



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Jaypirca (pirtobrutynib)**
w ramach programu lekowego B.12.FM.
„Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe
(ICD-10: C82, C83, C85)”
Analiza weryfikacyjna

OTAD.4131.3.2026

Data ukończenia: 9 kwietnia 2026 roku

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: (nie dotyczy)

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026r., poz. 253)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (ang. Akaike Information Criterion)
AKL	Analiza kliniczna
allo-SCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic stem cell transplantation)
autoHSCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BIC	Kryterium informacyjne Schwarza (ang. Bayesian Information Criterion)
BOR	Najlepsza odpowiedź na leczenie
BORR	Najlepszy odsetek odpowiedzi ogółem
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best-supportive care)
BTKi	Inhibitor kinazy Burtona (ang. Bruton's tyrosine kinase inhibitor)
cBTKi	Kowalencyjny inhibitor kinazy Burtona (ang. Bruton's tyrosine kinase inhibitor)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia)
CR	Odpowiedź całkowita
CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	Cena zbytu netto
DHA	Deksametazon, cytarabina
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie
ECA	Zewnętrzna grupa kontrolna
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GemOx	Gemcytabina, oksaliplatyna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
INV	Badacz (ang. Investigator)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Niezależny komitet oceniający (ang. independent review committee)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KTE-X19	Brexukabtagen autoleucel
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MAIC	Porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison)
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (ang. Mantle Cell Lymphoma)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NE	Nieoszacowane
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NHL	Chłoniak nieziarniczny (ang. Non-Hodgkin Lymphoma)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Metaanaliza sieciowa
ORR	Ogólny odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD	Progresja choroby (ang. progressive disease)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PIRTO	Pirtobrutynib
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
PROs	Punkty zorientowane na pacjenta
PSM	Model opracowany przy wykorzystaniu techniki czasu podzielonego (ang. partitioned survival model)
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
QoL	Jakość życia (ang. quality of life)
R/R	Nawrotowy/oporny (ang. Relapsed/Refractory)
R/R MCL	Nawrotowy/Oporny (ang. Relapsed/Refractory) chłoniak z komórek płaszczka (ang. Mantle Cell Lymphoma)
R-BAC	Schemat rytuksymab-bendamustyna-cytarabina
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RWD	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. Real-World Data)
RWE	Dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. Real-World Evidence)
rwPFS	Przeżycie wolne od progresji w warunkach rzeczywistych (ang. Real-world progression-free survival)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
SD	Stabilna choroba (ang. stable disease)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SLL	Chłoniak z małych limfocytów (ang. Small Lymphocytic Lymphoma)
SoC	Terapia standardowa (ang. standard of care)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (ang. Treatment-Emergent Adverse Events)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Related Adverse Events)
TTD	Czas do przerwania leczenia (ang. time to discontinuation)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. time to response)
TTW	Czas do pogorszenia (ang. time to worsening)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.)
WLF	Wysokość limitu finansowania
WM	Makroglobulinemia Waldenströma (ang. Waldenström macroglobulinemia)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.1.2. Ocena badań	22
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	23
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	23
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
5. Ocena analizy ekonomicznej	35
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	35
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	36
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	37
5.2.2. Wyniki analizy progowej	38
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	38
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	39
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	40
6. Ocena analizy wpływu na budżet	41
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	41
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	41
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	41
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	41
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	41
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	42
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	43
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	44

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	46
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	47
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	49
10.	Źródła	51

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.01.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2435.2025.18.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Jaypirca, pirtobrutinibum, tabl. powł., 100 mg, 28 szt., GTIN: 5999885490226
- Wnioskowane wskazanie:
Program lekowy B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly Nederland B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Holandia

Wnioskodawca

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Polska, 02-092, Warszawa,

ul. Żwirki i Wigury, 18A

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) w ramach istniejącego programu lekowego B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Jaypirca (pirtobrutynib) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i obejmuje leczenie pacjentów chorych na chłoniaka z komórek płaszczu (ang. Mantle Cell Lymphoma, MCL) (ICD-10: C85.7), spełniających m.in. następujące kryteria kwalifikacji: nawrót albo progresja lub oporność na wcześniejsze leczenie oraz zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia, w tym z zastosowaniem inhibitora BTK.

Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka przez wnioskodawcę

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Jaypirca

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]
Bez RSS	100 mg				
Z RSS					

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Chłoniak z komórek płaszczu (ang. mantle cell lymphoma, MCL) jest rzadkim, agresywnym i nieuleczalnym, przy użyciu obecnych terapii, podtypem chłoniaka nieziarnicznego typu non-Hodgkin (ang. non-Hodgkin's lymphoma, NHL) z komórek B. MCL stanowi od 3% do 10% wszystkich nowych przypadków NHL rocznie z typową częstością występowania wynoszącą około 1 do 2 na 100 000 w Europie i Stanach Zjednoczonych. MCL występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:1), a w momencie rozpoznania pacjenci są zwykle w wieku od 60 do 70 lat. Większość przypadków chłoniaka z komórek płaszczu ma immunofenotyp, który jest dodatni dla antygenów komórek B (CD5, BCL2 i cyklinyD1), a ujemny dla CD23 i antygenów związanych z komórkami centrum pęcherzykowego, takich jak CD10 BCL-6. Typowy obraz kliniczny MCL jest agresywny i obejmuje klasyczną, blastoidalną lub pleomorficzną histologię, a u większości pacjentów wymagane jest leczenie w momencie rozpoznania. Wybór leczenia pierwszego rzutu opiera się na charakterystyce pacjenta i możliwości jego zakwalifikowania do intensywnej chemioimmunoterapii. Młodzi i sprawni pacjenci zazwyczaj otrzymują intensywną chemioimmunoterapię z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych w pierwszej linii leczenia. Zgodnie z informacjami podanymi w EPAR, wyleczenie przy takim podejściu jest rzadkie, a nawrót choroby bardzo powszechny. Korzyści z leczenia stają się coraz krótsze z każdą kolejną linią terapii po nawrocie choroby. W oparciu o dane dotyczące skuteczności, kowalencyjne inhibitory kinazy Burtona (ang. Bruton's tyrosine kinase inhibitor, BTKi), na przykład ibrutynib, są najbardziej ugruntowaną terapią dla pacjentów z MCL i wyraźnie przewyższają inne zatwierdzone terapie ratunkowe, takie jak bortezomib, lenalidomid lub temsirolimus. Chociaż istnieją korzyści w leczeniu pacjentów z chłoniakiem komórek płaszczu za pomocą 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. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, jedynym dopuszczonym lekiem po inhibitorze BTK jest autoleucel breksukabtagenu. Pacjenci mogą również stosować schematy z poprzednich linii leczenia (np. schemat rytuksymab-bendamustyna-cytarabina (R-BAC)).

Źródło: Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024, Nr: WS.425.18.2023

Epidemiologia

Zgodnie z danymi NFZ w ramach programu lekowego B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” w 2023 r. leczonych było 1 444 pacjentów, w 2024 r. 2 169 pacjentów, natomiast w 2025 r. 2 662 pacjentów (stan na grudzień 2025 r.).

Źródło: dane NFZ

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej technologii medycznej uznał terapię standardową (ang. standard of care, SoC), składająca się z refundowanych w Polsce schematów immunochemioterapii oraz chemioterapii.

Aktualnie w ramach programu lekowego B.12.FM u dorosłych pacjentów chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL), u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor BTK refundowana jest terapia CAR-T z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu. Wnioskodawca zadeklarował, iż kwestia zastosowania terapii CAR-T w kontekście leczenia pirtobrutynibem została omówiona z ekspertem klinicznym na etapie przygotowywania analiz.

eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję. Obaj eksperci kliniczni wskazują jednoznacznie, że terapia CAR-T (breksukabtagen autoleucelu) nie jest właściwym komparatorem dla pirtobrutynibu, gdyż odnosi się do odmiennej sytuacji klinicznej tj. do pacjentów w lepszym stanie ogólnym, kwalifikowanych do intensywnej terapii, podczas gdy pirtobrutynib jest stosowany u chorych, którzy nie mogą otrzymać CAR-T lub dla których CAR-T okazała się nieskuteczna.

W związku z powyższym wybór komparatora przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

Opinie eksperta i stowarzyszeń pacjenckich zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię Ekspertki klinicznej:

Ekspertka kliniczna wskazała, że w przypadku części chorych leczonych uprzednio ibrutynibem, w przypadku oporności lub nawrotu, możliwe jest zastosowanie terapii z użyciem CAR-T. Dotyczyć to może chorych w dobrym stanie ogólnym i spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do procedury CAR-T. Ze względu na wysoką skuteczność terapii CAR-T, chory taki powinien w pierwszej kolejności być zakwalifikowany do terapii CAR-T. Chorzy nie kwalifikujący się do terapii CAR-T (gorszy stan ogólny chorego, chorzy nie spełniający pozostałych kryteriów procedury i/lub procedura z zastosowaniem CAR-T byłaby zbyt obciążająca, gwałtowna progresja wymagająca natychmiastowego wdrożenia leczenia) powinni mieć dostęp do leczenia z zastosowaniem pirtobrutynibu. Należy również mieć na uwadze chorych, u których dochodzi do nawrotu po terapii preparatem CAR-T. Chorzy Ci powinni mieć możliwość leczenia z użyciem pirtobrutynibu. W związku z powyższym, należałoby uznać, że preparat CAR-T (breksukabtagen autoleucelu), stosowany aktualnie w ramach programu lekowego B.12.FM., w populacji chorych na chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii.

Ponadto, otrzymano 2 stanowiska stowarzyszeń pacjenckich:

- Dominik Romiński, Prezes Stowarzyszenia Kierunek Zdrowie.

Pan Dominik Romiński wskazał, iż pacjenci chorujący na chłoniaka z komórek płaszczka to populacja o dużej niezaspokojonej potrzebie - przebieg choroby jest agresywny, a pacjenci niekwalifikujący się do terapii CAR-T nie mają dostępu do żadnego innowacyjnego leczenia. Refundacja pirtobrutynibu w tym wskazaniu jest jednym z priorytetów wskazywanych przez środowisko naukowe na liście Top 10 priorytetów hematoonkologii w 2025 roku. Priorytety refundacyjne w hematoonkologii - TOP TEN HEMATO 2025. Ponadto, lek dostępny jest w tabletkach co ułatwia jego stosowanie przez pacjentów.

Pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii przede wszystkim w odpowiedzi na leczenie, zmniejszeniu nasilenia objawów i utrzymania dobrej jakości życia oraz lepszej tolerancji leczenia niż chemioterapia ratunkowa.

- Łukasz Rokicki, Prezes Fundacji Carita im. Wiesławy Adamiec.

Pan Łukasz Rokicki wskazał, iż pirtobrutynib (Jaypirca) odpowiada na istotną, niezaspokojoną potrzebę medyczną, szczególnie w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem B-komórkowym po wcześniejszych liniach leczenia. Do najważniejszych korzyści terapii należą: skuteczność w populacji o ograniczonych możliwościach terapeutycznych, korzystny profil bezpieczeństwa, realna poprawa jakości życia pacjentów oraz doustna forma podania.

Kluczowym elementem poprawy sytuacji pacjentów byłoby zapewnienie szerszego i szybszego dostępu do nowoczesnych terapii celowanych, w tym terapii o udokumentowanej skuteczności w populacji pacjentów nawrotowych i opornych na leczenie.

