



CERTARA[®]

INAR

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczu leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK

Analiza problemu decyzyjnego

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.

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

Zlecniodawca	Eli Lilly Polska Sp. z o.o.	ul. Żwirki i Wigury 18a 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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Eksperci kliniczni

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

Konflikt interesów eksperta zewnętrznego nieznany.

Konflikt interesów

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

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Wstęp.....	8
1. Problem zdrowotny	12
1.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego	12
1.2. Etiologia i patogenezę	15
1.3. Rozpoznanie	16
1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania, rokowanie	20
2. Epidemiologia.....	25
2.1. Polskie dane epidemiologiczne	25
2.2. Zagraniczne dane epidemiologiczne	26
3. Obciążenie chorobą oraz wpływ na jakość życia	27
3.1. Obciążenie chorobą	27
3.2. Jakość życia	28
4. Aktualne postępowanie medyczne	31
4.1. Przegląd wytycznych klinicznych	32
4.2. Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce	38
4.3. Niezaspokojone potrzeby medyczne	40
5. Populacja docelowa	47
5.1. Wybór populacji docelowej.....	47
5.2. Liczebność populacji docelowej	48
6. Interwencja	49
6.1. Informacje o ocenianej interwencji.....	49
6.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	52
7. Alternatywne technologie medyczne (komparatory)	54
8. Istotne punkty końcowe	57
9. Rodzaje i jakość dowodów klinicznych.....	59
10. Zakres i kierunki analiz	60
10.1. Zakres raportu HTA – główne założenia	60
10.2. Zakresy poszczególnych analiz.....	60
11. Piśmiennictwo	63

12.	Spis tabel, rysunków i wykresów.....	69
13.	Załączniki	71
13.1.	Uzasadnienie rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji	71
13.2.	Opis stosowanych skal, testów, kryteriów diagnostycznych i wskaźników rokowniczy	73
13.3.	Wytyczne kliniczne (wydane przed 2023)	75
13.4.	Algorytmy leczenia chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) w przypadkach nawrotu i oporności ..	77
13.5.	Schematy leczenia - skróty	77

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszcza leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>)
AKL	Analiza efektywności klinicznej
allo-SCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic stem cell transplantation</i>)
AMSTAR2	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. <i>A Measurement Tool to Assess systematic Reviews</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna produktu leczniczego
BCR	Receptor antygenowy limfocytów B (ang. <i>B-cell Antigen Receptor</i>)
BTA	Bezpośredni Test Antyglobulinowy (ang. <i>Direct Antiglobulin Test</i> , ang. Skrót: DAT)
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BL	Chłoniak Burkitta
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i>)
B/T-ALL/LBL	Ostra białaczka limfoblastyczna z linii T/chłoniak limfoblastyczny
CAR-T	Terapia komórkami T z chimerycznym receptorem antygenowym (ang. <i>chimeric antigen receptor-T cells</i>)
CDA-AMC	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canada's Drug Agency</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> , pol. skrót: PBL)
CLL/SLL	Przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów
CMV	Cytomegalowirus (ang. <i>Cytomegalovirus</i>)
CR	Całkowita remisja (ang. <i>Complete Remission</i>)
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>Duration of Response</i>)
ECOG	Skala sprawności do oceny stanu ogólnego pacjenta (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EBV	Wirus Epsteina-Bar (ang. <i>Epstein-Barr Virus</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>Event-Free Survival</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	Metoda fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (ang. <i>Fluorescent in situ hybridization</i>)
FL	Chłoniak grudkowy (ang. <i>Follicular lymphoma</i>)
G-BA	Wspólny Federalny Komitet (niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia we Francji (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HCL	Białaczka włochatokomórkowa (ang. <i>Hairy cell leukemia</i>)
HGBL	Chłoniaki z komórek B o wysokim stopniu złośliwości

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

HHV-8	Ludzki herpeswirus typu 8 (ang. <i>Human Herpesvirus 8</i>)
HL	Chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin Lymphoma</i>)
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HTLV-1	Ludzki wirus T-limfotropowy typu 1 (ang. <i>Human T-cell Leukemia Virus type 1</i>)
HIV	Wirus HIV (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, 10. rewizja (ang. <i>International Classification of Diseases 10th Revision</i>)
ICD-11	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, 11. rewizja (ang. <i>International Classification of Diseases, 11th Revision</i>)
IGHV	Gen zmiennej części łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (ang. <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable region gene</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej w Niemczech (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
Ki67	Wskaźnik proliferacji komórek
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LGL	Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów
LPL/WM	Chłoniak limfoplazmocytowy/makroglobulinemia Waldenströma
LY	Przewidywane lata życia (ang. <i>adjusted life years</i>)
MALT	Chłoniak strefy brzeżnej
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i>)
MF	Ziarniniak grzybiasty (ang. <i>Mycosis Fungoides</i>)
MIPI	Międzynarodowy Indeks Rokowniczy dla Chłoniaka z Komórek Płaszczka. (ang. <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>)
MRD	Mierzalna choroba resztkowa (ang. <i>Measurable residual disease</i>),
RM	Rezonans magnetyczny (ang. <i>Magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	Chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>Marginal zone lymphoma</i>)
NCPE	Narodowe Centrum Farmakoeconomiki (ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniak nieziarniczny (ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
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	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>Objective response rate</i>)
OS	Całkowite przeżycie (ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Komitet Doradczy ds. Świadczeń Farmaceutycznych - Australia (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PET-TK	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron emission tomography</i>)
PESEL	Powszechny Elektroniczny System Ewidencji Ludności
PFS	Czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PHARMAC	Agencja Zarządzania Farmaceutykami w Nowej Zelandii, (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency, Māori: Te Pātaka Whaioranga</i>)

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

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
PR	Częściowa remisja (ang. <i>Partial Remission</i>)
PRO	Punkty zorientowane na pacjenta
PTCL	Chłoniak z obwodowych komórek T
POD24	Progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (ang. <i>Progression of Disease within 24 months</i>)
R/R MCL	Nawrotowy/Oporny (ang. <i>Relapsed/Refractory</i>) chłoniaka z komórek płaszczka (ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RT	Transformacja Richtera (ang. <i>Richter Transformation</i>)
RoB2	Skala oceny jakości badań Cochrane (ang. <i>Risk-of-Bias tool for randomized trials</i>)
SEER	Program Nadzoru, Epidemiologii i Wyników (ang. <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Leków (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SoC	Standard opieki/postępowania/ terapia standardowa (ang. <i>Standard of Care</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TP53	Mutacja w genie TP53
TRAE	Działania niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TLI	Technologia o wysokiej innowacyjności
TLS	Zespół rozpadu guza (ang. <i>Tumour Lysis Syndrome</i>)
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
TTP	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
TTR	Czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>)
TTNT	Czas do następnego leczenia lub zgonu (ang. <i>Time to Next Treatment</i>)
UE	Unia Europejska (ang. <i>European Union</i>)
USG	Ultrasonografia
ZN (ZIN)	Holenderski Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej (ang. <i>Care Institute Netherlands</i> , hol. <i>Zorginstituut Nederland</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Skróty schematów wraz z ich opisem znajdują się w Załączniku 13.5.

Wstęp

Cel analizy i metodyka

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest zdefiniowanie problemu zdrowotnego według schematu PICOS+ oraz zaproponowanie kierunku i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib), wskazanego do terapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) uprzednio leczonych inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase*, BTK) pod kątem jego finansowania ze środków publicznych w ramach proponowanego Programu Lekowego [7].

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL), uprzednio leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton tyrosine kinase*, BTK).

Chłoniak z komórek płaszczu (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) jest nieuleczalnym podtypem chłoniaka nieziarniczego typu non-Hodgkin (ang. *non-Hodgkin's lymphoma*, NHL) z komórek B. Często zajmuje lokalizacje pozawęzłowe, zazwyczaj szpik kostny, układ pokarmowy, pierścień Waldeyera, ale wyjątkowo rzadko skórę. MCL stanowi 6% wszystkich chłoniaków nieziarniczych u dorosłych, a średni wiek diagnozy to 60-65 lat. Dotyka częściej mężczyzn niż kobiety a mediana czasu przeżycia pacjentów z MCL wynosi od 3 do 5 lat [19].

Typowy obraz kliniczny chłoniaka z komórek płaszczu jest agresywny i obejmuje klasyczną, blastoidalną lub pleomorficzną histologię, a u większości pacjentów wymagane jest leczenie w momencie rozpoznania. Chłoniak z komórek płaszczu zwykle charakteryzuje się nawrotowym, agresywnym przebiegiem, rozpoznawany jest późno, w zaawansowanym stadium. Dostępne dane pokazują, że pacjenci z MCL, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu ibrutynibem prawdopodobnie nie zareagują na ratunkową chemioterapię i mają słabe wyniki leczenia, z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą zaledwie od 2,5 do 8,4 miesiąca [14, 81].

W przypadku pacjentów z nawrotem/opornością MCL, intencją leczenia jest kontrola choroby, wydłużenie przeżycia oraz poprawa jakości życia pacjenta. Decyzja dotycząca wyboru leczenia kolejnej linii wymaga uwzględnienia takich czynników jak stan sprawności ogólnej, wiek, choroby towarzyszące, wcześniejsze leczenie oraz czas trwania odpowiedzi uzyskanej po jego zastosowaniu, wydolność szpiku [25].

Leczenie chłoniaka z komórek płaszczu w pierwszej linii znacznie się poprawiło, ale skuteczność chemioterapii w leczeniu nawrotowego (ang. *recurrent*) i opornego (ang. *refractory*) (R/R) MCL jest ograniczona [91].

Chociaż znaczna część pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu cieszy się długotrwałą kontrolą choroby po intensywnych terapiach pierwszego rzutu, nawrót choroby pozostaje główną przyczyną niepowodzenia leczenia. U prawie 40% pacjentów z MCL, u których wystąpił nawrót po auto-HCT, odnotowano chorobę oporną na chemioterapię (z wysoką częstością występowania klonalnych mutacji TP53) [91].

W przypadku nawrotów, wraz z postępem choroby, okresy kolejnych remisji są coraz krótsze, a rozwijająca się oporność na standardowe formy terapii ogranicza możliwość uzyskania kolejnych remisji [15].

Zgodnie z aktualnymi międzynarodowymi rekomendacjami klinicznymi NCCN z 2025 roku i BSH z 2023 roku dla pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej zaleca się leczenie z zastosowaniem terapii CAR-T (breksukabtagenem autoleucelu) oraz niekwalencyjne BTKi (pirtobrutynib) [14].

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka stanowią chemioterapia oraz 2 terapie dostępne w programie lekowym B.12.FM – breksukabtagen autoleucel oraz ibrutynib w monoterapii.

Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), takie jak ibrutynib, poprawiały rokowanie u pacjentów z nawrotem/opornością (R/R), ale odpowiedź na leczenie jest zazwyczaj krótkotrwała i wymaga dalszego leczenia. W tym przypadku kluczową rolę odegrała immunoterapia, początkowo z zastosowaniem komórek T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR), która całkowicie zmieniła rokowanie u tych pacjentów, wykazując wysoki wskaźnik i długotrwały efekt. Jednak w wielu przypadkach nie obserwuje się jeszcze odpowiedzi lub nawrotu po zastosowaniu komórek T z CAR, a część pacjentów w ogóle nie kwalifikuje się do tej terapii. W tym szczególnym przypadku pacjentów z MCL pojawiają się terapie nowej generacji, takie jak nowe niekwalencyjne cząsteczki BTKi i nowatorskie przeciwciała monoklonalne (MAB) [86].

W ostatnich latach sytuacja pacjentów hematoonkologicznych w Polsce uległa znaczącej poprawie pod względem dostępu do nowoczesnych metod leczenia. W przypadku hematoonkologii dostępność terapii odgrywa kluczową rolę, co wynika ze specyfiki tych schorzeń. Mamy do czynienia z bardzo zróżnicowaną grupą chorób, w której nawet w obrębie jednej jednostki chorobowej potrzeby terapeutyczne poszczególnych pacjentów mogą się istotnie różnić. Dlatego tak ważne jest, aby lekarze mieli możliwość wyboru spośród szerokiego wachlarza leków – tak, by w każdym indywidualnym przypadku móc zastosować terapię najlepiej dopasowaną do konkretnego pacjenta. Liczy się bowiem nie tylko dostępność leczenia, ale przede wszystkim jego skuteczność i bezpieczeństwo w danej sytuacji klinicznej.

Celem leczenia MCL jest wydłużenie przeżycia i złagodzenie objawów choroby, w szczególności w przypadku nawrotu/oporności (R/R). Jeśli chodzi o kontekst R/R MCL, w ostatniej dekadzie poczyniono ogromne wysiłki, aby sprostać tej pilnej, niezaspokojonej potrzebie klinicznej. Pojawienie się nowych, niekwalencyjnych cząstek BTKi zmieniło krajobraz leczenia R/R MCL. Oczekuje się, że wpływ tych leków będzie znaczący, najpierw w przypadku R/R, a następnie również we wczesnych liniach leczenia [86].

Pirtobrutynib jest pierwszym i jak dotąd jedynym zarejestrowanym niekwalencyjnym inhibitorem BTK, który może ponownie zahamować aktywność BTK w sytuacji, gdy kowalencyjne inhibitory BTK przestają być skuteczne. Dzięki temu lek ten ma potencjał przetamania oporności i wydłużenia okresu, w którym pacjenci mogą odnosić korzyści z terapii ukierunkowanej na BTK. Pirtobrutynib działa niezależnie od obecności mutacji C481 w genie BTK, która odpowiada za oporność na inhibitory kowalencyjne. Dzięki temu może skutecznie hamować aktywność BTK nawet u pacjentów z opornością na wcześniejsze terapie. Lek wykazuje wysoką selektywność wobec BTK, co ogranicza wpływ na inne kinazy i zmniejsza ryzyko działań niepożądanych typowych dla wcześniejszych generacji inhibitorów a także charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

Największym wyzwaniem dla pacjenta w związku z aktualnie stosowanymi terapiami jest ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Wśród korzyści wynikających z zastosowania ocenianej technologii, tj. pirtobrutynibu, wymienia się poprawę wyników leczenia oraz jakości życia pacjentów. Istotnym aspektem jest również

doustna postać leku, która sprzyja łatwiejszemu stosowaniu terapii oraz może zmniejszać ryzyko konieczności hospitalizacji. Dla pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy stosowali leczenie BTK, a jednocześnie mają przeciwwskazania do terapii CAR-T, lub nie mają do niej dostępu, pirtobrutynib może stanowić wartościową alternatywę terapeutyczną.

Pirtobrutynib stanowi więc realną opcję terapeutyczną dla pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy przeszli wiele linii leczenia, w tym chemioterapię, immunoterapię, inhibitory BCL2 i PI3Kδ, a także terapie CAR-T czy przeszczepienia komórek macierzystych, zaspokajając największą potrzebę medyczną – dostęp do terapii. Znaczenie tej niezaspokojonej potrzeby zostało wyraźnie dostrzeżone przez środowisko kliniczne, czego wyrazem jest umieszczenie pirtobrutynibu (w MCL), na liście dziesięciu priorytetowych terapii w dziedzinie hematologii, które wymagają pilnego objęcia refundacją w Polsce [38].

Mając na uwadze istniejącą niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w związku z brakiem refundowanej, skutecznej i bezpiecznej terapii doustnej w leczeniu schorzenia, jakim jest nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka refundacja produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) przyczyni się do poprawy stanu klinicznego oraz jakości życia pacjentów z MCL.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICOS+, tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i istotne klinicznie punkty końcowe oraz typy badań, które będą przedmiotem oceny.

Określając poszczególne elementy PICOS+ przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie uzasadnienia wniosków o refundację [2, 3] - tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono: przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz przegląd interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Zdefiniowanie problemu decyzyjnego, którego dotyczy wniosek refundacyjny (PICOS+)

Poniżej podsumowano problem decyzyjny w formie tabelarycznej zgodnie ze schematem PICOS+.

Tabela 1. Problem decyzyjny – główne założenia i kierunki analiz HTA

Parametr	Opis
Populacja [REDACTED]	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , MCL) leżeni wcześniej inhibitorem BTK*.
Wnioskowana interwencja	Jaypirca (pirtobrutynib), doustnie, w dawce 200 mg raz na dobę.
Komparator/y (technologie opcjonalne)	Finansowane w Polsce terapie w ramach terapii standardowej (ang. <i>standard of care</i> , SoC) [REDACTED]
Istotne punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w ramach analizy klinicznej (AKL): <u>Skuteczność kliniczna:</u> ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – pierwszorzędowy punkt końcowy;

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

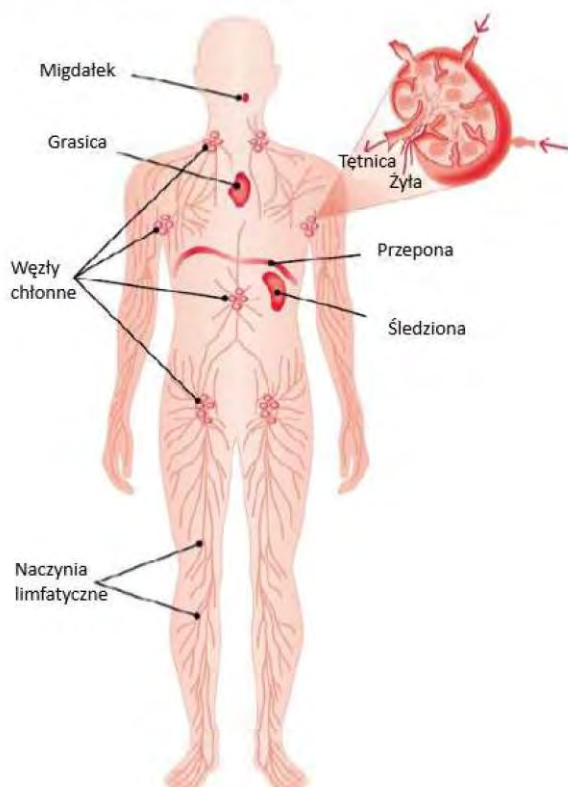
Parametr	Opis
	• najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR, w tym odpowiedź całkowita – CR, odpowiedź częściowa – PR, stabilizacja choroby – SD i progresja choroby – PD); • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR); • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) oraz 6-, 12- i 18-miesięczny wskaźnik DOR; • 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). <u>Jakość życia i inne PROs:</u> • punkty zorientowane na pacjenta (PROs) <u>Bezpieczeństwo:</u> • 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; • inne parametry oceny bezpieczeństwa.
Rodzaj i typ włączonych badań	• Dowody naukowe najwyższej jakości. • W uzasadnionych przypadkach włączone zostaną również dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji. • Badania pełnotekstowe, a w uzasadnionych przypadkach publikacje w formie nie pełnotekstowej lub <i>data on file</i> (w przypadku dodatkowych dowodów istotnych dla przedmiotowego problemu decyzyjnego).
Inne	• Publikacje w językach: angielskim, polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych. • Badania opublikowane i niepublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników).
Wnioskowane warunki objęcia refundacją	

1. Problem zdrowotny

1.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego

Chłoniaki stanowią różnorodną grupę nowotworów, wywodzących się z komórek układu odporności: krwiotwórczego i limfatycznego (chłonnego), w skład którego wchodzi węzły chłonne, szpik kostny, śledziona, grasica, błona śluzowa przewodu pokarmowego i naczynia limfatyczne. Chłoniaki powstają na skutek niekontrolowanego wzrostu i zaburzonego różnicowania komórek układu chłonnego - limfocytów [10].

Rysunek 1. Budowa układu limfatycznego (chłonnego) [11]



Chłoniaki można podzielić na [10]:

- **chłoniaki ziarnicze** - zwany inaczej **chłoniakiem Hodgkina** (ang. *Hodgkin Lymphoma*, HL; dawniej: ziarnica złośliwa); najczęściej chorują na niego osoby młode – kilkunastoletkowie, a także 20- i 30-latkowie oraz osoby powyżej 50. roku życia,
- **chłoniaki nieziarnicze** - inaczej mówiąc **chłoniaki typu non- Hodgkin** (ang. *non-Hodgkin's lymphoma*, NHL), pochodzące od limfocytów B, T lub komórek NK (naturalnych komórek cytotoksycznych). Do tej grupy chłoniaków zalicza się: chłoniaka Burkitta, chłoniaka grudkowego, przewlekłą białaczkę limfocytową, szpiczaka plazmocytozy (szpiczaka mnogiego lub inaczej chorobę Kahlera) oraz chłoniaka z komórek płaszczka.

Klasyfikacja histopatologiczna chłoniaków wg WHO obejmuje >60 ich podtypów [20]:

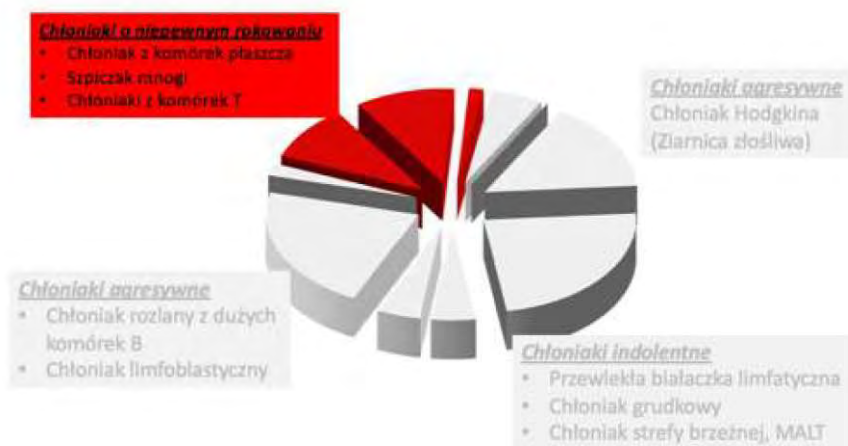
Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

- białaczka/chłoniak limfoblastyczny B- lub T-komórkowy (B/T-ALL/LBL),
- nowotwory z dojrzałych komórek B (86% przypadków):
 - chłoniaki z małych komórek B: przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów (CLL/SLL), białaczka włochatokomórkowa (HCL), chłoniaki strefy brzeżnej (MZL), chłoniak grudkowy (FL), chłoniak limfoplazmocytowy/makroglobulinemia Waldenströma (LPL/WM), chłoniak z komórek płaszczka (MCL),
 - chłoniaki z dużych i średnich komórek B: chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) i inne chłoniaki z dużych komórek B, chłoniaki z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBL), chłoniak Burkitta (BL)
 - nowotwory z dojrzałych komórek T i NK: chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL), białaczka z dużych ziarnistych limfocytów (LGL), ziarniniak grzybiasty (MF) i inne.

