



CERTARA 

INAR

Uzupełnienie do raportu HTA

Wykonawca:
Instytut Arcana
a CERTARA Company

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

Kraków, 

© 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.

Uwagi zawarte w piśmie OTAD.4131.3.2026.2.AW i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Uwaga nr 1.

Analiza kliniczna, analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet nie zawierają porównania ze wszystkimi refundowanymi technologiami opcjonalnymi wskazanymi w programie lekowym B.12.FM oraz aktualnych wytycznych praktyki klinicznej NCCN1, ESMO2, ASH3. (§ 4 ust. 3 pkt 1 oraz § 5. i § 6. Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

Analizy wnioskodawcy (analiza kliniczna, analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet) nie uwzględniają terapii CAR-T z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu.

Odpowiedź INAR

Należy wyjaśnić, że pomimo refundacji terapii CAR T u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, ze względu na szereg aspektów klinicznych i organizacyjnych nie stanowi ona realnej i powszechnej praktyki klinicznej u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem i dlatego nie została uznana za komparator dla pirtobrutynibu.

Kwestia terapii CAR T w kontekście leczenia pirtobrutynibem została na etapie tworzenia analiz przedyskutowana z ekspertem klinicznym. Ekspert wskazał, że

Należy również podkreślić, że komparator powinien być terapią dostępną, którą w największym stopniu będzie zastępować oceniana technologia.

W przypadku CAR-T w MCL dostępność jest głęboko ograniczona z kilku powodów:

- **Ograniczenia ośrodkowe:** terapia CAR-T może być podawana wyłącznie w certyfikowanych centrach CAR-T. W Polsce takich ośrodków jest zaledwie kilka (głównie Warszawa, Wrocław, Gdańsk, Kraków) i więc ich dostępność jest ograniczona.
- **Rygorystyczne kryteria kwalifikacji:** pacjent musi być w odpowiednim stanie sprawności (ECOG 0–1), bez aktywnych infekcji, bez ciężkich chorób współistniejących, z odpowiednią rezerwą narządową. Znaczna część chorych z nawrotowym/opornym MCL — typowo starszych, po wieloliniowym leczeniu — nie spełnia tych kryteriów.
- **Czas oczekiwania:** afereza, produkcja produktu CAR-T i podanie zajmują łącznie 4–8 tygodni. W tym oknie choroba może progredować do stopnia uniemożliwiającego leczenie. Dla pacjentów z agresywnym przebiegiem MCL to okno może być niemożliwe do przebycia

Dane NFZ wskazują, że pomimo refundacji terapia CART w MCL zastosowana była jedynie u 36 pacjentów w okresie grudzień 2023-maj 2025 (w szczególności tylko 7 osób w 2025 roku). Tym samym, terapia ta nie

jest realnie dostępna dla większości pacjentów z wnioskowanym wskazaniem w Polsce i nie może być przez to traktowana jako właściwy punkt odniesienia w analizie HTA.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spośród możliwych schematów leczenia, uwzględniając kryteria włączenia oraz przeanalizowane wytyczne kliniczne, za najbardziej odpowiedni komparator dla leku Jaypirca (pirtobrutynib) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy uprzednio otrzymali inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) przyjęto terapię standardową tj. przekrój różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce.

[REDACTED]

Komparatorem w raporcie HTA są opcje terapeutyczne, które są obecnie refundowane w szerokim zakresie wskazań, tj. u pacjentów po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia. Oznacza to, że są one refundowane zarówno u pacjentów po niepowodzeniu jednej linii leczenia, jak również u pacjentów po niepowodzeniu dwóch lub więcej linii leczenia, a tym samym są one również refundowane u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego Programu Lekowego, czyli w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL), którzy leczeni byli wcześniej inhibitorem BTK.

Wszystkie substancje lecznicze wchodzące w skład komparatora są objęte refundacją w kodzie ICD-10: C85.7 i obejmują MCL – niezależnie od linii leczenia lub w przypadku wybranych substancji wskazania refundacyjne obejmują chorobę oporną lub nawrotową.

Uwaga nr 2.

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku. W szczególności, w analizach wnioskodawcy nie uwzględniono danych z obowiązujących w momencie złożenia wniosku komunikatów i zarządzeń NFZ (§ 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

- Proszę o aktualizację zarządzeń DGL znajdujących się w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet. W analizach wykorzystano nieaktualne źródła danych w zakresie kosztów m. in. Zarządzenia 9/2025/DGL, 71/2025/DGL oraz komunikat DGL z 24.09.2025 r.

Dodatkowa prośba Agencji:

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnych Komunikatów NFZ oraz Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązujących w momencie składania uzupełnień, a także aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów

Odpowiedź INAR



Odpowiedź INAR

Dodatkowa prośba Agencji:

Dodatkowo, proszę o uwzględnienie w analizie klinicznej publikacji, które opublikowano po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:

1. Coombs CC, Woyach JA, Brown JR, et al. Patient-reported outcomes among patients with mantle cell lymphoma or chronic lymphocytic leukemia receiving pirtobrutinib in the BRUIN phase 1/2 study: final analysis. Curr Med Res Opin. 2026 Jan 30:1-16. doi: 10.1080/03007995.2025.2607542. Epub ahead of print. PMID: 41612863.
2. Banegas DE, Ferrarini I, Bernardelli A, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: outcomes from the compassionate use program in Italy. Leuk Lymphoma. 2026 Jan 29:1-5. doi: 10.1080/10428194.2026.2621825. Epub ahead of print. PMID: 41608968.
3. Wang M, Cohen J, Shah N, et al. Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL): Final update from the Phase 1/2 BRUIN study. Blood, Volume 146, Supplement 1, 2025, Page 665, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2025-665>.

Odpowiedź INAR

--

1. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów z badania <i>BRUIN faza 1/2 (Wang 2025)</i>	7
Tabela 2. Skuteczność pirtobrutynibu - MCL (<i>BRUIN 1/2 – Wang 2025</i>)	8
Tabela 3. Bezpieczeństwo pirtobrutynibu – <i>BRUIN 1/2 (Wang 2025)</i>	9
Tabela 4. Zmiana w zakresie PROs w stosunku do wartości wyjściowej, według kategorii odpowiedzi na leczenie u pacjentów z MCL – <i>BRUIN 1/2 (Coombs 2026)</i>	15
Tabela 5. Charakterystyka badania <i>Banegas 2026</i>	19
Tabela 6. Ocena jakości badań w skali NICE – <i>Banegas 2026</i>	20
Tabela 7. Ocena skuteczności praktycznej pirtobrutynibu – dane RWE (<i>Banegas 2026</i>)	21
Tabela 8. Niehematologiczne i hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) podczas stosowania pirtobrutynibu – <i>Banegas 2026</i>	22

