,7)
ECOG PS, n (%)	0	12 (34,3)
	1	22 (62,9)
	2	1 (2,9)
Wynik sMIPI, n (%)	Niskie ryzyko	11 (31,4)
	Średnie ryzyko	12 (34,3)
	Wysokie ryzyko	12 (34,3)
	<5	26 (74,3)

Wielkość guza (cm), n (%)	≥5	8 (22,9)
	Nieznana	1 (2,9)
Choroba pozawęzłowa, n (%)	Tak	19 (54,3)
	Nie	15 (42,9)
	Nieznana	1 (2,9)
Zajęcie szpiku kostnego, n (%)	Tak	22 (62,9)
	Nie	12 (34,3)
	Nieznane	1 (2,9)
Liczba wcześniejszych linii terapii systemowej	Mediana (zakres)	3.0 (1,0–9,0)
Poprzednia terapia, n (%)	Przeciwciało anti-CD20	31 (88,6)
	Chemioterapia	34 (97,1)
	Inhibitor cBTK	35 (100,0)
	IMiD (lenalidomid)	10 (28,6)
	Inna terapia systemowa	6 (17,1)
	Inhibitor proteasomu	5 (14,3)
	Inhibitor PI3K	3 (8,6)
	Przeszczep komórek macierzystych	2 (5,7)
	Inhibitor BCL2	2 (5,7)
	Terapia komórkami CAR-T	1 (2,9)
Powód przerwania stosowania jakiegokolwiek poprzedniego inhibitora cBTK, n (%)	Progresja choroby	31 (88,6)
	Toksyczność/inne	4 (11,4)
Charakterystyka ocenianej interwencji		
Interwencja	Pacjenci otrzymywali pirtobrutynib	

Schemat badania	<pre> graph TD A[109 patients assessed for eligibility] --> B[87 patients enrolled and treated] A --> C[22 excluded 16 did not meet study eligibility criteria 4 withdrew by patient 2 physician's decision] B --> D[MCL n = 39] B --> E[CLL/SLL n = 37] B --> F[Others n = 31] D --> G[Prior BTK MCL n = 35] D --> H[26 discontinued treatment 21 progressive disease 4 death 3 physician decision] G --> I[Prior BTK non-relapsed MCL n = 28] I --> J[11 on treatment] E --> K[Prior BTK CLL/SLL n = 11] K --> L[14 discontinued treatment 8 progressive disease 3 adverse events 2 withdrew consent 1 physician decision] L --> M[3 on treatment] F --> N[28 discontinued treatment 22 progressive disease 2 adverse events 2 death 2 physician decision] N --> O[3 on treatment] </pre>
Sposób podania	Doustnie w dawce 200 mg raz dziennie w monoterapii w 28-dniowych cyklach, aż do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub odstawienia leku. Pacjenci z progresją choroby mogli kontynuować leczenie, jeśli, zgodnie z opinią badacza, odczuwali trwałą korzyść kliniczną.
Czas trwania badania	Oceny guza wykonywano na początku badania, co 8 tygodni (±7 dni) przez pierwszy rok, co 12 tygodni (±2 tygodnie) przez drugi rok, a następnie co 6 miesięcy (±4 tygodnie). Bezpieczeństwo było stale monitorowane przez cały okres badania oraz do 28 dni (±7 dni) po podaniu ostatniej dawki pirtobrutynibu. Datę graniczną gromadzenia danych ustalono na 26 września 2023 r., aby mieć pewność, że wszyscy zakwalifikowani pacjenci będą monitorowani przez co najmniej 12 miesięcy od daty zakwalifikowania.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate, ORR</i>)	Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany przez niezależny komitet przeglądowy (ang. <i>independent review committee, IRC</i>), zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) lub częściową odpowiedź na leczenie (PR) w przypadku chłoniaka z komórek płaszczka (MCL). ORR oszacowano z użyciem dokładnych dwustronnych 95% przedziałów ufności obliczonych metodą Cloppera–Pearsona. % (95% CI)
Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response, DOR</i>)	Wskaźnik DOR, oceniany przez IRC, zdefiniowany jako czas od daty rozpoczęcia pierwszej odpowiedzi (PR lub lepszej) do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny – w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Dla punktów końcowych związanych z czasem, takich jak DOR, PFS i OS, zastosowano metodę Kaplana–Meiera do oszacowania krzywych przeżycia oraz wygenerowania median czasu przeżycia, z Mediana (95% CI)