Pacjenci oczekują, że nowe terapie będą odpowiadały na najważniejsze niezaspokojone potrzeby zdrowotne, w szczególności:

- skuteczności po wcześniejszych liniach leczenia, zwłaszcza po niepowodzeniu terapii inhibitorami BTK,
- wydłużenia czasu do progresji,
- poprawy jakości życia (redukcji objawów choroby, ograniczenia zdarzeń niepożądanych),
- doustnej, wygodnej formy leczenia (umożliwiającej terapię w warunkach domowych),
- lepszej tolerancji leczenia,
- możliwości kontynuacji terapii bez konieczności hospitalizacji.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy nie znaleziono badań bezpośrednio porównujących pirtobrutynib z terapią standardową u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka, wcześniej leczonych inhibitorem BTK. Zidentyfikowano natomiast wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie II fazy BRUIN 1/2, oceniające skuteczność pirtobrutynibu w tej populacji, stanowiące podstawę do rejestracji leku w EMA.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność pirtobrutynibu z terapią standardową, w analizach HTA przedstawiono wyniki

Badanie BRUIN 1/2

W badaniu BRUIN 1/2 wyniki skuteczności pirtobrutynibu były spójne niezależnie od długości obserwacji. Odsetek odpowiedzi ogółem (ORR) u pacjentów rasy białej wyniósł 53% (95% CI: 44-63). Całkowitą odpowiedź (CR) uzyskano u 16-20% chorych, a odpowiedź częściową u 34-38%. W momencie odcięcia danych 35% odpowiedzi pozostawało utrzymanych, a maksymalny czas ich trwania sięgał 26,2 miesiąca. Mediana TTR wyniosła 1,8 miesiąca, a mediana DOR do 21,6 miesiąca; odsetek utrzymania odpowiedzi wynosił ok. 57-58% po 12 miesiącach, 45-52% po 18 miesiącach i 39% po 24 miesiącach.

Porównanie pośrednie pirtobrutynibu vs terapia standardowa (SoC)

Porównanie skuteczności pirtobrutynibu z terapią standardową (SoC) w przedmiotowej populacji

Pozostałe badania

Odnaleziono także trzy badania typu real-life, dla których dostępne są dane z zakresu skuteczności i/lub bezpieczeństwa tj. Badanie *Aydilek 2024*, Badanie *Aydilek 2025*, Badanie *Epstein Peterson 2025*.

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca dostarczył dane odnośnie do skuteczności wnioskowanej technologii w populacji pacjentów R/R (ang. Relapsed/Refractory) MCL z badania RWE *Banegas 2026*. Wyniki dotyczące skuteczności i przeżycia z badania są w dużej mierze zbieżne z rezultatami próby klinicznej BRUIN 1/2, choć przy porównaniu trzeba uwzględnić wyraźne różnice kliniczne między populacjami.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu BRUIN 1/2 odsetek pacjentów, którzy zakończyli udział, wyniósł 66,4%. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby (47,6%). Zdarzenia niepożądane doprowadziły do wyłączenia 7,9% uczestników, a zgony do 4,3%.

Rzadko obserwowano działania niepożądane wymagające redukcji dawki: TEAEs dotyczyły 4,9% pacjentów, a TRAEs 5,3%. Podobnie niewielki był odsetek TEAEs (9,1%) i TRAEs (3,3%) skutkujących całkowitym przerwaniem terapii. Nie odnotowano SAEs.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania obejmowały: infekcje (14%), krwawienia (15,9%) oraz neutropenię (9,1%). Wśród zdarzeń stopnia ≥ 3 najczęściej obserwowano infekcje (3%) i neutropenię (8,5%).

Wnioskodawca wskazał również, że wyniki z abstraktu konferencyjnego Wang 2025 dotyczącego badania BRUIN 1/2 są zgodne z danymi przedstawionymi w AKL.

W dokumentacji zestawiono również najczęstsze ciężkie działania niepożądane (TEAEs ≥ 3) obserwowane w BRUIN 1/2, takie jak infekcje (~17–20%), neutropenia (15%), zaburzenia liczby neutrofili (~13%) oraz zapalenie płuc (8,5%).

W analizie efektywności praktycznej zgłaszano zarówno niehematologiczne, jak i hematologiczne działania niepożądane (wszystkie w stopniu 1 według klasyfikacji CTCAE). Toksyczność hematologiczna była łagodna i pojawiała się sporadycznie - nie odnotowano zdarzeń w stopniu 3 ani 4.

W badaniu *Banegas 2026* wszystkie zgłoszone działania niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie (stopień 1-2). Najczęściej raportowane działania niepożądane związane z leczeniem (TRAE) obejmowały zmęczenie (16,6%), infekcje (9,5%) oraz neutropenię (9,5%).

Analiza ekonomiczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną.

Ograniczeniem AE wnioskodawcy jest oparcie modelowania na wynikach przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czasu do przerwania leczenia (TTD), dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencją a komparatorem. W konsekwencji niepewność dotycząca rzeczywistej wielkości efektu klinicznego przekłada się na niepewność uzyskanych wyników analizy ekonomicznej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pirtobrutynibu w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania pirtobrutynib vs SoC wyniósł [redacted] w wariancie z RSS i 261 923 zł/QALY w wariancie bez RSS. Wartość ICUR w wariancie z RSS znajduje się poniżej, a w wariancie bez RSS powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość maksymalna ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (244 821 zł/QALY) wynosi [redacted]. [redacted]

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jaypirca, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted].

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną, dla 2-letniego horyzontu czasowego.

Do ograniczeń AWB wnioskodawcy należy brak dostępu do danych źródłowych oraz brak szczegółowego uzasadnienia przyjętych założeń w celu oszacowania liczebności populacji, co ogranicza możliwość oceny ich zasadności oraz wpływu na uzyskane wyniki. Ponadto w AWB wnioskodawcy przeprowadzono oszacowania dla wariantów skrajnych, natomiast nie przeprowadzono analizy wrażliwości, co ogranicza możliwość oceny wpływu niepewności parametrów na wyniki analizy.

Oszacowania wnioskodawcy w wariantcie z uwzględnieniem RSS wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych leku Jaypirca we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązało się [REDACTED] płatnika publicznego w I roku o [REDACTED], a w II roku o [REDACTED]. W wariantcie nie uwzględniającym RSS finansowanie ze środków publicznych leku Jaypirca we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o 18,93 mln zł i 33,58 mln zł odpowiednio w I i II roku.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające alternatywną wielkość populacji docelowej oszacowanej na podstawie danych z bazy NFZ oraz opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję [REDACTED]. Oszacowaną wartość wynoszącą ok. 255-291 pacjentów zaimplementowano w modelu wnioskodawcy. Udziały w rynku oraz pozostałe założenia przyjęto zgodnie z modelem wnioskodawcy.

Oszacowania Agencji wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych leku Jaypirca we wnioskowanym wskazaniu, będzie wiązało się w wariantcie z RSS [REDACTED] płatnika publicznego o [REDACTED] odpowiednio w I i II roku oraz w wariantcie bez RSS ze wzrostem wydatków o 29,34 mln zł i 59,56 mln zł odpowiednio w I i II roku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspertka kliniczna ankietowana przez Agencję nie zgłosiła uwag do projektu programu lekowego.

W opinii analityków Agencji do rozważania jest doprecyzowanie zapisów w programie lekowym B.12.FM, tak aby było jasno zdefiniowane w jakiej sytuacji klinicznej należy zastosować CAR-T, a w jakiej wnioskowaną technologię. Zapisy projektu programu lekowego dla chorych z R/R MCL umożliwiają zastosowanie:

- pirtobrutynib u pacjentów ze stanem sprawności 0-2 według skali ECOG, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia, w tym inhibitor BTK,
- CAR-T u pacjentów ze stanem sprawności 0-1 według skali ECOG, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym inhibitor BTK.

Zapisy projektu programu lekowego nie precyzują kolejności wyboru terapii (CAR-T czy pirtobrutynib) od 3. linii leczenia pacjentów z R/R MCL, ze stanem sprawności 0-1 według skali ECOG, u których stosowano wcześniej inhibitor BTK.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję [REDACTED], w przypadku oporności lub nawrotu u chorych wcześniej leczonych inhibitorem BTK, ze względu na wysoką skuteczność terapii CAR-T, powinna ona być zastosowana w pierwszej kolejności (dotyczyć to może chorych w dobrym stanie ogólnym i spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do procedury CAR-T). Chorzy nie kwalifikujący się do terapii CAR-T (gorszy stan ogólny chorego, chorzy nie spełniający pozostałych kryteriów procedury i/lub procedura z zastosowaniem CAR-T byłaby zbyt obciążająca, gwałtowna progresja wymagająca natychmiastowego wdrożenia leczenia) powinni mieć dostęp do leczenia z zastosowaniem pirtobrutynibu. W opinii wskazano, że należy również mieć na uwadze chorych, u których dochodzi do nawrotu po terapii preparatem CAR-T - chorzy Ci powinni mieć możliwość leczenia z użyciem pirtobrutynibu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację francuską HAS 2025, dla wskazania: w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, wcześniej leczonych inhibitorem BTK i niekwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Tecartus (breksukabtagen autoleucel), i jednocześnie negatywną w pozostałych sytuacjach klinicznych objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, tj. w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, wcześniej leczonych inhibitorem BTK i kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Tecartus (breksukabtagen autoleucel). W rekomendacji pozytywnej zwrócono uwagę na niski stosunek skuteczności do zdarzeń niepożądanych, z uwagi na niewystarczający poziom dowodów, brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności interwencji z terapią standardową, oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa. Z kolei w negatywnej wskazano na nieustalony stosunek skuteczności do zdarzeń niepożądanych, niewystarczające dane dotyczące skuteczności oraz brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie interwencji z breksukabtagenem autoleucelu.

Odnaleziono również dokumenty niemieckie G-BA 2025 i IQWiG 2025, w których wskazano, że dodatkowa korzyść ze stosowania pirtobrutynibu w porównaniu z odpowiednim komparatorem nie została udowodniona, oraz podkreślono, iż dane z jednoramiennego badania BRUIN oraz analiza MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison) nie pozwalają na wiarygodne porównanie interwencji z komparatorami.

Ponadto odnaleziono informację o zawieszeniu procesu oceny w NICE z uwagi na brak przedstawienia przez firmę materiałów źródłowych niezbędnych do jej przeprowadzenia.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Jaypirca, pirtobrutinibum, tabl. powł., 100 mg, 28 szt., GTIN: 5999885490226
Kod ATC	L01EL05
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pirtobrutynib jest odwracalnym, niekowalencyjnym inhibitorem BTK. BTK jest białkiem sygnałowym receptora antygenowego limfocytów B (ang. B-cell antigen receptor, 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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.12.FM	<u>Ogólne kryteria kwalifikacji</u> 1) potwierdzone rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczka; 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 5) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 10) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. <u>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii - pirtobrutynib w monoterapii</u> 1) nawrót albo progresja lub oporność na wcześniejsze leczenie; 2) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia, w tym z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona (BTK).
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/23/1738/001 EU/1/23/1738/002 EU/1/23/1738/003 EU/1/23/1738/004 EU/1/23/1738/005 EU/1/23/1738/006 EU/1/23/1738/007 EU/1/23/1738/008 EU/1/23/1738/009 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 października 2023 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 września 2025
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Jaypirca w monoterapii jest przeznaczony do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell 3 lymphoma, MCL) leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK). Produkt leczniczy Jaypirca w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) leczonych wcześniej inhibitorem BTK.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports PSURs) oraz podejmowanie wymaganych działań i interwencji z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP (ang. Risk Management Plan). Wymagania do przedłożenia PSUR tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Szczególne zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu, z powodu udzielenia pozwolenia na wprowadzenie do obrotu w procedurze dopuszczenia warunkowego: W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pirtobrutynibu w leczeniu pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest również przedłożyć raport z badania klinicznego fazy 3 LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL-321) porównującego pirtobrutynib z wybranym przez badacza inhibitorem BTK u wcześniej leczonych pacjentów z MCL nieleczonych wcześniej inhibitorem BTK do: 31 grudnia 2026 r.