Dla celów klinicznych mówi się o podtypach **chłoniaków** [12]:

- **o dynamicznym**, „agresywnym” przebiegu klinicznym (szybki wzrost), tj. chłoniak Hodgkina, chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B, chłoniak limfoblastyczny,
- **indolentnych**, (powolny wzrost), tj. przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniak grudkowy, chłoniak strefy brzeżnej (MALT), chłoniak limfoplazmocytowy,
- **o niepewnym rokowaniu**, tj. szpiczak mnogi, chłoniaki z obwodowych komórek T, chłoniak z komórek płaszczka.

Rysunek 2. Chłoniaki o niepewnym rokowaniu [12]



Analizowane wskazanie

Chłoniaka z komórek płaszczka (ang. *Mantle cell lymphoma*, MCL) stanowi agresywną i stosunkowo rzadką postać chłoniaka nieziarniczego typu non- Hodgkin (NHL), odpowiadając za około 2% do 10% wszystkich przypadków chłoniaków nieziarniczych [20, 22, 25].

U pacjentów zwykle stwierdza się zaawansowaną postać choroby, z częstym zajęciem pozawęzłowym, obejmującym nacieki szpiku kostnego (53-82%), krwi (50%), wątroby (25%) i przewodu pokarmowego (20-60%) [86].

MCL wywodzi się z nieprawidłowych limfocytów B i rozwija się w zewnętrznej części węzła chłonnego zwanej „strefą płaszczka”, to jest zewnętrznej krawędzi węzła chłonnego. Limfocyty te zazwyczaj nadprodukują białko zwane cyklina D1, co prowadzi do niekontrolowanych podziałów komórkowych i powstawania komórek nowotworowych [21, 22].

Chłoniaka z komórek płaszczka łączy cechy chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost i progresja choroby), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem oraz narastającą opornością na leczenie [23].

W niektórych, rzadkich przypadkach (u ok. 15% chorych na MCL), może przyjmować formę indolentną, charakteryzującą się wolniejszym przebiegiem klinicznym. Cechuje się ona obecnością komórek chłoniaka w krwi obwodowej i zajęciem przewodu pokarmowego, zazwyczaj bez zmian węzłowych, oraz dodatkowymi cechami w specjalistycznych badaniach molekularnych. Chorzy na tę odmianę mogą nie wymagać leczenia przez dłuższy czas od rozpoznania [10].

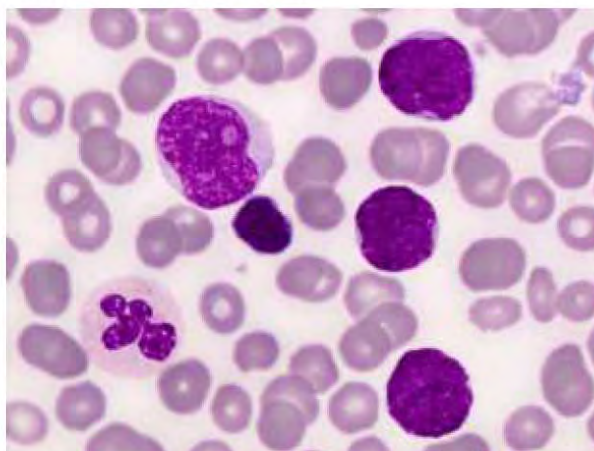
Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób analizowane wskazanie refundacyjne - chłoniak z komórek płaszczka - zostało zdefiniowane:

- według w **ICD-11** jako 2A85.5 - *Mantle cell lymphoma* (MCL) [17].
- według **ICD-10** chłoniak z komórek płaszczka przypisywany jest do trzech kodów:
 - C83.1 - Chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek z wpuklonym jądrem (rozlany),
 - C83.8 - Chłoniak nieziarniczny rozlany - inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych,
 - C85.7 - Inne nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego [16].

Zgodnie z obecnie obowiązującym programem lekowym B.12FM wskazanie MCL jest przypisane do kodu ICD - 10 **C85.7** [16, 3], niemniej dawniej MCL był też przypisywany do ww. pozostałych kodów.

Międzynarodowym skrótem choroby: MCL [12], w ORPHA widnieje pod numerem 52416 [18].

Rysunek 3. Chłoniak z komórek płaszczka, tj. cztery duże komórki chłoniakowe oraz limfocyt i neutrofil segmentowany (krew obwodowa, MGG, x1000) [19]



1.2. Etiologia i patogeneza

Etiologia większości chłoniaków NHL, w tym chłoniaka z komórek płaszczka, nie jest znana, choć w wyniku badań udało się zidentyfikować pewne czynniki ryzyka, które mogą zwiększać ryzyko rozwoju MCL i innych podtypów NHL. Trudno również wskazać działania profilaktyczne, dlatego w przypadku tego nowotworu mówi się zazwyczaj o możliwych czynnikach ryzyka, t.j.: wiek, infekcje i zakażenia (zwłaszcza wirusowe, np. wirusami HTLV-1, EBV, HIV, HHV-8, HCV), pierwotne i wtórne niedobory odporności, choroby autoimmunologiczne czy stan po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych lub narządów wewnętrznych [20].

Rysunek 4. Przyczyny rozwoju chłoniaków [20]



Pierwotnym zdarzeniem genetycznym w patogenezie chłoniaka z komórek płaszczka jest zmiana strukturalna zwana translokacją, obejmująca zwykle chromosomy 11 i 14 [21, 22, 25].

W dolnych ramionach chromosomów dochodzi do zamiany fragmentów - konkretnie fragment 13q z chromosomu 11 zostaje przemieszczony i zastąpiony fragmentem 32q z chromosomu 14. Translokacja t(11;14)(q13;q32), obecna w >95% przypadków chłoniaka z komórek płaszczka, prowadzi do zwiększonej ekspresji cykliny D1, wytwarzanej przez limfocyty B [21, 22, 25].

Tabela 2. Najczęstsze translokacje chromosomowe w chłoniaku MCL [20]

Chłoniak	Translokacja	Gen	Funkcja genu
MCL	t(11;14)(q13;q32)	CCND1	regulacja cyklu komórkowego

Cyklina D1 jest białkiem, które promuje zdrowy wzrost komórek. Jej nadprodukcja prowadzi do niekontrolowanych podziałów komórkowych i powstawania komórek nowotworowych [21, 22, 25].

Większość przypadków chłoniaka z komórek płaszczka ma immunofenotyp, który jest dodatni dla antygenów komórek B (CD5, BCL2 i cykliny D1), a ujemny dla CD23 i antygenów związanych z komórkami centrum pęcherzykowego, takich jak CD10 BCL-6 [14].

W późniejszych okresach choroby dołączają się wtórne zaburzenia cytogenetyczne i molekularne (np. ATM, TP53) [21, 22, 25].

Biologicznie sygnaturę patognomoniczną reprezentuje translokacja cykliny D1, a czasami translokacje cykliny D2 lub D3 [86].

Heterogeniczność kliniczna częściowo odzwierciedla inną komórkę pochodzenia (COO): MCL może rozwinąć się albo z komórek naiwnych i wykazywać wyższe ryzyko progresji, albo z komórek pamięciowych układu odpornościowego adaptacyjnego i prezentować łagodny przebieg kliniczny [86].

Jednak najważniejszym regulatorem proliferacji w MCL jest sygnalizacja receptora komórek B (BCR). Zgodnie z różnymi zachowaniami klinicznymi i różnymi COO, aktualizacja nowotworów limfoidalnych ICC/WHO z 2022 r. zidentyfikowała w MCL dwie odrębne kategorie: węzłowe i nie węzłowe [86].

Węzłowa postać białaczki chłonnej (MCL) (80–90% przypadków) charakteryzuje się niezmutowanymi genami zmiennego regionu łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (IGHV), nadmierną ekspresją regionu Y-Box 11 (SOX11), COO przez komórki naiwne i ogólnie bardziej agresywnym zachowaniem klinicznym [86].

Białaczkowa postać MCL bez węzła (10–20% przypadków) zazwyczaj wykazuje zmutowane IGHV, ujemną ekspresję SOX11 i COO przez komórki pamięciowe oraz charakteryzuje się łagodnym zachowaniem biologicznym [86].

Histologicznie można wyróżnić trzy podtypy: „klasyczny” podtyp MCL oraz warianty pleomorficzne i blastoidalne, przy czym warianty te charakteryzują się zwykle bardziej agresywnym przebiegiem i gorszym rokowaniem [86].

1.3. Rozpoznanie

Ze względu na zdolność do szybkiego wzrostu i rozprzestrzeniania się, chłoniaka z komórek płaszczka często jest wykrywany już w późniejszych stadiach. U osób z MCL zwykle nie występują objawy w początkowej fazie choroby, co utrudnia jej wczesne wykrycie. Najczęściej chory zaniepokojony objawami ogólnymi wraz z ich nasileniem zgłasza się do lekarza pierwszego kontaktu [12, 22].

U chorych z podejrzeniem chłoniaka, w oparciu o wywiad lub wynik badania fizykalnego, lekarz pierwszego kontaktu powinien zlecić podstawowe badania laboratoryjne (morfologia, badania czynności wątroby, czynności nerek), a u wybranych chorych badania obrazowe (badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, miednicy i obwodowych węzłów chłonnych, RTG klatki piersiowej). W przypadku nieprawidłowego wyniku USG jamy brzusznej lub/i RTG klatki piersiowej powinien zlecić badanie tomograficzne, które pozwoli ustalić tzw. stopień zaawansowania klinicznego procesu chorobowego. Jeśli badania wstępne wykażą nieprawidłowości, pacjent powinien zostać skierowany do hematologa, który kontynuuje proces diagnostyczny [12].

Zwykle (>90% przypadków) chłoniaka z komórek płaszczka jest rozpoznawany w okresie uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych, śledziony oraz zajęcia szpiku i krwi obwodowej (obraz białaczkowy z leukocytozą i pancytopenią). Częste są zmiany pozawęzłowe, przede wszystkim w obrębie pierścienia Waldeyera i dalszych odcinków przewodu pokarmowego (mogą mieć postać licznych polipów). Rzadko dochodzi do bardzo niekorzystnie rokującego zajęcia OUN, najczęściej opon mózgowo-rdzeniowych, zwłaszcza w nawrocie choroby [25].

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszcza leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

Diagnostyka chłoniaka MCL rozpoczynająca się od przeprowadzenia szczegółowego wywiadu, badania fizykalnego, wymaga przeprowadzenia szeregu badań, które pomagają nie tylko rozpoznać chorobę, ale też określić jej rodzaj i stopień zaawansowania [10].

Rozpoznanie ustala się na podstawie następujących badań opisanych w poniższej tabeli [10, 25]:

Tabela 3. Etapy postępowania w przypadku podejrzenia MCL [10, 20, 25].

Postępowanie	Szczegóły
Historia medyczna pacjenta	- wywiad lekarski, - ocena stanu sprawności (→Załącznik 13.2, Tabela 17), - badanie lekarskie, - objawy ogólne związane z chorobą (np. powiększone węzły chłonne, gorączka bez uchwytnej przyczyny >38,0°C, trwająca ≥2 tyg., poty nocne trwające ≥ 1 mies., utrata masy ciała > 10% masy wyjściowej w ciągu ostatnich 6 mies., postępujące osłabienie), - choroby współistniejące, które mogą wpływać na decyzje terapeutyczne,
Badanie histopatologiczne	ocena pod mikroskopem pobranej podczas biopsji tkanki podejrzanej o proces nowotworowy – zwykle – węzła chłonnego, w którym stwierdza się catkowite zatarcie budowy przez rozlany, rzadziej guzkowy naciek monomorficznych komórek B małej i średniej wielkości, z nieregularnym, często wpuklonym jądrem i charakterystycznym fenotypem (CD5+, CD23+)
Immunofenotypowanie komórek (→Tabela 4)	- monoklonalność łańcuchów lekkich Igk, - oznaczenie CD5, CD43, FMC7, - marker pan-B: CD19, CD20, CD22, CD79, - ekspresja cykliny D1 – którą można wykryć w badaniu FISH (badaniu immunohistochemicznym); nie jest ona swoista dla MCL – może też wystąpić w CLL, HCL, DLBCL i szpiczaku,
Poszukiwanie węzłowej i pozawęzłowej lokalizacji zmian chorobowych	- RTG (np. ocena śródpiersia, węzłów chłonnych), - USG (ocena narządów, tkanek i powierzchownych węzłów chłonnych), - TK, tomografia komputerowa z kontrastem klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (dokładne zobrazowanie węzłów chłonnych i narządów), - PET-TK, pozytonowa tomografia emisyjna (ocena charakteru zmian chorobowych) (→Załącznik 13.2, Tabela 14), - RM, rezonans magnetyczny (np. przy podejrzeniu zmian w ośrodkowym układzie nerwowym),
Badania laboratoryjne	- morfologia krwi obwodowej z ocenionym mikroskopowo rozmazem, - badania biochemiczne z oceną funkcji nerek i wątroby, aktywnością LDH, stężeniem β2-mikroglobuliny, - badania układu krzepnięcia krwi, - badania w kierunku zakażeń HIV, HBV, HCV, EBV i CMV - elektroforeza białek surowicy i stężenia immunoglobulin (w przypadku NHL powolnych), - bezpośredni test antyglobulinowym (BTA),
Biopsja aspiracyjna oraz Trepanobiopsja	- we wszystkich przypadkach oprócz DLBCL z zajęciem szpiku w PET-TK, - trepanobiopsja szpiku kostnego może służyć do rozpoznania rzadkich przypadków izolowanej postaci białaczkowej,
Cytometria przepływowa	za jej pomocą, u większości chorych można stwierdzić zajęcie szpiku kostnego,
Punkcja lędźwiowa	badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność komórek chłoniaka,

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

Badania cytogenetyczne i molekularne (→Załącznik 13.2, Tabela 15Tabela 14).	• pozwalają na ocenę klonalności komórek limfoidalnych oraz identyfikację charakterystycznych zaburzeń genetycznych dla danego podtypu chłoniaka (np. MYC, BCL2 i BCL6 w HGBL), • aberracje cytogenetyczne towarzyszące chłoniakom B-komórkowym to najczęściej zrównoważone translokacje onkogenów w okolicy genowych loci regulatorowych dla immunoglobulin (m.in. na chromosomie 14), np. t(11;14) w MCL, t(14;18) w FL lub t(8;14) w BL,
EKG, echokardiografia	• u każdego chorego, u którego planuje się zastosowanie antracyklin, radioterapię śródpiersia lub chemioterapię
Badania cytofluorymetryczne	• wykonuje się w przypadkach wątpliwych diagnostycznie
Punkcja cienkoigłowa	• nie powinny być podstawą rozpoznania chłoniaka, ponieważ badanie to nie pozwala na ocenę struktury tkankowej nowotworu, co jest najczęściej niezbędne do sprecyzowania typu chłoniaka, • bardzo przydatna w odróżnianiu zmian przetrwałych po leczeniu i nawrotu choroby, • może być podstawą ustalenia rozpoznania w połączeniu z wykonaniem cytometrii przepływowej i ustalenia immunofenotypu komórek nowotworowych.

W przypadku podejrzenia chłoniaka z komórek płaszczka rozpoznanie ustala się na podstawie badania mikroskopowego i immunohistochemicznego węzła chłonnego. W rutynowym badaniu mikroskopowym węzła chłonnego lub wycinka innej tkanki (migdałek, błona śluzowa przewodu pokarmowego) często dochodzi do pomyłek. Węzeł chłonny powinien być więc pobrany w całości wraz z torebką, a jeśli jest możliwość wyboru, należy pobrać węzeł szyjny lub nadobojczykowy [13].

Należy pamiętać, że zestaw badań diagnostycznych jest dobierany indywidualnie, na podstawie wstępnej oceny objawów przez lekarza [10].

Tabela 4. Immunofenotyp chłoniaków z małych komórek B^a [20]

Antygeny								
Typ NHL	pan-B	immunoglobuliny	naiwne komórki B	inne				
	CD19, CD20, CD22, CD79 ^a	slg	CD5	CD43	FMC7	cyklina D1 (CCND1 [BCL1])	BCL6	inne swoiste
MCL	+	+	++	+	+	+	-/+	SOX11⁺

a Część MCL (wariant blastoidny i pleomorficzny) należą do chłoniaków ze średnich komórek B.

W ramach oceny zaawansowania MCL należy korzystać zarówno z TK (z kontrastem) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, jak i z PET-TK, która jest szczególnie przydatna do potwierdzenia stopnia ograniczonego (I-II) choroby przed planowaną RT. Kolonoskopię należy wykonać tylko w przypadku wskazań klinicznych (dominujących objawów ze strony przewodu pokarmowego) lub w celu potwierdzenia stopnia ograniczonego choroby przed planowaną RT. Diagnostyczną punkcję lędźwiową zaleca się w razie podejrzenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, przy występujących objawach neurologicznych, w wariantcie blastoidnym i ew. wysokim Ki-67 (>20–30%) [25].

Ponadto znaczenie prognostyczne ma obecność SOX11 (jej brak może świadczyć o łagodnym przebiegu choroby i możliwości odroczenia leczenia) oraz wyrażona w % ekspresja ki67 (im wyższa, tym bardziej agresywny przebieg choroby). Dodatkowym czynnikiem prognostycznym jest obecność dodatkowych

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

zaburzeń cytogenetycznych, stąd ich badanie jest stałym elementem oceny chorych uczestniczących w badaniach klinicznych [12].

Po ustaleniu rozpoznania chłoniaka zgodnie z wymogami aktualnej klasyfikacji należy ocenić stan zaawansowania choroby, który ma istotny wpływ na rokowanie [13].

Stopień zaawansowania choroby

MCL jest klasyfikowany do jednego z czterech stadiów, w oparciu o stopień zaangażowania choroby, przy użyciu systemu Ann Arbor. System ten uwzględnia takie czynniki, jak: zajęcie węzłów chłonnych, rozprzestrzenianie się na inne narządy i naciekanie szpiku kostnego [13].

Stadia choroby obrazuje Rysunek 5 a klasyfikację Ann Arbor przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Stadia zaawansowania MCL [13, 20]

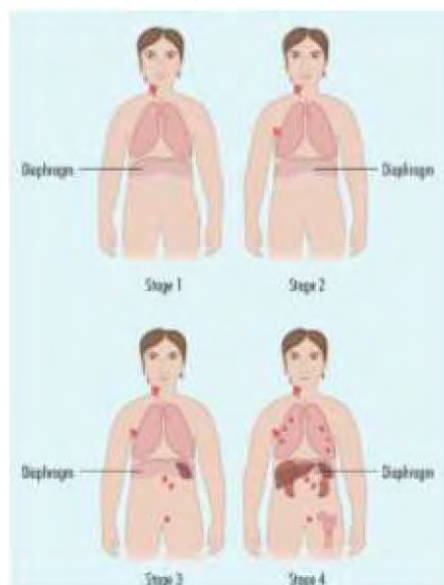
Stopień	Charakterystyka
I	jeden węzeł chłonny lub jedna grupa przyległych węzłów chłonnych, lub pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II ^a	≥2 grupy węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym zajęciem narządu pozawęzłowego przez ciągłość
III	węzły chłonne po obu stronach przepony lub węzły chłonne powyżej przepony z równoczesnym zajęciem śledziony
IV	zajęcie narządu pozalimfatycznego nie przez ciągłość z zajętymi węzłami chłonnymi
A*	bez objawów systemowych
B*	z objawami systemowymi: gorączka (>38°C) bez uchwytnej przyczyny, zlewne poty nocne, utrata 10% masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy

Migdałki, pierścień Waldeyera i śledzionę uznaje się za tkankę węzłową.

^a stopień II masywny – stopień II jw. oraz masywna zmiana węzłowa (*bulky*), czyli pojedyncza zmiana węzłowa o wielkości ≥10 cm lub obejmująca >1/3 szerokości klatki piersiowej oceniana w TK na każdej wysokości kręgosłupa piersiowego

*W chłoniaku Hodgkina.

Rysunek 5. Stadia zaawansowania choroby MCL [21]



Od typu histopatologicznego chłoniaka, jego stopnia zaawansowania klinicznego oraz od występowania określonych czynników rokowniczych na początku choroby ([Załącznik 13.2, Tabela 16](#)), a także od stanu sprawności chorego ([Załącznik 13.2, Tabela 17](#)) i obecności chorób współistniejących zależy wybór metody leczenia [20].

1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania, rokowanie

Obraz kliniczny

MCL jest agresywnym podtypem chłoniaka nieziarnicznego, charakteryzującym się niejednorodnym przebiegiem klinicznym i wysoką skłonnością do nawrotów [29].

Chłoniak we wczesnym stadium może nie dawać jednoznacznych i widocznych objawów, a w wielu przypadkach morfologia krwi może być prawidłowa, dlatego łatwo przeoczyć początek rozwoju choroby. Wczesne symptomy mogą przypominać zwykłe przeziębienie, jednak tym, co powinno zaniepokoić jest utrzymujące się powiększenie węzłów chłonnych w obrębie całego ciała [10].

Chociaż u większości chorych przy rozpoznaniu stwierdza się (bezbolesne) powiększone węzły chłonne, śledzionę i zajęcie szpiku kostnego, pierwsze miesiące lub nawet lata mają przebieg skryty, skąpo-objawowy. Tzw. objawy ogólne czy zmiany w badaniu morfologii krwi obwodowej pojawiają się dopiero w późniejszym okresie, gdy w organizmie stwierdza się większą masę komórek nowotworowych. W części przypadków komórki chłoniaka naciekają żołądek i jelita, co może powodować niespecyficzne zaburzenia czynnościowe ze strony przewodu pokarmowego (biegunki, wzdęcia, dolegliwości bólowe). Mogą być również zajęte migdałki, wtedy przy rozpoznaniu obraz przypomina niepoddającą się leczeniu antybiotykami „anginę” (zapalenie migdałków) [12].

Objawy chłoniaka z komórek płaszczka mogą być różne u różnych osób. Wyróżnia się między innymi:

- objawy ogólne: utrzymująca się gorączka lub stany podgorączkowe (czasami nawracające), zlewne poty nocne, nieuzasadniona i szybka utrata masy ciała, osłabienie i poczucie ogólnego rozbicia,

- powiększone, niebolesne węzły chłonne regionalnie lub bardziej rozsiane, czasem tworzące pakiety węzłowe: węzły zwykle niebolesne, skóra nad nimi nie jest zmieniona, o średnicy zwykle >2 cm, z tendencją do zrastania się w pakiety, zazwyczaj powiększają się powoli, mogą się okresowo zmniejszać; szybkie powiększanie się węzłów chłonnych sugeruje NHL o przebiegu agresywnym. Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych jest charakterystyczne dla indolentnych chłoniaków B - komórkowych i węzłowych chłoniaków T-komórkowych,
- objawy obecności guza w obszarze pozawęzłowym: np. ból brzucha wskutek powiększania się śledziony lub wątroby; żółtaczką wskutek nacieczenia wątroby; w przebiegu chłoniaków rozwijających się w przewodzie pokarmowym – krwawienia, objawy niedrożności, zespoły upośledzonego wchłaniania; objawy związane z naciekami w innych narządach (m.in. skóra, OUN),
- objawy nacieczenia szpiku: leukocytoza, rzadziej leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość. Niedokrwistość może być też niedokrwistością chorób przewlekłych, autoimmunohemolityczną lub spowodowaną krwawieniem z przewodu pokarmowego; cytopenie mogą być spowodowane hipersplenizmem
- objawy niedokrwistości, małopłytkowości oraz zakażenia w wyniku obniżenia liczby białych krwinek
- infekcje górnych dróg oddechowych i płuc objawiające się kaszlem,
- duszności i problemy z oddychaniem,
- ból lub osłabienie mięśni, kości i stawów,
- swędzące wysypki zlokalizowane zwłaszcza w fałdach skórnych [13, 20].