	95% przedziałami ufności i wskaźnikami przeżycia obliczanymi odpowiednio metodami Brookmeyera i Crowleya oraz Greenwooda.	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. <i>progression free survival, PFS</i>)	Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), zdefiniowany jako czas od pierwszej dawki pirtobrutynibu do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. Dla punktów końcowych związanych z czasem, takich jak DOR, PFS i OS, zastosowano metodę Kaplana–Meiera do oszacowania krzywych przeżycia oraz wygenerowania median czasu przeżycia, z 95% przedziałami ufności i wskaźnikami przeżycia obliczanymi odpowiednio metodami Brookmeyera i Crowleya oraz Greenwooda	Mediana (95% CI)
Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>)	Przeżycie całkowite (OS), zdefiniowane jako czas od pierwszej dawki pirtobrutynibu do daty zgonu z dowolnej przyczyny. Dla punktów końcowych związanych z czasem, takich jak DOR, PFS i OS, zastosowano metodę Kaplana–Meiera do oszacowania krzywych przeżycia oraz wygenerowania median czasu przeżycia, z 95% przedziałami ufności i wskaźnikami przeżycia obliczanymi odpowiednio metodami Brookmeyera i Crowleya oraz Greenwooda	Mediana (95% CI)
Bezpieczeństwo	Oceniane na podstawie częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych (AEs), w tym zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu, zdefiniowanych jako znane zdarzenia niepożądane związane leczeniem (z klasą inhibitorów BTK).	n (%)

14.2.1.3. Badania RWE

Tabela 34. Charakterystyka badania *Aydilek 2024* [35]

Badanie <i>Aydilek 2024</i>	
Ocena w skali NICE	7/8 pkt
Metodyka	
Rodzaj badania	Badanie miało charakter retrospektywny, dotyczy analizy profilu skuteczności i bezpieczeństwa pirtobrutynibu u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie MCL uczestniczących w programie leczenia w ramach „programu wczesnego dostępu” (ang. <i>compassionate use program, CUP</i>).
Liczba ośrodków	Badanie objęło ośrodki w Niemczech, Austrii i Szwajcarii. Nie podano liczby konkretnych ośrodków.
Populacja	
Kryteria włączenia	- Pacjentów z nawracającym/opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy przeszli terapię pirtobrutynibem w okresie od sierpnia 2022 do listopada 2023 roku w ramach badania CUP przed zatwierdzeniem przez EMA. - Pacjenci byli kwalifikowani do badania CUP w przypadku niepowodzenia wszystkich dostępnych opcji leczenia i prawidłowej czynności narządów.

	Pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej BTKi, byli kwalifikowani do CUP na tych samych warunkach, co pacjenci poddawani wstępnemu leczeniu BTKi. Rysunek 2. Kompleksowy przegląd terapii zastosowanych przed podaniem pirtobrutynibu
--	--

Poprzednia terapia, n (%)	Przeciwciało anti-CD20	10 (100)
	Chemioterapia	10 (100)
	Inhibitor cBTK	9 (90)
	Przeszczep komórek macierzystych	7 (70)
	Autologiczny	6 (60)
	Allogeniczny	1 (10)
	Terapia komórkami CAR-T	3 (30)
	Inhibitor BCL-2	2 (20)
	Immunomodulatory	2 (20)
	Inhibitor PI3K	-
	Przeciwciało bispecyficzne CD3-CD20	1 (10)
Powód przerwania stosowania jakiegokolwiek poprzedniego inhibitora cBTK, n (%) ^{a,b}	Progresja choroby	7 (77,8)
	Toksyczność/inne	2 (22,2)
Charakterystyka ocenianej interwencji		
Interwencja	Pirtobrutynib	
Sposób podania	Nie podano informacji o sposobie podawania terapii.	
Czas trwania badania	Mediana czasu obserwacji od rozpoczęcia terapii pirtobrutynibem wyniosła 8,6 miesięcy (zakres 0,3-14,9 miesiąca).	

a Wskaźnik ten oblicza się jako odsetek pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali inhibitor cBTK.

b W przypadku przerwania leczenia z wielu powodów, priorytetem był postęp choroby.