Spis wykresów

Wykres 1. Kategorie klinicznie istotnej zmiany w zakresie funkcji fizycznych w stosunku do wartości wyjściowych według wizyty w klinice (MCL) – <i>BRUIN 1/2 (Coombs 2026)</i>	12
Wykres 2. Kategorie klinicznie istotnej zmiany w zakresie objawów związanych z MCL w stosunku do wartości wyjściowej, według wizyty w klinice – <i>BRUIN 1/2 (Coombs 2026)</i>	13
Wykres 3. Kategorie klinicznie istotnej zmiany w zakresie zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowej, według wizyty w klinice – <i>BRUIN 1/2 (Coombs 2026)</i>	14
Wykres 4. Kategorie klinicznie istotnej zmiany w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia w stosunku do wartości wyjściowej, według wizyty w klinice – <i>BRUIN 1/2 (Coombs 2026)</i>	15
Wykres 5. Analiza longitudinalna zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie funkcji fizycznych, podczas każdej wizyty – <i>BRUIN 1/2 (Coombs 2026)</i>	17
Wykres 6. Analiza longitudinalna zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie objawów związanych z MCL, podczas każdej wizyty – <i>BRUIN 1/2 (Coombs 2026)</i>	17
Wykres 7. Analiza longitudinalna zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie zmęczenia, podczas każdej wizyty – <i>BRUIN 1/2 (Coombs 2026)</i>	18
Wykres 8. Analiza longitudinalna zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, podczas każdej wizyty – <i>BRUIN 1/2 (Coombs 2026)</i>	18
Wykres 9. Wyniki leczenia 42 pacjentów z R/R MCL pirtobrutynibem – <i>Banegas 2026</i> . (A) Odpowiedź na leczenie; (B) Przeżycie wolne od progresji choroby; (C) Przeżycie całkowite (OS); (D) Czas trwania całkowitej odpowiedzi (DOCR)	22

2. Załączniki

3.1. Aktualizacja analizy klinicznej o publikacje, które opublikowano po dacie złożenia wniosku refundacyjnego

Badanie *BRUIN 1/2 – Wang 2025* [1]

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów z MCL z badania *BRUIN* w oparciu o najnowszy abstrakt konferencyjny *Wang 2025*. Datą odcięcia danych był 27 stycznia 2025 r., a mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 17,5 miesięcy (zakres: 0,5; 69,6).

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów z badania *BRUIN faza 1/2 (Wang 2025)*

Badanie <i>BRUIN 1/2</i>		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Parametr		Pacjenci z MCL (cutoff styczeń 2025)
Liczebność populacji, N		152^
Wiek, lata, mediana (zakres)		70 (46-88)
Wynik sMIPI, n (%)	Średnie ryzyko	79* (52)
	Wysokie ryzyko	43* (28,3)
Liczba wcześniejszych linii terapii systemowej, mediana (zakres)		3 (1-9)
Poprzednia terapia, n (%)	Przeciwciało anty-CD20	147* (96,7)
	Chemioterapia	137* (90,1)
	Inhibitor cBTK	152* (100)
	Przeszczep komórek macierzystych	33* (21,7)
	Autologiczny	30* (19,7)
	Allogeniczny	7* (4,6)
	Terapia komórkami CAR-T	13* (8,6)
	Inhibitor BCL-2	24* (15,8)
Powód przerwania stosowania jakiegokolwiek poprzedniego inhibitora cBTK, n (%)	Progresja choroby	128 (84,2)
	Toksyczność/inne	15 (9,9)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^Spośród 166 pacjentów z R/R MCL, 153 (92%) otrzymywało zatwierdzoną dawkę pirtobrutynibu 200 mg/dobę, 152 (92%) otrzymywało wcześniej cBTKi; W momencie odcięcia danych 11 (7,2%) pacjentów, którzy otrzymali wcześniej cBTKi i 6 (42,9%) pacjentów nieleczonych cBTKi, kontynuowało leczenie

Skuteczność

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności stosowania pirtobrutynibu z abstraktu konferencyjnego Wang 2025 (BRUIN 1/2) (populacja globalna).

Tabela 2. Skuteczność pirtobrutynibu - MCL (BRUIN 1/2 – Wang 2025)

Badanie	Okres obserw./cut fo date	Interwencja	N	Parametr	
Odpowiedź na leczenie ogółem, ORR^				% (95% CI)	
BRUIN 1/2 - Wang 2025	27 styczeń 2025	PIRTO	152	49,3% (95% CI, 41,1–57,6) n=75* z ORR	
Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – pacjenci, którzy przerwali leczenie cBTKi z powodu progresji choroby				%	
BRUIN 1/2 - Wang 2025	27 styczeń 2025	PIRTO	128	43%	
Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – pacjenci, którzy przerwali leczenie cBTKi z powodu toksyczności lub innych przyczyn				%	
BRUIN 1/2 - Wang 2025	27 styczeń 2025	PIRTO	15 (pts, którzy przerwali leczenie cBTKi z powodu toksyczności)	93,3%	
Najlepsza odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>)				n (%)	
BRUIN 1/2 - Wang 2025	CR	27 styczeń 2025	PIRTO	152	24 (15,8)
BRUIN 1/2 - Wang 2025	PR	27 styczeń 2025	PIRTO	152	51 (33,6)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, DOR, miesiące				mediana (95% CI)	
BRUIN 1/2 - Wang 2025	27 styczeń 2025 24 miesiące (mediana)	PIRTO	152 (75 pts pacjentów odpowiedziało na leczenie)	21,6 (9,2; 27,2)	
Przeżycie wolne od progresji choroby, PFS miesiące				mediana (95% CI)	
BRUIN 1/2 - Wang 2025	27 styczeń 2025	PIRTO	152#	5,6 (5,3; 9,2)	
Przeżycie całkowite, OS miesiące				mediana (95% CI)	
BRUIN 1/2 - Wang 2025	27 styczeń 2025	PIRTO	152	23,9 (17,3; 51,5)	

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; #14 to pts z danymi cenzorowanymi z powodu późniejszej terapii przeciwnowotworowej bez udokumentowanej progresji choroby, w tym 8 pacjentów, którzy otrzymali terapię CAR-T

U pacjentów z MCL wcześniej leczonych cBTKi wskaźnik odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) wyniósł 49,3% (95% CI, 41,1–57,6), w tym u 15,8% odnotowano wystąpienie odpowiedzi całkowitej (CR) (n=24) i 33,6% odpowiedzi częściowych (PR) (n=51). U 75 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, mediana DOR wyniosła 21,6 miesiąca (95% CI, 9,2–27,2) przy medianie obserwacji wynoszącej 24 miesiące. Wskaźnik ORR wśród 128 pacjentów, którzy przerwali wcześniej leczenie cBTKi z powodu PD, oraz 15 pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu toksyczności, wyniósł odpowiednio 43,0% i 93,3%.

Mediana PFS i OS u pacjentów z MCL wcześniej leczonych cBTKi wynosiła odpowiednio 5,6 miesiąca (95% CI, 5,3–9,2) i 23,9 miesiąca (95% CI, 17,3–51,5).

Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej przedstawiono dostępne wyniki z zakresu bezpieczeństwa zaczerpnięte z abstraktu konferencyjnego Wang 2025 (BRUIN 1/2).

Tabela 3. Bezpieczeństwo pirtobrutynibu – BRUIN 1/2 (Wang 2025)

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)		
Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs) ogółem	Zmęczenie	PIRTO	166	53* (31,9)		
	Biegunka			38* (22,9)		
	Anemia			30* (18,1)		
	Duszność			30* (18,1)		
	Migotanie przedsionków/ zawał serca			6* (3,6)		
Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs) ≥3 stopnia nasilenia	Neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofili			22* (13,3)		
	Infekcje			35* (21,1)		
	Krwotok/krwiak			4* (2,4)		
TEAEs prowadzące do zgonu						13 (7,8)
Infekcje prowadzące do zgonu						4 (2,4)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs), prowadzące do zmniejszenia dawki						8 (4,8)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs), prowadzące do przerwania leczenia						6 (3,6)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Wśród wszystkich pacjentów z R/R MCL (n=166) w badaniu BRUIN 1/2 najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w trakcie leczenia (TEAEs), niezależnie od stopnia ich nasilenia, były zmęczenie (31,9%), biegunka (22,9%), anemia (18,1%) i duszność (18,1%).