Jeśli powiększone węzły chłonne lub inne powyższe objawy lub ich część utrzymuje się powyżej 14 dni, warto udać się do lekarza pierwszego kontaktu [13].

Przebieg naturalny

Przebieg kliniczny MCL jest bardzo zróżnicowany i wymaga zindywidualizowanego podejścia [19].

Większość przypadków MCL jest klinicznie umiarkowanie agresywna i jednocześnie nieuleczalna, jak chłoniaki powolne. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosi 3–5 lat, aczkolwiek u części młodszych chorych leczonych intensywnymi schematami indukcji opartymi na cytarabinie i auto-HCT mediana przeżycia prawdopodobnie przekracza 10 lat [19].

Wariant blastoidny cechuje się dużą dynamiką, opornością na leczenie i wczesnymi nawrotami, a MCL o przebiegu indolentnym (15-20% przypadków) charakteryzuje się niezwykle powolnym wzrostem, przez co nie wymaga leczenia w chwili rozpoznania, jedynie obserwacji do wystąpienia progresji choroby [19].

Do celów klinicznych i wyboru leczenia wyróżnia się chłoniaki [20]:

- powolne (indolentne) – większość chłoniaków z małych komórek B i tylko niektóre chłoniaki linii T. Występują głównie u osób starszych, zwykle od początku przebiegają z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, nacieczeniem szpiku oraz często z zajęciem wątroby i śledziony; rzadko występują objawy ogólne. Progresja objawów jest powolna. Chłoniaki powolne mogą transformować w chłoniaki agresywne. Chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu lat.
- agresywne – chłoniaki B-komórkowe, takie jak MCL, większość chłoniaków T/NK-komórkowych. Chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu miesięcy.

Nawracający i oporny na leczenie MCL

U pacjentów wymagających leczenia, MCL zwykle dobrze reaguje na terapię pierwszego rzutu (wstępne). Pomimo braku możliwości wyleczenia, dostępne strategie terapeutyczne mogą prowadzić do remisji choroby, czyli stanu, w którym choroba nie wykazuje aktywności klinicznej. Czas trwania remisji u poszczególnych pacjentów może się różnić w zależności od rodzaju MCL (łagodny lub agresywny) oraz rodzaju zastosowanego leczenia [21, 28].

Niestety, MCL charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem oraz narastającą opornością na leczenie, co skutkuje skracaniem okresów remisji wraz z postępem choroby okresy remisji stają się coraz krótsze [10, 14, 23].

MCL to przewlekła, heterogenna choroba (o różnych cechach charakterystycznych dla każdego pacjenta), w której większość pacjentów będzie wymagała leczenia więcej niż jeden raz [28]. W przypadku MCL często dochodzi do nawrotu choroby. Dla niektórych może to być kilka miesięcy po zakończeniu leczenia, ale dla większości może to być dwa lub więcej lat. W niektórych przypadkach MCL nie reaguje na leczenie lub wręcz pogarsza się pomimo jego stosowania. Taki brak odpowiedzi na terapię określa się mianem oporności [21].

Powikłania

Powikłania w MCL wynikają głównie z nawrotowego charakteru choroby, tendencji do oporności na leczenie oraz zdolności do naciekania różnych narządów, co może prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych.

Najczęstsze powikłania występujące w chłoniaku z komórek płaszczka to:

- objawy ogólne, takie jak nocne poty, utrata wagi, gorączka czy świąd skóry, które mogą być mylące i prowadzić do opóźnienia w postawieniu trafnej diagnozy,
- trudności diagnostyczne - choroba często rozwija się skrycie, a jej wczesne symptomy bywają mało charakterystyczne, co utrudnia szybkie rozpoznanie,
- pozawęzłowe lokalizacje, najczęściej w przewodzie pokarmowym, gdzie może przyjmować postać mnogiej polipowatości jelit,
- ucisk powiększonych węzłów chłonnych na pobliskie struktury czy nacieki wątroby i śledziony przez chłoniaka, może powodować dolegliwości bólowe i prowadzić do uszkodzenia tych narządów,
- zajęcie szpiku kostnego przez komórki chłoniaka może prowadzić do jego niewydolności, objawiającej się m.in. niedokrwistością, małopłytkowością oraz zwiększoną podatnością na infekcje
- wysoka tendencja do nawrotów czy oporność na leczenie, co utrudnia dalsze postępowanie terapeutyczne [10, 12, 13, 24].

Rokowanie

Chłoniaki są nowotworami złośliwymi, natomiast rokowania zależą od podtypu chłoniaka i jego stadium zaawansowania. Nie bez znaczenia pozostaje także czas potrzebny do postawienia diagnozy [10].

Chłoniaki indolentne:

- remisje są częste (>50%), lecz krótkotrwałe (do kilku lat), wyleczenia sporadyczne; typowy jest przewlekły przebieg z kolejnymi nawrotami; mediana całkowitego przeżycia wynosi 8-10 lat [20].

Chłoniaki o przebiegu „agresywnym”:

- remisje całkowite u >60% leczonych, wyleczenie u 40-50%, odsetek wieloletnich przeżyć całkowitych na ogół jest największy w przypadku najbardziej agresywnych chłoniaków B-komórkowych (np. w chłoniaku Burkitta (BL) czy PMBL), wyniki leczenia są gorsze u osób starszych i z istotnymi chorobami współistniejącymi, które ograniczają możliwość zastosowania intensywnych schematów chemioterapii [20].

Chłoniak z komórek płaszczu jest uważany za agresywny podtyp chłoniaka, należy do grupy chłoniaków o niepewnym rokowaniu w porównaniu z innymi podtypami NHL. Mediana całkowitego przeżycia wynosi od 3 do 5 lat, choć u części pacjentów choroba może prowadzić do zgonu już w ciągu kilku miesięcy od diagnozy [10, 19, 24].

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się [21, 30]:

- zaawansowany stan choroby (stadium III, IV),
- występowanie masywnej zmiany,
- wiek pacjenta,
- ogólny stan zdrowia pacjenta w momencie diagnozy,
- stan sprawności pacjenta wg skali ECOG,
- aktywność LDH w surowicy,
- liczba leukocytów (WBC) we krwi obwodowej,
- występowanie objawów systemowych,
- podtyp chłoniaka,
- mutacje genetyczne,
- przeciwwskazania na niektóre terapie,
- wskaźnik proliferacji (jeśli przekracza 40%, pacjent umiera w ciągu roku).

Do oceny rokowania służą tzw. wskaźniki (skal) prognostycznych -u chorych z MCL najczęściej stosuje się kalkulator medyczny MIPI (ang. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*), uproszczony MIPI i tzw. „biologiczny MIPI”, oraz MIPI-c, uwzględniający dodatkowo aktywność proliferacyjną Ki-67, która rokuje bardzo niekorzystnie, jeśli wynosi >30%. Innymi czynnikami niekorzystnego rokowania są: wariant blastoidny i pleomorficzny, mutacja TP53 i złożony kariotyp. Należy pamiętać, że uzyskany wynik określa jedynie prawdopodobieństwo przeżycia, a nie losy indywidualnego pacjenta [12, 19].

Kalkulator MIPI (ang. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) służy do oceny grupy ryzyka pacjenta z chłoniakiem z komórek płaszczu w momencie rozpoznania. Narzędzie wykorzystywane jest w celu oszacowania długości życia pacjentów leczonych według standardowej procedury, czyli immunochemioterapii [27].

Do oceny wskaźnika MIPI wykorzystuje się [27]:

- wiek,

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

- stan ogólny według skali ECOG,
- aktywność LDH (dehydrogenazy mleczanowej) [U/l],
- górna granica normy LDH wg. danego laboratorium [U/l],
- WBC - liczba białych krwinek [$10^3 / \mu\text{l}$].

MIPI pozwala podzielić pacjentów na trzy grupy w zależności od czynników ryzyka zidentyfikowanych w diagnozie choroby [27]:

- pacjenci z grupy niskiego ryzyka z pięcioletnim przeżyciem powyżej 60%,
- pacjenci z grupy średniego ryzyka z medianą przeżycia 51 miesięcy,
- pacjenci z grupy wysokiego ryzyka z medianą przeżycia 29 miesięcy.

W punktacji MIPI każdy parametr ma inną wartość i jest w stanie stratyfikować pacjentów do grup niskiego (0–3 punktów, 44% pacjentów), średniego (4–5 punktów, 35% przypadków) i wysokiego ryzyka (6–11 punktów, 21% pacjentów), ze statystycznie różnymi medianami całkowitego przeżycia: nieosiągnięte vs. 51 miesięcy vs. 29 miesięcy, odpowiednio w grupie niskiego vs. średniego vs. wysokiego ryzyka [86].

Istnieją inne proste cechy kliniczne, o których wiadomo, że mają wartość prognostyczną, takie jak zaawansowany etap; splenomegalia; zajęcie pozawęzłowe; oraz obecności objawów B, anemii lub podwyższonego poziomu $\beta 2$ -mikroglobuliny w surowicy [86].

Według informacji podanych w publikacji Wang 2020, pacjenci z progresją choroby po leczeniu inhibitorem BTK, mają bardzo złe rokowanie, z obiektywną odpowiedzią występującą u od 25% do 42% pacjentów i medianą przeżycia całkowitego od 6 do 10 miesięcy w przypadku terapii ratunkowych [30].

2. Epidemiologia

2.1. Polskie dane epidemiologiczne

Zapadalność (ang. *incidence*)

Chłoniak z komórek płaszczka częściej występuje u mężczyzn. Stosunek mężczyzn do kobiet w przypadku MCL wynosi 3:1. Przedział wiekowy w momencie zachorowania się wynosi 35-85 lat, ze średnią 67 lat. Zaobserwować można dwa główne okresy zwiększonej zapadalności: pierwszy dotyczy młodzieży i młodych dorosłych, a drugi osób powyżej 50. roku życia [22, 24, 26].

MCL dotyka głównie osoby starsze, u których ogólne obciążenie chorobami współistniejącymi jest wysokie. W szwedzkiej kohorcie pacjentów z MCL opartej na krajowym rejestrze (2000–2014), 44% miało co najmniej jedną poważną chorobę współistniejącą w momencie rozpoznania, a 28% miało dwie lub więcej chorób współistniejących [81].

MCL wykrywany jest u ok. 400 pacjentów w Polsce rocznie [94].

Chorobowość (ang. *prevalence*)

Zgodnie z danymi z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [31] liczba pacjentów (według niepowtarzalnych numerów PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 głównym (C85.7), którzy otrzymali jakiekolwiek świadczenie refundowane przez NFZ w latach 2020-2025 w rozbiciu rocznym przedstawiona została w tabeli poniżej.

Tabela 6. Chorobowość pacjentów (według niepowtarzalnych numerów PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 C85.7 w latach 2020-2025 [31]

Kod ICD-10	Liczebność pacjentów					
	2020	2021	2022	2023	2024	2025
C85.7	7852	8129	8394	8970	9554	7311

Ponieważ rozpoznanie C85.7 określone jest w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych jako „Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego”, Centrala NFZ nie ma wiedzy czy wszystkie sprawozdane przez ośrodki lecznicze z tym rozpoznaniem świadczenia dotyczą jedynie pacjentów chorych na chłoniaka z komórek płaszczka [31].

Umieralność / śmiertelność (ang. *mortality*)

Według danych z KRN [34], 100 tys. to liczba zgonów rocznie z powodu chorób nowotworowych. Nowotwory są przyczyną ponad 25% zgonów w Polsce.

Tabela 7. Wielkość standaryzowanych współczynników umieralności na chłoniaki non- Hodgkin (IDC-10 C82-C86+C96) w Polsce w 2021 roku [37]

Polska	Mężczyźni		Kobiety	
	ASW	ESP2013	ASW	ESP2013
	2,3	5,8	1,6	3,9

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

Warto zauważyć, że wśród pacjentów dotychczas leczonych w ramach programu lekowego B.12.FM odnotowano 9 zgonów (28,1%) - najkrótszy czas od momentu podania leku do momentu zgonu wynosił 16 dni, natomiast najdłuższy ok. 7 miesięcy [30].

2.2. Zagraniczne dane epidemiologiczne

Zapadalność (ang. *incidence*)

Dane z SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) wskazują, że w 2022 roku w Stanach Zjednoczonych żyło 835 496 osób z chłoniakiem nieziarniczym (NHL) [36].

Według Orpha.net zapadalność na chłoniaka z komórek płaszczka wynosi 1-9 na 100 tysięcy [18].

Chorobowość (ang. *prevalence*)

Dane pochodzące z amerykańskiej bazy danych SEER szacują, że w 2025 r. liczba nowych przypadków na NHL wyniesie 80 350. NHL stanowią 3,9% wszystkich nowych przypadków raka [36].

Wskaźnik nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze wynosił 18,7 na 100 000 mężczyzn i kobiet rocznie [36].

Umieralność / śmiertelność (ang. *mortality*)

Według danych z SEER szacunkowa liczba zgonów na *Non-Hodgkin Lymphoma* w roku 2025 r. wynosi 19 390, co daje 3,1% wszystkich zgonów z powodu raka [36].

Wskaźnik zgonów wynosił 4,9 na 100 000 mężczyzn i kobiet rocznie [36].

Rysunek 6. Dane SEER dotyczące NHL – wskaźnik zapadalności oraz zgony [36]



3. Obciążenie chorobą oraz wpływ na jakość życia

3.1. Obciążenie chorobą

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) jest nieuleczalnym i zazwyczaj agresywnym podtypem chłoniaka nieziarniczego typu non-Hodgkin (NHL) z komórek B. MCL stanowi 6-10% wszystkich chłoniaków nieziarniczych u dorosłych. Rozpoznawany jest późno, w zaawansowanym stadium i charakteryzuje się nawrotowym, agresywnym przebiegiem [14,19,75]

Oszacowane przez AOTMiT przewidywane lata życia (LY) dla populacji generalnej wyniosły 7,22. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 4,10 [14].

Przewlekła białaczka limfocytowa stanowi poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego ze względu na jej wpływ na skrócenie długości życia pacjentów.

Nowotwór układu chłonnego stanowi poważne wyzwanie dla osoby zdiagnozowanej. Chwila otrzymania diagnozy staje się punktem zwrotnym, od tego momentu walka z chorobą staje się priorytetem, wokół którego koncentruje się codzienność pacjenta. W proces ten zaangażowani są również bliscy chorego, co sprawia że koszty społeczne choroby należy uznać za bardzo wysokie. Ścieżka pacjentów z chłoniakami jest zróżnicowana, uwarunkowana w dużej mierze od odpowiedzi organizmu na zastosowane leczenie. Podobnie zróżnicowane są postawy pacjentów i strategia postępowania lekarzy [79].

Pacjenci hematoonkologiczni po usłyszeniu diagnozy znajdują się w zupełnie nowej sytuacji, co może powodować pojawienie się wielu nowych wyzwań wymagających adaptacji. Zmiany dotyczą życia codziennego, obejmują reorganizację dotychczasowego trybu życia prywatnego i zawodowego. Choroba wpływa negatywnie na zdolność do pracy zawodowej i aktywności społecznej, co dodatkowo pogarsza dobrostan pacjentów. Leczenie nawrotowej i opornej MCL wiąże się z wysokimi kosztami, zarówno bezpośrednimi (koszty leków, hospitalizacji, diagnostyki), jak i pośrednimi (utrata produktywności, opieka nieformalna) [67].

Badanie postaw i ścieżek pacjentów z chłoniakami z czerwca 2023 roku, przeprowadzone w grupie osób chorych na nowotwory układu chłonnego ukazało, że reakcja pacjentów na postawioną diagnozę była zwykle podobna - duży szok, ogromne zmiany w codziennym życiu i szukanie wsparcia wśród najbliższych osób [84].

Choroba nowotworowa dla znacznej części pacjentów spowodowała pogorszenie ich sytuacji finansowej. Pierwszym, podstawowym powodem była konieczność odejścia z pracy. Nie dotyczyło to osób starszych, będących już na emeryturze, którzy deklarowali stabilność swojej sytuacji, aczkolwiek przy niskim poziomie dochodów i skromnych wydatkach. Odejście z pracy wpływało zresztą nie tylko na materialne warunki życia, ale również na stan psychiczny, poczucie własnej wartości i samodzielności. Dla części osób choroba pociągnęła za sobą konieczność uzależnienia od innych, przede wszystkim najbliższej rodziny [84].

Drugim nakładającym się problemem związanym z chorobą nowotworową były wyższe wydatki na zdrowie, czyli wydatki na prywatne wizyty u specjalistów, badania czy też dojazdy do szpitala. Mało kto był w stanie pozyskać dodatkową pomoc finansową ze strony państwa lub samorządów (renta, zasiłki), zdecydowana większość pacjentów stała się obciążeniem dla swojej rodziny, co odnotowywali z żalem i poczuciem niższej wartości [84].

Fundacja OnkoCafe w badaniu ankietowym zapytała bliskich, opiekunów chorych z chłoniakami, jak sprawowanie opieki nad pacjentem wpływa na ich życie osobiste. W większości przypadków opiekunowie

wskazywali na całkowitą rezygnację z wyjazdów wypoczynkowych (56%), jak również rezygnację z dodatkowych inwestycji (54%). Ze względu na chorobę pacjenta nierzadko odkładają w czasie możliwość awansu w pracy (35%) oraz swoją dalszą edukację (24%). Dla niemal 22% opieka nad pacjentem przyczyniła się również pośrednio do zmian w życiu uczuciowym. Zaistniała w obliczu choroby reorganizacja dotychczasowego sposobu życia niesie ze sobą także zmiany dotyczące sfery zawodowej. Wyniki ankiety pokazują, że wśród opiekunów 46% badanych zmuszonych było do redukcji godzin pracy, a 55% wybierała opcję korzystania ze zwolnień w momencie, kiedy opieka nad pacjentem wymaga większego poświęcenia czasowego niż na co dzień. Opiekunowie zapytani o to, o ile musieli zredukować swoje dotychczasowe godziny pracy, odpowiadali, że średnio jest to 10-20 h tygodniowo (średnia redukcja 15 h tygodniowo) [67].

Wystąpienie choroby często wiąże się ze zmianami w statusie ekonomicznym. Wynika to przede wszystkim z dwóch aspektów - ograniczenia możliwości zarabkowania oraz zwiększenia wydatków na zdrowie, jak pokazano wyżej. Zdecydowana większość respondentów zarówno wśród pacjentów (89%), jak i opiekunów (80%) zgodnie deklaruje, że w wyniku wystąpienia choroby zwiększyły się ich wydatki. Około 3/4 z nich (81% pacjentów i 82% opiekunów) oszacowało, że średnie miesięczne wydatki wzrosły na poziomie 101-1000 zł. 18% pacjentów i 18% opiekunów oceniło, że wzrost wydatków przekracza nawet 1000 zł miesięcznie. Jak wskazują pacjenci głównym przeznaczeniem dodatkowych pieniędzy są koszty leczenia (90%), rehabilitacji (34%), wsparcia psychologicznego (20%) i dostosowania warunków mieszkaniowych (14%). Pozostałe potencjalne źródła kosztów (tj. koszty transportu/dojazdu na leczenie oraz konieczność wprowadzenia zmian w diecie czy garderobie) wskazywana była przez mniej niż 10% osób [67].

3.2. Jakość życia

Pomimo tak istotnego postępu w terapii, MCL pozostaje jednak nadal nieuleczalnym nowotworem. Choroba ta istotnie wpływa na codzienne funkcjonowanie pacjentów, znacząco obniżając jakość ich życia [11].

W leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) opornego na leczenie lub nawrotowego (R/R MCL), preferencje pacjenta i jego indywidualne cechy mają ogromne znaczenie. U starszych pacjentów, kluczowe jest utrzymanie dobrej jakości życia i minimalizowanie ryzyka działań niepożądanych, a także uwzględnienie ich historii medycznej, wykraczającej poza MCL. Jest to kluczowe w obliczu braku jasnego standardu opieki nad pacjentami z nawracającym/nawracającym MCL [85].

Główne cele pacjentów po leczeniu MCL to powrót do życia i aktywności w pracy, w rodzinie i innych rolach życiowych, zmniejszanie skutków ubocznych leczenia i objawów raka, zachowanie jak największej niezależności oraz zachowanie dobrego zdrowia psychicznego i poprawia jakość życia [21].

Chcąc wesprzeć lekarzy hematologów w ulepszaniu komunikacji medycznej, Fundacja OnkoCafe przygotowała badanie ankietowe adresujące poszczególne trudności, z jakimi mierzą się lekarze specjaliści. Badani zapytani o to, czy diagnoza i proces leczenia przyczyniły się do pogorszenia jakości ich życia, w aż 97% przypadków odpowiedzieli twierdząco. Większość uznała tę negatywną zmianę za znaczącą (7 i więcej), a prawie co czwarty pacjent uznał, że choroba w jego życiu zmieniła wręcz wszystko [67].

Negatywnej zmianie ulega również dotychczasowy sposób funkcjonowania chorych w społeczeństwie. Wśród pacjentów, niemal 60% deklaruowało całkowitą bądź częściową rezygnację z aktywności społecznych. Najczęściej wskazywali oni na rezygnację ze spotkań ze znajomymi/rodziną (29%), a także rezygnację z realizacji swoich zainteresowań (18%) [67].

Dla części pacjentów, z badania Modern Healthcare Institute (czerwiec 2023), diagnoza chłoniaka stała się impulsem do walki o zdrowie i życie. Zmobilizowani, podejmowali ważne decyzje życiowe, zmieniali styl życia, a nawet miejsce zamieszkania [84].

Wiele osób stwierdziło, że po zdiagnozowaniu chłoniaka zmieniły się ich cele i priorytety życiowe. Poznanie przez pacjenta jego „nowej normalności” może zająć trochę czasu i być frustrujące a oczekiwania rodziny i przyjaciół mogą być zbieżne niż chorego. Może czuć się on odizolowany, zmęczony lub mieć wiele różnych emocji, które mogą się zmieniać każdego dnia – zaznaczają lekarze [84].