Tabela 35. Charakterystyka badania *Aydilek 2025* [37]

Badanie <i>Aydilek 2025</i>	
Metodyka	
Rodzaj badania	Badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistych u pacjentów leczonych pirtobrutynibem w ramach „programu wczesnego dostępu” (ang. <i>compassionate use program</i> , CUP) w Niemczech oraz u dodatkowych pacjentów z Europejskiego Rejestru Chłoniaka z Komórek Płaszczka (EMCL).
Liczba ośrodków	Badanie objęło ośrodki z Niemiec, Szwajcarii, Austrii i Portugalii. Nie podano liczby konkretnych ośrodków.
Populacja	
Kryteria włączenia	- Pacjenci z nawracającym/opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) uprzednio leczeni.
Kryteria wykluczenia	Nie zostały przedstawione w publikacji.
Punkty końcowe	- Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: - ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w zależności od zamierzonego leczenia (pomostowe/ostateczne), - skuteczność leczenia jako pomostu do konsolidacji z komórkami CAR-T,

	○ przeżycie całkowite (OS). • Wyniki przeżycia porównano za pomocą testu log-rank dla całkowitego OS i testu chi-kwadrat w odpowiednich okresach obserwacji (FUT). Medianę czasu obserwacji (FUT) oszacowano za pomocą odwrotnej metody Kaplana-Meiera (KM). • W analizie uwzględniono dane dostępne na dzień 10.03.2025. Dodatkowo, wyniki porównano z rezultatami uzyskanymi w trakcie wcześniejszej terapii inhibitorami BTK.	
Charakterystyka badanej populacji		
Cecha populacji		Pacjenci z MCL
Liczebność populacji, N		63
Wiek, lata, mediana (zakres)		72 (45-86)
Czas od diagnozy, ok, mediana (zakres)		5,75 (0,3-24)
Płeć pacjenta, w mies. n (%)	Mężczyźni	47/62* (75,8%)
ECOG PS, n (%)	≥ 2	27% (13/48)
Ki-67, n (%)	≥ 30%	82% (18/22)
Morfologia, n (%)	Blastoidalna lub Pleomorficzna	37% (15/41)
Mutacje TP53, n (%)		60% (15/25)
Liczba wcześniejszych linii terapii systemowej	Mediana (zakres)	3 (1-11)
Poprzednia terapia, n (%)	Ibrutynibem	97% (61/63)
	Przeszczep autologiczny	37% (23/63)
	Przeszczep allogeniczny	8% (5/63)
	Terapia komórkami CAR-T	13% (8/63)
	Monoterapia pirtobrutynibem	92%, 45/49
Charakterystyka ocenianej interwencji		
Interwencja		Pirtobrutynib
Sposób podania		Nie podano informacji o sposobie podawania terapii.
Czas trwania badania		Mediana czasu obserwacji (FUT) od rozpoczęcia terapii pirtobrutynibem wyniosła 5,2 miesięcy (zakres 0,2-30,4 miesiąca).

*wynik/liczba na podstawie dostępnych informacji

Tabela 36. Charakterystyka badania *Epstein-Peterson 2025* [38]

Badanie Epstein-Peterson 2025	
Ocena w skali NICE	6/8 punktów
Metodyka	
Rodzaj badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie retrospektywne (ręczny przegląd dokumentacji medycznej) badające opcje leczenia (w tym pirtobrutynib) i wyniki kliniczne po wystąpieniu progresji po terapii CAR-T u pacjentów nawrotowym/opornym chłoniakiem z komórek płaszczu.
Liczba ośrodków	15 ośrodków międzynarodowych
Populacja	

Kryteria włączenia	Pacjenci z nawracającym/opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy przeszli terapię CAR-T i u których wystąpiła progresja choroby	
Kryteria wykluczenia	Nie zostały przedstawione w publikacji.	
Charakterystyka badanej populacji		
Cecha populacji		Pacjenci z MCL z progresją po CAR-T*
Liczebność populacji, N		135
Wiek w czasie diagnozy, lata, mediana (zakres)		62 (32; 82)
Płeć pacjenta, w mies. n (%)	Kobiety	35 (26)
	Mężczyźni	100 (74)
Mutacja TP53 przed CAR-T, n (%)		54/79 (68)
Zajęcie OUN przed leczeniem CAR-T, n (%)		22 (16)
Delecja 17p przed leczeniem CAR-T, n (%)		40/97 (41)
Ki-67% przed CAR-T, n (%)	<30%	18/114 (16)
	30-49%	17/114 (15)
	≥50%	79/114 (69)
Histologia MCL przed CAR-T, n (%)	Klasyczna	70 (52)
	Białaczkowa bez węzłów chłonnych	6 (4)
	Blastyczna/blastoidalna	34 (25)
	Pleomorficzna	25 (19)
Liczba linii leczenia przed leukaferazą, mediana (zakres)		3 (1; 9)
Oporność na linię leczenia bezpośrednio przed CAR-T, n (%)		77/134 (57)
Terapia BTKi przed CAR-T, n (%)		132 (98)
Odpowiedź na leczenie BTKi, n(%)	Tak (CR lub PR)	83/132 (63)
	Nie (SD lub PD)	49/132 (37)
Stosowanie bendamustyny przed terapią CAR-T, n (%)		84 (62)
Wiek w momencie progresji choroby po CAR-T, mediana (zakres)		67 (36; 87)
Miesiące od infuzji CAR-T do progresji, mediana (IQR)		6 (3; 11)
Wielkość guza, n (%)	<5 cm	90/132 (68)
	5-9 cm	25/132 (19)
	≥10 cm	17/132 (13)
ECOG PS, n (%)	0	39/127 (31)
	1	51/127 (40)
	2	20/127 (16)
	3	10/127 (8)
	4	7/127 (6)
Niskie ryzyko		4/61 (7)