Najczęstszymi TEAEs ≥3 stopnia nasilenia były: infekcje (21,1%) i neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofili (13,3%). U 7,8% pacjentów wystąpiły TEAEs prowadzące do zgonu, z czego 4 przypadki (2,4%) sklasyfikowano jako infekcje. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zmniejszenia dawki raportowano u 4,8% pacjentów, natomiast u 3,6% wystąpiły TRAEs prowadzące do przerwania leczenia pirtobrutynibem.

Podsumowanie:

Finalne wyniki badania BRUIN 1/2 potwierdzają, iż pirtobrutynib jest skuteczny u pacjentów z intensywnie leczonym wcześniej R/R MCL, którzy otrzymywali uprzednio cBTKi. Rezultaty dla najdłuższego okresu obserwacji są zbieżne z danymi uzyskanymi dla wcześniejszych punktów odcięcia. Profil bezpieczeństwa

pirtobrutynibu pozostał korzystny, z niskim wskaźnikiem redukcji dawki/przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych leku. Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Przedstawione wyniki, które zaczerpnięto z najnowszego abstraktu konferencyjnego do badania BRUIN 1/2, tj. *Wang 2025* są spójne z danymi ujętymi w AKL (złożonej w ramach niniejszego wniosku) i nie wpływają na wnioskowanie z zakresu efektywności klinicznej pirtobrutynibu w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

Badanie BRUIN 1/2 – Coombs 2026 [2]

W publikacji *Coombs 2026* zamieszczono finalne wyniki z zakresu punktów końcowych typu PROs (ang. *patient-reported outcomes*) ocenianych w ramach badania BRUIN 1/2. W związku z tym, iż są to dane dostępne w domenie publicznej, należy je traktować jako nadrzędne względem wyników ujętych w rozdziale 4.2 AKL, które opracowano, bazując na materiałach udostępnionych przez Wnioskodawcę (data on file).

Datą odcięcia danych był styczeń 2025 r. Uwzględniono 124 pacjentów z nieblastoidalnym MCL. Mediana (IQR) obserwacji w badaniu wyniosła 39,7 miesiąca (IQR: 27,8; 45,0). W momencie końcowego odcięcia danych w badaniu pozostawało 9 pacjentów z MCL.

Analizowano dwa drugorzędowe punkty końcowe PROs: określenie związku między kategoriami klinicznej odpowiedzi na leczenie a poprawą objawów związanych z MCL oraz określenie związku między kategoriami klinicznej odpowiedzi na leczenie a poprawą funkcjonowania fizycznego. Eksploracyjne punkty końcowe obejmowały analizy opisowe zmian w PROs względem wartości wyjściowych, czasu do pogorszenia (TTW, ang. *time to worsening*) oraz analizy longitudinalne PROs w całym okresie leczenia.

Narzędzia PROs

Ocenę przeprowadzano przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz Jakości Życia Core-30 (QLQ-C30) Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC) obejmuje pięć skal oceny funkcjonalnej (fizycznej, roli, poznawczej, emocjonalnej i społecznej), trzy skale objawowe (zmęczenie, ból oraz nudności i wymioty), skalę ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) oraz sześć pojedynczych pytań oceniających inne objawy powszechnie zgłaszane przez pacjentów z chorobą nowotworową. Wszystkie wyniki są zapisywane w skali od 0 do 100. Wyższe wyniki oznaczają lepsze funkcjonowanie fizyczne i lepsze GHS/QoL, natomiast wyższe wyniki w zakresie objawów MCL i zmęczenia oznaczają pogorszenie stanu w tych parametrach oceny.

Objawy związane z chorobą nowotworową oceniano za pomocą skali objawów związanych z MCL, które pochodzą z zestawów EORTC Item Library (IL). Skala objawów związanych z MCL (IL88) została opracowana i zawierała pytania dotyczące nudności, zmęczenia, ogólnego bólu i braku apetytu z kwestionariusza QLQ-C30, a pytania dotyczące nocnych potów, gorączki/dreszczy i zmęczenia z kwestionariusza IL63. Dodatkowo, oceniono w sposób rozszerzony parametr „zmęczenie”, poprzez łączną interpretację pozycji dotyczących zmęczenia z QLQ-C30 z pozycjami dotyczącymi zmęczenia z zestawów IL58 lub IL63, wchodzących w skład skal objawów nowotworowych.

Termin przeprowadzania ocen PROs

Wszystkie narzędzia PROs były gromadzone na papierowych formularzach podczas każdej wizyty pacjenta w ośrodku badawczym, poczynając od 1. dnia cyklu 1 (*baseline*) przed podaniem badanego leku. Oceny PROs planowano przeprowadzać w każdym cyklu leczenia (w odstępach około 28 dni) przez cały okres badania. Wdrożenie badania BRUIN zbiegło się z epidemią COVID-19, a liczba wizyt w klinice została zmniejszona, co skutkowało wizytami pacjentów mniej więcej co drugi cykl leczenia lub w razie potrzeby. Biorąc pod uwagę zakres czasowy ocen PROs, plan analizy określił przedziały czasowe dla wizyt w klinice, które zostały przypisane zarówno do wizyt planowanych, jak i nieplanowanych, aby zapewnić spójność analizowanych danych PROs dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. Dacie ukończenia PRO przypisano numer cyklu, a dopuszczalny przedział czasowy odpowiadał dacie rozpoczęcia cyklu leczenia do dnia bezpośredniego poprzedzającego datę rozpoczęcia kolejnego cyklu.

Wyniki

Dane opisowe PROs

W populacji pacjentów z MCL średnie wyjściowe wyniki wynosiły 83,6 (SD=18,0) dla funkcji fizycznych, 21,2 (SD=17,7) dla objawów związanych z MCL, 29,4 (SD=23,3) dla zmęczenia i 62,6 (SD=23,4) dla ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL, ang. *global health status/ quality of life*).

Większość pacjentów z MCL zgłaszała stabilne lub klinicznie lepsze wyniki PROs podczas każdej z ocenianych wizyt po rozpoczęciu leczenia.