Jednocześnie wielu pacjentów podkreślało, jak silny wpływ choroba wywarła na życie rodzinne, od konieczności polegania na bliskich, przez poczucie zaniedbania dzieci czy partnerów, aż po zacieśnienie więzi z najbliższymi. Niestety, nie wszyscy spotkali się ze zrozumieniem ze strony otoczenia, wycofaniem się i obawami przed kontaktem, przez co straciło część kontaktów społecznych, doświadczyło sytuacji, w której niektórzy znajomi wycofali się z kontaktów, a oni ze swojej strony również musieli ograniczyć aktywność społeczną, obawiając się zakażeń. Pojawiło się także kilka głosów o załamaniu nerwowym, nerwicy czy rozpacz [84].

Niemal wszyscy pacjenci zwracają uwagę, że największą trudnością są kolejki, czyli przede wszystkim długie oczekiwanie na wizyty u hematologów. Czekają także na badania diagnostyczne (tomografię komputerową, biopsję), na ich wyniki, na przyjęcie do szpitala, na rozpoczęcie leczenia. Drugim ogromnym problemem jest brak koordynacji opieki.

Ze względu na charakter MCL, osoby nią dotknięte często potrzebują wsparcia psychicznego i emocjonalnego. Dla pacjenta bardzo ważne jest wsparcie mentalne, otoczenie opieką psychologiczną nie tylko jego, ale również jego rodziny. Osoby zmagające się z tą chorobą często doświadczają problemów natury psychicznej, takich jak lęk, depresja, zaburzenia snu czy trudności w relacjach społecznych. Dodatkowo pojawiają się objawy somatyczne, w tym nudności, wymioty, brak apetytu oraz dolegliwości bólowe. Wiele pacjentów skarży się również na przewlekłe zmęczenie, które uniemożliwia im normalne, codzienne aktywności. Na pogorszenie jakości życia w przebiegu MCL wpływają także takie czynniki jak podeszły wiek, choroby współistniejące oraz stosowane metody leczenia [13, 67, 84].

Profesor Monika Długosz-Danecka w rozmowie na temat chłoniaka z komórek płaszczka i innych chłoniaków, podkreśla, że „w chłoniaku z komórek płaszczka my specjalnie nie mamy czasu zastanawiać nad stylem życia, bo leczenie jest na tyle intensywne, że pacjent praktycznie funkcjonuje od chemioterapii do chemioterapii, jest wyłączone z pracy zawodowej, bo nie ma możliwości przy tak intensywnym leczeniu, żeby ona była kontynuowana, chyba że to jest tylko i wyłącznie umysłowa praca zdalna i w sytuacji gdy pacjent się dobrze czuje.” [87].

W trakcie leczenia i po jego zakończeniu warto skorzystać z pomocy stowarzyszeń i fundacji onkologicznych, które oprócz szerzenia wiedzy o tej grupie chorób, dysponują pomocą psychologiczną, ale przede wszystkim podopieczni tych organizacji pokazują, że „z tym” można normalnie żyć [88]. Pomocą w tej dziedzinie może być udział w grupie wsparcia lub stowarzyszeniu, jak na przykład Stowarzyszenie Sowie Oczy czy Stowarzyszenie Przyjaciół Chorych na Chłoniaki „Przebiśnięg” [13].

Istotnym elementem opieki nad chorym po leczeniu jest wsparcie psychologiczne w celu ułatwienia powrotu do normalnego życia po diagnozie i terapii, rozwiązania przewlekłego stresu i wznowienia pełnienia ról społecznych [13].

Według Przewodniczącej Zarządu Stowarzyszenia „Przebiśnięg” - Pani Marii Szuby, pacjenci chorzy na chłoniaki doświadczają szeregu objawów, które mogą wpływać na ich codzienne życie, w tym m.in. stanów podgorączkowych i gorączki, osłabienia, bólów kości oraz częstych infekcji dróg oddechowych. Zaznaczono, że u większości pacjentów chłoniak MCL rozpoznawany jest w późnym stadium zaawansowania [14].

W opinii wskazano, iż w trakcie leczenia stosuje się jedną lub kilka metod terapeutycznych jednocześnie, a na wybór odpowiedniego schematu ma wpływ szereg czynników. Chłoniak z komórek płaszczka charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem i szybko postępującą opornością na leczenie. Za główne obciążenie dla pacjenta, wynikające z obecnie stosowanych terapii, wskazano obawy związane z pojawieniem się możliwych działań niepożądanych [14].

Wprowadzenie terapii celowanych, takich jak inhibitory BTK, znacząco poprawiło wyniki leczenia pacjentów z nawrotowy i opornym MCL. Terapie te charakteryzują się wyższą skutecznością, lepszą tolerancją oraz możliwością leczenia w warunkach ambulatoryjnych, co przekłada się na poprawę jakości życia [86].

Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem pirtobrutynibu wymieniono poprawę wyników leczenia i jakości życia pacjentów. Zwrócono także uwagę na fakt, że oceniana technologia ma postać doustną, co może korzystnie wpływać na łatwość stosowania terapii oraz możliwość uniknięcia hospitalizacji. W opinii zaznaczono ponadto, że w ostatnich miesiącach pacjenci z MCL, w przypadku niepowodzenia leczenia, braku odpowiedzi na leczenie BTKi lub nawrotu choroby, uzyskali dostęp do terapii CAR-T. Nie jest to jednak technologia dostępna dla wszystkich pacjentów z tej grupy. W związku z powyższym, Przewodnicząca Zarządu Stowarzyszenia podkreśla, iż istotne jest udostępnienie innej opcji terapeutycznej, tj. pirtobrutynibu, dla niewielkiej grupy pacjentów po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem BTKi [14].

4. Aktualne postępowanie medyczne

Chłoniak z komórek płaszczka to choroba, która w większości przypadków pozostaje nieuleczalna, dlatego chorzy powinni być w miarę możliwości włączani do kontrolowanych badań klinicznych [68].

Leczenie 1. linii: wybór leczenia początkowego zależy od wieku chorego, chorób współistniejących, możliwości uzyskania macierzystych komórek krwiotwórczych i zastosowania auto-HCT. Celem leczenia jest uzyskanie odpowiedzi/remisji całkowitej (CR). W rzadkich przypadkach ograniczonej choroby właściwym postępowaniem może być napromienianie zajętej okolicy (Radioterapia 30–36 Gy) lub, zwłaszcza w razie występowania niekorzystnych czynników rokowniczych, leczenie systemowe jak w wyższych stopniach zaawansowania, ew. z uzupełniającą radioterapią [25].

W chorobie zaawansowanej (zdecydowana większość przypadków) zaleca się immunochemioterapię jako leczenie indukujące remisję lub leczenie w ramach badań klinicznych [25].

Protokoły intensywnej indukcji stosowane u młodszych chorych (≤ 65 lat), w dobrym stanie sprawności ogólnej, bez istotnych obciążeń internistycznych, opierające się na dużych dawkach cytarabiny, to R-Hyper-CVAD/R-MA, naprzemiennie stosowane cykle R-CHOP i R-DHAP, rytuksymab z naprzemiennie stosowanymi dużymi dawkami cytarabiny i maxi-CHOP (protokół nordycki), program CALGB [25].

W pozostałych przypadkach korzysta się z konwencjonalnej immunochemioterapii: R-CHOP, BR (zwłaszcza u chorych obciążonych chorobą serca lub w gorszym stanie sprawności [ECOG >1]), VR-CAP (zmodyfikowany R-CHOP z zamianą winkrystyny na bortezomib), rytuksymab z chlorambucylem (leczenie paliatywne, tylko u najbardziej obciążonych chorych). Z ww. konwencjonalnych schematów preferuje się BR z uwagi na większą skuteczność i mniejszą toksyczność od R-CHOP. Stosuje się też schemat R-BAC, w którym do bendamustyny dodaje się pośrednie dawki cytarabiny. Leczenie MCL za pomocą R-CVP, analogów puryn czy samego rytuksymabu nie jest właściwe [25].

U pacjentów, którzy uzyskali przynajmniej PR, należy rozważyć konsolidację auto-HCT, przed którym w przypadku PR można zastosować leczenie 2. linii, tak aby poprawić stopień odpowiedzi. U chorych z przynajmniej PR niekwalifikujących się do auto-HCT (po nieintensywnej indukcji, zwłaszcza po R-CHOP) należy rozważyć leczenie podtrzymujące rytuksymabem (375 mg/m² co 8 tyg.) przez okres 2 lat lub do czasu progresji, nawrotu lub utraty tolerancji. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem co 8 tyg. przez 3 lata należy też stosować po auto-HCT [25].

Dostępne metody leczenia standardowego umożliwiają uzyskanie przejściowej remisji i części chorych, ale u większości pacjentów dochodzi do nieuniknionych nawrotów choroby a następnie oporności na leczenie [26].

W przypadku pacjentów z nawrotowym/opornym MCL, cele leczenia skupiają się na kontroli choroby [9].

Leczenie choroby odpornej lub nawrotowej: nie ma ustalonego standardu leczenia nawrotowej i odpornej postaci MCL, dlatego w miarę możliwości takich chorych należy leczyć w ramach badań klinicznych [25].

W związku z faktem nabywania przez komórki MCL oporności na klasyczne chemioterapeutyki leczenie chorych na MCL w pierwszym i w kolejnych nawrotach ma zazwyczaj charakter paliatywny, jeśli chory nie jest kandydatem do auto-HCT, lub w wyjątkowych przypadkach allo-HCT. Wybór leczenia powinien więc w głównej mierze uwzględniać zapewnienie jak najlepszej jakości życia, a nie dążenie do maksymalnej odpowiedzi terapeutycznej [25].

Decyzja dotycząca wyboru leczenia kolejnej linii wymaga uwzględnienia takich czynników jak stan sprawności ogólnej, wiek, choroby towarzyszące, wcześniejsze leczenie oraz czas trwania odpowiedzi uzyskanej po jego zastosowaniu, wydolność szpiku [25].

Stosuje się programy chemioterapii (z ew. skojarzeniem z rytuksymabem [R]) zawierające inne leki niż w poprzednim leczeniu – zalecane są schematy wymieniane w leczeniu 1. linii (R-CHOP, BR), ew. intensywne protokoły stosowane w nawrotowych i opornych chłoniakach agresywnych (np. R-DHAP, R-ICE) [25].

U pacjentów, którzy dotychczas nie byli poddani auto-HCT, a nie mają przeciwwskazań do takiego postępowania, można rozważyć konsolidację remisji auto-HCT [25].

Jednak znacząca większość chorych z nawrotowym i opornym MCL wymaga zastosowania leków molekularnie ukierunkowanych w monoterapii, w skojarzeniu z rytuksymabem lub dotychczas stosowaną chemioterapią: ibrutynibem, lenalidomidem, bortezomibem (niezarejestrowany w Europie w 2. linii leczenia MCL), akalabrutynibem, zanubrutynibem, breksukabtagen autoleucel (CAR-T anty-CD19, po ≥ 2 liniach leczenia) [25].

Najbardziej zalecane są inhibitory kinazy Brutona i schemat BR (jeśli nie był wcześniej stosowany) [25].

W wyjątkowych przypadkach, wśród młodych chorych, można rozważyć allo-HCT, mając na uwadze dużą śmiertelność związaną z transplantacją i nieudokumentowaną skuteczność. allo-HCT można też rozważyć u chorych bardzo dużego ryzyka (p. wyżej) już po 1. linii leczenia [25].

Skróty schematów wraz z ich opisem znajdują się w Załączniku 13.5.

Ze względu na definicję populacji docelowej w niniejszym rozdziale opisano jedynie opcje terapeutyczne stosowane w nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniaku z komórek płaszczka, a więc w drugiej oraz kolejnych liniach leczenia.

Tabela 8 przedstawia przegląd wytycznych klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania.

4.1. Przegląd wytycznych klinicznych

Analizę obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego dotyczących leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (ang. *Mantle cell lymphoma*, MCL) wykonano w oparciu o najbardziej aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe.

W tym celu przeszukano i przeanalizowano poniższe bazy informacji medycznej oraz strony internetowe towarzystw naukowych i organizacji, które opracowują wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie:

- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (PTOK), <https://ptok.pl/>, <https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), <https://www.nccn.org/>
- *Alberta Health Services* (AHS), <https://www.albertahealthservices.ca/>
- *American Society of Hematology* (ASH) <https://www.hematology.org/>
- *British Society for Haematology* (BSH), <https://b-s-h.org.uk/>
- *French CLL Study Group* (FILO), <https://www.filo-leucemie.org/>
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), <https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

- *The Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC), <https://www.sitcancer.org/home>
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), <https://www.eortc.org>
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- *Oncopedia*, <https://www.onkopedia.com/> - platforma edukacyjna i źródło wytycznych medycznych, stworzona przez towarzystwa naukowe z krajów niemieckojęzycznych, takich jak:
 - *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* (DGHO) - Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej,
 - *Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie* (OeGHO) - Austriackie Towarzystwo Hematologii i Onkologii,
 - *Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie/Société Suisse d'Hématologie* (SGH/SSH) - Szwajcarskie Towarzystwo Hematologii,
 - *Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie* (SGMO) - Szwajcarskie Towarzystwo Onkologii Medycznej.

Mając na uwadze datę rejestracji ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu (EMA, FDA: 2023), do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych w zakresie zalecanych metod leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, nawrotowej lub opornej na leczenie, opublikowanych w latach 2023-2025 (z wyłączeniem nieaktualnych wersji zastąpionych przez wersję zaktualizowaną dokumentu). Proces wyszukiwania miał miejsce 20.08.2025 r., a jego aktualizacja została dokonana 08.10.2025 roku.

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono łącznie 3 dokumenty, stanowiące wytyczne praktyki klinicznej z ostatnich trzech lat (2023-2025), które przedstawiają zagraniczne zalecenia terapeutyczne dotyczące nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka:

- amerykańskie wytyczne NCCN 2025 (wersja 3.2025) [68],
- kanadyjskie rekomendacje ASH 2025 [69],
- brytyjskie wytyczne BSH 2023 [70],

W poniższej tabeli zaprezentowano zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące terapii chłoniaka z komórek płaszczka, nawrotowego lub opornego na leczenie.

Tabela 8. Wybrane zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia nawrotowego/opornego MCL

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025 wersja 3.2025 (USA) [68]	B-Cell Lymphomas Terapia drugiej i kolejnych linii - preferowane schematy: • Kowalencyjne inhibitory BTK (podawane w sposób ciągły): ○ Acalabrutynib ○ Zanubrutynib ○ Lenalidomid (ciągła terapia) + rytuksymab Inne zalecane schematy: • Kowalencyjny inhibitor BTK (ciągła terapia):

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

	○ Ibrutynib ± rytuksymab Schematy zalecane w określonych okolicznościach: • Bendamustyna + rytuksymab (niezalecane, jeśli pacjent był wcześniej leczony bendamustyną) • Bortezomib ± rytuksymab • Schemat DHA (deksametazon, cytarabina) + platyna (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) + rytuksymab (jeśli nie był wcześniej stosowany) • GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna) + rytuksymab • Ibrutynib (ciągła terapia) + wenetoklaks • RBAC500 (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina) (niezalecane, jeśli pacjent wcześniej otrzymywał bendamustynę) • Wenetoklaks (ciągła terapia) ± rytuksymab W przypadku progresji choroby po leczeniu kowalencyjnym inhibitorem BTK: • Niekowalencyjny inhibitor BTK (ciągła terapia): ○ Pirtobrutynib • Terapia CAR-T: ○ Breksukabtagen autoleucel (ukierunkowany na CD19) ○ Lisokabtagen maraleucel (ukierunkowany na CD19) W przypadku progresji choroby po terapii CAR-T i pirtobrutynibie lub gdy pacjent nie kwalifikuje się do terapii CAR-T: • Glofitamab (rekomendacja kategorii 2B) Algorytm sugerowanych schematów leczenia R/R MCL wg NCCN zamieszczono w → Załączniku 13.4 Poziom dowodów i siła rekomendacji: Kategoria 1: Na podstawie dowodów wysokiej jakości istnieje jednomyślna zgoda NCCN, że interwencja jest właściwa. Kategoria 2A: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje jednomyślna zgoda NCCN, że interwencja jest właściwa. Kategoria 2B: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje zgoda NCCN, że interwencja jest właściwa. Kategoria 3: Na podstawie dowodów dowolnej jakości istnieją istotne rozbieżności w opinii NCCN dotyczące zasadności interwencji. * Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że zaznaczono inaczej.
--	--

ASH 2025 (Kanada) [69]	Lymphoma Podejście do nawrotowego/opornego MCL • Leczenie drugiej linii z użyciem inhibitora BTK jest bardziej preferowane niż chemoimmunoterapia. • Pacjenci niekwalifikujący się do intensywnej terapii komórkowej, którzy nie odpowiedzieli na BTK: ▪ bortezomib, lenalidomid oraz udział w badaniach klinicznych. • Pacjenci kwalifikujący się do intensywnej terapii komórkowej (ECOG 0–2 i spełniający kryteria kwalifikacyjne), leczeni BTK: ▪ W przypadkach wysokiego ryzyka (np. mutacja TP53, postać blastoidalna/pleomorficzna, Ki67 >30–50%, wysoki MIPI, duża masa guza, progresja w ciągu 24 miesięcy – POD24): ▪ Należy rozpocząć leczenie BTK i skonsultować się z ośrodkiem CAR-T w celu zaplanowania terapii. ▪ Pacjenci powinni być oceniani co miesiąc, a obrazowanie wykonane w ciągu 2–3 miesięcy (lub wcześniej, jeśli brak odpowiedzi). ▪ Kolejne obrazowanie powinno nastąpić do 6 miesięcy u pacjentów z częściową remisją (PR). ▪ Pacjenci z chorobą stabilną lub postępującą powinni być pilnie skierowani na terapię CAR-T. ▪ Nie należy odstawiać nagle BTK ze względu na ryzyko gwałtownego progresu choroby. ▪ Pacjenci nietolerujący ibrutynibu powinni, jeśli to możliwe, spróbować alternatywnego BTK przed skierowaniem na terapię komórkową. ▪ Pacjenci odpowiadający na leczenie drugiej linii, kwalifikujący się do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (szczególnie w chorobie wysokiego ryzyka, np. TP53): ▪ Zalecana jest konsultacja w sprawie przeszczepu allogenicznego. ▪ Terapia CAR-T jest preferowana przed przeszczepem allogenicznym u większości pacjentów z nawrotowym MCL ze względu na mniejsze ryzyko toksyczności i śmiertelności niezwiązanej z nawrotem. ▪ Pacjenci nieodpowiadający na leczenie lub z progresją choroby podczas terapii BTK powinni być pilnie skierowani na terapię CAR-T. Rekomendacje kliniczne wspominają, iż pirtobrutynib, niekwalencyjny inhibitor BTK, nie został jeszcze sfinansowany, ale w badaniu R/R MCL237 osiągnął wskaźnik ORR 58%, wskaźnik CR 20% i medianę PFS wynoszącą 7,4 miesiąca. Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: Niniejsze wytyczne zostały opracowane przez wielodyscyplinarną grupę roboczą złożoną z członków Alberta Provincial Hematology Tumour Team, uczestników zewnętrznych wskazanych przez Working Group Lead oraz metodologa z Guideline Resource Unit.
---------------------------------------	---

BSH 2023 (Wielka Brytania) [70]	Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline W przypadku pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po pierwszej linii immunochemioterapii, w praktyce klinicznej ustalono rutynowe stosowanie BTK. Zaleca się ocenę profilu ryzyka przed rozpoczęciem leczenia drugiej linii. Pacjentów wysokiego ryzyka należy omówić z ośrodkiem CAR-T, a wczesna ocena odpowiedzi jest zalecana w celu zminimalizowania opóźnienia do następnej terapii. Zalecenia: • Pacjentom, u których nastąpił nawrót choroby po pierwszej linii immunochemioterapii, należy zaproponować kowalencyjne BTK (1A). • Monoterapia ibrutynibem to standardowa opcja opieki w Wielkiej Brytanii przy pierwszym nawrocie (1B). • W przypadku możliwości wyboru ibrutynibu, akalabrutynibu lub zanubrutynibu leczenie należy dostosować indywidualnie, biorąc pod uwagę specyficzny profil toksyczności każdego z leków (1B). • W przypadku stosowania kowalencyjnego BTK w pierwszej linii leczenia ciągłego, należy rozważyć badania kliniczne lub immunochemioterapię przy pierwszym nawrocie (2B). • Kwalifikującym się pacjentom z MCL, u których nastąpił nawrót choroby lub choroba jest oporna na leczenie (w tym choroba stabilna) po immunochemioterapii zawierającej przeciwciała anti-CD20 i BTK, należy zaproponować Breksukabtagen autoleucel (terapia komórkami CAR-T celującymi w CD19) (1A). • Potencjalni kandydaci do przyszłego leczenia CAR-T powinni zostać poddani ocenie ryzyka w momencie pierwszego nawrotu przed rozpoczęciem leczenia BTK. Wszystkie przypadki wysokiego ryzyka należy skonsultować z ośrodkiem CAR-T. Wysokie ryzyko obejmuje: morfologię blastoidalną/pleomorficzną, Ki67% >50, mutację TP53, MIPI wysokiego ryzyka, masę >5 cm lub POD24 (1B). • Ocena przed podaniem BTK u potencjalnych kandydatów powinna obejmować ponowną ocenę za pomocą tomografii komputerowej, wynik MIPI z biopsją krwi/tkanki w celu ustalenia morfologii, Ki67% i statusu mutacji TP53 (jeśli jest to wykonalne) (1B). • Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka rozpoczynający leczenie ibrutynibem powinni mieć wykonane ponowne badanie TK lub PET-TK w ciągu 8–12 tygodni (w razie wątpliwości wcześniej). Brak wczesnej odpowiedzi na leczenie ibrutynibem ze stabilną lub postępującą chorobą powinien skłonić do pilnego skierowania do ośrodka CAR-T (1B). • Pacjentom, u których dochodzi do nawrotu choroby podczas stosowania kowalencyjnego BTK, zaleca się kontynuowanie takiego leczenia do momentu rozpoczęcia kolejnej terapii w celu uniknięcia ryzyka zaostrzenia choroby (2C). • Nie ma standardowego podejścia terapeutycznego w przypadku nawrotu BTK po kowalencyjnym leczeniu skojarzonym u pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T lub po CAR-T. W miarę możliwości należy rozważyć udział w badaniach klinicznych. Należy rozważyć indywidualne podejście w oparciu o choroby współistniejące, stan ogólny i dostępne opcje terapeutyczne (2B). • Jeśli rozważana jest immunochemioterapia, wówczas preferowanym rozwiązaniem może być R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina) (2B). • Należy rozważyć niekowalencyjny inhibitor BTK, taki jak <i>pirtobrutynib</i>, jeśli jest dostępny jako opcja leczenia dla pacjentów, u których kowalencyjny inhibitor BTK okazał się nieskuteczny i którzy nie kwalifikują się do leczenia CAR-T lub już je otrzymali (2B). • Należy rozważyć alloSCT u pacjentów w dobrej kondycji z odpowiednim dawką po niepowodzeniu immunochemioterapii, cBTK i CAR-T (2B). Poziom dowodów naukowych:
--	---

	(A) Wysoka jakość dowodów: dalsze badania są bardzo mało prawdopodobne, aby zmienić przekonanie co do oszacowanego efektu. (B) Średnia jakość: dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie co do oszacowanego efektu i mogą zmienić to oszacowanie. (C) Niska jakość: dalsze badania bardzo prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie co do oszacowanego efektu i prawdopodobnie zmienią to oszacowanie. (D) Bardzo niska jakość: każde oszacowanie efektu jest bardzo niepewne. Sila rekomendacji: Silna rekomendacja (stopień 1): Silne rekomendacje są wydawane, gdy klinicyści są pewni, że korzyści przeważają nad ryzykiem i obciążeniami lub odwrotnie. Rekomendacje stopnia 1 można stosować jednolicie wobec większości pacjentów, a odpowiednie słowa to „zaleca się”, „należy zaproponować” lub „powinno się”. Słaba rekomendacja (stopień 2): Słabe rekomendacje są wydawane, gdy klinicyści uważają, że korzyści, ryzyko i obciążenia są zrównoważone lub istnieje znaczna niepewność co do ich wielkości. Coraz większe znaczenie mają również wartości i preferencje pacjentów w podejmowaniu decyzji klinicznych. Gdy w zależności od wartości pacjenta, w pełni poinformowani pacjenci mogą podejmować różne decyzje, zespoły opracowujące wytyczne powinny wydawać słabe rekomendacje. Rekomendacje stopnia 2 wymagają rozważnego zastosowania u indywidualnych pacjentów, a odpowiednie słowa to „sugeruje się” lub „należy rozważyć”
--	---

Podsumowanie

Substancja czynna pirtobrutynib, stosowana w ramach leczenia dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, została uwzględniona w wytycznych NCCN z 2025 (kat. 2A) oraz BSH (kat. 2B) z 2023 r. Wytyczne NCCN wymieniają terapię z wykorzystaniem pirtobrutynibu dla pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem BTK. Z kolei w wytycznych BSH pirtobrutynib jest zalecaną opcją dla pacjentów, u których nie powiodło się leczenie z wykorzystaniem BTK i którzy nie kwalifikują się do terapii CAR-T lub już ją wcześniej otrzymali. Zarówno kanadyjskie rekomendacje AHA z 2025 roku, jak i amerykańskie ASCO 2022 wspominają pirtobrutynib, jako obiecującą, lecz jeszcze niefinansowaną terapię dla pacjentów z nawrotowym/opornym MCL. Pozostałe wytyczne przedstawione w przeglądzie zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Jaypirca na terenie Unii Europejskiej.