Źródło: ChPL Jaypirca, pirtobrutinibum, PL B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- <https://www.cda-amc.ca/>
- <https://b-s-h.org.uk/>

Wyszukiwanie przeprowadzono 25.02.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 30.10.2023 r.

Wytyczne europejskie ESMO, w populacji pacjentów z MCL po niepowodzeniu leczenia opartego na kowalencyjnym inhibitorze BTK, jako kluczowe strategie terapeutyczne wskazują terapię CAR-T (zwłaszcza u chorych z wysokim ryzykiem niepowodzenia po terapii cBTKi) oraz pirtobrutynib (wytyczne w odniesieniu do obu terapii wskazują taką samą siłę rekomendacji oraz jakość dowodów), natomiast jako alternatywę wymieniono immunochemioterapię. Ponowne zastosowanie cBTKi w połączeniu lub bez wenetoklaksu rozważa się głównie wtedy, gdy wcześniejsze przerwanie wynikało wyłącznie z nietolerancji lub gdy leczenie było prowadzone czasowo. W dalszych liniach leczenia ESMO wskazuje terapię CAR-T i pirtobrutynib jako podstawowe opcje po immunochemioterapii II linii lub po cBTKi. Po niepowodzeniu terapii CAR-T wytyczne zalecają pirtobrutynib lub immunochemioterapię, natomiast po niepowodzeniu pirtobrutynibu - CAR-T albo immunochemioterapię. Dodatkowo wskazano, że u młodszych, sprawnych pacjentów można rozważyć alloSCT, gdy terapia CAR-T jest niedostępna lub nieskuteczna.

W wytycznych amerykańskich NCCN 2025 wskazano pirtobrutynib jako jedną z opcji terapeutycznych u pacjentów z progresją choroby po leczeniu kowalencyjnym inhibitorem BTK. Alternatywną strategią leczenia wymienioną w tych wytycznych jest terapia CAR-T (breksukabtagen autoleucel lub lisokabtagen maraleucel). W przypadku progresji po CAR-T i pirtobrutynibie albo gdy pacjent nie kwalifikuje się do CAR-T, jako kolejną opcję leczenia NCCN wymienia glofitamab.

Wytyczne kanadyjskie ASH 2025 wymieniają terapię CAR-T jako opcję pierwszego wyboru dla pacjentów, którzy nie reagują na leczenie lub u których występuje progresja choroby podczas leczenia BTKi. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej terapii komórkowej i u których leczenie BTKi nie przyniosło korzyści, opcje paliatywne obejmują: niekowalencyjne BTKi (należy do nich pirtobrutynib), terapie oparte na bortezomibie, lenalidomid oraz badania kliniczne. Ponadto w wytycznych tych wskazano, iż u pacjentów nietolerujących ibrutynibu powinno się zastosować alternatywny BTKi (jeśli to możliwe) przed skierowaniem do terapii komórkowej. W wytycznych zwrócono również uwagę na korzystne wyniki badań dla pirtobrutynibu.

W wytycznych brytyjskich BSH zaznaczono, że po nawrocie w trakcie leczenia kowalencyjnym BTKi rekomenduje się utrzymanie cBTKi do czasu rozpoczęcia kolejnej terapii (aby ograniczyć ryzyko gwałtownego zaostrzenia). Zwrócono uwagę na brak standardowego podejścia terapeutycznego w przypadku nawrotu po leczeniu kowalencyjnym BTKi u pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T lub po terapii CAR-T. Wskazano również, że należy rozważyć zastosowanie niekowalencyjnego inhibitora BTK, takiego jak pirtobrutynib, jeśli jest dostępny.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025 USA	<u>Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)</u> Terapia 2. i kolejnej linii (preferowana): - Kowalencyjne inhibitory BTK (ciągła terapia): • Acalabrutynib • Zanubrutynib • Lenalidomid (ciągła terapia) + rytuksymab Inne rekomendowane terapie: - Kowalencyjny inhibitor BTK (ciągła terapia): • Ibrutynib ± rytuksymab Terapie rekomendowane w określonych przypadkach: • Bendamustyna + rytuksymab (niezalecane, jeśli pacjent był wcześniej leczony • bendamustyną)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• 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) <i>Sila rekomendacji: kategoria 1 – w oparciu o wysokiej jakości dowody naukowe (co najmniej 1 RCT, trzeciej fazy lub metaanaliza wysokiej jakości); kategoria 2A - w oparciu o dowody o niższym poziomie wiarygodności)</i> <i>Wszystkie rekomendacje mają kategorię 2A, jeżeli nie wskazano inaczej.</i>
ESMO 2025 europejskie	Chłoniak z komórek płaszczka (MCL): - Kowalencyjny inhibitor BTK (cBTKi) z wenetoklaksem lub bez (połączenie cBTKi - wenetoklaks niezatwierdzone przez EMA ani FDA) może być stosowany standardowo po immunochemioterapii pierwszej linii w następujących sytuacjach: • W drugiej linii (raczej niż w późniejszych liniach) w przypadku wczesnej lub późnej progresji (POD) [III, B]. • W nawrocie z zajęciem OUN u pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorem BTK [IV, B]. - Opcje leczenia po terapii pierwszej linii opartej na cBTKi obejmują: • Terapię CAR-T (u pacjentów z wysokim ryzykiem niepowodzenia leczenia cBTKi) [III, A]. ○ Brexucabtagene autoleucel – zatwierdzony przez FDA po ≥1 wcześniejszej linii leczenia; niezatwierdzony przez EMA w pierwszym nawrocie. ○ Lisocabtagene maraleucel – zatwierdzony przez FDA po ≥2 wcześniejszych liniach leczenia, w tym cBTKi; niezatwierdzony przez EMA. • Pirtobrutynib [III, A; zatwierdzony przez EMA po ≥1 wcześniejszej linii leczenia, przez FDA po ≥2 wcześniejszych liniach]. • Immunochemioterapia [IV, B]. • Ponowne zastosowanie cBTKi ± wenetoklaks (niezatwierdzone przez EMA ani FDA), jeśli wcześniejsze odstawienie wynikało wyłącznie z nietolerancji lub terapia była prowadzona przez z góry określony czas [V, C]. - Opcje leczenia po immunochemioterapii drugiej linii lub terapii opartej na cBTKi obejmują: • Terapię CAR-T [III, A]. • Pirtobrutynib [III, A].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Immunochemioterapię lub lenalidomid ± R [IV, B]. - Opcje leczenia po terapii CAR-T w drugiej linii obejmują: • Pirtobrutynib [III, B]. • Immunochemioterapię [IV, B]. - Opcje leczenia po pirtobrutynibie w drugiej linii obejmują: • Terapię CAR-T [IV, B]. • Immunochemioterapię [IV, B]. - Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (alloSCT – ang. allogeneic stem-cell transplantation) można rozważyć u młodszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym w sytuacji, gdy terapia CAR-T jest niedostępna lub zakończyła się niepowodzeniem [IV, B]. Siła rekomendacji <i>A - Silne dowody skuteczności oraz istotna korzyść kliniczna przemawiają za stosowaniem. Powinno być zawsze oferowane.</i> <i>B - Umiarkowane dowody skuteczności — lub silne dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną — przemawiają za stosowaniem. Zasadniczo powinno być oferowane.</i> <i>C - Dowody skuteczności są niewystarczające, aby zalecić lub odradzić stosowanie, albo potencjalne korzyści nie przeważają nad możliwymi działaniami niepożądanymi (np. toksyczność leku, interakcje lekowe) czy kosztami chemoprotekcyjnej lub alternatywnych metod postępowania. Opcjonalne.</i> <i>D - Umiarkowane dowody braku skuteczności lub niekorzystnych wyników przemawiają przeciwko stosowaniu. Zasadniczo nie powinno być oferowane.</i> <i>E - Silne dowody braku skuteczności lub niekorzystnych wyników przemawiają przeciwko stosowaniu. Nigdy nie powinno być oferowane.</i> Jakość dowodów <i>I - Dowody pochodzące z co najmniej jednego prawidłowo przeprowadzonego, randomizowanego badania kontrolowanego.</i> <i>II - Dowody pochodzące z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (najlepiej wieloośrodkowych) albo z wielokrotnych analiz szeregów czasowych lub wyraźnych wyników z badań niekontrolowanych.</i> <i>III - Dowody oparte na opiniach uznanych autorytetów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komitetów ekspertów.</i>
BSH 2023 (Wielka Brytania)	• Zaleca się, aby pacjenci z nawrotem choroby podczas leczenia kowalencyjnym inhibitorem BTK (BTKi) kontynuowali terapię do momentu rozpoczęcia kolejnego leczenia, aby uniknąć ryzyka gwałtownego zaostrzenia choroby (2C). • Nie ma standardowego podejścia terapeutycznego w przypadku nawrotu po leczeniu kowalencyjnym BTKi u pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T lub po terapii CAR-T. Należy rozważyć udział w badaniach klinicznych, jeśli to możliwe. Zaleca się podejście zindywidualizowane, uwzględniające choroby współistniejące, stan ogólny pacjenta oraz dostępne opcje leczenia (2B). • Jeśli rozważana jest immunochemioterapia, preferowanym schematem może być R-BAC (2B). • Należy rozważyć zastosowanie niekowalencyjnego inhibitora BTK, takiego jak pirtobrutynib, jeśli jest dostępny (2B). Siła rekomendacji: <i>1 = silne zalecenie</i> <i>2 = słabe (warunkowe) zalecenie</i> Jakość dowodów <i>A - wysoka jakość dowodów</i> <i>B - umiarkowana jakość</i> <i>C - niska jakość</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ASH 2025 Kanada	Chłoniak z komórek płaszcza (MCL): - Leczenie inhibitorami kinazy Brutona (BTKi) w drugiej linii jest standardem postępowania. - U pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej terapii komórkowej i u których leczenie BTKi zawiodło, opcje paliatywne obejmują: niekwalencyjne BTKi, terapie oparte na bortezomibie, lenalidomid oraz badania kliniczne. Przewidywana przeżywalność tych pacjentów jest bardzo krótka. - Pacjenci kwalifikujący się do intensywnej terapii komórkowej (ECOG 0–2 i spełniający kryteria kwalifikacyjne), którzy progresują podczas leczenia BTKi, powinni zostać skierowani na terapię komórkami CAR-T. - Pacjenci z cechami wysokiego ryzyka (np. mutacja TP53, postać blastyczna/pleomorficzna, Ki67 >30–50%, duża masa guza, POD24) powinni rozpocząć leczenie BTKi i być omówieni z ośrodkiem CAR-T w celu planowania i przygotowania do terapii CAR-T. Pacjenci powinni być oceniani co miesiąc, a obrazowanie wykonane w ciągu 2–3 miesięcy lub wcześniej, jeśli pojawiają się oznaki słabej odpowiedzi. Kolejne badanie obrazowe powinno być wykonane do 6 miesięcy u pacjentów uzyskujących początkową częściową odpowiedź (PR). Pacjenci z chorobą stabilną lub postępującą powinni zostać pilnie skierowani na terapię CAR-T. Zwykle nie należy nagle przerywać leczenia BTKi ze względu na ryzyko szybkiego postępu guza. - Pacjenci nietolerujący ibrutynibu powinni spróbować alternatywnego BTKi (jeśli to możliwe) przed skierowaniem do terapii komórkowej. - Jeśli pacjent reaguje na terapię drugiej linii (PR/CR), jest sprawny i kwalifikuje się do allogenicznego przeszczepu szpiku (allo-SCT), szczególnie w przypadku choroby wysokiego ryzyka (np. mutacja TP53), należy rozważyć skierowanie na konsultację w sprawie allo-SCT. Jednak obecnie terapia CAR-T jest preferowana przed allo-SCT u większości pacjentów z nawrotowym MCL ze względu na mniejsze ryzyko toksyczności i śmiertelności niezwiązanej z nawrotem. - Jeśli pacjent nie reaguje na terapię lub progresuje podczas leczenia BTKi, należy pilnie skierować go na terapię CAR-T. - Rekomendacja kanadyjska wskazuje także, iż niekwalencyjny inhibitor BTK, pirtobrutynib, nie jest jeszcze finansowany, ale osiąga wskaźnik całkowitej odpowiedzi (ORR) 58%, wskaźnik całkowitej remisji (CR) 20% oraz mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynoszącą 7,4 miesiąca u pacjentów z nawrotowym/opornym MCL.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Terapia standardowa (SoC)	<u>Analiza kliniczna:</u> Finansowane w Polsce terapie w ramach SoC. <u>Analiza ekonomiczna – CUA:</u> Finansowane w Polsce terapie w ramach SoC. <u>Analiza wpływu na budżet:</u> Finansowane w Polsce terapie w ramach SoC.	Uwzględniając populację wnioskowaną, wytyczne kliniczne oraz aktualnie stosowane w Polsce opcje terapeutyczne, adekwatnym komparatorem dla leku Jaypirca jest SoC ([REDACTED]).	Wybór zasadny.