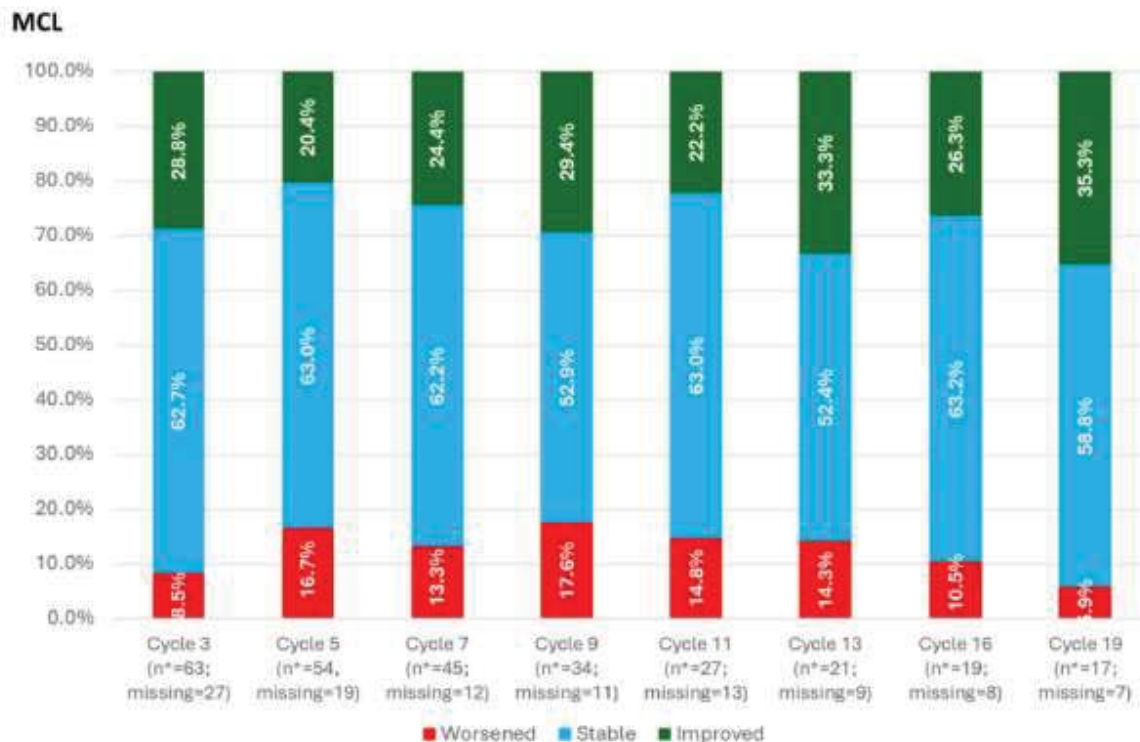
Odsetek pacjentów z MCL, u których nastąpiła poprawa lub stabilizacja od początku leczenia do cyklu 20, wahał się od 87,5 do 100,0% dla funkcji fizycznych, 82,4 do 94,1% dla objawów związanych z MCL, 70,6 do 94,1% dla zmęczenia i 82,2 do 95,0% dla GHS/QoL.

Wykres 1. Kategorie klinicznie istotnej zmiany w zakresie funkcji fizycznych w stosunku do wartości wyjściowych według wizyty w klinice (MCL) – BRUIN 1/2 (Coombs 2026)

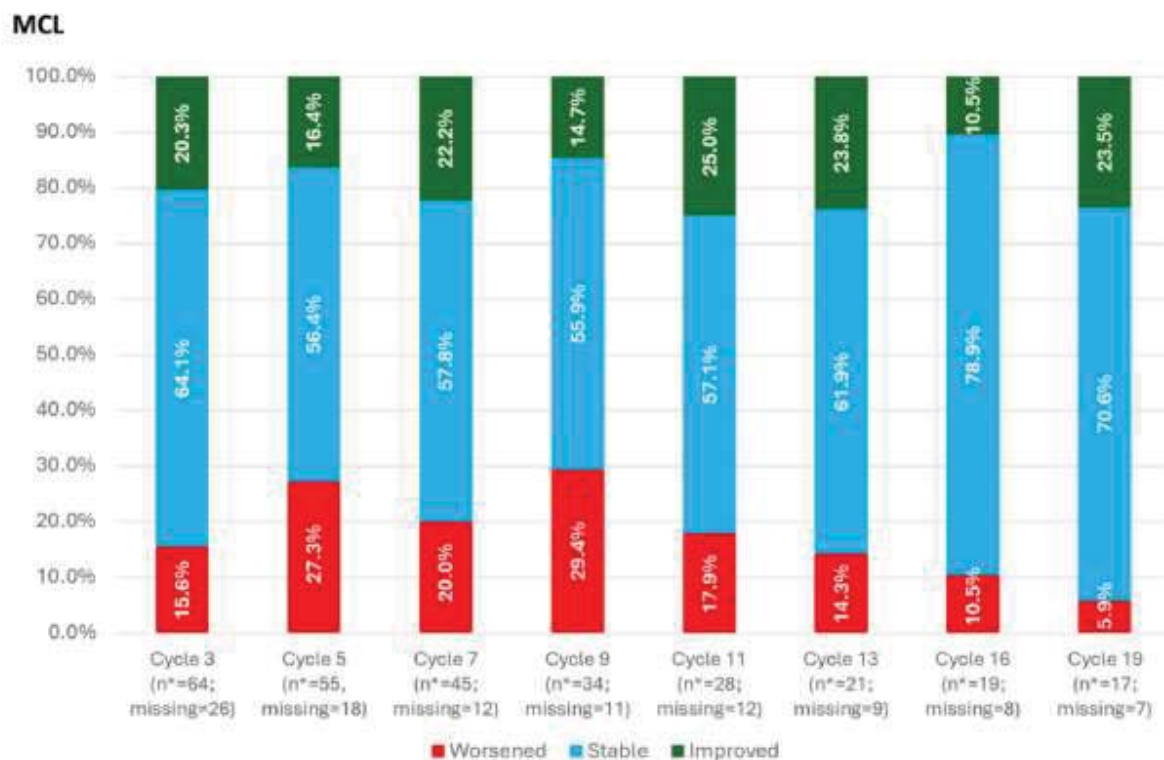
MCL



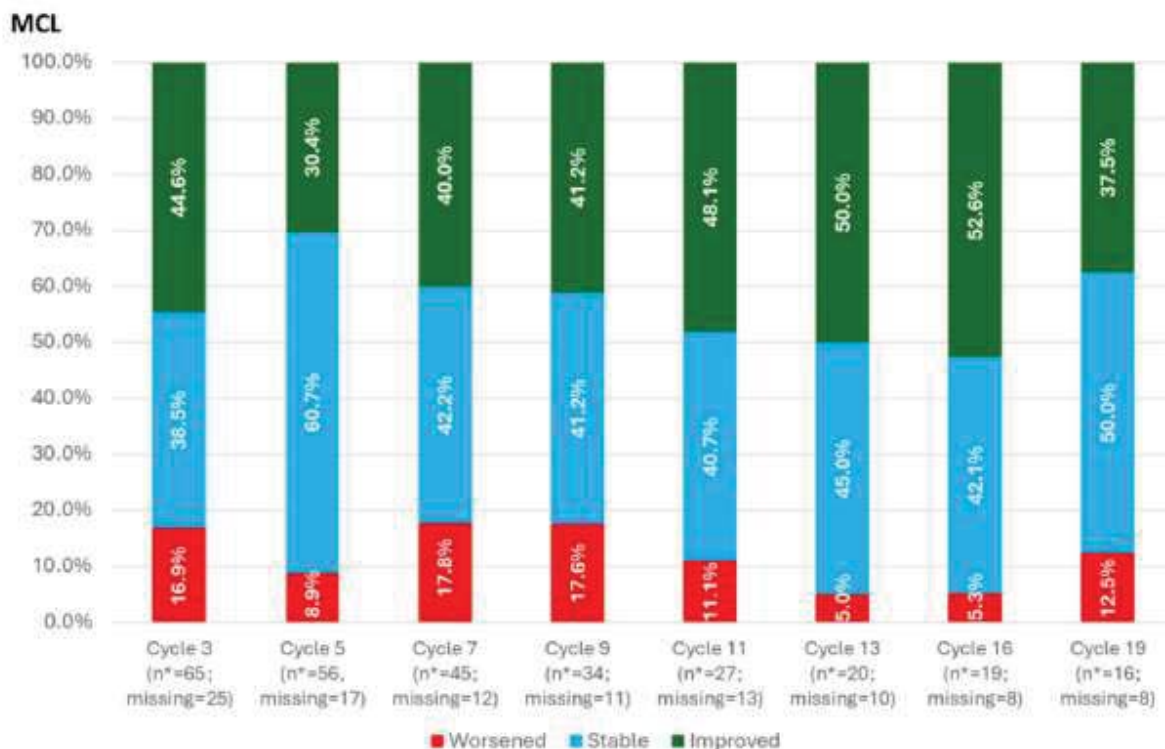
Wykres 2. Kategorie klinicznie istotnej zmiany w zakresie objawów związanych z MCL w stosunku do wartości wyjściowej, według wizyty w klinice – BRUIN 1/2 (Coombs 2026)