Kategoria MIPIb (Modified International Prognostic Index), n (%)	Średnie ryzyko	13/61 (21)
	Wysokie ryzyko	44/61 (72)
Histologia MCL po CAR-T, n (%)	Klasyczna	33/78 (42)
	Białaczkowa bez węzłów chłonnych	3/78 (4)
	Blastyczna/blastoidalna	29/78 (37)
	Pleomorficzna	13/78 (17)
Ki-67% przed CAR-T, n (%)	<30%	1/65 (2)
	30-49%	14/65 (22)
	≥50%	53/65 (77)
Ocena CD19 przeprowadzona w czasie wystąpienia progresji choroby po CAR-T, n (%)		79 (59%)
Status CD19**, n (%)	Pozytywny	71/79 (90)
	Negatywny	8/79 (10)
Mutacja TP53 po CAR-T, n (%)		21/41 (51)
Delecja 17p po CAR-T, n (%)		9/34 (26)
Zajęcie OUN po CAR-T, n (%)		19/134 (14)
Charakterystyka ocenianej interwencji		
Interwencja		Pirtobrutynib (stosowano u 17 z 135 pacjentów)
Sposób podania		Doustnie
Czas trwania badania		Mediana czasu obserwacji wyniosła 16 miesięcy (95% CI: 13; 20) – dotyczy całej analizowanej grupy pacjentów (N=135)

*dostępna jest jedynie charakterystyka wszystkich pacjentów z progresją choroby po CAR-T ogółem, brak szczegółowych danych dla podgrupy pacjentów stosujących pirtobrutynib

**Obejmuje słabą, częściową i zmienną ekspresję

14.3. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

14.3.1. Ocena jakości badań w skali NICE

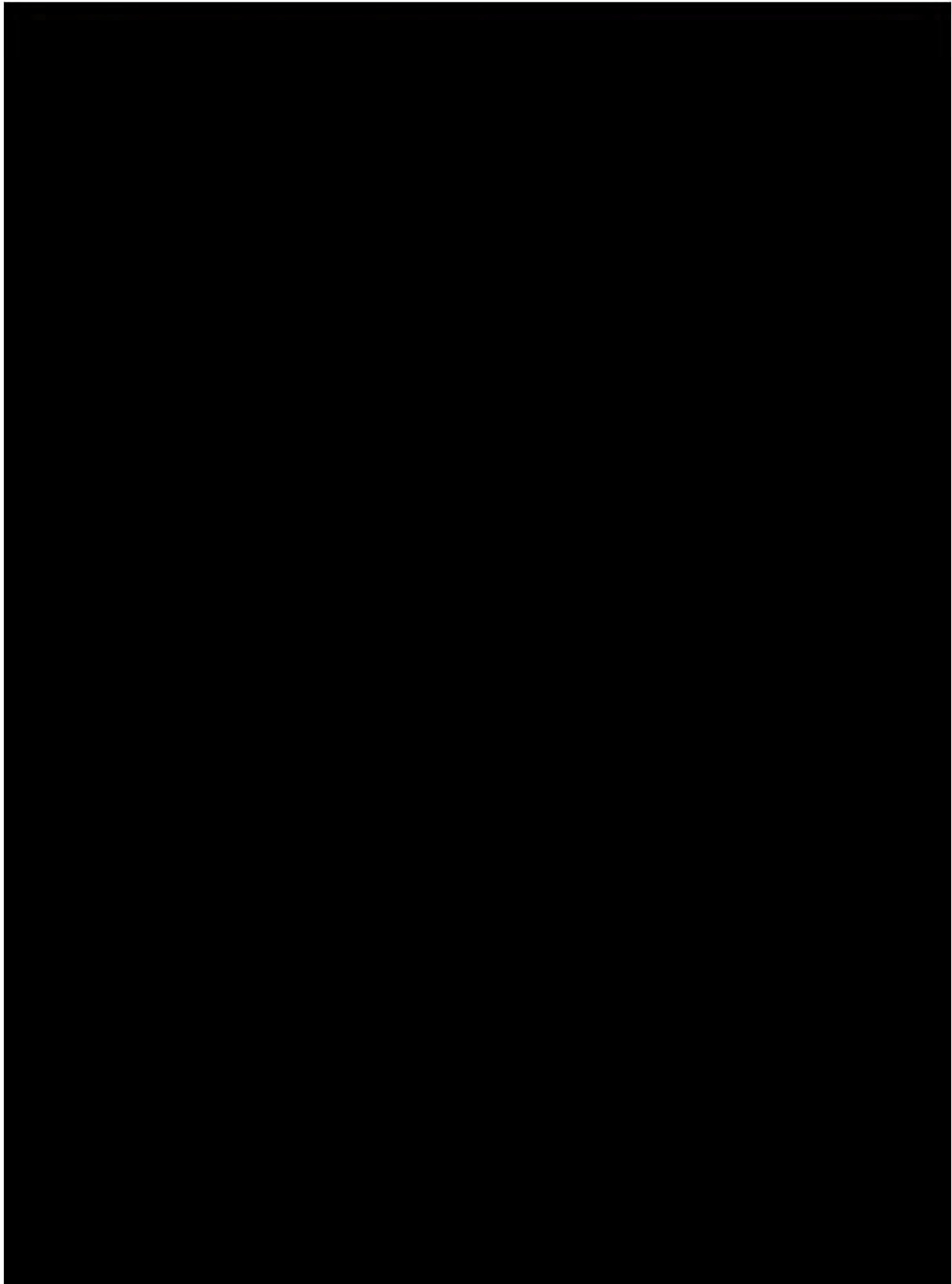
Tabela 37. Ocena jakości badań w skali NICE