Wytyczne ESMO, w populacji pacjentów z MCL po niepowodzeniu leczenia opartego na kowalencyjnym inhibitorze BTK, jako kluczowe strategie terapeutyczne wskazują terapię CAR-T (zwłaszcza u chorych z wysokim ryzykiem niepowodzenia po terapii cBTKi) oraz pirtobrutynib. Dla obu terapii wskazano taką samą siłę rekomendacji i jakość dowodów.

Wytyczne kanadyjskie ASH 2025 wymieniają terapię CAR-T jako opcję pierwszego wyboru dla pacjentów, którzy nie reagują na leczenie lub u których występuje progresja choroby podczas leczenia BTKi. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej terapii komórkowej i u których leczenie BTKi nie przyniosło korzyści, opcje paliatywne obejmują: niekwalencyjne BTKi (należy do nich pirtobrutynib), terapie oparte na bortezomibie, lenalidomid oraz badania kliniczne.

Wnioskodawca brak przeprowadzenia porównań z terapią CAR-T z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu tłumaczy tym, że CAR-T nie jest adekwatnym komparatorem ze względu na podejście do ścieżki terapeutycznej, czyli w przypadku, gdy pacjent kwalifikuje się do CAR-T terapia ta powinna być zastosowana w pierwszej kolejności. U pacjentów po zastosowaniu BTKi i niekwalifikujących się do terapii CAR-T lub po CAR-T, jest zalecany pirtobrutynib. Wobec powyższego jako komparator dla wnioskowanej terapii należy przyjąć terapię standardową, która składa się z refundowanych w Polsce schematów immunochemioterapii oraz chemioterapii, wskazane w powyższej tabeli.

Mając na uwadze wyjaśnienia wnioskodawcy oraz opinię eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, wybór komparatora należy uznać za zasadny.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka (MCL) leżeni wcześniej inhibitorem BTK. Szczegółowy opis populacji znajduje się w proponowanym programie lekowym B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85).	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	Brak uwag
Interwencja	Jaypirca (pirtobrutynib) podawany doustnie w dawce dobowej wynoszącej 200 mg. Szczegóły dotyczące sposobu dawkowania powinny być prowadzone zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	Brak uwag
Komparatory	Finansowane w Polsce terapie w ramach SoC	Inne niż definiowane w kryteriach włączenia.	Brak uwag
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: - ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – pierwszorzędowy punkt końcowy; - najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR, w tym odpowiedź całkowita – CR, odpowiedź częściowa – PR, stabilizacja choroby – SD i progresja choroby – PD); - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR); - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) oraz 6-, 12- i 18-miesięczne 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); Jakość życia - punkty zorientowane na pacjenta (PROs) Bezpieczeństwo: - zgony; - utrata z badania ogółem; - utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (AE); - zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do zgonu;	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do zgonu; • zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do przerwania leczenia; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do przerwania leczenia; • zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ogółem; • wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się/nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ogółem (bez podziału na stopnie nasilenia); • inne parametry oceny skuteczności (jeśli dostępne).		
Typ badań	• Przeglądy systematyczne (z lub bez metaanalizy) spełniające kryteria PICOS co najmniej w zakresie populacji i interwencji oraz komparatora • Randomizowane badania kliniczne, • Inne badania kliniczne bez grupy kontrolnej, • Prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne (w ramach oceny efektywności /bezpieczeństwa)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	Brak uwag
Inne kryteria	nd	nd	nd

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednich, które oceniają porównanie pirtobrutynibu z terapią standardową w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka, leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

Odnaleziono wieloośrodkowe międzynarodowe badanie kliniczne II fazy tj. BRUIN 1/2, w którym badano efektywność kliniczną pirtobrutynibu w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem BTK. Badanie to stanowi podstawę rejestracji dla pirtobrutynibu w leczeniu MCL przez m.in EMA, FDA.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
BRUIN 1/2 <i>Mato 2023</i> <i>Wang 2023</i> <i>Wang 2025</i> <i>Roeker 2025</i> Źródło finansowania: Loxo Oncology (Eli Lilly & Company)	<u>Badanie fazy 1/2:</u> otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, <u>Liczebność populacji:</u> 90 pacjentów (data odcięcia styczeń 2022/lipiec 2022) 152 pacjentów (data odcięcia maj 2023) <u>Mediana okresu</u> <u>obserwacji:</u> PFS - 13,8 miesięcy OS – 23,5 miesięcy	<u>Interwencja:</u> Pacjenci w badaniu BRUIN otrzymywali monoterapię pirtobrutynibem w ramach fazy 1 lub fazy 2 badania klinicznego. - Faza 1: Dawkowanie wynosiło od 25 do 300 mg raz dziennie w cyklach 28- dniowych, w celu oceny bezpieczeństwa i ustalenia optymalnej dawki. - Faza 2: Wszyscy pacjenci otrzymywali zalecaną dawkę 200 mg raz dziennie.	Kryteria włączenia (dla monoterapii pirtobrutynibem, faza 1 i 2): - Faza 1: stopniowe zwiększanie dawki i rozszerzenie populacji badanej: - Pacjent musi mieć potwierdzony histologicznie nowotwór z komórek B (np. CLL/SLL, MCL, WM, NHL). Pacjent musi być w nawrocie lub mieć nietolerancję przynajmniej dwóch wcześniejszych schematów leczenia (podawanych sekwencyjnie lub	<u>I-rzędowy PK:</u> - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) <u>II-rzędowy PK:</u> - czas trwania odpowiedzi (DOR) - najlepsza odpowiedź (BOR) - czas wolny od progresji choroby (PFS) - całkowite przeżycie (OS) - czas do przerwania leczenia (TTD) - punkty końcowe zorientowane na pacjenta

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			w skojarzeniu) lub musi mieć za sobą leczenie inhibitorem BTK w przypadku, gdy był on dostępny jako leczenie pierwszego rzutu. - Faza 1: Parametry hematologiczne muszą być odpowiednie: $ANC \geq 0,75 \times 10^9$, liczba płytek $\geq 50 \times 10^9$, a $Hb \geq 8$ g/dL. - Faza 1 i faza 2: pacjent może zostać włączony do badania pomimo niespełnienia tych wartości, jeśli istnieje udokumentowane zajęcie szpiku kostnego uznane za upośledzające hematopoezę.	- bezpieczeństwo

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badań znajduje się w rozdziale 2. i 4., AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych nie zidentyfikowano badań bezpośrednich, które oceniają efektywność stosowania pirtobrutynibu w porównaniu z terapią standardową (SoC) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka, leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

Odnaleziono badanie kliniczne fazy II – BRUIN 1/2, w którym oceniono efektywność kliniczną pirtobrutynibu w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszczka, leczonych wcześniej inhibitorem BTK. Badanie stanowi podstawę rejestracji dla pirtobrutynibu w leczeniu MCL przez m.in. EMA, FDA.

Zidentyfikowano także badanie kliniczne Liu 2025 dotyczące populacji chińskiej. Badanie zostało przeprowadzone na potrzeby procesu rejestracyjnego pirtobrutynibu prowadzonego przez chińską Agencję ds. Leków (NMPA) i stanowi uzupełniające źródło danych dotyczących klinicznej skuteczności pirtobrutynibu.

W wyniku dostępności danych klinicznych, analiza główna w populacji pacjentów objętej wnioskiem będzie obejmować:

- ocenę efektywności klinicznej pirtobrutynibu podawanego doustnie w dawce dobowej 200 mg, którą przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z badań jednoramiennych,
- ocenę efektywności klinicznej pirtobrutynibu podawanego doustnie w dawce dobowej 200 mg w porównaniu z terapią standardową (SoC), wykorzystującą metodę MAIC (ang. *matched adjusted indirect comparison*).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 19.02.2026 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli następujące publikacje, które zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (wnioskodawca przedstawił ich analizę w ramach uzupełnień dotyczących wymagań minimalnych): Coombs 2026, Banegas 2026, Wang 2025.

Wiarygodność badań jednoramiennych oceniono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, wykorzystując skalę NICE, która zgodnie z wytycznymi AOTMiT stanowi rekomendowane narzędzie do oceny jakości badań nierandomizowanych. Skala obejmuje osiem domen odnoszących się do kluczowych elementów metodologicznych, a wynik końcowy może przyjmować wartości od 0 do 8 punktów, gdzie wartość maksymalna odzwierciedla najwyższą wiarygodność metodologiczną.

Ocena wiarygodności była przeprowadzana wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych. Szczegółową ocenę wiarygodności badań przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 14.3.