Według wytycznych NCCN w przypadku progresji choroby po leczeniu kowalencyjnym inhibitorem BTK zaleca się zastosowanie niekowalencyjnego inhibitora BTK, jakim jest pirtobrutynib (w terapii ciągłej), terapię CAR – T (Breksukabtagen autoleucel -ukierunkowany na CD19) lub Lisokabtagen maraleucel (ukierunkowany na CD19).

Kanadyjskie wytyczne ASH 2025 zalecają, by pacjenci nietolerujący ibrutynibu, jeśli to możliwe, spróbowali niekowalencyjnego BTK przed skierowaniem na terapię komórkową. Rekomendacje nie wymieniają z nazwy żadnej substancji czynnej czy terapii, wspominają jednak pirtobrutynib, jako obiecującą, lecz jeszcze niefinansowaną terapię dla pacjentów z nawrotowym/opornym MCL. Pacjentom niekwalifikującym się do intensywnej terapii komórkowej, którzy nie odpowiedzieli na BTK zaleca się bortezomib, lenalidomid lub udział w badaniach klinicznych.

Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne zaznacza, iż nie ma standardowego podejścia terapeutycznego w przypadku nawrotu BTK po kowalencyjnym leczeniu skojarzonym u pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T lub po CAR-T. Pacjentom, u których dochodzi do nawrotu choroby podczas stosowania kowalencyjnego BTK, zaleca się kontynuowanie takiego leczenia do momentu rozpoczęcia kolejnej terapii

w celu uniknięcia ryzyka zaostrzenia choroby. Kwalifikującym się pacjentom z MCL, u których nastąpił nawrót choroby lub choroba jest oporna na leczenie (w tym choroba stabilna) po immunochemioterapii zawierającej przeciwciała anty-CD20 i BTK, należy zaproponować Breksukabtagen autoleucel (terapia komórkami CAR T celującymi w CD19). Niekowalencyjny inhibitor BTK, taki jak pirtobrutynib, jeśli jest dostępny, zalecany jest jako opcja leczenia dla pacjentów, u których kowalencyjny inhibitor BTK okazał się nieskuteczny i którzy nie kwalifikują się do leczenia CAR-T lub już je otrzymali (2B).

Wśród innych zalecanych opcji terapeutycznych wytyczne wymieniają m.in.: BTK (ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib), przeszczep komórek macierzystych szpiku (allo-HCT i auto-HCT), terapię rytuksymabem skojarzonym z lenalidomidem lub bendamustyną, R-BAC - rytuksymab, bendamustyna, cytarabina, BR - bendamustyna + rytuksymab, Bortezomib ± rytuksymab, schemat DHA - deksametazon, cytarabina) + platyna (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) + rytuksymab, GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna) + rytuksymab, Ibrutynib (ciągła terapia) + wenetoklaks, RBAC500 - rytuksymab, bendamustyna, cytarabina), Wenetoklaks (ciągła terapia) ± rytuksymab, Bortezomib, Lenalidomid, Głofitamab.

Należy zauważyć, że akalabrutynib, zanubrutynib, wenetoklaks, głofitamab, nie są objęte refundacją w Polsce we wskazaniu MCL (nawrotowy/oporny), a bortezomib refundowany jest wyłącznie u populacji dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych.

Obecnie, w leczeniu pacjentów z nawrotem choroby, rzadziej stosuje się takie leki jak bortezomib, lenalidomid czy temsirolimus, co wynika m.in. z niższego odsetka odpowiedzi, krótszego czasu przeżycia bez progresji czy niewielkiej liczby całkowitych remisji [81].

Dodatkowo

Zidentyfikowano również rekomendacje kliniczne wydane przed rokiem 2020, które przedstawiono w załączniku Wytyczne kliniczne (wydane przed 2023). Wytyczne ASCO z 2022 roku [71] wymienia pirtobrutynib, jako nową obiecującą opcję terapeutyczną w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka, która znajduje się w trakcie badań klinicznych (stan przed datą rejestracji ocenianej interwencji).

4.2. Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia [4] z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10 (C85.7) są:

- w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu MCL dostępne są:
 - prednizon (bezpłatny do limitu),
 - deksametazon (ryczałt),

które wchodzi w skład niektórych zalecanych schematów chemioimmunoterapii (m.in. R-CHOP, R-CVP, R-DHAP).

- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C85.7 Chłoniak z komórek płaszczka (MCL):
 - bleomycyna,

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

- chlorambucyl,
- karboplatyna, (C85)
- cisplatyna,
- kladrybina,
- cyklofosfamid,
- cytarabina,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- doksorubicyna liposomalna,
- epirubicyna,
- etopozyd,
- fludarabina,
- hydroksykarbazyna,
- ifosfamid,
- melfalan,
- merkaptopuryna,
- metotreksat,
- oksaliplatyna,
- pegaspargasan,
- rytuksymab,
- tioguanina,
- winkrystyna,
- pleriksafor,
- bendamustyna w przypadku:
 - chłoniaków z komórek płaszczka i wystąpienia wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii, lub
 - przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny - leczenie I linii,
- lenalidomid w przypadku leczenia:
 - w monoterapii dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka lub
 - w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka,

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

- w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) refundacją w ramach Funduszu Medycznego:
 - w ramach części III.A. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) (ICD-10: C85.7):
 - ibrutynib w monoterapii, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami,
 - w ramach części III.B. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) (ICD-10: C85.7) – TERAPIA CAR-T:
 - terapię CAR-T z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

Pod uwagę wzięto jedynie te opcje, które są możliwe do zastosowania w populacji zbieżnej z populacją kwalifikującą się do leczenia ocenianą technologią, tj. dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).

Wszystkie wymienione powyżej substancje są dostępne dla pacjentów bezpłatnie.

Szczegółowe informacje dotyczące refundowanych technologii medycznych dostępne są w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [4] oraz w ChPL poszczególnych substancji czynnych (produktów leczniczych).

4.3. Niezaspokojone potrzeby medyczne

Pacjenci z MCL

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL) jest rzadkim, agresywnym i nieuleczalnym, przy użyciu obecnych terapii, podtypem chłoniaka nieziarniczego typu non-Hodgkin (NHL) z komórek B. W momencie rozpoznania pacjenci są zwykle w wieku od 60 do 70 lat. Typowy obraz kliniczny MCL jest agresywny, a u większości pacjentów wymagane jest leczenie w momencie rozpoznania [14].

Dla wielu pacjentów diagnoza stanowi pierwsze zetknięcie z pojęciem „chłoniaka”. Po usłyszeniu, że mają do czynienia z nowotworem, często automatycznie utożsamiają go z rakiem, co może wywoływać niepokój i dezorientację. Podczas gdy nowotwory takie jak rak płuc, piersi, prostaty czy jelita grubego są szeroko obecne w świadomości społecznej, zarówno w mediach, jak i w rozmowach prywatnych, informacje dotyczące chłoniaków - ich przebiegu oraz metod leczenia - pojawiają się znacznie rzadziej. W konsekwencji wiedza pacjentów na temat MCL oraz możliwych ścieżek leczenia bywa ograniczona, szczególnie na etapie postawienia diagnozy. Tymczasem zrozumienie istoty choroby oraz proponowanej terapii, wraz z jej potencjalnymi korzyściami i ryzykiem, jest kluczowe dla świadomego udziału pacjenta w procesie terapeutycznym [84].

Profesor Monika Długosz-Danecka w rozmowie na temat chłoniaka z komórek płaszczka i innych chłoniaków, mówi iż pacjent powinien się przygotować na leczenie dość agresywne, które jednak jest dostosowane do wieku pacjenta. „Zupełnie inne terapie proponujemy młodemu, sprawnemu pacjentowi, u którego możemy sobie pozwolić na zastosowanie intensywnej chemioterapii i przeszczepienie komórek macierzystych. Natomiast u pacjentów starszych dostosowujemy leczenie do wieku, stanu biologicznego i chorób współistniejących. Musimy mieć świadomość, że to nie jest choroba pacjentów młodych, owszem zdarzają się pacjenci młodszy, ale to są pojedyncze zachorowania. Tak naprawdę średni wiek to jest 65 – 70 lat, więc to są pacjenci, którzy nie są dobrymi kandydatami ani do intensywnej chemioterapii, ani do przeszczepienia

komórek macierzystych. Należy się przygotować, że będziemy się starali wyrwać tę chorobę z korzeniami lub szukać alternatyw. Niestety w polskich realiach o alternatywy jest bardzo trudno, bo obecnie brakuje refundowanych, a na świecie szeroko dostępnych, możliwości terapeutycznych” [87].

Dostępność terapii w Polsce i ich ograniczenia

Inhibitor kinazy Brutona (BTK)

Kinazy tyrozynowe to typ kinaz białkowych – enzymów, które uczestniczą w procesie fosforylacji białka (przyłączenia grupy fosforanowej do danej cząsteczki białka). Taka modyfikacja chemiczna zmienia strukturę przestrzenną (konformację - układ atomów w cząsteczce) białka, co wpływa na jego aktywność biologiczną lub zdolność do oddziaływania z innymi białkami [78].

Kinazy tyrozynowe pośredniczą w regulacji większości dróg przenoszenia sygnału zewnątrzkomórkowego oraz regulują wiele istotnych procesów komórkowych, takich jak wzrost, różnicowanie, cykl komórkowy czy komunikacja wewnątrzkomórkowa. Ze względu na ich kluczową rolę w procesie przenoszenia sygnałów prawidłowe działanie kinaz tyrozynowych jest niezbędne dla utrzymania równowagi w organizmie. W wyniku mutacji genów kodujących kinazy, może dojść do nadmiernej aktywacji tych enzymów a to prowadzi do niekontrolowanego wzrostu i namnażania się komórek, zwiększenia angiogenezy (tworzenia naczyń krwionośnych w obrębie guza) oraz wystąpienia przerzutów nowotworu [78].

Leki będące inhibitorami kinaz tyrozynowych mają za zadanie blokować aktywność tych enzymów [78].

Kinaza tyrozynowa Brutona (BTK) jest kluczowym składnikiem szlaku sygnałowego receptora komórek B (BCR). Poprzez hamowanie tego szlaku sygnalizacyjnego, leczenie inhibitorami BTK zapobiega proliferacji komórek B. Wspiera proliferację i przeżycie komórek B, co odpowiada za patogenezę przewlekłej białaczki limfocytowej [79].

Inhibitory enzymów BTK można podzielić na kowalencyjne (pierwszej i drugiej generacji) i niekowalencyjne (trzeciej generacji) [80].

Przerwanie szlaków sygnałowych receptora komórek B poprzez hamowanie kinazy BTK skutecznie ogranicza wzrost komórek poprzez negatywny wpływ na szlaki sygnałowe zależne od NF- κ B i fosfolipazy C- γ 2. Znaczenie tych szlaków w patogenezie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) doprowadziło do zbadania inhibitora BTK pierwszej generacji – ibrutynibu - w zaawansowanym MCL. Pacjenci, którzy wcześniej przeszli średnio 3 terapie, osiągnęli ogólny wskaźnik odpowiedzi na poziomie 68%, odpowiedź całkowitą u 21% oraz medianę czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 17,5 miesiąca. Dane te doprowadziły do zatwierdzenia ibrutynibu do leczenia nawrotowego MCL [62].

W związku z tymi wynikami, ibrutynib coraz częściej wypiera inne wcześniej zatwierdzone leki w leczeniu nawrotowego MCL, oferując wyższe wskaźniki odpowiedzi i dłuższy czas ich trwania niż np. bortezomib, lenalidomid czy temsirolimus. Jednak terapia inhibitorami BTK nie jest leczeniem definitywnym – pacjenci nadal doświadczają nawrotów. Istotnym problemem są przypadki przerwania leczenia ibrutynibem z powodu działań niepożądanych, które w niektórych badaniach sięgają nawet 25,6%. Pomimo przewagi ibrutynibu nad temsirolimusem, leczenie ratunkowe inhibitorami BTK nadal nie prowadzi do wyleczenia, a badania prospektywne nad opcjami terapeutycznymi po leczeniu inhibitorami BTK w nawrotowym MCL są rzadkie [81].

Inhibitory BTK akalabrutynib i zanubrutynib, uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w USA w leczeniu nawrotowego/opornego MCL i wykazują podobny mechanizm działania jak ibrutynib, poprzez kowalencyjne hamowanie BTK, oraz podobną skuteczność [81], jednak leki te wiążą się kowalencyjnie z tym samym

miejszem co ibrutynib, a zatem nie omijają typowych mechanizmów oporności i nie są one w stanie pokonać oporności związanej z mutacjami C481 [62].

Chociaż pojawiają się pewne dowody na to, że BTK drugiej generacji są lepiej tolerowane niż ibrutynib, ich stosowanie jest ograniczone u pacjentów, u których nabyto oporność na ibrutynib w C481 w BTK. Szacuje się, że problem ten dotyczy aż 70% pacjentów [64].

Istnieją także dowody dotyczące obciążenia toksycznością i przerwania leczenia zanubrutynibem w warunkach rzeczywistych, choć ograniczone [66].

Pomimo lepszego profilu bezpieczeństwa i niższego wskaźnika przerwania leczenia w porównaniu zanubrutynibu z ibrutynibem, występowanie działań niepożądanych (AE) było główną przyczyną przerwania leczenia zanubrutynibem [66].

Chociaż istnieją wyraźne korzyści w leczeniu pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcza za pomocą kowalencyjnych inhibitorów BTK, gdy u pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, rokowania są złe, a dalsze opcje leczenia nie są dobrze zdefiniowane. Dostępne dane pokazują, że pacjenci z MCL, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu ibrutynibem prawdopodobnie nie zareagują na ratunkową chemioterapię i mają słabe wyniki leczenia, z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą zaledwie od 2,5 do 8,4 miesiąca [14, 81].

Zatem identyfikacja skutecznych i dobrze tolerowanych leków pozostaje niezaspokojoną potrzebą u pacjentów z nawrotowym MCL, szczególnie po terapii inhibitorami BTK [81].

W odpowiedzi na tę oporność opracowano niekowalencyjne inhibitory BTK (trzeciej generacji), które mają na celu przezwycięzenie oporności zależnej od mutacji C481 [82].

Pirtobrutynib to pierwszy w swojej klasie niekowalencyjny inhibitor BTK, który uzyskał przyspieszoną zgodę FDA w styczniu 2023 r dla dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza (MCL) co najmniej po dwóch liniach leczenia systemowego, w tym inhibitorem BTK [76]. W kwietniu 2023 roku EMA wydała również warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu pirtobrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszcza [77].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące rejestracji a także różnice w mechanizmie działania i selektywności kowalencyjnych i niekowalencyjnych inhibitorów BTK [79, 80, 82]

Tabela 9. Inhibitory BTK – różnice [79, 80, 82]

BTK	Ibrutynib (Imbruvica)	Akalabrutynib (Calquence)	Zanubrutynib (Brukinsa)	Pirtobrutynib (Jaypirca)
Generacja	I	II	II	III
Wiązanie z BTK	Nieodwracalne na C481	Nieodwracalne na C481	Nieodwracalne na C481	Odwracalne
Inhibitor BTK	Kowalencyjny	Kowalencyjny	Kowalencyjny	Niekowalencyjny
Okres półtrwania	Krótki	Krótki	Krótki	Długi (20 godzin)
Specyficzność wobec kinazy tyrozynowej	Niska	Wysoka/selektywny	Wysoka/selektywny	Bardzo wysoka
Toksyczność	Wolny od toksyczności infekcyjnej i szpikowej; występuje krwawienie, migotanie przedsionków	Zmniejszona	Zmniejszona	Zmniejszona

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

Przybliżone powinowactwo wiązania inhibitorów BTK do różnych mutacji BTK	Typ dziki (<i>Wild type</i>) : Normalne A428D: Brak M437R: Normalne T474I: Brak L528W: Brak C481S: Obniżone	Typ dziki (<i>Wild type</i>): Normalne A428D: Brak M437R: Obniżone T474I: Obniżone L528W: Obniżone C481S: Obniżone	Typ dziki (<i>Wild type</i>): Normalne A428D: Brak M437R: Normalne T474I: Obniżone L528W: Obniżone C481S: Obniżone	Typ dziki (<i>Wild type</i>) : Normalne A428D: Brak M437R: Obniżone T474I: Obniżone L528W: Brak C481: Normalne
Wybrane zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla inhibitorów BTK	Bóle stawów/mięśni: 11% Krwawienie: 23% Nadciśnienie tętnicze: do 19% Częstość występowania migotania przedsionków: 11% w przypadku MCL	Bóle stawów/mięśni: do 29% Krwawienie: 22% Nadciśnienie tętnicze: do 5% Częstość występowania migotania przedsionków: Brak w przypadku MCL (8% w przypadku innych dysfunkcji serca)	Bóle stawów/mięśni: do 14% Krwawienie: 50% Nadciśnienie: 12% Częstość występowania migotania przedsionków: 2% w przypadku MCL	Bóle stawów/mięśni: do 11% Krwawienie: 8% Nadciśnienie tętnicze: 7% Częstość występowania migotania przedsionków: 2% w różnych nowotworach hematologicznych, w tym MCL

Bortezomib, Lenalidomid i Tamsirolimus

Obecnie, w leczeniu pacjentów z nawrotem choroby, rzadziej stosuje się takie leki jak bortezomib, lenalidomid czy tamsirolimus. Wynika to z kilku przyczyn [81]:

- niższy odsetek odpowiedzi - w porównaniu z inhibitorem BTK, odsetek odpowiedzi na te leki jest niższy i waha się od 22% dla tamsirolimu do 40% dla lenalidomidu,
- niewielka liczba całkowitych remisji - odsetek całkowitych remisji (CR) jest niższy niż 10%,
- krótszy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) - czas ten jest krótszy niż 9 miesięcy.
- preferencje dotyczące schematów leczenia - Bortezomib lub tamsirolimus są częściej stosowane w połączeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszej linii.

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla tych leków w Unii Europejskiej zostały wydane w 2007 roku dla lenalidomidu (Revlimid SmPC) oraz dla tamsirolimu (Torisel SmPC), w obu przypadkach w leczeniu nawrotowego/opornego MCL. Warto jednak zaznaczyć, że nie ma opublikowanych danych z badań klinicznych dotyczących ich skuteczności u pacjentów z R/R MCL, którzy wcześniej byli leczeni inhibitorem BTK [81].

Terapia CAR-T

Choć w ostatniej dekadzie obserwujemy stopniową ewolucję międzynarodowych standardów leczenia pacjentów z nawrotowym i opornym chłoniakiem z komórek płaszczka, szczególnie po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), w kierunku zastosowania niekowalencyjnego inhibitora BTK (pirtobrutynibu) oraz terapii CAR-T (breksukabtagenem autoleucelu), warto zaznaczyć, że są to opcje terapeutyczne stosunkowo nowe [81].

Pirtobrutynib został zarejestrowany zaledwie dwa lata temu [9], a dostępność terapii CAR-T w Polsce pozostaje ograniczona. Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów, którym podano CAR-T (breksukabtagen autoleucel) w ramach programu lekowego leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe wg daty podania leku w roku 2024 wyniosła 29. Łącznie, w latach 2023 – 2025 (dane do maja) leczono nią 39 pacjentów, w dziewięciu wybranych

ośrodkach. Z tego względu, mimo rosnącego zainteresowania, nie można jeszcze uznać tych terapii za powszechnie dostępny standard leczenia [93].

W terapii CAR-T dostępne są dwa produkty, Breksukabtagen autoleucel oraz Lisokabtagen maraleucel, oba ukierunkowany na CD19.

Jej zatwierdzenie opiera się na badaniu klinicznym 2. fazy (jedno ramię), do którego włączono głównie pacjentów po wcześniejszej terapii inhibitorem BTK. Mimo imponującego odsetka całkowitych odpowiedzi (ORR) wynoszącego 93% i odsetka całkowitych remisji (CR) na poziomie 67%, terapia komórkami CAR-T wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które mogą utrudniać jej zastosowanie u wielu pacjentów z nawrotowym/opornym MCL [81].

Skutki uboczne i ograniczenia terapii CAR-T:

- zespół uwalniania cytokin (CRS) - wystąpił u ponad 90% pacjentów, a w 15% przypadków był to zespół o nasileniu co najmniej 3. stopnia.
- zdarzenia neurologiczne - wystąpiły u 63% pacjentów, a w 31% przypadków miały nasilenie co najmniej 3. stopnia.
- ogólne działania niepożądane - poważne działania niepożądane (stopień ≥ 3) wystąpiły u 99% pacjentów [81].