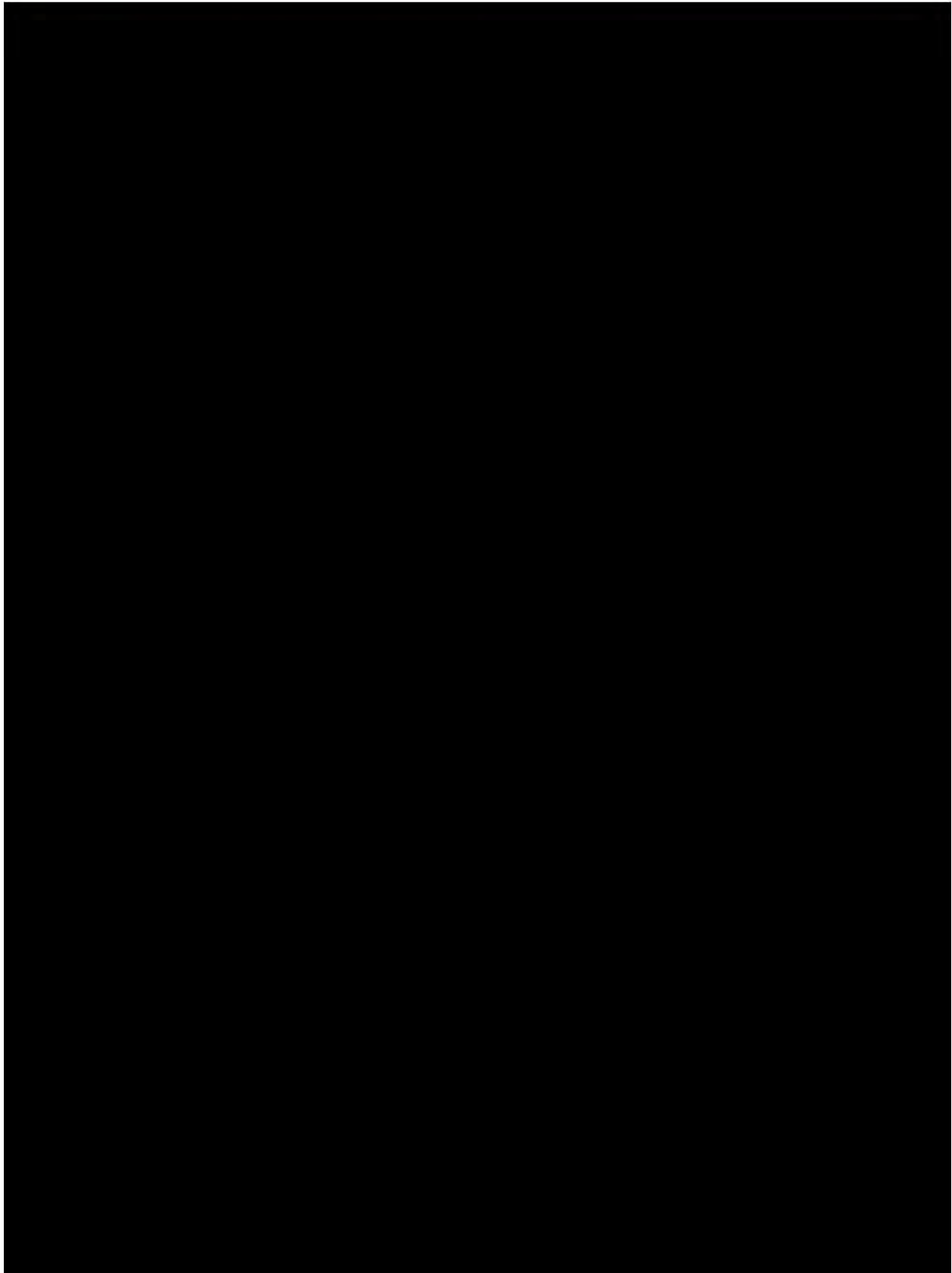
Pytania (tak – 1 punkt, nie – 0 punktów)	<i>BRUIN 1/2</i>	<i>Liu 2025</i>	<i>Aidylek 2024</i>	<i>Epstein-Peterson 2025</i>
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1 punkt	1 punkt	1 punkt	1 punkt
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1 punkt	1 punkt	1 punkt	1 punkt
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1 punkt	1 punkt	1 punkt	1 punkt