Tabela 7. Ocena jakości badań w skali NICE – według wnioskodawcy

Ocena w skali NICE	BRUIN 1/2	Liu 2025	Aidylek 2024	Epstein-Peterson 2025
Suma punktów	8/8 punktów	8/8 punktów	7/8 punktów	6/8 punktów

W opinii analityków Agencji ocena wiarygodności badań w skali NICE została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Wybrane ograniczenia analizy klinicznej (na podstawie rozdziału 9 AKL wnioskodawcy)

- „Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną produktu leczniczego Jaypirca z adekwatnym komparatorem. Brak również badań porównawczych niższej wiarygodności. Jedynymi dostępnymi próbami klinicznymi są badania jednoramienne: główne, przeprowadzone na populacji globalnej, stanowiące podstawę rejestracji - BRUIN 1/2 oraz dodatkowe Liu 2025 (włączono tylko Chińczyków). Konieczne zatem było przeprowadzenie porównania pośredniego z dopasowaniem celem ukazania efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem SoC (ang. *standard of care*), z uwagi brak adekwatnych badań dla terapii standardowej (liczne heterogeniczności lub brak grup referencyjnych – próby nieporównawcze), które umożliwiłyby wykonanie klasycznej analizy pośredniej (metodą Bucher'a) lub analizy sieciowej (NMA). Należy mieć na uwadze, iż stosunkowo niewielka liczebność pacjentów obejmująca wnioskowane wskazanie oraz względy natury etycznej znacznie utrudniają zaprojektowanie wiarygodnej randomizowanej bądź nierandomizowanej próby klinicznej oceniającej efekty leczenia pirtobrutynibem względem jakiegokolwiek komparatora, w tym terapii standardowej”.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

- Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność pirtobrutynibu z terapią standardową, w analizach HTA przedstawiono porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji metodą MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*).
- [redacted]
- [redacted]
- Dla porównania pirtobrutynibu z SoC odnotowano dwukrotnie wyższy odsetek braku danych na temat odpowiedzi na leczenie w przypadku SoC (~23%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących pirtobrutynib (10%).
- [redacted]
- Odsetki dotyczące częstości stosowania poszczególnych leków w ramach SoC w warunkach polskich [redacted] i ujęto je w ramach analizy ekonomicznej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił wyniki analizy efektywności klinicznej pirtobrutynibu w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem komórek płaszcza, leczonych wcześniej inhibitorem BTK w oparciu o wyniki jednoramiennego badania fazy II BRUIN 1/2, badania Liu 2025, porównania pośredniego MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) oraz za pomocą oceny efektywności praktycznej (badania typu real-life). Badanie Liu 2025 zrealizowano na potrzeby rejestracji pirtobrutynibu przez chińską Agencję ds. Leków (NMPA), co stanowi uzupełnienie danych dotyczących efektywności klinicznej pirtobrutynibu. Do tego badania kwalifikowano jedynie chorych pochodzenia azjatyckiego w przeciwieństwie do BRUIN 1/2, które miało charakter globalny. W dodatku rezultaty uzyskane w trakcie badania Liu 2025 są zbliżone w porównaniu z wynikami badania BRUIN 1/2, a wnioskowanie z obu badań jest podobne.

Badanie BRUIN 1/2

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w oparciu o ocenę następujących punktów końcowych:

- Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – I rzędowy punkt końcowy,

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

Do badania zakwalifikowano 90 pierwszych pacjentów z MCL (Wang 2023) z fazy 1 lub 2 z mierzalną chorobą w ocenie badacza, uprzednio leczonych schematem zawierającym inhibitor BTK oraz bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. W badaniu wzięło udział 76 pacjentów rasy białej, 6 pacjentów rasy żółtej oraz 1 pacjent rasy czarnej.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności pirtobrutynibu - MCL (*BRUIN 1/2*)

Badanie	Czas obserwacji/ data odcięcia	Liczba uczestników badania (N)	Parametr
Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR)			% (95% CI)
<i>BRUIN 1/2 - Wang 2023</i>	31.01.2022	90	57,8 (46,9; 68,1) n=52* z ORR
<i>BRUIN 1/2 - Wang 2025</i>	27.01.2025	152	49,3 (41,1–57,6) n=75* z ORR
<i>BRUIN 1/2 – Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023</i>	29.07.2022	90	56,7 (45,8; 67,1) n=51* z ORR
<i>BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024</i>	05.05.2023	152	49,3 (41,4; 57,6) n=75* z ORR
Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – pacjenci, którzy przerwali leczenie cBTKi z powodu progresji choroby			% (95% CI)
<i>BRUIN 1/2 – Cohen 2023/Cohen 2024</i>	05.05.2023	128	43,0 (34,3; 52,0)
<i>BRUIN 1/2 - Wang 2025</i>	27.01.2025	128	43
Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – pacjenci, którzy przerwali leczenie cBTKi z powodu toksyczności lub innych przyczyn			% (95% CI)
<i>BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024</i>	05.05.2023	21	90,5 (69,6; 98,8)
<i>BRUIN 1/2 - Wang 2025</i>	27.01.2025	15 (pacjenci, którzy przerwali leczenie cBTKi z powodu toksyczności)	93,3
Najlepsza odpowiedź (BOR)			n (%)
<i>BRUIN 1/2</i>	31.01.2022	90	18 (20,0)
<i>BRUIN 1/2 – Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023</i>	29.07.2022	90	17 (19)
<i>BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024</i>	05.05.2023	152	24* (15,8)
<i>BRUIN 1/2 - Wang 2025</i>	27.01.2025	152	24 (15,8)
<i>BRUIN 1/2</i>	31.01.2022	90	34 (37,8)
<i>BRUIN 1/2 – Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023</i>	29.07.2022	90	34 (38)
<i>BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024</i>	05.05.2023	152	51* (33,6)
<i>BRUIN 1/2 - Wang 2025</i>	27.01.2025	152	51 (33,6)
<i>BRUIN 1/2</i>	31.01.2022	90	14 (15,6)
<i>BRUIN 1/2</i>	31.01.2022	90	15 (16,7)
<i>BRUIN 1/2</i>	31.01.2022	90	9 (10,0)
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), miesiące			mediana (IQR)
<i>BRUIN 1/2</i>	31.01.2022	90	1,8 (1,0; 7,5)
Półroczny wskaźnik (DOR)			% (95% CI)

Badanie	Czas obserwacji/ data odcięcia	Liczba uczestników badania (N)	Parametr
BRUIN 1/2	31.01.2022	52 (pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie), w tym 33 pacjentów z danymi cenzurowanymi	73,6 (58,0; 84,2)
BRUIN 1/2 - Wang 2025	27.01.2025	152 (75 pacjentów odpowiedziało na leczenie)	21,6 (9,2; 27,2)
Roczny wskaźnik (DOR)			% (95% CI)
BRUIN 1/2	31.01.2022	52 (pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie), w tym 33 pacjentów z danymi cenzurowanymi	57,1 (39,3; 71,5)
BRUIN 1/2 - Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023	29.07.2022	51 (pacjenci którzy odpowiedzieli na leczenie)	45 (27; 61)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	24 miesiące (mediana)/ 05.05.2023	152 (75 pacjentów odpowiedziało na leczenie)	51,9 (37,0; 64,8)
Dwuletni wskaźnik (DOR)			% (95% CI)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	24 miesiące (mediana)/ 05.05.2023	152 (75 pacjentów odpowiedziało na leczenie)	38,9 (22,7; 54,8)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)			mediana (95% CI)
BRUIN 1/2	11,9 miesięcy (mediana)/ 31.01.2022	52 (pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie), w tym 33 pacjentów z danymi cenzurowanymi	21,6 (7,5; nie osiągnięto)
BRUIN 1/2 - Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023	13 miesięcy (mediana)/ 29.07.2022	51 (pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie)	17,6 (7,3; 27,2)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	24 miesiące (mediana)/ 05.05.2023	152 (75 pacjentów odpowiedziało na leczenie)	21,6 (9,2; 27,2)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)			mediana (95% CI)
BRUIN 1/2	9,2 miesiąca (mediana)/ 31.01.2022	90 (50 pacjentów z danymi cenzurowanymi)	7,4 (5,3; 12,5)
BRUIN 1/2 - Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023	13,8 miesięcy (mediana)/ 29.07.2022	90	7,4 (5,3; 13,3)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	05.05.2023	152	5,6 (5,3; 9,2)
BRUIN 1/2 - Wang 2025	27.01.2025	152	5,6 (5,3; 9,2)
Przeżycie całkowite (OS)			mediana (95% CI)
BRUIN 1/2	16,6 miesięcy (mediana)/ 31.01.2022	90 (60 pacjentów z danymi cenzurowanymi)	nie osiągnięto (14,8; nie osiągnięto)
BRUIN 1/2 - Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023	23,5 miesięcy (mediana)/ 29.07.2022	90	23,5 (15,9; nie osiągnięto)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	05.05.2023	152	23,5 (17,1; nie osiągnięto)
BRUIN 1/2 - Wang 2025	27.01.2025	152	23,9 (17,3; 51,5)
Roczny wskaźnik OS			% (95% CI)
BRUIN 1/2	31.01.2022	90	67,6 (55,7; 77,0)
Półtoraroczny wskaźnik OS			% (95% CI)
BRUIN 1/2	31.01.2022	90	59,3 (46,1; 70,2)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych;

Wyniki dla parametrów skuteczności leczenia pirtobrutynibem w badaniu BRUIN 1/2 były spójne dla różnych okresów obserwacji.

Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) w badaniu wyniosła średnio 53% (95% CI: 44; 63) u pacjentów rasy białej.

Całkowita odpowiedź (CR) wystąpiła od 16% do 20% chorych stosujących pirtobrutynibem w badaniu BRUIN 1/2, natomiast odpowiedź częściową uzyskano od 34 % do 38% pacjentów.

Wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, w momencie odcięcia danych utrzymywało się jeszcze 35% odpowiedzi, a najdłuższy czas trwania odpowiedzi wyniósł 26,2 miesiąca (BRUIN 1/2 - Wang 2023). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (TTR) w badaniu BRUIN 1/2 wyniosła 1,8 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) dla najdłuższego okresu obserwacji sięgała 21,6 miesiąca. Utrzymanie DOR kształtowało się na poziomie około ~57-58% po 12 miesiącach, ~45-52% po 18 miesiącach i ~39% po 24 miesiącach.

W podgrupie chorych, u których inhibitor BTK stanowił ostatnią wcześniejszą linię terapii (n = 55), odnotowano medianę DOR równą 14,8 miesiąca (95% CI: 5,55; nie osiągnięto) oraz ORR na poziomie 52,7% (BRUIN 1/2 - Wang 2023). Leczenie pirtobrutynibem wiązało się z uzyskaniem mediany czasu wolnego od progresji choroby (PFS) wynoszącej 5,6-7,4 miesiąca, zależnie od daty odcięcia danych (BRUIN 1/2). Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) nie została osiągnięta w punkcie odcięcia ze stycznia 2022 r., natomiast w odcięciach z lipca 2022 r. i maja 2023 r. wynosiła 23,5 miesiąca. W publikacji Wang 2025 mediana OS wyniosła 23,9 miesiące.

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca uwzględnił publikację Coombs 2026 dotyczącą badania BRUIN 1/2, w której przedstawiono wyniki z odcięciem danych w styczniu 2025 r. Analiza objęła 124 pacjentów z nieblastoidalnym MCL, a mediana czasu obserwacji wyniosła 39,7 miesiąca (IQR: 27,8–45,0). W momencie końcowego odcięcia danych w badaniu nadal uczestniczyło 9 pacjentów z MCL.