Dodatkowo, proces leczenia komórkami CAR-T jest bardzo złożony. Wymaga on pomyślnej leukaferazy (pobrania komórek), wyprodukowania preparatu, a także chemioterapii pomostowej i kondycjonującej przed podaniem komórek. Te etapy wprowadzają dodatkowe komplikacje logistyczne i kliniczne ze względu na specjalistyczny charakter leczenia [81].

Ograniczenia związane z kwestiami bezpieczeństwa oraz barierami w procesie leczenia stanowią istotne przeszkody w szerszym stosowaniu tej terapii u pacjentów z nawrotowym/opornym MCL [81].

Poza terapią CAR-T, która ma istotne ograniczenia omówione powyżej, obecnie nie ma zatwierdzonych terapii przeznaczonych specjalnie dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie inhibitorem BTK, co podkreśla niezaspokojoną potrzebę w tym obszarze [81].



Terapia doustna w MLL

Kolejną istniejącą niezaspokojoną potrzebą jest wprowadzenie dodatkowej opcji doustnej w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka.

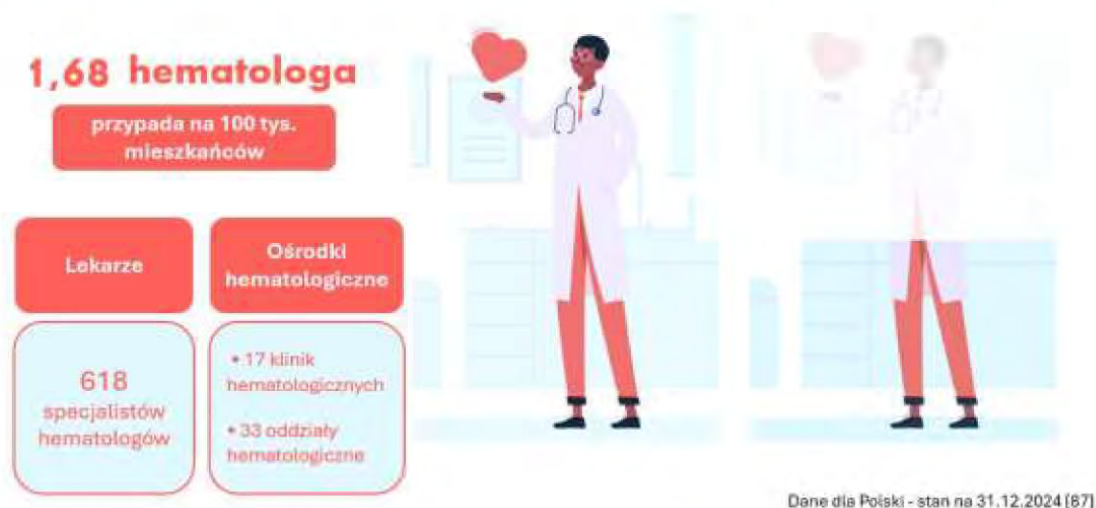
Pacjenci onkologiczni stwierdzili, że skutki uboczne i wizyty w szpitalu związane z leczeniem dożylnym mają negatywny wpływ na ich codzienne życie. Leczenie doustne jest korzystne dla pacjentów onkologicznych, ponieważ oferuje wygodę związaną z podawaniem w domu, umożliwia pacjentom utrzymanie regularnych czynności zawodowych i autonomii oraz pozwala uniknąć powikłań związanych z dostępem dożylnym [61]. Niedostępność terapii doustnych utrudnia zaproponowanie chorym skutecznego, komfortowego leczenia.

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

Hematologia i MCL

W Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy, obserwuje się stały wzrost zapotrzebowania na świadczenia zdrowotne w zakresie hematologii [63].

Rysunek 7. Wskaźnik liczby hematologów i ośrodków hematologicznych w Polsce – opracowanie własne za [63]



Pacjenci z nowotworami układu chłonnego, którzy przez co najmniej kilka lat mają do czynienia z systemem ochrony zdrowia i placówkami medycznymi, podzielili się swoimi wnioskami i wskazywali na swoje potrzeby, które obecnie nie są do końca zaspokojone [84] w jakościowym badaniu ankietowym, przeprowadzonym w 2023 roku, na grupie 23 pacjentów. Osoby biorące udział w badaniu reprezentowały różne typy i stadia rozwoju choroby, były leczone przez ośrodki z 11. województw i znajdowały się na różnych etapach terapii.

Pierwszym najważniejszym wnioskiem i potrzebą, którą zgłaszają pod wpływem trudności z dostępem do świadczeń medycznych, jest zwiększenie liczby lekarzy hematologów oraz liczby placówek lub oddziałów, które zajmowałyby się leczeniem chorych na chłoniaki. Wskazywane są także niedostatki wiedzy lekarzy, głównie POZ, w zakresie nowotworów krwi, co bezpośrednio przekłada się na wydłużenie procesu rozpoznawania choroby. Pacjenci zwracali także uwagę na nierówny dostęp do leczenia, z powodu różnic jakości opieki pomiędzy różnymi placówkami oraz na to, że w wielu przypadkach tylko wiedza pacjenta i asertywne podejście pozwala mu otrzymać najnowocześniejsze leczenie. Dostęp do nowoczesnych terapii stanowi dla wielu osób nadzieję na skuteczniejsze leczenie, a jednocześnie zdają sobie sprawę z tego, że nie każdy pacjent ma na nie szansę. Pacjenci mówią także o potrzebie lepszej organizacji diagnostyki, tak aby była dokonywana szybciej i nie trzeba było powtarzać niektórych badań [84].

Pacjenci z nawrotowym i oporną MCL nadal mają istotne niezaspokojone potrzeby medyczne. Leczenie MCL w postaci nawrotowej i opornej stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne. Pomimo postępu w terapii wielu pacjentów nadal doświadcza nawrotów lub nie odpowiada na leczenie, co wskazuje na istnienie niezaspokojonych potrzeb medycznych.

Jaypirca (pirtobrutynib) to obiecująca nowa terapia w leczeniu nowotworów krwi. Znana również jako LOXO-305 lub LY3527727, należąca do klasy leków zwanych inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) [9, 16, 30].

To, co wyróżnia pirtobrutynib, to fakt, że jest niekowalencyjnym inhibitorem BTK. Oznacza to, że wiąże się z białkiem BTK w inny sposób niż pozostałe leki z tej klasy, potencjalnie czyniąc go bardziej skutecznym i mniej

podatnym na wywoływanie oporności w komórkach nowotworowych, co czyni go obiecującą opcją dla pacjentów, którzy nie zareagowali dobrze na wcześniejsze leczenie [9, 16, 30]

Hamując BTK, pirtobrutynib może [9, 16]:

- zatrzymać wzrost i podział komórek nowotworowych,
- zapobiec przetrwaniu komórek nowotworowych,
- potencjalnie spowodować śmierć komórek nowotworowych.

Pojawienie się pirtobrutynibu (Jaypirca) zapewniło także dodatkową, doustną, opcję leczenia pacjentom z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka [9, 16].

Zgodnie z przedstawionymi dowodami pirtobrutynib może stanowić alternatywną technologię wobec leków/schematów stosowanych w leczeniu/zapobieganiu progresji chłoniaka z komórek płaszczka u pacjentów z chorobą nawrotową/oporną. Dostępny będzie szerszy/większy wachlarz opcji terapeutycznych, co ma istotne znaczenie w indywidualizacji, personalizacji i lepszego dopasowania leczenia do potrzeb sytuacji pacjenta z nawrotowy/opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.

W opinii Przewodniczącej Zarządu Stowarzyszenia „Przebiśnięg” – Pani Marii Szuby, główne obciążenie dla pacjenta, wynikające z obecnie stosowanych terapii, jest związane z możliwością pojawienia się działań niepożądanych, a wśród korzyści wynikających z zastosowania ocenianej technologii, tj. pirtobrutynib, wymienia się poprawę wyników leczenia i jakości życia pacjentów. Zwrócono uwagę na postać doustną leku, która może korzystanie wpłynąć na łatwość stosowania terapii i możliwość uniknięcia hospitalizacji. W opinii wskazano również, że nie wszyscy pacjenci z MCL, którzy stosowali leczenie BTK, mają dostęp do terapii CAR - T i mogliby wówczas skorzystać z innej opcji terapeutycznej, jaką byłby pirtobrutynib [14].

5. Populacja docelowa

5.1. Wybór populacji docelowej

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

5.2. Liczebność populacji docelowej

Tabela 10. Liczebność populacji docelowej

Etap oszacowania	Liczebność populacji

6. Interwencja

Produkt leczniczy Jaypirca został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 30.10.2023 roku [9]. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Eli Lilly NederlandBV.

Jaypirca to lek przeciwnowotworowy stosowany w terapii dorosłych pacjentów z chłoniakiem płaszcza (MCL) lub z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL/SLL), nowotworami wywodzącymi się z limfocytów B. Lek przeznaczony jest dla osób, u których choroba nawrotowa lub oporna na leczenie wystąpiła pomimo wcześniejszego stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase*, BTK) [9].

Produkt leczniczy Jaypirca zawiera substancję czynną pirtobrutynib [9] - pierwszy i jedyny niekowalencyjny (odwracalny) inhibitor BTK - białka sygnałowego receptora antygenowego limfocytów B (ang. *B-cell antigen receptor*, BCR) i szlaków receptorowych cytokin. Substancja czynna leku Jaypirca, działa poprzez blokowanie enzymu BTK, który odgrywa istotną rolę we wzroście limfocytów B, włącznie z nieprawidłowymi limfocytami B, które występują u pacjentów chorych na nowotwór komórek B. Hamując aktywność BTK lek Jaypirca pomaga zmniejszyć liczbę komórek MCL i CLL, co przyczynia się do spowolnienia tempa postępowania nowotworu [9].

Badania wymagane do diagnostyki przy kwalifikacji i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt jest niewielki i nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii [14].

Głównym badaniem oceniającym skuteczność kliniczną pirtobrutynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z MCL jest wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy 1/2, prowadzone metodą otwartej próby w jednej grupie terapeutycznej – badanie 18001 (BRUIN) [9].

6.1. Informacje o ocenianej interwencji

W tabeli poniższej przedstawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego przez Europejską Agencję Leków (EMA) [8].

Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) [8]

Parametr	Opis
Nazwa produktu leczniczego, substancja czynna	Jaypirca (pirtobrutynib)
Skład jakościowy i ilościowy	Jaypirca 50 mg, tabletki powlekane - tabletki zawierają 50 mg pirtobrutynibu Jaypirca 100 mg, tabletki powlekane - tabletki zawierają 100 mg pirtobrutynibu
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Kod ATC	L01EL05
Postać farmaceutyczna	Tabletka powlekana
Wygląd produktu leczniczego	<u>Jaypirca 50 mg, tabletki powlekane</u> Niebieskie tabletki w kształcie zaokrąglonego trójkąta o wymiarach 9x9 mm, z wytłoczonym napisem „Lilly 50” po jednej stronie i „6902” po drugiej stronie. <u>Jaypirca 100 mg, tabletki powlekane</u> Niebieskie okrągłe tabletki o średnicy 10 mm, z wytłoczonym napisem „Lilly 100” po jednej stronie i „7026” po drugiej stronie.

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

Parametr	Opis
Rodzaj i zawartość opakowania	<u>Jaypirca 50 mg, tabletki powlekane</u> Blistry z polichlorku winylu/polichlorotrifluoroetyleny zamknięte folią aluminiową w opakowaniach zawierających 28, 30 lub 84 tabletek powlekanych. <u>Jaypirca 100 mg, tabletki powlekane</u> Blistry z polichlorku winylu/polichlorotrifluoroetyleny zamknięte folią aluminiową w opakowaniach zawierających 28, 30, 56, 60, 84 lub 168 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
Mechanizm działania	Pirtobrutynib jest odwracalnym, niekowalencyjnym (odwracalnym) inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i> , BTK). BTK jest białkiem sygnałowym receptora antygenowego limfocytów B (ang. <i>B-cell antigen receptor</i> , BCR) i szlaków receptorowych cytokin. W limfocytach B sygnalizacja BTK powoduje aktywację szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B. Pirtobrutynib wiąże się z BTK typu dzikiego, a także z BTK z obecnością mutacji C481, prowadząc do zahamowania aktywności BTK.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 200 mg pirtobrutynibu raz na dobę.
Sposób podawania	Produkt leczniczy Jaypirca należy przyjmować doustnie.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem Jaypirca powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.
Działania niepożądane	Pełną listę działań niepożądanych i ograniczeń związanych ze stosowaniem leku Jaypirca znajduje się w ChPL produktu leczniczego. Najczęstsze działania niepożądane (występujące u 1 na 10 osób) obejmują neutropenię, zmęczenie, biegunkę, anemię, wysypkę i siniaki. Do najczęstszych poważnych działań niepożądanych (występujące u 1 na 10 osób) należą: zapalenie płuc, neutropenia, anemia, migotanie przedsionków oraz zakażenie dróg moczowych.
Niezbędne informacje dodatkowe - specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>U pacjentów leczonych produktem Jaypirca występowały:</u> • ciężkie zakażenia, włącznie z przypadkami śmiertelnymi, • incydenty krwawienia, włącznie z przypadkami śmiertelnymi, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości, • cytopenie stopnia 3 lub 4, w tym neutropenia, niedokrwistość i trombocytopenia, • migotanie/trzepotanie przedsionków, zwłaszcza u osób z migotaniem przedsionków i (lub) licznymi współistniejącymi chorobami układu krążenia w wywiadzie, • inne pierwotne nowotwory złośliwe, najczęściej nieczerniakowe nowotwory skóry, • rzadko zgłaszano zespół rozpadu guza (ang. <i>tumour lysis syndrome</i>, TLS); pacjentów należy ocenić pod kątem możliwego ryzyka wystąpienia TLS i ściśle monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. <u>Inne:</u> • Stosowanie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym oraz u mężczyzn - na podstawie obserwacji z badań na zwierzętach oraz z badań genotoksyczności, ustalono, że pirtobrutynib 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. • Pirtobrutynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4, UGT1A8 i UGT1A9.

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

Parametr	Opis
Linia leczenia	Monoterapia, druga i kolejne linie leczenia, po uprzednim zastosowaniu kowalencyjnych inhibitorów BTK.
Czas stosowania	Leczenie produktem Jaypirca powinno być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Jaypirca podlega dodatkowemu monitorowaniu bezpieczeństwa.
Status leku sierociego	Jaypirca nie jest już lekiem sierocym. Pierwotnie został oznaczony jako lek sierocy 21 czerwca 2021 r., została jednak wycofana z unijnego rejestru oznaczonych sierocych produktów leczniczych przez Komisję Europejską we wrześniu 2023 roku w momencie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu [9].
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE	EMA: kwiecień 2023 roku [9] – warunkowe pozwolenie do obrotu*
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wskazaniu MCL	•FDA 27 stycznia 2023 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wydała w trybie przyspieszonym zgodę na dopuszczenie do obrotu pirtobrutynibu do leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>, MCL) co najmniej po dwóch liniach leczenia systemowego, w tym inhibitorem BTK [76]. •EMA w kwietniu 2023 roku [77] w ramach warunkowego wydała pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka.
*Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.
Wskazania zarejestrowane w EMA	•Produkt leczniczy Jaypirca 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 (BTK). •Produkt leczniczy Jaypirca w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, CLL) leczonych wcześniej inhibitorem BTK.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 października 2023. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 sierpnia 2024.
Status refundacyjny w Polsce	Nie objęty refundacją.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL [8].

Szczegółowe informacje dotyczące omawianej technologii dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) [8].

Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów w 2025 roku kolejny raz opublikowało listę priorytetowych terapii w dziedzinie hematoonkologii, które wymagają pilnego objęcia refundacją w Polsce. W zestawieniu na rok 2025 znalazł się m.in. lek Jaypirca (pirtobrutynib) – inhibitor kinazy Brutona (BTK) trzeciej generacji, stosowany w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) Lista TOP TEN HEMATO 2025 podkreśla,

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

iz refundacja innowacyjnych metod terapeutycznych jest kluczowa dla poprawy wyników leczenia oraz zwiększenia dostępności do nowoczesnych terapii w Polsce [38].

6.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Jaypirca we wnioskowanym wskazaniu - dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) leczeni wcześniej inhibitorem BTK - przeszukano następujące źródła:

- Polska: AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [39],
- Niemcy:
 - G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss [40],
 - IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [42],
- Francja: HAS, *The Haute Autorité de Santé* [44],
- Irlandia: NCPE, *National Centre for Pharmacoeconomics* [45],
- Wielka Brytania: NICE, *The National Institute for Health and Care Excellence* [46],
- Szkocja: SMC, *Scottish Medicines Consortium* [48],
- Walia: AWTC NHS Wales, *All Wales Therapeutics and Toxicology Centre* [49],
- Holandia: ZN (ZIN), *Zorginstituut Nederland* [50],
- Szwecja: TLV, *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket* [52],
- Nowa Zelandia: PHARMAC, *Te Pātaka Whaioranga – Pharmac* [54],
- Australia: PBAC, *Pharmaceutical Benefit Advisory Committee* [55],
- Kanada: CDA-AMC, *Canada's Drug Agency* [56].

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 20 sierpnia 2025 r., przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: *Jaypirca*, *pirtobrutinib*, *pirtobrutynib*, *LOXO-305*, a dane zaktualizowano na dzień 8 października 2025 roku.

Tabela 12. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych dla ocenianej interwencji

Organizacja, rok	Kraj	Data/rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji
AOTMiT [39]	Polska	Wykaz TLI: 2024 r. Data ukończenia Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024: 23.02.2024 r.	Nie oceniono. Wydano opracowanie analityczne - Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024 (Nr: WS.425.18.2023)
G-BA [41]	Niemcy	7 sierpnia 2025 r.	Oceniono*
IQWiG [43]	Niemcy	13 lutego 2025 r.	Oceniono*

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

Organizacja, rok	Kraj	Data/rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji
HAS [44]	Francja	–	Nie odnaleziono
NCPE [45]	Irlandia	–	Nie odnaleziono
NICE [47]	Wielka Brytania	29 marca 2024 r.	Proces zawieszono
SMC [48]	Szkocja	–	Nie odnaleziono
AWTTC NHS Wales [49]	Walía	–	Nie odnaleziono
ZN (ZIN) [51]	Holandia	1 kwietnia 2025 r.	W toku
TLV [53]	Szwecja	1 lipca 2025 r.	Pozytywna
PHARMAC [54]	Nowa Zelandia	–	Nie odnaleziono
PBAC [55]	Australia	–	Nie odnaleziono
CDA-AMC [56]	Kanada	–	Nie odnaleziono

* nie udowodniono korzyści klinicznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy informacje o trwającym procesie refundacyjnym dot. oceny stosowania pirtobrutynibu w analizowanym wskazaniu w Niemczech (IQWiG/G-BA) [41] oraz w Holandii [51]. Lek jest aktualnie przedmiotem oceny ZN (ZIN). Planowana publikacja decyzji refundacyjnych - druga połowa 2025 roku.

Substancja czynna pirtobrutynib, znalazła się na wykazie technologii zakwalifikowanych do oceny w zakresie poziomy innowacyjności (tj. potencjalnych kandydatów do TLI) opublikowanym przez Agencję AOTMiT [39].

Wspólny Federalny Komitet (G-BA) zlecił Instytutowi ds. Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (IQWiG) ocenę korzyści stosowania substancji czynnej pirtobrutynib. Z uwagi na to iż dane kliniczne pochodziły głównie z jednoramiennego badania klinicznego (BRUIN), bez grupy kontrolnej i brak było porównania z rzeczywistą terapią stosowaną w praktyce klinicznej, IQWiG stwierdził brak dowodów na dodatkowe korzyści pirtobrutynibu w porównaniu z licznymi, określonymi terapiami porównawczymi. G-BA przychylił się do tej decyzji 7 sierpnia 2025 roku. Dla wnioskowanej grupy pacjentów (dorośli z nawracającym lub opornym na leczenie MCL, po uprzednim leczeniu inhibitorem BTK) G-BA określił, że odpowiednia terapia porównawcza powinna być indywidualizowana i obejmować wybór spośród dostępnych opcji [41, 43].

NICE zdecydował o wstrzymaniu procesu oceny do czasu ewentualnego uzupełnienia dokumentacji przez firmę, zaznaczył jednak, że **przewiduje się, iż temat będzie ważny dla pacjentów, opiekunów, specjalistów i zdrowia publicznego** [47].

Jaypirca (pirtobrutynib) wskazany do leczenia pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) został objęty 1 lipca 2025 r. systemem ochrony wysokich kosztów w Szwecji (**pozytywna decyzja TLV**), ale z ograniczoną refundacją. Ograniczenie to oznacza, że lek jest refundowany wyłącznie jako monoterapia u pacjentów z MCL, którzy nie odpowiedzieli zadowalająco na wcześniejsze leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). TLV uznało, że **stosunek kosztów do korzyści jest akceptowalny dla chorób o bardzo wysokim stopniu ciężkości** [53].

Szczegóły toczących się procesów, dotyczących rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji przedstawiono w załączniku w rozdziale 13.1.

7. Alternatywne technologie medyczne (komparatory)

Raport HTA dotyczy zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza (MCL) leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, (AOTMiT) [1], komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka kliniczna. Również obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych.

Co więcej należy rozważyć również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia celu terapeutycznego takiego jak w przypadku ocenianej interwencji. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych.



Decyzja dotycząca wyboru leczenia kolejnej linii wymaga uwzględnienia takich czynników jak stan sprawności ogólnej, wiek, choroby towarzyszące, wcześniejsze leczenie oraz czas trwania odpowiedzi uzyskanej po jego zastosowaniu, wydolność szpiku [25].

W przypadku konieczności wdrożenia leczenia po zastosowaniu inhibitora kinazy Brutona (BTK), wytyczne rekomendują zastosowanie następujących strategii terapeutycznych:

- zastosowanie niekowalencyjnego inhibitora BTK, jakim jest pirtobrutynib (w terapii ciągłej),
- terapię CAR – T: Breksukabtagen autoleucel (ukierunkowany na CD19).

Wśród innych zalecanych opcji terapeutycznych wytyczne wymieniają m.in.: udział w badaniach klinicznych, BTK (ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib), przeszczep komórek macierzystych szpiku (allo-HCT i auto-HCT), terapię rytuksymabem skojarzonym z lenalidomidem lub bendamustyną, R-BAC - rytuksymab, bendamustyna, cytarabina, BR - bendamustyna + rytuksymab, Bortezomib ± rytuksymab, schemat DHA - deksametazon, cytarabina + platyna (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) + rytuksymab, GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna) + rytuksymab, Ibrutynib (ciągła terapia) + wenetoklaks, RBAC500 - rytuksymab, bendamustyna, cytarabina, Wenetoklaks (ciągła terapia) ± rytuksymab, Bortezomib, Lenalidomid, Glofitamab.