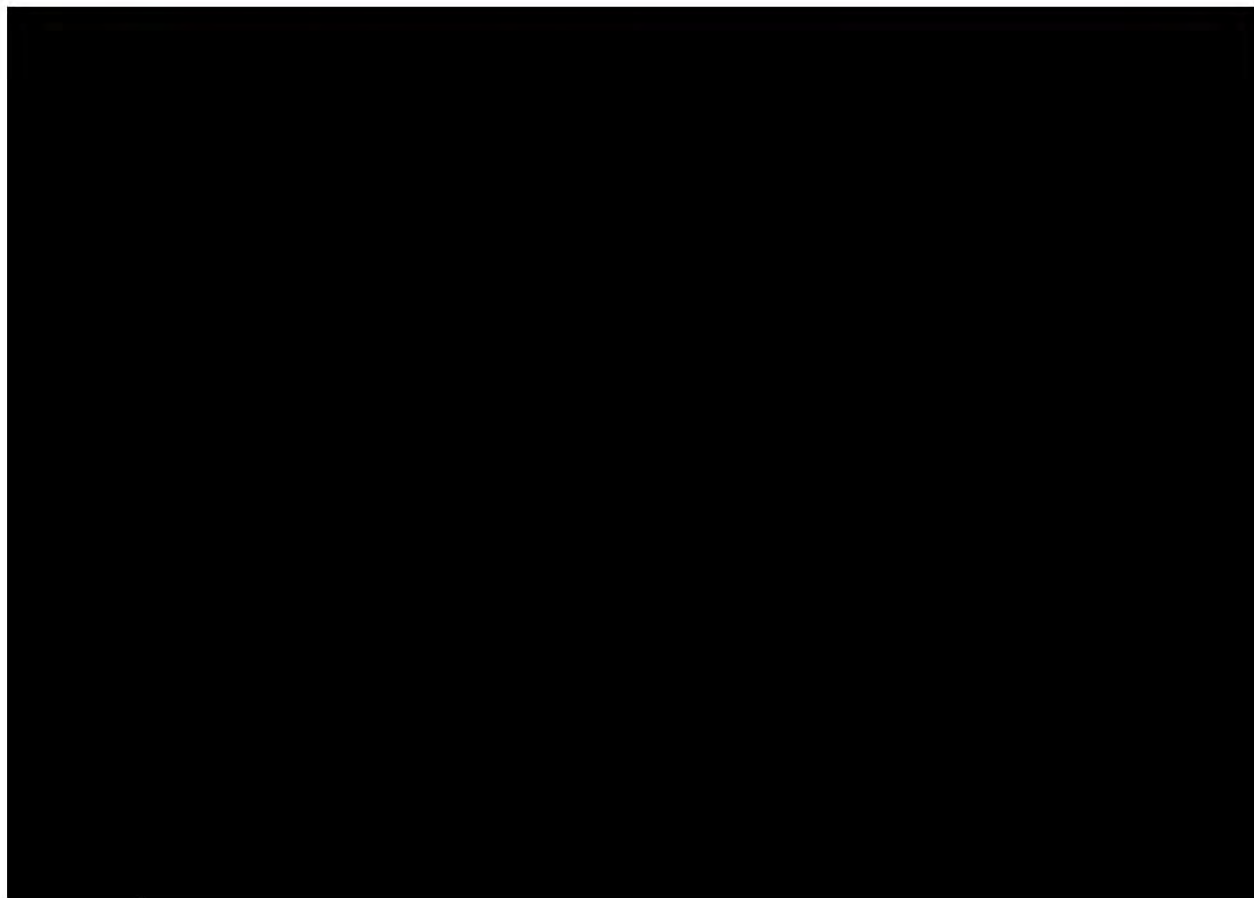
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1 punkt	1 punkt	1 punkt	1 punkt
5. Czy badanie było prospektywne?	1 punkt	1 punkt	0 punktów	0 punktów
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1 punkt	1 punkt	1 punkt	0 punktów
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1 punkt	1 punkt	1 punkt	1 punkt
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1 punkt	1 punkt	1 punkt	1 punkt
Suma punktów	8/8 punktów	8/8 punktów	7/8 punktów	6/8 punktów