Jakość życia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Jakość życia – analiza wyników

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

Skuteczność kliniczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Overall Project Summary								
Project Overview								
Project Name	Location		Start Date	End Date	Budget	Status	Manager	
	City	State	Year	Year	Amount	Progress	Primary	Secondary
Project Alpha	New York	NY	2023	2024	\$1.2M	85%	John Doe	Jane Smith
Project Beta	Los Angeles	CA	2023	2024	\$850K	60%	Mike Johnson	Sarah Lee
Project Gamma	Chicago	IL	2023	2024	\$950K	70%	David Brown	Emily White
Project Delta	San Francisco	CA	2023	2024	\$1.1M	90%	Alex Green	Olivia Black
Project Epsilon	Phoenix	AZ	2023	2024	\$700K	50%	Chris Red	Nancy Blue
Project Zeta	Philadelphia	PA	2023	2024	\$1.0M	75%	Kevin Purple	Laura Gold
Project Eta	San Antonio	TX	2023	2024	\$600K	40%	Robert Silver	Helen Bronze
Project Theta	San Diego	CA	2023	2024	\$1.3M	95%	James Platinum	Maria Diamond
Project Iota	Dallas	TX	2023	2024	\$800K	65%	William Nickel	Elizabeth Copper

Tabela 11. Odpowiedź na leczenie: PIRTO vs SoC – naive comparison (BRUIN 1/2)

Badanie	Okres obserwacji/ data odcięcia danych	Interwencja	N	Parametr
ORR, ogólna odpowiedź na leczenie				% (95% CI)
BRUIN 1/2	31.01.2022	PIRTO	90	57,8 (46,9; 68,1) n=52* z ORR
BRUIN 1/2 - Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023	29.07.2022		90	56,7 (45,8; 67,1) n=51* z ORR
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	05.05.2023		152	49,3 (41,4; 57,6) n=75* z ORR
Najlepsza odpowiedź				n (%)
BRUIN 1/2	31.01.2022	PIRTO	90	18 (20,0)
BRUIN 1/2 – Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023	29.07.2022		90	17 (19)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	05.05.2023		152	24* (15,8)
BRUIN 1/2	31.01.2022	PIRTO	90	34 (37,8)
BRUIN 1/2 – Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023	29.07.2022		90	34 (38)
BRUIN 1/2 - Cohen 2023/Cohen 2024	05.05.2023		152	51* (33,6)
BRUIN 1/2	31.01.2022	PIRTO	90	14 (15,6)
BRUIN 1/2	31.01.2022	PIRTO	90	15 (16,7)
BRUIN 1/2	31.01.2022	PIRTO	90	9 (10,0)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych;

W badaniu BRUIN 1/2 odsetek odpowiedzi ogółem (ORR) po terapii pirtobrutynibem wyniósł około 49-58% (w zależności od daty odcięcia danych), natomiast . Odsetek całkowitych odpowiedzi wynosił ~16-20% dla pirtobrutynibu . Częściowe odpowiedzi obserwowano u ~34-38% chorych w grupie PIRTO i . Progresję choroby odnotowano u ~16-17% pacjentów w BRUIN 1/2 oraz niż przy pirtobrutynibie (10%).

Efektywność praktyczna

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

Badanie Aydılek 2024

Stanowi wieloośrodkową, retrospektywną analizę RWE która objęła 10 chorych z nawrotowym/opornym MCL, intensywnie uprzednio leczonych (mediana 3 linii), którzy otrzymali pirtobrutynib w ramach programu wczesnego dostępu (CUP) w Niemczech, Austrii i Szwajcarii. Mediana wieku pacjentów w badaniu wyniosła 72 lata.

W badaniu pacjenci z R/R MCL przed włączeniem pirtobrutynibu mieli średnio trzy wcześniejsze linie leczenia systemowego, a większość była wcześniej eksponowana na BTKi. Najlepszy odsetek odpowiedzi ogółem (BORR) wyniósł 67% w analizowanej grupie, a 70% w całej, 10-osobowej kohorcie. Przy medianie obserwacji wynoszącej 8,6 miesiąca nie osiągnięto median DOR, PFS ani OS.

Badanie Aydılek 2025

Stanowi abstrakt konferencyjny, który objął 63 chorych z R/R MCL leczonych pirtobrutynibem w programie CUP w Niemczech, z udziałem pacjentów z rejestru EMCL (Szwajcaria, Austria, Portugalia). Mediana wieku przy rozpoczęciu terapii wynosiła 72 lata.

W abstrakcie RWE Aydılek 2025 pacjenci z R/R MCL mieli średnio 3 wcześniejsze linie leczenia przed pirtobrutynibem. Po medianie obserwacji wynoszącej 5,2 miesięcy (zakres 0,2-30,4) u 78% pacjentów nie stwierdzono progresji choroby podczas terapii pirtobrutynibem.

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) po 2 latach terapii wyniosło 50,1%.

U 49% pacjentów pirtobrutynib pełnił rolę leczenia pomostowego przed CAR-T.

Porównanie z ibrutinibem (bez następczej terapii CAR-T) wykazało porównywalny odsetek odpowiedzi (ORR 57,8% vs 53,9%) oraz brak istotnych różnic w całkowitym przeżyciu - zarówno łącznie, jak i po 1 oraz 2 latach obserwacji grupie pacjentów bez konsolidacji CAR-T ORR wyniósł 50%. W kohorcie o niekorzystnych cechach klinicznych pirtobrutynib był skuteczny tzn. ORR był wyższy niż w badaniu BRUIN 1/2 (57,8% vs 49,3%), a odsetek CR porównywalny (17,7% vs 15,8%). Pirtobrutynib może służyć jako terapia pomostowa przed CAR-T, choć potrzebna jest dłuższa obserwacja dla oceny trwałości odpowiedzi i długoterminowego przeżycia.

Badanie Epstein-Peterson 2025

To międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie retrospektywne u chorych z R/R MCL po progresji po CAR-T, wcześniej leczonych inhibitorem BTK. W badaniu oceniano różne strategie leczenia, w tym pirtobrutynib.

W badaniu 98% chorych stosowało inhibitor BTK przed terapią CAR-T. Po progresji choroby, 17 z 135 chorych nie kontynuowało terapii, 13 pacjentów otrzymało leczenie miejscowe (chirurgia lub radioterapia), a 105 pacjentów przeszło leczenie systemowe. Najczęściej stosowano chemioterapię lub immunochemioterapię, pirtobrutynib i przeciwciała bispecyficzne.

Tabela 12. Ocena skuteczności praktycznej pirtobrutynibu RWE (Epstein-Peterson 2025)

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

U chorych z R/R MCL po progresji choroby oraz pomimo terapii CAR-T odnotowano odpowiedź na pirtobrutynib (ORR 36%). Mediana trwania ORR przekroczyła 3 miesiące, mediana PFS wyniosła około 3 miesięcy, a mediana OS wyniosła ponad 5 miesięcy.

Badanie Banegas 2026

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca dostarczył dane odnośnie skuteczności wnioskowanej technologii w populacji pacjentów R/R MCL z badania Banegas 2026.

Wyniki dotyczące skuteczności i przeżycia z badania RWE Banegas 2026 są w dużej mierze zbieżne z rezultatami próby klinicznej BRUIN, choć przy porównaniu trzeba uwzględnić wyraźne różnice kliniczne między populacjami. Chorzy w RWE byli bardziej intensywnie leczeni (autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych u 69% vs 21% w BRUIN), częściej prezentowali morfologię blastyczną lub pleomorficzną MCL, częściej mieli maszyną chorobę (50% vs 27%) oraz wysoki wynik MIPI (52% vs 22%). Mimo tych odmienności przebieg krzywych PFS, OS i DOR w Banegas 2026 był podobny do obserwowanego w BRUIN, przy czym na wyniki mógł wpływać stosunkowo krótki czas obserwacji. Całościowo, dane z Banegas 2026 potwierdzają skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa pirtobrutynibu u pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem z komórek płaszczka.

Tabela 13. 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

U pacjentów leczonych pirtobrutynibem ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 47,6%. Odpowiedź całkowitą (CR) uzyskało 23,8% chorych, taka sama część (23,8%) osiągnęła odpowiedź częściową (PR), a u 12% stwierdzono stabilizację choroby. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1,2 miesiąca (0,5-3,2). Po medianie obserwacji 7 miesięcy (zakres 1-23) 11 pacjentów nadal kontynuowało terapię. Mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio 4,7 miesiąca (SE=0,8) oraz 15,3 miesiąca (SE=0,9).

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w PFS ani OS między chorymi, którzy zakończyli terapię cBTKi z powodu toksyczności (n=5; p=0,35), a pacjentami, u których doszło do progresji choroby podczas leczenia cBTKi (n=37; p=0,28) najpewniej z powodu małej liczebności porównywanych grup. Wśród 20 pacjentów z co najmniej odpowiedzią częściową (PR) mediana DOR nie została osiągnięta; 65% utrzymywało odpowiedź po 12 miesiącach.

U 9 chorych, u których wcześniej zastosowano pirtobrutynib, wdrożono następnie terapię CAR-T. Pacjenci kierowani do CAR-T po stosunkowo krótkim okresie leczenia pirtobrutynibem (mediana 3,4 miesiąca, zakres 1- 9) mieli konsekwentnie dobre wyniki tzn. w trakcie obserwacji (mediana 6,2 miesiąca) nie odnotowano ani progresji choroby (PD), ani zgonów w tej grupie.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie BRUIN 1/2

Analizę bezpieczeństwa w badaniu BRUIN 1/2 przeprowadzono w populacji pacjentów z MCL określonej jako „safety population”, czyli w grupie chorych losowo przydzielonych do terapii, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę PIRTO. Dane obejmują różne momenty odcięcia danych: 31.01.2022 (Wang 2023, N=164), 29 lipca 2022 (Shah 2023a abstract N=166; Shah 2023b N=166; Wang 2023 N=166), wyniki z analizy post- hoc obejmujące 42 pacjentów leczonych pirtobrutynibem przez co najmniej 12 miesięcy (Roecker 2025 dane dotyczące bezpieczeństwa), a także odcięcie danych z 5 maja 2023 (Cohen 2023 i Cohen 2024), N=152.

Tabela 13. Bezpieczeństwo pirtobrutynibu (BRUIN 1/2)

Punkt końcowy	Nazwa badania	N	n (%)
Utrata z badania ogółem	BRUIN 1/2	164	109 (66,4*)
Utrata z badania z powodu progresji choroby	BRUIN 1/2	164	78 (47,6*)
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	BRUIN 1/2	164	13 (7,9*)
Utrata z badania z powodu zmiany leczenia	BRUIN 1/2	164	4 (2,4*)
Utrata z badania z powodu wycofania zgody	BRUIN 1/2	164	3 (1,8*)
Utrata z badania z powodu zgonu	BRUIN 1/2	164	7 (4,3*)
Utrata z badania z innych przyczyn	BRUIN 1/2	164	4 (2,4*)
TEAE prowadzące do obniżenia dawki	BRUIN 1/2 (Cohen 2023/Cohen 2024)	152	8 (4,9)
TRAE prowadzące do obniżenia dawki	BRUIN 1/2	164	8 (5,3)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	BRUIN 1/2	166	15 (9,1) **
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	BRUIN 1/2	164	5 (3,0)

Punkt końcowy	Nazwa badania	N	n (%)
	BRUIN 1/2 (Shah 2023a/Shah 2023b/Wang 2023)	166	5 (3)
	2023/Cohen 2024	152	5 (3,3)
AE prowadzące do tymczasowego wstrzymania leczenia	BRUIN 1/2	164	42 (25,6)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

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

W badaniu BRUIN 1/2 odsetek pacjentów, którzy zakończyli udział, wyniósł 66,4%. Leczenie najczęściej przerywano z powodu progresji choroby, dotyczyło to 47,6% uczestników. Zdarzenia niepożądane były przyczyną wyłączenia z badania u 7,9% pacjentów. Niewielki był także odsetek zgonów prowadzących do zakończenia udziału tj. 4,3%. Rzadko obserwowano działania niepożądane wymagające redukcji dawki: TEAEs stanowiły 4,9%, a TRAEs 5,3%. Podobnie niskie wartości odnotowano dla TEAEs (9,1%) oraz TRAEs (3,3%) skutkujących całkowitym przerwaniem terapii. W badaniu nie zaobserwowano SAEs.