Wykres 3. Kategorie klinicznie istotnej zmiany w zakresie zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowej, według wizyty w klinice – BRUIN 1/2 (Coombs 2026)



Wykres 4. Kategorie klinicznie istotnej zmiany w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia w stosunku do wartości wyjściowej, według wizyty w klinice – BRUIN 1/2 (Coombs 2026)



Związek między kliniczną odpowiedzią na leczenie a kategoriami poprawy PROs

Odsetek pacjentów z MCL, którzy osiągnęli klinicznie istotny próg poprawy wyników PROs w momencie najlepszej ogólnej odpowiedzi, podsumowano w poniższej tabeli. Nie zaobserwowano wyraźnego wzorca w odsetku pacjentów z poprawą PROs w kategoriach choroby stabilnej (SD) i progresji choroby (PD) ani w momencie odpowiedzi na leczenie, ani w całym okresie obserwacji, według kategorii odpowiedzi na leczenie (CR/PR – odpowiedź całkowita/odpowiedź częściowa, SD, PD), ze względu na małą liczebność próby. Analizy wrażliwości oceniające PROs w dowolnym momencie badania nie poprawiły możliwości interpretacji tych wyników.

Tabela 4. Zmiana w zakresie PROs w stosunku do wartości wyjściowej, według kategorii odpowiedzi na leczenie u pacjentów z MCL – BRUIN 1/2 (Coombs 2026)

Punkt końcowy - PROs		CR/PR N=61	SD n=22	PD n=32	Nieoceniane n=9
Ocena PROs w momencie odpowiedzi na leczenie					
Funkcje fizyczne, n (%) kategorii odpowiedzi na leczenie)	Poprawa	6 (14,3)	1 (5,9)	3 (17,6)	0
	Brak poprawy	36 (85,7)	16 (94,1)	14 (82,4)	0
	Brak danych	19	5	15	9
	Poprawa	14 (35,0)	4 (25,0)	2 (12,5)	0

Objawy związane z MCL n (% kategorii odpowiedzi na leczenie)	Brak poprawy	26 (65,0)	12 (75,0)	14 (87,5)	0
	Brak danych	21	6	16	9
Zmęczenie n (% kategorii odpowiedzi na leczenie)	Poprawa	12 (30,0)	2 (12,5)	3 (18,8)	0
	Brak poprawy	28 (70,0)	14 (87,5)	13 (81,3)	0
	Brak danych	21	6	16	9
Ocena PROs w całym okresie obserwacji*					
Funkcje fizyczne, n (% kategorii odpowiedzi na leczenie)	Poprawa	14 (28,6)	2 (10,0)	6 (30,0)	0
	Brak poprawy	35 (71,4)	18 (90,0)	14 (70,0)	2
	Brak danych	12	2	12	7
Objawy związane z MCL n (% kategorii odpowiedzi na leczenie)	Poprawa	20 (40,8)	5 (26,3)	5 (26,3)	0
	Brak poprawy	29 (59,2)	14 (73,7)	14 (73,7)	2
	Brak danych	12	3	13	7
Zmęczenie n (% kategorii odpowiedzi na leczenie)	Poprawa	28 (57,1)	5 (26,3)	5 (26,3)	2
	Brak poprawy	21 (42,9)	14 (73,7)	14 (73,7)	0
	Brak danych	12	3	13	7

*Klinicznie istotną poprawę zdefiniowano jako osiągnięcie progu klinicznie istotnej poprawy w jednej lub więcej ocenach PRO w dowolnym momencie badania.

Czas do pogorszenia wyników PROs

Mediana TTW (ang. *time to worsening*) nie została osiągnięta dla żadnego z punktów końcowych PROs ze względu na niski odsetek pogorszenia PROs lub zgonów wśród pacjentów leczonych pirtobrutynibem.

W przypadku MCL wskaźniki cenzurowania (ang. *censoring rates*) wyniosły 88,7% dla funkcji fizycznych, 87,6% dla objawów związanych z MCL, 85,7% dla zmęczenia i 84,0% dla GHS/QoL. Analizy wrażliwości oceniające czas do pierwszego pogorszenia również nie osiągnęły mediany; u większości pacjentów nie wystąpiło pogorszenie.

Analizy longitudinalne

Analizy MMRM (ang. *mixed model for repeated measures* - model mieszany dla pomiarów powtarzanych) przedstawiono na wykresach poniżej. Wyniki analiz longitudinalnych pokazują, że funkcje fizyczne pozostawały stabilne w czasie u pacjentów z MCL bez istotnych różnic w stosunku do wartości wyjściowej; żaden LSM nie osiągnął klinicznie istotnego progu poprawy.

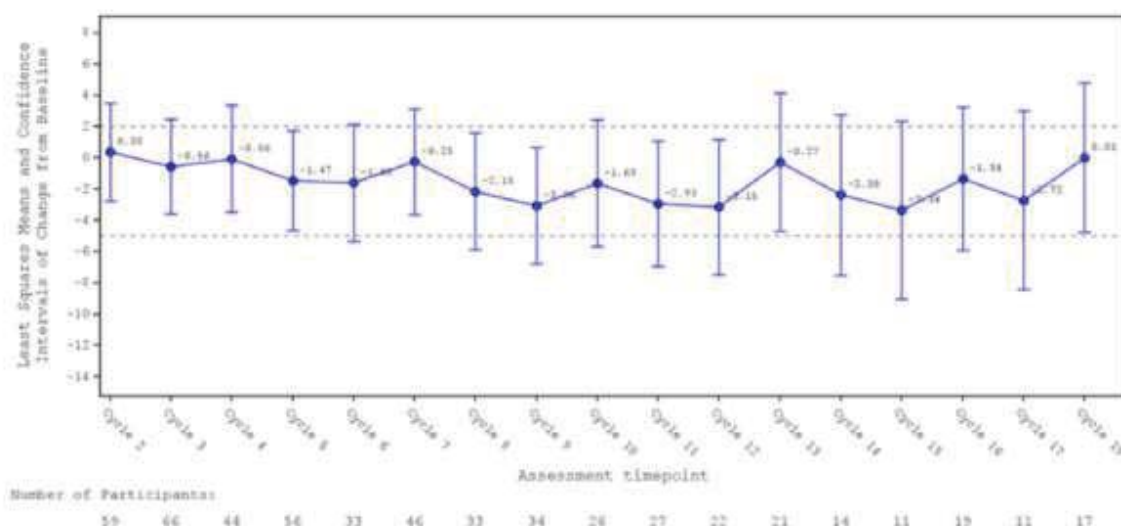
Objawy związane z MCL nie różniły się istotnie od wartości wyjściowej, nie zaobserwowano ani klinicznie istotnego pogorszenia, ani poprawy u pacjentów z MCL w czasie do Cyklu 20, z wyjątkiem Cyklu 2.

Podobne wzorce zaobserwowano w przypadku zmęczenia, w tym przypadku pacjenci z MCL również pozostawali stabilni w czasie, bez zaobserwowanych istotnych lub znaczących zmian.

U pacjentów z MCL próg poprawy w GHS/QoL został osiągnięty jedynie w cyklach 2–5, 13. i 16. Większość ocen GHS/QoL po rozpoczęciu leczenia pozostała stabilna w czasie.