14.4. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania pirtobrutynib vs SoC (MAIC)

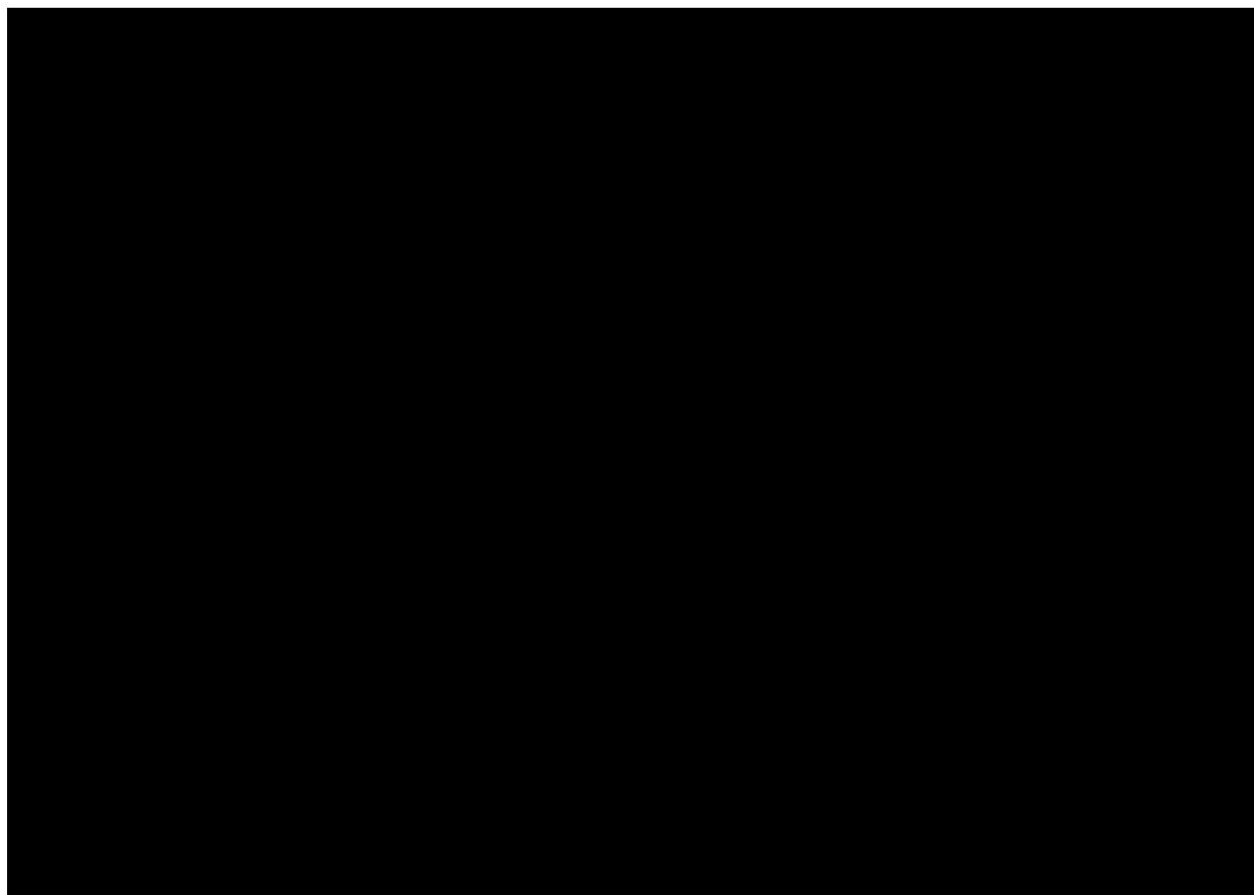
[illegible]