W badaniu BRUIN 1/2 częstość zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania związanych z leczeniem wynosiła: 14% dla infekcji, 15,9% dla krwawień oraz 9,1% dla neutropenii. Wśród zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 szczególnego zainteresowania najczęściej obserwowano infekcje (3%) oraz neutropenię (8,5%).

Ponadto, wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wskazał, iż wyniki zaczerpnięte z abstraktu konferencyjnego do badania BRUIN 1/2, tj. Wang 2025 są spójne z danymi ujętymi w AKL.

Analiza efektywności klinicznej pirtobrutynibu vs terapia standardowa (SoC)

Oprócz informacji pochodzących [REDAKTOWANO] wskazano, które zdarzenia niepożądane (TEAEs o nasileniu ≥ 3) były najczęściej zgłaszane w głównym badaniu pirtobrutynibu. [REDAKTOWANO]

W głównym badaniu BRUIN 1/2 najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożadanymi o definicji jedynie zbliżonej do tej stosowanej [REDAKTOWANO] (tj. TEAEs o nasileniu ≥ 3) były: infekcje (~17-20%), obniżona liczba neutrofili (15%), zmniejszona lub zwiększona liczba neutrofili (~13%) oraz zapalenie płuc (8,5%).

Ocena profilu bezpieczeństwa pirtobrutynibu w zestawieniu ze standardem leczenia (SoC) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL jest utrudniona. Wynika to zarówno z odmiennych definicji i metod raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniu klinicznym BRUIN 1/2 oraz [REDAKTOWANO], jak i z faktu, że terapia standardowa obejmuje szerokie spektrum możliwych opcji terapeutycznych. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pirtobrutynibu mają charakterystyczny profil typowy dla inhibitorów BTK. Dodatkowo pirtobrutynib wyróżnia się tym, że działa jako niekowalencyjny inhibitor BTK, co oznacza, że wiąże się z tym białkiem w inny sposób niż pozostałe leki z tej klasy.

Efektywność praktyczna

Zgłaszano zarówno niehematologiczne, jak i hematologiczne działania niepożądane (wszystkie w stopniu 1 według klasyfikacji CTCAE). Toksyczność hematologiczna była łagodna i pojawiała się sporadycznie - nie odnotowano zdarzeń w stopniu 3 ani 4. Do najczęstszych niehematologicznych działań niepożądanych należały krwawienia (20%) oraz zwiększone aktywności enzymów wątrobowych, biegunka, ból brzucha i zaburzenia smaku (po 10%). Nie zaobserwowano innych działań niepożądanych.

Badanie Banegas 2026

W badaniu wszystkie zgłoszone działania niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie (stopień 1-2). Tylko u jednego pacjenta konieczne było przerwanie pirtobrutynibu z powodu toksyczności tj. bakteryjnego zapalenia płuc, co było jedynym zdarzeniem niepożadanym stopnia 3. związanym z leczeniem. Łącznie terapię pirtobrutynibem zakończono u 31 chorych (74%); w tej grupie przyczyną była progresja choroby (PD) u 21 osób (68%), toksyczność u 1 osoby (3%) oraz przejście na leczenie CAR-T u 9 osób (29%). Najczęściej raportowane działania niepożądane związane z leczeniem (TRAE) obejmowały: zmęczenie (16,6%), infekcje (9,5%) oraz neutropenię (9,5%).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa znajduje się w rozdziale 8 AKL wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

Porównywane interwencje

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie stosowania pirtobrutynibu z terapią standardową (SoC), tj. zbiorem terapii refundowanych w Polsce, stanowiących przekrój różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. Wnioskodawca na podstawie [REDAKTOWANO] wskazał następujące opcje terapeutyczne w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczu (ang. mantle cell lymphoma, MCL) w rozważanej populacji chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia pirtobrutynibem: [REDAKTOWANO]

Populacja docelowa

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL uprzednio leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK), spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (monoterapia, druga i kolejne linie leczenia).

Perspektywa

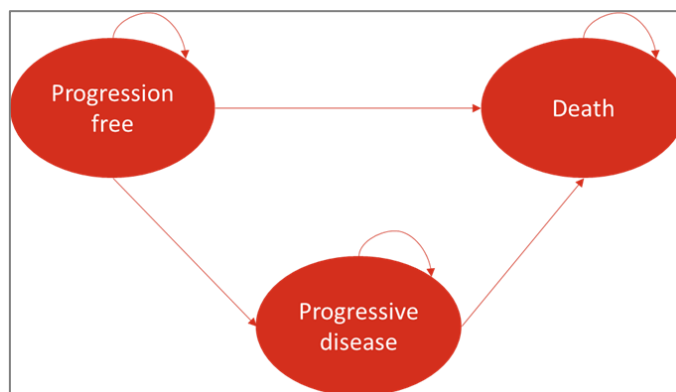
Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

AE wnioskodawcy przeprowadzono dla 30-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywotnym (średni wiek w populacji modelowanej wynosił [REDAKTOWANO]).

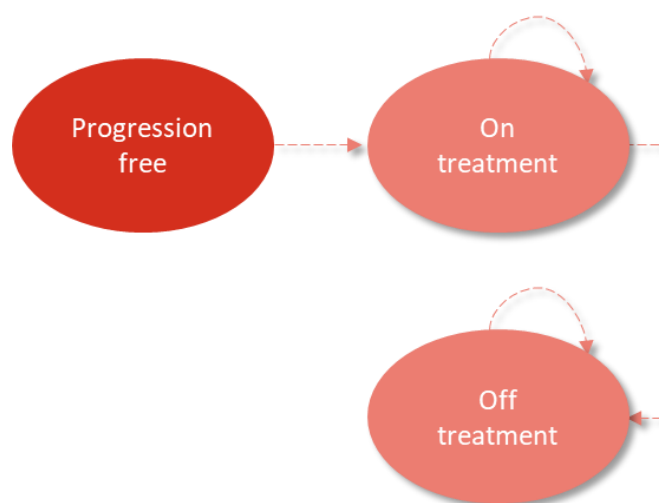
Model

Model wykorzystany w AE wnioskodawcy jest modelem globalnym zaadaptowanym do warunków polskich. Model opracowano przy wykorzystaniu techniki czasu podzielonego (ang. partitioned survival model, PSM). W modelu PSM wyszczególniono trzy stany zdrowia: stan bez progresji choroby (ang. Progression free survival, PFS), stan po progresji choroby (ang. Progressive disease, PD) oraz zgon. Czas przebywania w poszczególnych stanach modelu jest szacowany za pomocą krzywych przeżycia: czas w stanie PFS przy użyciu PK PFS, czas w stanie zdrowia związanym z postępującą chorobą poprzez odjęcie krzywej PFS od krzywej OS przy użyciu danych z badań klinicznych i ekstrapolacji przeżycia.



Rysunek 1. Struktura modelu AE wnioskodawcy.

W stanie przeżycia wolnego od progresji wyróżniono podstany w celu uchwycenia czasu włączania i wyłączania aktywnej terapii. Po progresji pacjenci otrzymują leczenie wspomagające (ang. best-supportive care, BSC).



Rysunek 2. Struktura modelu AE wnioskodawcy – stan PFS

Długość cyklu modelu wynosi 28 dni. W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie skorygowanego porównania pośredniego (ang. matching-adjusted indirect comparison, MAIC), przeprowadzonego poprzez dopasowanie danych z rejestru pacjentów ConcertAI Oncology do pacjentów z MCL w badaniu BRUIN, wykonano analizę przeżycia dla pirtobrutynibu oraz SoC. Dopasowano funkcje przeżycia do danych empirycznych z badania BRUIN oraz zbioru danych z ConcertAI Oncology w celu identyfikacji różnic w przeżyciu pomiędzy ramionami badania.

Dopasowanie krzywych PFS, OS i TTD przeprowadzono zgodnie z wytycznymi NICE. Testowano rozkłady parametryczne (Weibulla, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza, gamma, uogólniony gamma oraz model Weibulla oparty na elastycznych funkcjach sklepanych z 1, 2 lub 3 węzłami), a wybór optymalnych krzywych oparto na kryterium informacyjnym Akaike (ang. Akaike Information Criterion, AIC), bayesowskim kryterium informacyjnym Schwarza (ang. Bayesian Information Criterion, BIC), ocenie wizualnej, zgodności klinicznej oraz porównaniu z danymi zewnętrznymi i danymi z badań klinicznych.

Jako najlepiej dopasowane krzywe przyjęto: Gompertza dla OS, uogólniony gamma dla PFS i log-normalny dla TTD.

W AE wnioskodawcy jako źródło danych o bezpieczeństwie leczenia przyjęto badanie BRUIN, a ryzyko zgonu oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS).

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegółowe informacje w rozdz. 3.5 AE wnioskodawcy):

- koszty wnioskowanej technologii,
- koszty terapii standardowej (SoC),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wnioskodawcy uwzględniono 3 rodzaje użyteczności: w populacji ogólnej, związane ze stanami zdrowia w modelu (brak progresji lub progresja choroby) i związane z wystąpieniem u pacjenta zdarzeń niepożądanych.

W populacji ogólnej Polski użyteczności przyjęto na podstawie publikacji Golicki 2021, a następnie dopasowano je do grup wiekowych w modelu. Korekty QALY dla nasilenia choroby przyjęto zgodnie z wytycznymi NICE.

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyznaczono na podstawie oceny NICE TA502 dla inbrutinibu oraz na podstawie analizy ekonomicznej Simons 2021 oceniającej opłacalność KTE-X19 w porównaniu z SoC. Ponadto zidentyfikowano analizę ekonomiczną z 2025 r. dla produktu leczniczego Tecartus stosowanego w MCL, w której wykorzystano wartości przedstawione w ocenie NICE TA502.

W przypadku leczenia pirtobrutynibem dla każdego AE przyjęto wartość -0,15. Przyjęto, że utrata lat życia skorygowanych o jakość (QALY) związana z brakiem użyteczności występuje w pierwszym cyklu modelu. Nie uwzględniono wpływu zdarzeń niepożądanych na śmiertelność. Na podstawie ocen NICE TA502 i TA677 przyjęto spadek użyteczności o 0,20 podczas leczenia rytuksymabem oraz dla schematów z rytuksymabem w ramieniu SoC. U pacjentów kwalifikujących się do allo-/auto-SCT przyjęto spadek użyteczności -0,30 przez 1 rok.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 9. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Pirtobrutynib	SoC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		261 923
RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pirtobrutynibu w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania pirtobrutynib vs SoC wyniósł w wariantcie z RSS i 261 923 zł/QALY w wariantcie bez RSS. Wartość ICUR w wariantcie z RSS znajduje się poniżej, a w wariantcie bez RSS powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość maksymalna ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (244 821 zł/QALY) wynosi [REDACTED].

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jaypirca, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [REDACTED].