Wykres 5. Analiza longitudinalna zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie funkcji fizycznych, podczas każdej wizyty – BRUIN 1/2 (Coombs 2026)

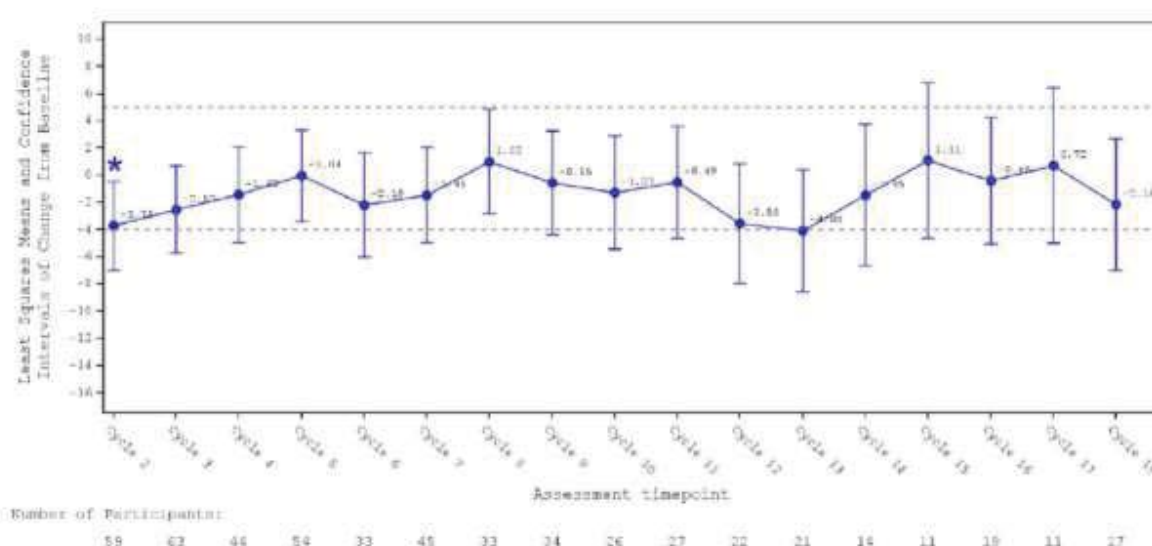
MCL



Górna linia przerywana przedstawia klinicznie istotną poprawę na poziomie grupy; Dolna linia przerywana przedstawia klinicznie istotne pogorszenie na poziomie grupy; dane przedstawione dla Cyklu 18 dla ułatwienia wizualizacji

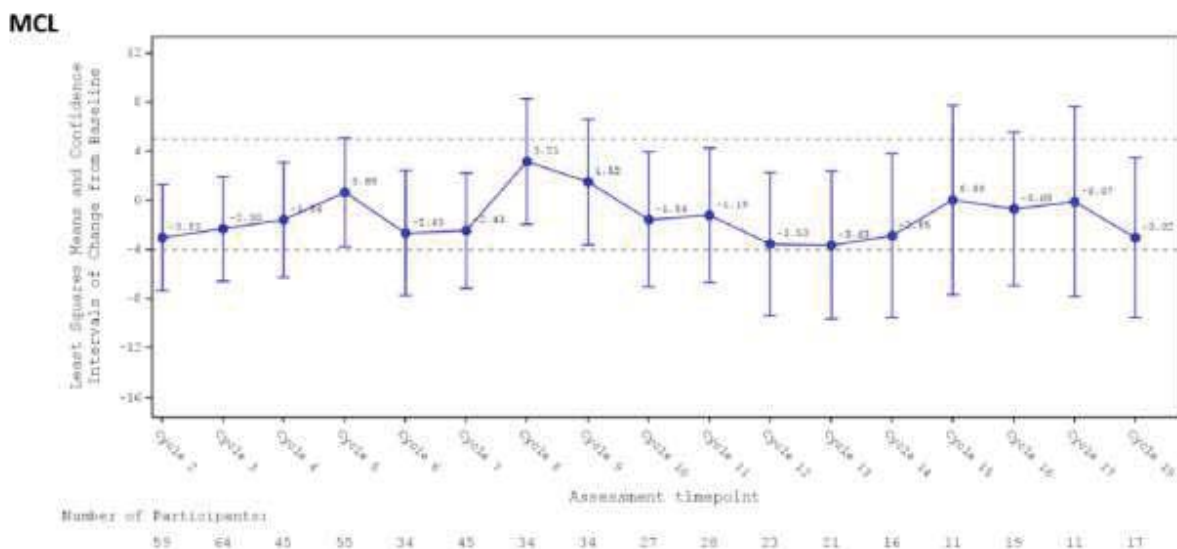
Wykres 6. Analiza longitudinalna zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie objawów związanych z MCL, podczas każdej wizyty – BRUIN 1/2 (Coombs 2026)

MCL-related symptoms



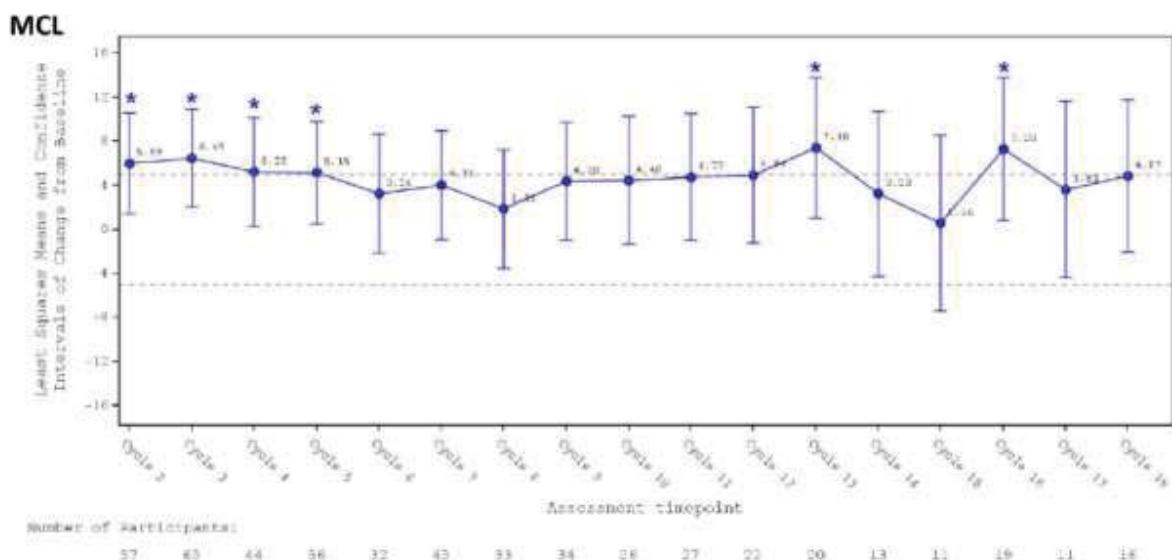
Górna linia przerywana przedstawia klinicznie istotne pogorszenie na poziomie grupy; dolna linia przerywana przedstawia klinicznie istotną poprawę na poziomie grupy; dane przedstawione dla Cyklu 18 dla ułatwienia wizualizacji

Wykres 7. Analiza longitudinalna zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie zmęczenia, podczas każdej wizyty – BRUIN 1/2 (Coombs 2026)



Górna linia przerywana przedstawia klinicznie istotne pogorszenie na poziomie grupy; dolna linia przerywana przedstawia klinicznie istotną poprawę na poziomie grupy; dane przedstawione dla Cyklu 18 dla ułatwienia wizualizacji

Wykres 8. Analiza longitudinalna zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, podczas każdej wizyty – BRUIN 1/2 (Coombs 2026)



Górna linia przerywana przedstawia klinicznie istotną poprawę na poziomie grupy. dolna linia przerywana przedstawia klinicznie istotne pogorszenie na poziomie grupy; dane przedstawiono w cyklu 18 w celu ułatwienia wizualizacji

Badanie *Banegas 2026* [3]

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania *Banegas 2026* oraz pacjentów biorących w nim udział.