Należy zauważyć, że akalabrutynib, zanubrutynib, wenetoklaks, glofitamab, nie są objęte refundacją w Polsce we wskazaniu MCL (nawrotowy/oporny), a bortezomib refundowany jest wyłącznie w populacji dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych.

Obecnie, w leczeniu pacjentów z nawrotem choroby, rzadziej stosuje się takie leki jak bortezomib, lenalidomid czy temsirolimus, co wynika m.in. z niższego odsetka odpowiedzi, krótszego czasu przeżycia bez progresji czy niewielkiej liczby całkowitych remisji [84].

Szczegółowe informacje dotyczące postępowania/metod leczenia w ocenianej jednostce chorobowej zawarte są w rozdziale Aktualne postępowanie medyczne na stronie 31.

Szczegółowe informacje na temat strategii terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, które zgodne są z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 września 2025 r. [4] znajdują się w rozdziale 4.2 Aktualne postępowanie medyczne na stronie 37.

W ramach części III.B. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza (MCL) (ICD-10: C85.7) w terapii CAR-T dostępny jest breksukabtagen autoleucel, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami [3].

Jej zatwierdzenie opiera się na badaniu klinicznym 2. fazy (jedno ramię), do którego włączono głównie pacjentów po wcześniejszej terapii inhibitorem BTK. Mimo imponującego odsetka całkowitych odpowiedzi (ORR) wynoszącego 93% i odsetka całkowitych remisji (CR) na poziomie 67%, terapia komórkami CAR-T wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które mogą utrudniać jej zastosowanie u wielu pacjentów z nawrotowym/opornym MCL [81].

Skutki uboczne i ograniczenia terapii CAR-T:

- zespół uwalniania cytokin (CRS) - wystąpił u ponad 90% pacjentów, a w 15% przypadków był to zespół o nasileniu co najmniej 3. stopnia.
- zdarzenia neurologiczne - wystąpiły u 63% pacjentów, a w 31% przypadków miały nasilenie co najmniej 3. stopnia.
- ogólne działania niepożądane - poważne działania niepożądane (stopień ≥ 3) wystąpiły u 99% pacjentów [81].

Dodatkowo, proces leczenia komórkami CAR-T jest bardzo złożony. Wymaga on pomyślnej leukaferazy (pobrania komórek), wyprodukowania preparatu, a także chemioterapii pomostowej i kondycjonującej przed podaniem komórek. Te etapy wprowadzają dodatkowe komplikacje logistyczne i kliniczne ze względu na specjalistyczny charakter leczenia [81].

Kontrastuje to z wygodą doustnego podawania pirtobrutynibu raz dziennie w przypadku pacjentów z R/R MCL, a zapewnienie takiej alternatywnej skutecznej terapii można uznać za istotny wkład w opiekę nad tymi pacjentami.

Należy zauważyć, że czy pacjent zostanie zakwalifikowany do terapii CAR-T w warunkach rzeczywistych, będzie zależało od ogólnej oceny korzyści i ryzyka przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego.

Ograniczenia związane z kwestiami bezpieczeństwa oraz barierami w procesie leczenia stanowią istotne przeszkody w szerszym stosowaniu tej terapii u pacjentów z nawrotowym/opornym MCL [81].



[REDACTED]

© 2006 The Authors

© 2006 The Authors

© 2006 The Authors

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

8. Istotne punkty końcowe

W wyborze efektów zdrowotnych kierowano się wytycznymi HTA [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia powoduje, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych.

Ponadto punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa): dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W opisie problemu zdrowotnego wykazano, iż kluczowe w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej jest uzyskanie remisji choroby oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego oraz jak największe zaangażowanie w poprawę jakości jego życia pacjenta.

W celu oceny skuteczności terapii onkologicznych stosuje się punkty końcowe związane z czasem tj.:

- PFS (ang. *progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby,
- OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite pacjenta,
- DOR (ang. *duration of response*) – czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby,
- TTP (ang. *time to progression*) – czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby,
- TTR (ang. *time to response*) – czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie [58].

W wielu badaniach klinicznych wykazano, że minimalny stan choroby resztkowej (MRD) po leczeniu ma wysoką wartość prognostyczną, jednak zastosowanie MRD w praktyce klinicznej jest nadal ograniczone. Ponadto, wpływ MRD w erze nowych ukierunkowanych terapii, takich jak inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), pozostaje przedmiotem otwartej debaty, szczególnie dlatego, że BTK podaje się w sposób ciągły aż do progresji choroby [86].

Mając na uwadze zarówno powyższe jak i dostępność danych odnośnie do poszczególnych punktów końcowych we włączonych badaniach w analizie klinicznej zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- 1) skuteczność kliniczna:
 - a. ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
 - b. najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR, w tym odpowiedź całkowita – CR, odpowiedź częściowa – PR, stabilizacja choroby – SD i progresja choroby – PD);
 - c. czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR);
 - d. czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) oraz 6-, 12- i 18-miesięczny wskaźnik DOR;

- e. przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz 12-miesięczne prawdopodobieństwo PFS;
 - f. przeżycie całkowite (OS) oraz 12- i 18-miesięczne prawdopodobieństwo OS;
 - g. czas do przerwania leczenia (TTD);
 - h. inne parametry oceny skuteczności (jeśli dostępne).
- 2) Jakość życia i inne PROs:
- a. punkty zorientowane na pacjenta (PROs)
- 3) Bezpieczeństwo:
- a. zgony;
 - b. utrata z badania ogółem;
 - c. utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - d. zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia prowadzące do zgonu;
 - e. zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu;
 - f. zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia;
 - g. zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia;
 - h. zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia ogółem;
 - i. wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia ogółem (bez podziału na stopnie nasilenia);
 - j. wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się nasilające w trakcie leczenia ≥ 3 stopnia;
 - k. zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ogółem
 - l. zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ≥ 3 stopnia;
 - m. inne parametry oceny bezpieczeństwa.

Przedstawione efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie wykazany ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Uwierzytelnienie punktów końcowych będzie dokonane w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z wytycznymi HTA [1] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia zostaną przedstawione dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

9. Rodzaje i jakość dowodów klinicznych

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych, porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów w populacji docelowej.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS+.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych sytuacjach dopuszczona zostanie możliwość uwzględnienia w analizie klinicznej nieopublikowanych danych, odnoszących się do efektywności eksperymentalnej lub praktycznej. W każdym przypadku ocena efektywności opierać się będzie na danych naukowych, cechujących się najwyższym poziomem wiarygodności. Stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostanie opatrzony komentarzem.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączone zostaną dowody naukowe z niższych poziomów hierarchii dowodów naukowych. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu, w analizie klinicznej uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

Jakość włączonych dowodów naukowych w ramach AKL zostanie oceniona następującymi narzędziami do oceny jakości badań:

- RoB2 – w przypadku badań RCT,
- AMSTAR2 – w przypadku przeglądów systematycznych,
- NICE – w przypadku badań jednoramiennych,
- NOS – w przypadku badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych.

Możliwa jest także osobna ocena badań za pomocą zmodyfikowanych skal, działanie to wymaga jednak uzasadnienia ich wyboru.

10. Zakres i kierunki analiz

Analizy zostaną przeprowadzone zgodnie z:

- wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0 (AOTMiT 2016) [1],
- zapisami Ustawy z dnia 17 sierpnia 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2],
- rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3],
- zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2024) [5],
- zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM 2024) [6].

10.1. Zakres raportu HTA – główne założenia

Populacja docelowa: Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) leczeni wcześniej inhibitorem BTK, spełniający kryteria do proponowanego programu lekowego [7] - monoterapia, druga i kolejne linie leczenia.

Interwencja: Jaypirca (pirtobrutynib) - schemat dawkowania i sposób podania zgodnie z ChPL [8] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [7].

Komparator/y: Finansowane w Polsce terapie w ramach terapię standardową (ang. *standard of care*, SoC)

Wnioskowane warunki objęcia refundacją:

- Tryb refundacji: Program lekowy
- Wnioskowany produkt: Jaypirca (pirtobrutynib)
- Poziom odpłatności: Bezpłatnie
- Instrument dzielenia ryzyka (RSS): TAK

10.2. Zakresy poszczególnych analiz

Zakres analizy klinicznej (AKL)

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego pirtobrutynib (lek Jaypirca) stosowanego w drugiej i kolejnych linii leczenia u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *Mantle cell lymphoma*, MCL), leczonych uprzednio inhibitorem BTK, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego Programu Lekowego [7].

Analiza kliniczna obejmować będzie wszystkie niezbędne komponenty:

- przegląd systematyczny baz danych w oparciu o zaprojektowaną strategię wyszukiwania w oparciu o słowa kluczowe i ich synonimy, której kwerendy dostosowane zostaną do rozpatrywanej bazy;
 - w ramach wyszukiwania rozpatrywane będą internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła informacji,
- ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla zdefiniowanej interwencji i komparatorów w populacji docelowej z w oparciu o istotne klinicznie punkty końcowe,
- dodatkowe analizy: ocena danych o efektywności praktycznej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, poszerzona analiza bezpieczeństwa dla interwencji.

Zakres analizy ekonomicznej (AE)

Analiza ekonomiczna obejmować będzie następujące elementy:

- ocena opłacalności stosowania wnioskowanej interwencji w zdefiniowanej populacji docelowej przeprowadzona techniką użyteczności kosztów, minimalizacji kosztów lub w formie zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych, w zależności od wyników analizy klinicznej względem komparatorów,
- perspektywa: płatnika publicznego
- analiza podstawowa oraz analiza wrażliwości (deterministyczna oraz probabilistyczna),
- wyniki AE: ICUR/ICER, całkowite i inkrementalne koszty oraz QALY porównywanych opcji terapeutycznych w ocenianym horyzoncie analizy; cena progowa technologii wnioskowanej dla analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości,
- obliczenia będą przeprowadzone z/bez uwzględnienia mechanizmu RSS,
- horyzont czasowy analizy: horyzont czasowy będzie wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatora.
- przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano wnioskowaną technologię z komparatorami; w przypadku analizy użyteczności kosztów przegląd systematyczny użyteczności.

Zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia (BIA)

W ramach analizy wpływu na budżet wykonane zostaną następujące aktywności:

- określenie liczebności populacji docelowej,
- oszacowanie udziału w rynku wnioskowanej interwencji w populacji docelowej,
- oszacowanie wydatków/oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (oraz perspektywy wspólnej, jeśli dotyczy) w przypadku dwóch scenariuszy:
 - scenariusza nowego: sytuacji, w której oceniana interwencja jest refundowana i wydawana bezpłatnie pacjentom spełniającym wnioskowane kryteria programu lekowego,
 - scenariusza istniejącego: obrazującego obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii stosowanych u chorych z populacji docelowej,

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszcza leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

- oszacowanie inkrementalnych wydatków/oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych stanowiących różnicę między prognozami dla scenariusza nowego i istniejącego
- obliczenia będą przeprowadzone z/bez uwzględnienia mechanizmu RSS,
- ocena etycznych i społecznych konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu,
- horyzont czasowy analizy: co najmniej 2-letni.

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

11. Piśmiennictwo

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/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/wytyczne-oceny-produktow-leczniczych/> (data dostępu: 08.10.2025).
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696> (data dostępu: 08.10.2025).
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> (data dostępu: 08.10.2025).
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r> (data dostępu: 08.10.2025).
5. Higgins J, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, <https://www.cochrane.org/> (data dostępu: 08.10.2025).
6. Mandell BF, Evidence-Based Medicine and Clinical Guidelines, Reviewed/Revised Jul 2024, <https://www.msmanuals.com/professional/special-subjects/clinical-decision-making/evidence-based-medicine-and-clinical-guidelines> (data dostępu: 08.10.2025).
8. Charakterystyka produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib), Last updated: 25/04/2025, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 08.10.2025)
9. EMA, Jaypirca (pirtobrutynib), Last updated: 25/04/2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jaypirca> (data dostępu: 08.10.2025)
10. DKMS, Chłoniak – objawy, rodzaje, rokowania i leczenie chłoniaków, <https://www.dkms.pl/dawka-wiedzy/o-nowotworach-krwi/chloniak-kompedium-wiedzy> (data dostępu: 30.07.2025)
11. The Lymphoma Research Foundation, Mantle Cell Lymphoma, https://lymphoma.org/wp-content/uploads/2024/10/Mantle_Cell_Lymphoma_Fact_Sheet_2024.pdf (data dostępu: 30.07.2025)
12. Fundacja Pokonaj Chłoniaka. Zespół Leczenia Chłoniaków, Podtypy chłoniaków, <https://chloniak.org/podtypy-chloniakow/> (data dostępu: 30.07.2025)
13. Krajowy Rejestr Nowotworów – KRN, Chłoniak z komórek płaszczka, <https://onkologia.org.pl/pl/chloniak-z-komorek-plaszczka-czym-jest#page-main-image> (data dostępu: 30.07.2025)
14. AOTMiT, Jaypirca (pirtobrutynib) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase*, BTK). Opracowanie analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024, Nr: WS.425.18.2023, Data ukończenia: 23.02.2024 r.,

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%2018%202023%20TLI%20Jaypirca%20BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 30.07.2025)

15. AOTMiT, 2019, Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/RPT/207_ot_422.77.2019_opracowanie_rdtl_imbruvica_c85.7.pdf (data dostępu: 31.07.2025)
16. ICD-10, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <https://klasyfikacje.stat.gov.pl/icd10> (data dostępu: 31.07.2025)
17. ICD-11, International Classification of Diseases 11th Revision, <https://icd.who.int/en/> (data dostępu: 31.07.2025)
18. Orpha.net, Chłoniak z komórek płaszczka, <https://www.orpha.net/pl/disease/detail/52416?name=MCL&mode=name> (data dostępu: 31.07.2025)
19. Interna – mały podręcznik, Chłoniak z komórek płaszczka, dodatkowe materiały – zdjęcie, <https://www.mp.pl/interna/image/B01.VI.L.10.5-3> (data dostępu: 31.07.2025)
20. Warzocha K, Chłoniaki nie-Hodgkina, 2024, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13>. (data dostępu: 31.07.2025)
21. Chłoniak z komórek płaszczka (MCL), <https://pl.lymphoma.org.au/types-of-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/aggressive-fast-growing-b-cell-nhl/mantle-cell-lymphoma-mcl/> (data dostępu: 01.08.2025)
22. Chłoniak z komórek płaszczka (MCL), <https://www.jniwithme.pl/pl-pl/chloniak-z-komorek-paszczka> (data dostępu: 01.08.2025)
23. Skuteczne strategie leczenia chłoniaka z komórek płaszczka, <https://badaniakliniczne.pl/choroba/mantle-cell-lymphoma-nos/> (data dostępu: 01.08.2025)
24. Chłoniak z komórek płaszczka - biała plama na mapie potrzeb pacjentów hematologicznych, https://medicalpress.pl/system/chloniak-z-komrek-paszczka-biaa-plama-na-mapie-potrzeb-pacjentw-hematoonkologicznych_6OvMz7nRJp/ (data dostępu: 01.08.2025)
25. Interna – mały podręcznik, Chłoniak z komórek płaszczka, ang, mantle cell lymphoma (MCL), <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.VI.H.2.3> (data dostępu: 11.08.2025)
26. Abbasi MR, MCL, <https://emedicine.medscape.com/article/203085-overview?form=fpf> (data dostępu: 18.08.2025)
27. Wskaźnik MIPI, ocena prognostyczna chłoniaka z komórek płaszczka, <https://remedium.md/kalkulatory/hematologia/wska%C5%BAAnik-mipi-ocena-prognostyczna-ch%C5%82oniaka-z-kom%C3%B3rek-p%C5%82aszczka> (data dostępu: 11.08.2025)
28. Lymphoma Research Foundation, Mantle Cell Lymphoma: Relapsed/Refractory, https://lymphoma.org/wp-content/uploads/2024/10/Mantle_Cell_Lymphoma_Relapsed_Refractory_Fact_Sheet_2024.pdf (data dostępu: 13.08.2025)
29. Moioli A, We are on the right track for mantle cell lymphoma, Br J Haematol. 2025 Jul 6, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40619706/> (data dostępu: 13.08.2025)
30. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85), Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.423.1.32.2025, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/071/AWA/71_OT.423.1.32.2025_Tecartus_AWA_BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 18.08.2025)

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

31. Odpowiedź Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia na wniosek o udostępnienie informacji publicznej z dnia 11 lipca 2025 r.
32. GUS Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2024 r. (stan w dniu 31.12); <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2024-r-stand-w-dniu-31-12-6-38.html> (data dostępu: 13.08.2025)
33. Winfree K, Budget Impact of Pirtobrutinib for Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) or Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) in the United States (US); International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); Atlanta, GA; May 5-8, 2024, https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2024/ispor24winfree471poster136236-pdf.pdf?sfvrsn=9aa5e35d_0 (data dostępu: 18.08.2025)
34. KRN, Epidemiologia, Nowotwory złośliwe w Polsce, <https://onkologia.org.pl/pl/epidemiologia/nawotwory-zlosliwe-w-polsce> (data dostępu: 18.08.2025)
35. Breksukabtagen autoleucel (Tecartus) w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL), Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, HTA consulting, Kraków – marzec 2025, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/071/AWA/71_OT.423.1.32.2025_Tecartus_AWA_BIP_REOPT_R.pdf (data dostępu: 18.08.2025)
36. SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> (data dostępu: 20.08.2025)
37. Didkowsja JA, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku, Biuletyn Krajowego Rejestru Nowotworów, Warszawa 2023, ISSN 0867-8251, https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-01/0_krn-2023-book-2024-01-22.pdf (data dostępu: 20.08.2025)
38. Hematoonkologia.pl, Priorytety refundacyjne w hematoonkologii – TOP TEN HEMATO 2025, 11 marca 2025, <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/id/7756-priorytety-refundacyjne-w-hematoonkologii-top-ten-hemato-2025> (data dostępu: 20.08.2025)
39. AOTMiT, Wykaz TLI 2024, LISTA TECHNOLOGII LEKOWYCH ZAKWALIFIKOWANYCH DO OCENY (20 pozycji): nr. 9 – Jaypirca, pirtobrutynib, <https://bip.aotm.gov.pl/tli/8376-wykaz-tli-2024?highlight=WYJqYXlwaXJjYSJd> oraz https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%2018%202023%20TLI%20Jaypirca%20BIP_REOPT_R.pdf (data dostępu: 02.07.2025)
40. G-BA, <https://www.g-ba.de/> (data dostępu: 02.07.2025)
41. G-BA, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten), <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1126/> (data dostępu: 02.07.2025)
42. IQWiG, <https://www.iqwig.de/> (data dostępu: 02.07.2025)
43. IQWiG, [A25-27] Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Letzte Aktualisierung 15.05.202, <https://www.iqwig.de/projekte/a25-27.html> (data dostępu: 02.07.2025)
44. HAS, <http://www.has-sante.fr/> (data dostępu: 02.07.2025)
45. NCPE, <http://www.ncpe.ie/> (data dostępu: 02.07.2025)
46. NICE, <http://www.nice.org.uk/> (data dostępu: 02.07.2025)
47. NICE, Pirtobrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma [ID3975], <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10858> (data dostępu: 02.07.2025)
48. SMC, <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (data dostępu: 02.07.2025)
49. AWTTC NHS Wales, <http://www.awtmsg.org/> (data dostępu: 02.07.2025)

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

50. ZN (ZIN), <http://www.zorginstituutnederland.nl/> (data dostępu: 02.07.2025)
51. ZN (ZIN), Overzicht geneesmiddelen in de sluis, <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis> (data dostępu: 02.07.2025)
52. TLV, <https://www.tlv.se/> (data dostępu: 02.07.2025)
53. TLV, <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2025-06-17-jaypirca-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=pirtobrutinib> (data dostępu: 02.07.2025)
54. PHARMAC, <https://www.pharmac.govt.nz/> (data dostępu: 02.07.2025)
55. PBAC, <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> data dostępu: 02.07.2025)
56. CDA-AMC, <http://www.cadth.ca/> (data dostępu: 02.07.2025)
57. Kordecka A., et al. Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. HTARegistry, Kraków 2019 (data dostępu: 20.08.2025)
58. Efficacy Endpoints in Oncology Clinical Trials, <https://www.quanticate.com/blog/efficacy-endpoints-in-oncology-studies> (data dostępu: 20.08.2025)
59. Mato AR, Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. Haematologica. 2018;103(5):874-879, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC29419429/> (data dostępu: 21.08.2025)
60. Dartigeas C, FIRE Investigators Group. Final results on effectiveness and safety of Ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia from the non-interventional FIRE study. Ann Hematol. 2025;104(2):1079-1093, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC38443660/> (data dostępu: 21.08.2025)
61. Eek D, Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. Patient Prefer Adherence. 2016;10:1609-21, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC27601886/> (data dostępu: 21.08.2025)
62. Gu D, Targeting Bruton tyrosine kinase using non-covalent inhibitors in B cell malignancies, Journal of Hematology & Oncology 2021;14(1):40, <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-021-01049-7> (data dostępu: 21.08.2025)
63. IHT, HEMATOLOGIA – 2025 rok, Aktualny stan refundacji i najpilniejsze potrzeby. Pilotaż Krajowej Sieci Hematologicznej, Parlamentarny Zespół ds. hematologii, posiedzenie w dniu 23.04.2025, https://orka.sejm.gov.pl/opinie10.nsf/dok?OpenAgent&1133_20250423 (data dostępu: 21.08.2025)
64. Nakhoda S, Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2023;200(2):137-149, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC36029036/> (data dostępu: 21.08.2025)
65. Wang ML, Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41(24):3988-3997, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC37192437/> (data dostępu: 21.08.2025)
66. Yan Y, Real-world treatment patterns, discontinuation and clinical outcomes in patients with B-cell lymphoproliferative diseases treated with BTK inhibitors in China. Front Immunol. 2023;14:1184395, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC37483630/> (data dostępu: 21.08.2025)
67. HematoKoalicja, Raport o sytuacji pacjentów hematologicznych w Polsce, Kraków/Warszawa 2022, <https://fundacijacarita.pl/assets/pdf/documents/HematoKoalicja.pdf> (data dostępu: 21.08.2025)