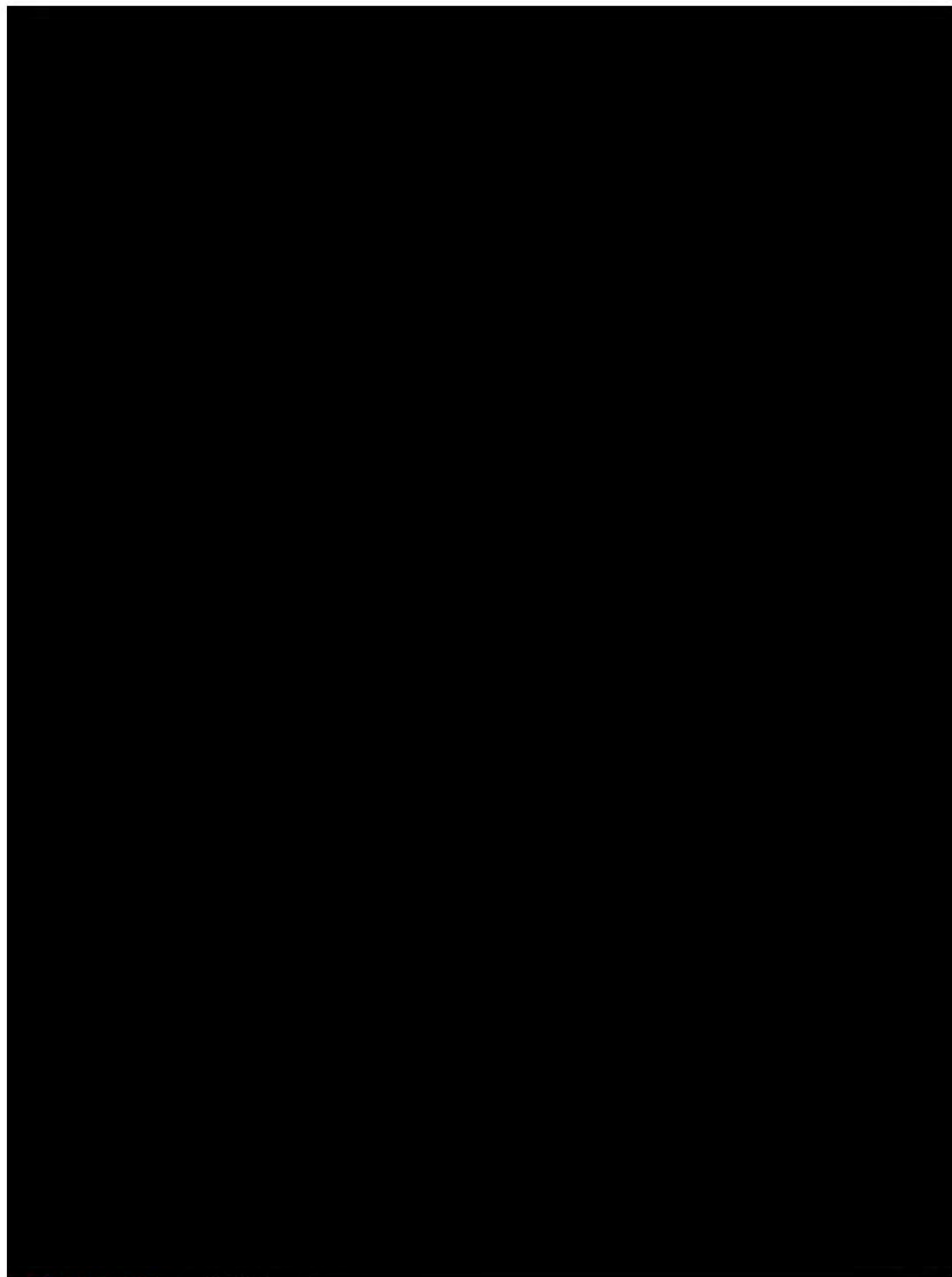






■





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