Tabela 5. Charakterystyka badania *Banegas 2026*

Badanie <i>Banegas 2026</i>		
Ocena w skali NICE	6/8 punktów	
Metodyka		
Rodzaj badania	Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie przeprowadzone w ramach programu leczenia (<i>compassionate use program</i>) we Włoszech w okresie od 10 października 2022 r. do 31 marca 2024 r. w 25 ośrodkach. Włączano pacjentów z nawracającym/opornym chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL), którzy byli leczeni pirtobrutynibem.	
Liczba ośrodków	25 ośrodków we Włoszech	
Populacja		
Kryteria włączenia	- Pacjenci z nawracającym/opornym chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL), objęci leczeniem pirtobrutynibem - Nietolerancja lub niepowodzenie wcześniejszego leczenia cBTKi.	
Kryteria wykluczenia	Nie zostały przedstawione w publikacji.	
Charakterystyka badanej populacji		
Cecha populacji		Pacjenci z MCL stosujący pirtobrutynib
Liczebność populacji, N		42
Wiek w czasie rozpoczęcia leczenia pirtobrutynibem, lata, mediana (zakres)		70 (44; 86)
Płeć pacjenta, w mies. n (%)	Mężczyźni	37 (88)
	Kobiety	5* (12)*
Liczba wcześniejszych linii leczenia systemowego, mediana (zakres)		3 (2; 7)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Terapia anty-CD20	42 (100)
	Chemioterapia	42 (100)
	Inhibitor cBTK	42 (100)**
	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych	29 (69)
	Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych	2 (5)
	CAR-T	8 (19)
	Inhibitor BCL-2	2 (5)
	Lenalidomid	5 (12)
	Inhibitor PI3K	0 (0)
	Przeciwciało bispecyficzne CD3-CD20	1 (2)

Wielkość guza ≥ 5 cm, n (%)		18/32 (56)*
Choroba pozawęzłowa, n (%)		33 (79)
Zajęcie szpiku kostnego, n (%)		41 (97)
ECOG PS, n (%)	0	25 (59)
	1 lub 2	17 (41)
sMIPI score (Mantle lymphoma International prognostic Index), n (%)	Niskie ryzyko	5 (12)
	Średnie ryzyko	15 (36)
	Wysokie ryzyko	22 (52)
Morfologia MCL, n (%)	Klasyczna	29 (69)
	Pleomorficzna	6 (14)
	Blastoidalna	7 (17)
Ki-67 $\geq 30\%$, n (%)		22/29 (76)
Mutacja TP53, n (%)		12/22 (55)
Charakterystyka ocenianej interwencji		
Interwencja		Wszyscy pacjenci otrzymywali pirtobrutynib w zatwierdzonej dawce 200 mg raz na dobę
Sposób podania		Doustnie
Czas trwania badania		Mediana okresu obserwacji wyniosła 7 miesięcy (zakres 1–23)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; **w tym 41 pts otrzymywało ibrutinib a 1 pacjent leczony był akalbrutinibem; 37 (88%) przerwało leczenie cBTKi z powodu progresji choroby

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę badania *Banegas 2026* wg skali NICE.

Tabela 6. Ocena jakości badań w skali NICE – *Banegas 2026*

Pytania (tak – 1 punkt, nie – 0 punktów)	<i>Banegas 2026</i>
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1 punkt
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1 punkt
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1 punkt
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1 punkt
5. Czy badanie było prospektywne?	0 punktów
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0 punktów
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1 punkt
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1 punkt
Suma punktów	6/8 punktów

Skuteczność

Odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wśród pacjentów otrzymujących pirtobrutynib wyniósł 47,6%, przy czym 23,8% pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą (CR), i 23,8% osiągnęło odpowiedź częściową (PR), natomiast u 12% wykazano stabilizację choroby. Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1,2 miesiąca (zakres 0,5–3,2). Po medianie obserwacji wynoszącej 7 miesięcy (zakres 1–23) 11 pacjentów nadal otrzymywało aktywne leczenie. Mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio 4,7 (SE=0,8) i 15,3 miesiąca (SE=0,9).

Nie zaobserwowano istotnych różnic w PFS i OS między pacjentami, którzy przerwali leczenie cBTKi z powodu toksyczności (n=5, p=0,35) w porównaniu z pacjentami, u których wystąpiła progresja choroby podczas leczenia cBTKi (n=37, p=0,28), prawdopodobnie ze względu na małą liczebność grup. Spośród 20 pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej PR, mediana DOR nie została osiągnięta, a 65% z nich pozostało w odpowiedzi po roku. DOOR wyniósł 78% po roku. Spośród cech klinicznych i patologicznych jedynymi istotnymi czynnikami predykcyjnymi gorszego DOR były wysokie Ki67 > 30% (p=0,02) oraz mutacje TP53 (p=0,01).

Po leczeniu pirtobrutynibem 9 pacjentów objętych zostało terapią CAR-T. Wyniki leczenia pacjentów, którzy zostali skierowani na terapię CAR-T z zastosowaniem stosunkowo krótkiego cyklu pirtobrutynibu (mediana 3,4 miesiąca, zakres 1–9), były niezmiennie dobre, przy czym żaden z 9 pacjentów nie doświadczył PD ani zgonu po CAR-T w trakcie obserwacji wynoszącej 6,2 miesiąca (mediana).

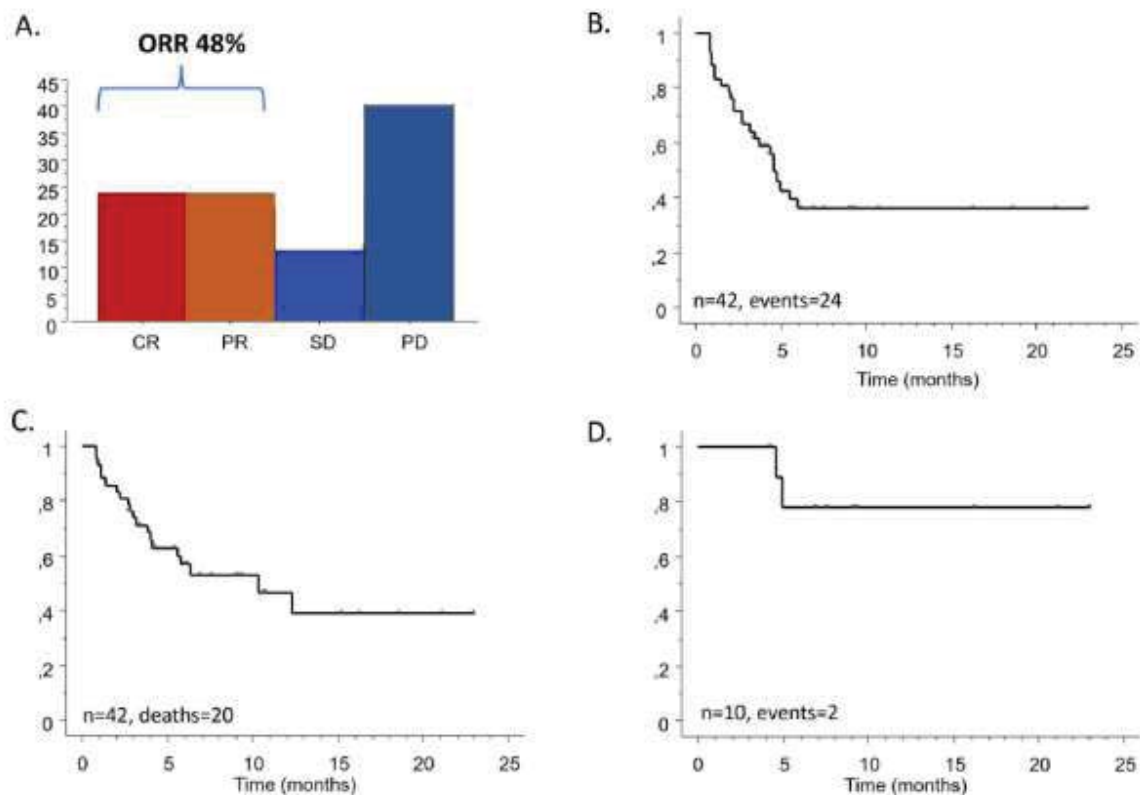
W tabeli oraz na wykresie poniżej przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności pirtobrutynibem w populacji pacjentów R/R MCL.