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

68. NCCN 2025, B-Cell Lymphomas, Version 3.2025 - August 18, 2025, https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf (data dostępu: 21.08.2025)
69. ASH 2025, Lymphoma Effective date: July 2025, <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf> (data dostępu: 21.08.2025)
70. BSH 2023, Eyre TA, Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024 Jan;204(1):108-126, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.19131> (data dostępu: 21.08.2025)
71. ASCO 2022, Kumar A, New Directions for Mantle Cell Lymphoma in 2022. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022 Apr;42:1-15, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35561299/> (data dostępu: 21.08.2025)
72. Onkopedia 2021, Dreyling M, Mantelzell-Lymphom, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@guideline/html/index.html> (data dostępu: 21.08.2025)
73. EHA-ESMO 2020, Linton, EHA Endorsement of ESMO Clinical Practice Guidelines for Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma. HemaSphere 4(5):p e464, October 2020, <https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2020/10000/EHAEndorsementofESMOClinicalPractice.1.aspx> (data dostępu: 21.08.2025)
74. SITC 2020, Neelapu SS, Adkins S, Ansell SM, Brody J, Cairo MS, Friedberg JW, Kline JP, Levy R, Porter DL, van Besien K, Werner M, Bishop MR. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lymphoma. J Immunother Cancer. 2020 Dec;8(2):e001235. Erratum in: J Immunother Cancer. 2021 Jan;9(1):e001235corr1, <https://jitc.bmj.com/content/8/2/e001235> (data dostępu: 21.08.2025)
76. FDA, FDA grants accelerated approval to pirtobrutinib for relapsed or refractory mantle cell lymphoma, January 27, 2023, <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pirtobrutinib-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma> (data dostępu: 02.07.2025)
77. EMA, Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 24 - 26 April 2023, <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-24-26-april-2023> (data dostępu: 21.08.2025)
78. Co to są inhibitory kinaz tyrozynowych?, <https://onkosnajper.pl/warto-wiedziec/co-to-sa-inhibitory-kinaz-tyrozynowych/> (data dostępu: 21.08.2025)
79. Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. Am J Hematol. 2025;100(3):450-480, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.27546> (data dostępu: 22.08.2025)
80. Tam C, BTK inhibitors in CLL: second-generation drugs and beyond. Blood Adv. 2024;8(9):2300-2309, <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/8/9/2300/515303/BTK-inhibitors-in-CLL-second-generation-drugs-and> (data dostępu: 22.08.2025)
81. EMA, EU Risk Management Plan (Version 3.1), Document ID: VV-PVG-120868, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jaypirca> (data dostępu: 22.08.2025)
82. Differences in Mechanism of Action and Selectivity of Covalent and Non-Covalent BTK Inhibitors: European Medical Journal 2022, <https://www.emjreviews.com/wp-content/uploads/2022/12/Differences-in-Mechanism-of-Action-and-Selectivity-of-Covalent-and-Non-Covalent-BTK-Inhibitors.pdf> (data dostępu: 22.08.2025)

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

83. Zwrotnikraka.pl, Portal onkologiczny, Europejska Agencja Leków (EMA) – rekomendacje w onkologii, 2025, 30 czerwca 2025, <https://www.zwrotnikraka.pl/europejska-agencja-lekow-rekomendacje-onkologia/> (data dostępu: 22.08.2025)
84. Modern Healthcare Institute, Nowotwory układu chłonnego RAPORT, Warszawa, 2023, ISBN 978-83-968652-0-5, <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2023/09/05-raport-chloniaki-www-final.pdf> (data dostępu: 22.08.2025)
85. Kumar A, Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Individualized Treatment Planning, <https://expertperspectives.com/relapsed-refractory-mantle-cell-lymphoma-individualized-treatment-planning/> (data dostępu: 22.08.2025)
86. Boccellato E, Next-Generation Therapies in Mantle Cell Lymphoma (MCL): The Evolving Landscape in Treatment of Relapse/Refractory After CAR-T Cells. Cancers. 2025; 17(13):2239, <https://www.mdpi.com/2072-6694/17/13/2239> (data dostępu: 22.08.2025)
87. Stowarzyszenie Ruch Onkologiczny PARS, Długosz-Danecka M, Chłoniaka z komórek płaszczka i inne chłoniaki. Pytania i odpowiedzi, 2021, https://ruchonkologiczny.org.pl/wp-content/uploads/2022/10/Monika_Dlugosz_Danecka_Chloniak_do_druku_cyfrowego_EDIT.pdf (data dostępu: 22.08.2025)
88. Fundacja Onkocafe - Razem Lepiej, Hematologia, poradnik pacjenta, 2017, <https://alivia.org.pl/wiedza-o-raku/hematologia-poradnik-pacjenta/> (data dostępu: 22.08.2025)
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
91. Baermann BN, Chapter: Mantle Cell Lymphoma. In: The EBMT Handbook. Springer 2024, pp787-790, https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-44080-9_87#citeas (data dostępu: 30.07.2025)
92. Indeks leków, MP, <https://indeks.mp.pl/leki/> (data dostępu: 08.10.2025)
93. Terapie CAR-T. Raport przedstawia dane w zakresie realizacji świadczeń terapii CAR-T w ramach programów lekowych leczenia białaczki limfoblastycznej oraz chłoniaków B-komórkowych, <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/terapie-car-t> ; plik xlsx: <https://ezdrowie.gov.pl/downloadFile/14473> (data dostępu: 28.10.2025)
94. Jurczak, W., & Długosz-Danecka, M. (2019). Chłoniak z komórek płaszczka – rola terapii celowanych. Acta Haematologica Polonica, 50(3), 116–120. <https://doi.org/10.2478/ahp-2019-0019>

12. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny – główne założenia i kierunki analiz HTA.....	10
Tabela 2. Najczęstsze translokacje chromosomowe w chłoniaku MCL [20]	15
Tabela 3. Etapy postępowania w przypadku podejrzenia MCL [10, 20, 25].....	17
Tabela 4. Immunofenotyp chłoniaków z małych komórek B ^a [20]	18
Tabela 5. Stadia zaawansowania MCL [13, 20]	19
Tabela 6. Chorobowość pacjentów (według niepowtarzalnych numerów PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 C85.7 w latach 2020-2025 [31].....	25
Tabela 7. Wielkość standaryzowanych współczynników umieralności na chłoniaki non- Hodgkin (IDC-10 C82-C86+C96) w Polsce w 2021 roku [37].....	25
Tabela 8. Wybrane zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia nawrotowego/opornego MCL	33
Tabela 9. Inhibitory BTK – różnice [79, 80, 82]	42
Tabela 10. Liczebność populacji docelowej	48
Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) [8]	49
Tabela 12. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych dla ocenianej interwencji.....	52
Tabela 13. Opis i uzasadnienie rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji	71
Tabela 14. Kryteria zajęcia narządów przez chłoniaki [20]	73
Tabela 15. Ocena wychwytu znacznika przez chłoniaka w badaniu PET – skala 5-punktowa (5PS) z Deauville [20].....	73
Tabela 16. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy dla chłoniaków nie-Hodgkina [20].....	74
Tabela 17. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [20]	74
Tabela 18. Wytyczne kliniczne (wydane przed 2023).....	75
Tabela 19. Charakterystyka SoC stanowiąca komparator w raporcie HTA, wraz ze wskazaniem poziomu i kategorii odpłatności [4, 92]	78

Spis rysunków

Rysunek 1. Budowa układu limfatycznego (chłonnego) [11].....	12
Rysunek 2. Chłoniaki o niepewnym rokowaniu [12]	13
Rysunek 3. Chłoniak z komórek płaszczka, tj. cztery duże komórki chłoniakowe oraz limfocyt i neutrofil segmentowany (krew obwodowa, MGG, x1000) [19].....	14
Rysunek 4. Przyczyny rozwoju chłoniaków [20]	15
Rysunek 5. Stadia zaawansowania choroby MCL [21]	20
Rysunek 6. Dane SEER dotyczące NHL– wskaźnik zapadalności oraz zgony [36]	26
Rysunek 7. Wskaźnik liczby hematologów i ośrodków hematologicznych w Polsce – opracowanie własne za [63]	45

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

Rysunek 8. NCCN 2025, version 3.2025: Sugerowane schematy leczenia R/R MCL [68] 77

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

13. Załączniki

13.1. Uzasadnienie rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji

Tabela 13. Opis i uzasadnienie rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji

Organizacja, kraj, rok wydania rekomendacji	Wskazanie	Treść i uzasadnienie rekomendacji
AOTMIT [39] Polska	W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , MCL) leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i> , BTK).	Pirtobrutynib znalazł się na wykazie technologii o wysokiej innowacyjności (TLI). Nie oceniono, wydano opracowanie analityczne (Nr: WS.425.18.2023)
G-BA [41] Niemcy	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem płaszczka (MCL), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK)	Uchwała niemieckiego Wspólnego Komitetu Federalnego (G-BA) dotycząca Ocena Korzyści leku Pirtobrutynib koncentruje się na zastosowaniu pirtobrutynibu w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Dokument stwierdza, że nie wykazano dodatkowej korzyści pirtobrutynibu w porównaniu z licznymi terapiami referencyjnymi, w tym chemioterapiami i terapiami celowanymi. Uchwała określa również szacowaną liczbę pacjentów (około 105 do 150) oraz roczne koszty terapii, porównując pirtobrutynib (€143 363,92 rocznie) z różnymi opcjami leczenia. Ostatecznie, uchwała weszła w życie 7 sierpnia 2025 roku, wymagając, aby leczenie było nadzorowane przez specjalistów doświadczonych w leczeniu MCL.
IQWiG [43] Niemcy	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem płaszczka (MCL), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK)	Wspólny Federalny Komitet (G-BA) zlecił Instytutowi ds. Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (IQWiG) ocenę korzyści stosowania substancji czynnej Pirtobrutynib. Celem raportu jest ocena dodatkowej korzyści stosowania Pirtobrutynibu jako monoterapii w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy wcześniej byli leczeni inhibitorem kinazy Brutona (BTK). Lek Pirtobrutynib (nazwa handlowa: Jaypirca) jest oceniany w ramach procedury wczesnej oceny korzyści. Ocena IQWiG została opublikowana 15 maja 2025 r., a proces konsultacji pisemnych zakończył się 5 czerwca 2025 r. Wynik oceny IQWiG: brak dowodów na dodatkową korzyść w porównaniu z terapią porównawczą. - Dane kliniczne pochodziły głównie z jednoramiennego badania klinicznego (BRUIN), bez grupy kontrolnej. - Brak porównania z rzeczywistą terapią stosowaną w praktyce klinicznej.

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

Organizacja, kraj, rok wydania rekomendacji	Wskazanie	Treść i uzasadnienie rekomendacji
		- Nie można było wiarygodnie ocenić wpływu na przeżycie całkowite (OS), jakość życia ani ciężkie działania niepożądane. - W związku z tym nie można było wykazać przewagi nad istniejącymi terapiami. G-BA przygotowuje obecnie decyzję końcową, która ma zostać podjęta na początku sierpnia 2025 r.
NICE [47] Wielka Brytania	Pirtobrutynib w leczeniu nawrotowego lub opornego chłoniaka płaszczka [ID3975]	Decyzja: Zawieszony proces Data zawieszenia procesu: 29 marca 2024 r. Sugerowany zakres: Ocena skuteczności klinicznej i kosztowej pirtobrutynibu w ramach jego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu nawrotowego lub opornego chłoniaka płaszczka. Firma poinformowała NICE, że na obecnym etapie nie ma możliwości przedstawienia dodatkowych danych wspierających wycenę. W związku z tym NICE zawiesił proces wyceny i rozważa dalsze kroki. Przewiduje się, że temat będzie ważny dla pacjentów, opiekunów, specjalistów i zdrowia publicznego, aby zapewnić korzyści kliniczne, wyeliminować nierówności w stosowaniu i pomóc im w jak najlepszym wykorzystaniu zasobów NHS.
ZN (ZIN) [51] Holandia	Monoterapia u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK)	Decyzja: Proces w toku Przewidywana data publikacji: 2025 r. ZIN przedstawiła listę kandydatów do objęcia systemem „sluis” w 2025 roku, tym m.in. lek pirtobrutynib. Sluis, pol. „śluza”, to holenderski mechanizm kontroli dostępu do refundacji nowych, drogich leków. Lek po dopuszczeniu do obrotu nie jest od razu refundowany, zostaje umieszczony w systemie „sluis” dopóki nie zostanie przeprowadzona ocena jego wartości klinicznej i kosztowej przez <i>Zorginstituut Nederland</i>. - Lek (nl. <i>Geneesmiddel</i>): Pirtobrutynib. - Wskazanie (nl. <i>Indicaties</i>) - Nawrotowym lub opornym chłoniak z komórek płaszczka (MCL). Umieszczony w systemie „sluis” (nl. <i>In de sluis geplaatst</i>)
TLV [53] Szwecja	Monoterapia u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK)	Decyzja: Pozytywna Data publikacji: 1 lipca 2025 r. Jaypirca (pirtobrutynib) wskazany do leczenia pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) został objęty systemem ochrony wysokich kosztów w Szwecji, ale z ograniczoną refundacją. Ograniczenie to oznacza, że lek jest refundowany wyłącznie jako monoterapia u pacjentów z MCL, którzy nie odpowiedzieli zadowalająco na wcześniejsze leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). TLV uznało, że stosunek kosztów do korzyści jest akceptowalny dla chorób o bardzo wysokim stopniu ciężkości.

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszcza leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

13.2. Opis stosowanych skal, testów, kryteriów diagnostycznych i wskaźników rokowniczy

Tabela 14. Kryteria zajęcia narządów przez chłoniaki [20]

Narząd	Badanie podmiotowe i przedmiotowe	Awidność FDG	Badanie pomocnicze	Kryterium potwierdzające
węzły chłonne	wyczuwalne	typy histologiczne FDG-awidne	PET-TK	zwiększony wychwyt FDG
		choroba nieawidna	TK	niewyjaśnione powiększenie węzłów chłonnych
śledziona	wyczuwalna	typy histologiczne FDG-awidne	PET-TK	rozlany wychwyt, pojedyncza masa, zmiany prosówkowe, guzki
		choroba nieawidna	TK	długość >13 cm, masa, guzki
wątroba	wyczuwalna	typy histologiczne FDG-awidne	PET-TK	rozlany wychwyt, masa
		choroba nieawidna	TK	guzki
ośrodkowy układ nerwowy	objawy podmiotowe i przedmiotowe		TK	zmiany o charakterze masy
			MR	nacieki opon mózgowo-rdzeniowych, zmiany o charakterze masy
			badanie PMR	cytologia, cytometria przepływowa
inny (np. skóra, płuca, przewód pokarmowy, kości, szpik)	zależne od umiejscowienia choroby		PET-TK ^a , biopsja	zajęcie przez chłoniaka

a PET-TK jest adekwatnym badaniem do określenia zajęcia szpiku kostnego i może być bardzo sugestywnym badaniem w przypadku zajęcia innych narządów pozalimfatycznych; w celu potwierdzenia zajęcia narządów pozalimfatycznych można rozważyć przeprowadzenie biopsji.

FDG – fluorodeoksyglukoza, MR – rezonans magnetyczny, PET – pozytonowa tomografia emisyjna, PET-TK – pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową, PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy, TK – tomografia komputerowa

Tabela 15. Ocena wychwyty znacznika przez chłoniaka w badaniu PET – skala 5-punktowa (5PS) z Deauville [20]

Punktacja	Wychwyt znacznika
1	brak wychwyty znacznika
2	wychwyt znacznika nie większy niż wychwyt puli krwi narządów śródpiersia
3	wychwyt znacznika większy niż wychwyt narządów śródpiersia, ale nie większy niż wychwyt w wątrobie
4	wychwyt znacznika umiarkowanie większy niż wychwyt w wątrobie
5	wychwyt znacznika znacznie większy niż wychwyt w wątrobie i/lub nowa zmiana
X	nowe ognisko wychwyty znacznika prawdopodobnie niezwiązane z chłoniakiem

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

Tabela 16. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy dla chłoniaków nie-Hodgkina [20]

Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) dla agresywnych chłoniaków nie-Hodgkina	
Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
wiek chorego	≤60 lat vs >60 lat
stan sprawności chorego wg kryteriów ECOG (→tabela 23)	<2 vs ≥2
zaawansowanie kliniczne chłoniaka (→tabela 5)	I/II vs III/IV
liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤1 vs >1
aktywność LDH w surowicy	≤normy vs >normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
niskiego	≤1
pośrednio niskiego	2
pośrednio wysokiego	3
wysokiego	≥4
Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (FLIPI) dla powolnych chłoniaków nie-Hodgkina	
Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
wiek chorego	>60 lat
liczba węzłowych lokalizacji chłoniaka	>4
zaawansowanie kliniczne chłoniaka (→tabela 5)	III/IV
stężenie hemoglobiny	<12 g/dl
aktywność LDH w surowicy	>normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
niskiego	≤1
pośredniego	2-3
wysokiego	4-5

Tabela 17. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [20]

Stopień sprawności	Definicja
0	prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

13.3. Wytyczne kliniczne (wydane przed 2023)

Tabela 18. Wytyczne kliniczne (wydane przed 2023)

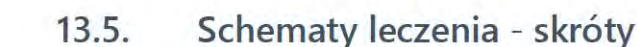
Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
ASCO 2022 (USA) [71]	New Directions for Mantle Cell Lymphoma in 2022 [Nowe kierunki leczenia chłoniaka z komórek płaszczka w 2022 r.] Pacjentom z grupy wysokiego ryzyka (z mutacją w genie TP53) na każdym etapie leczenia zaleca się udział w badaniach klinicznych. W nawrotowym/opornym na leczenie chłoniaku z komórek płaszczka wytyczne wymieniają następujące opcje terapeutyczne: - Inhibitory BTK (ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib) - są podstawą leczenia pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka po niepowodzeniu chemoimmunoterapii Ostatnie postępy w terapii: - immunoterapia CAR-T anty-CD19: breksukabtagen autoleucel10 (KTE-X19), lizokaptagen maraleucel (JCAR017)11, aksykabtagen cytoleucel12 - koniugaty przeciwciał z lekami (ADC): Zilovetamab Vedotin (MK-2140), - nowe małowcząsteczkowe inhibitory: pirtobrutinb (LOXO-305, inhibitor nie-cBTK), pascalisib (inhibitor PI3Kd).
Onkopedia 2021 (niemiecko-austriacko-szwajcarskie) [72]	Wytyczne Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie dotyczące chłoniaka z komórek płaszczka Jeśli to możliwe, pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka powinni być objęci badaniem klinicznym. W przypadku nawrotu choroby wytyczne uwzględniają indywidualizację terapii z uwzględnieniem czynników klinicznych i biologicznych oraz przebiegu choroby. Dostępne ścieżki leczenia obejmują: immunochemioterapię, terapię celowaną, procedury przeszczepu oraz dodatkową terapię komórkami CAR-T. We wczesnym nawrocie tj. do 24 miesięcy po zakończeniu terapii pierwszego rzutu, terapię celowaną (inhibitory BTK) są skuteczniejsze od terapii konwencjonalnych. Terapie opisywane w wytycznych: - Ibrutynib - Bendamustyna - Bortezomib - Lenalidomid - Terapia CAR-T (KTE-X19) - Cyklofosfamid, szczególnie w połączeniu z doksorubicyną, winkrystyną, prednizonem i rytuksymabem (R-CHOP). - Doksorubicyna stosowana w schemacie z winkrystyną i prednizonem (CHOP) oraz rytuksymabem (R-CHOP). - Rytuksymab w schemacie z chemioterapią - Temsirolimus – u pacjentów z R/R MCL* - Wenetoklaks – w podgrupie pacjentów z R/R MCL* W populacji młodszych pacjentów: - Cytarabina w skojarzeniu z R-CHOP - Deksametazon stosowany w terapii indukcyjnej z R-DHAP

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

EHA-ESMO 2020 (europejskie) [73]	EHA Endorsement of ESMO Clinical Practice Guidelines for Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma W nawrocie: - Należy rozważyć podejście ukierunkowane (ibrutynib, lenalidomid), temsirolimus i bortezomib należy najlepiej łączyć z chemioterapią - U młodszych pacjentów należy rozważyć alloSCT (allogeniczny przeszczep komórek macierzystych) - Należy rozważyć udział w badaniach klinicznych
SITC 2020 (USA) [74]	Wytyczne Towarzystwa Immunoterapii Raka (SITC) dotyczące immunoterapii w leczeniu chłoniaka z 2020 r. Panel nie osiągnął konsensusu w sprawie drugiej lub kolejnych linii leczenia pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL). Badania kliniczne powinny być rozważane jako opcja terapeutyczna na każdym etapie leczenia pacjentów z chłoniakiem. Terapie zalecane przez wytyczne kliniczne : - inhibitory BTK: w monoterapii (w wytycznych nie wskazano, który spośród inhibitorów BTK jest preferowany) - inhibitory BTK + rytuksymab - lenalidomid – stosowany w monoterapii u pacjentów z R/R MCL*, którzy otrzymali dwie lub więcej wcześniejszych terapii (jedną z nich był bortezomib) - lenalidomid + rytuksymab. - breksukabtagen autoleucel – u pacjentów z R/R MCL* - inhibitory proteasomu.

* R/R MCL - Nawrotowy/Oporny (ang. *Relapsed/Refractory*) chłoniaka z komórek płaszczka (ang. *Mantle Cell Lymphoma*)

Rysunek 8. NCCN 2025, version 3.2025: Sugerowane schematy leczenia R/R MCL [68]



- CERTARA** | **INAR**
<https://certara.com/> | <https://inar.pl/>

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

- Ibrutynib (ciągła terapia) + wenetoklaks,
- RBAC500 (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina),
- R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina),
- R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon),
- R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),
- R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon),
- R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny, deksametazon),
- R-Hyper-CVAD (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon),
- R-HAD (rytuksymab, deksametazon, cytarabina),
- VR-CAP (bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon)

Charakterystyka SoC stanowiąca komparator w raporcie HTA

Tabela 19. Charakterystyka SoC stanowiąca komparator w raporcie HTA, wraz ze wskazaniem poziomu i kategorii odpłatności [4, 92]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu MCL	Kategoria dostępu	Odpłatność
Akalabrutynib (acalabrutinib)	Calquence	Rpz	B
Bendamustyna - chlorowodorek bendamustyny (bendamustine hydrochloride)	Bendamustine Accord Bendamustine Eugia Bendamustine Glenmark	Rp	B
Bortezomib (bortezomib)	Bortezomib Accord Bortezomib Eugia Bortezomib EVER Pharma Bortezomib Fresenius Kabi Bortezomib Glenmark Bortezomib Reddy Bortezomib SUN Velcade	Rpz	B
Cisplatyna (cisplatin)	Cisplatin-Ebewe Cisplatinum Accord	Rpz Rp	B
Cyklofosfamid (cyclophosphamide)	Cyclophosphamide Sandoz Endoxan*	LZ Rp	B
Cytarabina (cytarabine)	Alexan	LZ	B
Doksorubicyna (doxorubicin)	Doxorubicin-Ebewe Doxorubicinum Accord	Rp LZ	B
Ibrutynib (ibrutinib)	Imbruvica	Rpz	B
Rytuksymab (rituximab)	Truxima Ruxience Riximyo MabThera	Rpz	B

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK - Analiza problemu decyzyjnego

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu MCL	Kategoria dostępu	Odpłatność
Winkrystyna - siarczan winkrystyny (vincristine sulfate)	Vincristine Teva	Rp	B

Rpz – wydane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania, Rp – wydane z przepisu lekarza, LZ – lecznictwo zamknięte, B – bezpłatnie dla pacjenta, * bezpłatny do limitu (nowotwory złośliwe)