Tabela 7. Ocena skuteczności praktycznej pirtobrutynibu – dane RWE (Banegas 2026)

Punkt końcowy	N	n (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	42	20* (47,6)
Odpowiedź całkowita (CR)	42	10* (23,8)
Odpowiedź częściowa (PR)	42	10* (23,8)
Choroba stabilna (SD)	42	5* (12)
Utrzymanie odpowiedzi (co najmniej PR) na leczenie po 1 roku	20	13* (65)
Utrzymanie całkowitej odpowiedzi na leczenie po 1 roku	10	8* (78)
Punkt końcowy	N	Mediana (zakres)
Przeżycie całkowite (OS), miesiące	42	15,3 (SE=0,9)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), miesiące	42	4,7 (SE=0,8)
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), miesiące	42	1,2 (0,5; 3,2)
Czas trwania odpowiedzi (co najmniej PR) na leczenie (DOR), miesiące	20	nie osiągnięto

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Wykres 9. Wyniki leczenia 42 pacjentów z R/R MCL pirtobrutynibem – *Banegas 2026*. (A) Odpowiedź na leczenie; (B) Przeżycie wolne od progresji choroby; (C) Przeżycie całkowite (OS); (D) Czas trwania całkowitej odpowiedzi (DOCR)



Bezpieczeństwo

Wszystkie odnotowane w ramach badania *Banegas 2026* zdarzenia niepożądane miały nasilenie 1. lub 2. stopnia, a tylko u 1 pacjenta przerwano leczenie pirtobrutynibem z powodu toksyczności, tj. bakteryjnego zapalenia płuc, co stanowiło jedyne zdarzenie niepożądane 3. stopnia związane z leczeniem. Ogółem, stosowanie pirtobrutynibu przerwano u 31 pacjentów (74%) z następujących powodów: PD u 21 (68%), toksyczność u 1 (3%) i konieczność przejścia na terapię komórkami CAR-T u dziewięciu pacjentów (29%). Najczęściej raportowanymi TRAEs były: zmęczenie (16,6%), infekcje (9,5%) oraz neutropenia (9,5%).

Tabela 8. Niehematologiczne i hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) podczas stosowania pirtobrutynibu – *Banegas 2026*

TRAEs	Dowolny stopień nasilenia, N (%)	≥ 3 stopień nasilenia, N (%)
Toksyczność niehematologiczna		
Krwotok	2 (4,7)	0 (0)
Infekcje	4 (9,5)	1 (2,4)
Migotanie przedsionków	0 (0)	0 (0)
Zmęczenie	7 (16,6)	0 (0)
Biegunka	3 (7,1)	0 (0)

Ból mięśni	3 (7,1)	0 (0)
Duszność	1 (2,4)	0 (0)
Toksyczność hematologiczna		
Niedokrwistość	2 (4,7)	0 (0)
Neutropenia	4 (9,5)	0 (0)
Małopłytkowość	0 (0)	0 (0)

Podsumowanie

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz parametrów przeżycia uzyskane w ramach badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki *Banegas 2026* są w większości spójne z rezultatami głównego badania klinicznego BRUIN. Porównując te wyniki, należy mieć na uwadze znaczne heterogeniczności kliniczne pomiędzy dwoma badaniami. Pacjenci z analizowanego badania RWE byli intensywniej leczeni (69% przeżyło ASCT w porównaniu z 21% w BRUIN), częściej mieli morfologię blastyczną lub pleomorficzną MCL, charakteryzowali się masywną chorobą w 50% przypadków w porównaniu z 27% w BRUIN oraz mieli wysoki wynik MIPI w 52% przypadków w porównaniu z 22%, Mimo tych różnic krzywe PFS, OS, jak i DOR uzyskane w ramach badania *Banegas 2026* były podobne do krzywych z próby klinicznej BRUIN, choć miał na nie wpływ dość krótki okres obserwacji. Wyniki badania *Banegas 2026* potwierdzają skuteczność oraz dobry profil bezpieczeństwa pirtobrutynibu stosowanego u pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem komórek płaszczka.

Piśmiennictwo

1. Wang M, Cohen J, Shah N, et al. Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL): Final update from the Phase 1/2 BRUIN study. *Blood*, Volume 146, Supplement 1, 2025, Page 665, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2025-665>.
2. Coombs CC, Woyach JA, Brown JR, et al. Patient-reported outcomes among patients with mantle cell lymphoma or chronic lymphocytic leukemia receiving pirtobrutinib in the BRUIN phase 1/2 study: final analysis. *Curr Med Res Opin.* 2026 Jan 30:1-16. doi: 10.1080/03007995.2025.2607542. Epub ahead of print. PMID: 41612863.
3. Banegas DE, Ferrarini I, Bernardelli A, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: outcomes from the compassionate use program in Italy. *Leuk Lymphoma.* 2026 Jan 29:1-5. doi: 10.1080/10428194.2026.2621825. Epub ahead of print. PMID: 41608968.

3. Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 r. Dostęp http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf, data dostępu 12.06.2024.
2. Banegas DE, Ferrarini I, Bernardelli A, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: outcomes from the compassionate use program in Italy. *Leuk Lymphoma*. 2026 Jan 29:1-5. doi: 10.1080/10428194.2026.2621825. Epub ahead of print. PMID: 41608968.
3. Coombs CC, Woyach JA, Brown JR, et al. Patient-reported outcomes among patients with mantle cell lymphoma or chronic lymphocytic leukemia receiving pirtobrutinib in the BRUIN phase 1/2 study: final analysis. *Curr Med Res Opin*. 2026 Jan 30:1-16. doi: 10.1080/03007995.2025.2607542. Epub ahead of print. PMID: 41612863.

- 
5. 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.
 6. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dziennik Ustaw 2011/122/poz. 696 z późniejszymi zmianami. Opracowano na podstawie: t.j. Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z 2025 r. poz. 129.
 7. Wang M, Cohen J, Shah N, et al. Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL): Final update from the Phase 1/2 BRUIN study. *Blood*, Volume 146, Supplement 1, 2025, Page 665, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2025-665>