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy wykonano jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy scenariuszowej i analizy probabilistycznej przedstawiono w rozdziałach 4.2.2 i 4.2.3. AE wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono wyniki z RSS.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 11 scenariuszy dla skrajnych wartości poszczególnych parametrów. Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej wykazały:

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej wygenerowano przeprowadzając 1000 niezależnych iteracji. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wynosi [REDACTED] dla porównania pirtobrutynib vs SoC.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 10. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „Jednym z głównych ograniczeń jest brak badań RCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną produktu leczniczego Jaypirca z adekwatnym komparatorem. Brak również badań porównawczych niższej wiarygodności. (...)”.
- „Standard opieki w MCL jest bardzo niejednorodny, z niewielkim wachlarzem efektywnych opcji terapeutycznych po leczeniu inhibitorem BTK, stąd ograniczone są wiarygodne dane (badania) obrazujące OS i PFS w populacji docelowej. (...)”.
- „Kolejnym ograniczeniem analizy jest to, że w badaniu BRUIN nie zebrano żadnych danych dotyczących EQ-5D, więc nie ma bezpośredniego pomiaru jakości życia w rozważanej populacji, stąd konieczne było wykorzystanie wartości użyteczności z dostępnych analiz ekonomicznych”.
- „Charakterystykę początkową pacjentów, która ma kluczowe znaczenie dla kosztów leków w grupie standardowej opieki, ustalono w oparciu o dane z badania BRUIN, co może nie odzwierciedlać rzeczywistej charakterystyki pacjentów w Polsce”.
- „Dane dotyczące kosztów, które znalazły się w obliczeniach, opracowano na podstawie najbardziej aktualnych zarządzeń oraz danych NFZ, niemniej cykliczne zmiany w zakresie taryfikacji mogą wpłynąć na wyniki przeprowadzonych oszacowań”.

Dodatkowe ograniczenia wskazane przez Agencję:

- Ograniczeniem AE wnioskodawcy jest oparcie modelowania na wynikach przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czasu do przerwania leczenia (TTD), dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencją a komparatorem. W konsekwencji niepewność dotycząca rzeczywistej wielkości efektu klinicznego przekłada się na niepewność uzyskanych wyników analizy ekonomicznej.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności. W opinii analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy, jednak model ekonomiczny oparto na istotnych statystycznie wynikach dotyczących przeżycia całkowitego (OS), oraz na nieistotnych statystycznie wynikach dotyczących przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czasu do przerwania leczenia (TTD). Uwzględnienie PFS i TTD w modelu zwiększa niepewność części parametrów oraz uzyskanych wyników.

W AE wnioskodawcy jako komparator dla ocenianej technologii przyjęto schemat terapię standardową (SoC). W opinii analityków Agencji wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem.

Najważniejsze ograniczenia AE wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 5.3. niniejszej AWA.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Uwzględniono odpowiedni horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania, oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych założeń.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Nie zidentyfikowano błędów w zakresie danych kosztowych wykorzystanych w modelu.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez zmianę poszczególnych parametrów na wartości skrajne, sprawdzenie poprawności formuł obliczeniowych oraz testowanie powtarzalności wyników.

Z powodu braku długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją, wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej. Ponadto, z uwagi na brak dostępnych analiz ekonomicznych dla populacji MCL i wnioskowanej interwencji, wnioskodawca nie przeprowadził walidacji konwergencji.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W opinii analityków przedstawione dane są prawidłowe.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2027-2028.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca oszacował wielkość populacji docelowej w oparciu o

Udziały w rynku

W AWB wnioskodawcy udziały w rynku określono na podstawie . Przyjęto, że udział pirtobrutynibu wyniesie w I roku refundacji , a w II roku refundacji .

Uwzględnione koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry kosztowe:

- Koszty wnioskowanej technologii medycznej,
- Koszty leków stosowanych w ramach standardowej terapii (SoC),
- Koszty przeszczepu komórek krwiotwórczych,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis przyjętych w analizie kosztów został opisany w rozdziale 2.8 AWB wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci w scenariuszu nowym	łącznie		
	w tym stosujący PIRTO		
	w tym stosujący SoC		

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	18,93	33,58	■	■

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą ■ i ■ w I i II roku.

W scenariuszu nowym z RSS koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą ■ i ■ odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Jaypirca we wnioskowanym wskazaniu ■ płatnika publicznego wyniosą ■ i ■ odpowiednio w I i II roku.

W scenariuszu nowym bez RSS koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą ■ i ■ odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Jaypirca we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 18,93 mln zł i 33,58 mln zł odpowiednio w I i II roku.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono oszacowania dla wariantów skrajnych (przyjęto o 10% większą/mniejszą liczebność populacji docelowej).

Tabela 13. Całkowite koszty inkrementalne (z RSS) dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego

Wariant	Perspektywa NFZ (całkowite koszty inkrementalne z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok
Podstawowy	■	■
Minimalny	■	■
Maksymalny	■	■

W wariantcie minimalnym z RSS ■ wyniosły ■ w I roku analizy i ■ w II roku. W wariantcie maksymalnym z RSS ■ wyniosły ■ i ■ odpowiednio w I i II roku analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 14. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Oszacowanie liczebności populacji przedstawione przez wnioskodawcę oparto na [REDACTED]. Należy jednak podkreślić, że dokumentacja źródłowa, na której oparto powyższe analizy, nie została udostępniona Agencji, co uniemożliwia weryfikację przyjętych założeń oraz odtworzenie sposobu przeprowadzenia oszacowań. Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił szczegółowego uzasadnienia kluczowych założeń, co ogranicza możliwość oceny ich zasadności oraz wpływu na uzyskane wyniki.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Wnioskowana technologia nie była do tej pory refundowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowane w treści wniosku refundacyjnego wielkości dostaw poszczególnych opakowań leku nie pokrywają zapotrzebowania wynikającego z treści oszacowań AWB wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	W AWB wnioskodawcy przeprowadzono oszacowania dla wariantów skrajnych, natomiast nie przeprowadzono analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

Brak.

Dodatkowe ograniczenia wskazane przez Agencję:

- Brak dostępu do danych źródłowych oraz brak szczegółowego uzasadnienia przyjętych założeń stanowią istotne ograniczenie wiarygodności przedstawionych oszacowań liczebności populacji.
- Brak analizy wrażliwości ogranicza możliwość oceny wpływu niepewności parametrów na wyniki analizy.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. W AWB wnioskodawcy przeprowadzono oszacowania dla wariantów skrajnych, natomiast nie przeprowadzono analizy wrażliwości, co ogranicza możliwość oceny wpływu niepewności parametrów na wyniki analizy.

Przyjęte założenia dot. komparatorów są spójne we wszystkich analizach. W opinii analityków Agencji wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem (SoC).

Wnioskodawca na podstawie [REDAKTOWANO] wskazał następujące opcje terapeutyczne w leczeniu chłoniaka z komórek płaszcz (ang. mantle cell lymphoma, MCL) w rozważanej populacji chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia pirtobrutynibem: [REDAKTOWANO]

Najważniejsze ograniczenia AWB wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 6.3. niniejszej AWA.

Przyjęto finansowanie pirtobrutynibu w ramach nowej grupy limitowej. Według analityków Agencji przyjęte założenia są prawidłowe.

Ograniczeniem AWB jest niepewność co do wielkości przejęcia udziałów w rynku. W ramach AWB wnioskodawcy udziały w rynku określono na podstawie [REDAKTOWANO]. Wnioskodawca nie testował tego parametru w ramach analizy wrażliwości.

Na podstawie danych z bazy NFZ określono, że w 2025 r. liczba pacjentów leczonych ibrutynibem w ramach programu lekowego B.12.FM w Polsce wyniosła 364 (stan na grudzień 2025 r.). Obecnie po niepowodzeniu terapii ibrutynibem w ramach PL B.12.FM dostępna jest wyłącznie terapia CAR-T. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, [REDAKTOWANO] należy przyjąć, że odsetek chorych niekwalifikujących się do CAR-T, którzy otrzymaliby pirtobrutynib, będzie wysoki i może wynieść 70-80%. Przekłada się to na populację docelową wynoszącą około 255-291 pacjentów. W związku z powyższym należy uznać, że wielkość populacji wskazana przez wnioskodawcę może być niedoszacowana, co stanowi istotne ograniczenie analizy.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Na podstawie danych z bazy NFZ oraz opinii [REDAKTOWANO] przyjęto, że ok. 255-291 pacjentów potencjalnie będzie stanowiło populację docelową, a oszacowaną populację zaimplementowano w modelu. Udziały w rynku oraz pozostałe założenia przyjęto zgodnie z modelem wnioskodawcy.

Tabela 15. Obliczenia własne: liczebność populacji

Populacja		I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Pacjenci w scenariuszu nowym	łącznie	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
	w tym stosujący PIRTO	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
	w tym stosujący SoC	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Koszty pozostałe	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Scenariusz nowy				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	29,34	59,56		

Według oszacowań własnych Agencji, w przypadku wprowadzenia finansowania leku Jaypirca we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED] płatnika publicznego wyniosą w wariancie z RSS [REDACTED] odpowiednio w I i II roku. W wariancie bez RSS dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 29,34 mln zł i 59,56 mln zł odpowiednio w I i II roku.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Ekspertka kliniczna ankietowana przez Agencję nie zgłosiła uwag do projektu programu lekowego.

Komentarz analityków Agencji

Zarówno ekspertka kliniczna ankietowana przez Agencję [REDAKTOWANE], jak i ekspert wnioskodawcy podkreślają, że u części pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), wcześniej leczonych inhibitorem BTK (np. ibrutynibem), możliwe jest zastosowanie terapii CAR-T. Dotyczy to jednak wyłącznie chorych w dobrym stanie ogólnym, spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do leczenia breksukabtagenem autoleucelem, dostępnym w programie lekowym B.12.FM. Ze względu na wysoką skuteczność, terapia CAR-T powinna być w tej populacji stosowana w pierwszej kolejności.

Jednocześnie znaczna część pacjentów:

- nie kwalifikuje się do CAR-T (gorszy stan ogólny, brak spełnienia kryteriów, wysokie ryzyko procedury),
- wymaga natychmiastowego wdrożenia leczenia z powodu gwałtownej progresji,
- doświadcza nawrotu lub progresji po terapii CAR-T.

W takich sytuacjach właściwą opcją terapeutyczną jest pirtobrutynib. Eksperci podkreślają, że pacjenci wcześniej leczeni inhibitorem BTK, którzy nie mogą otrzymać CAR-T lub nie uzyskali trwałej korzyści z CAR-T, powinni mieć zapewniony dostęp do pirtobrutynibu, który stanowi leczenie z wyboru w tej grupie chorych.

W związku z powyższym w opinii analityków Agencji do rozważania jest doprecyzowanie zapisów w programie lekowym B.12.FM, tak aby było jasno zdefiniowane w jakiej sytuacji klinicznej należy zastosować CAR-T, a w jakiej wnioskowaną technologię. Zapisy projektu programu lekowego dla chorych z R/R MCL umożliwiają zastosowanie:

- pirtobrutynib u pacjentów ze stanem sprawności 0-2 według skali ECOG, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia, w tym inhibitor BTK,
- CAR-T u pacjentów ze stanem sprawności 0-1 według skali ECOG, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym inhibitor BTK.

Zapisy projektu programu lekowego nie precyzują kolejności wyboru terapii (CAR-T czy pirtobrutynib) od 3. linii leczenia pacjentów z R/R MCL, ze stanem sprawności 0-1 według skali ECOG, u których stosowano wcześniej inhibitor BTK.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) uprzednio leczonych inhibitorem BTK przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.03.2026 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego pirtobrutynib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację HAS 2025, pozytywną dla wskazania: w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, wcześniej leczonych inhibitorem BTK i niekwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Tecartus (breksukabtagen autoleucel), i jednocześnie negatywną w pozostałych sytuacjach klinicznych objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, tj. w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, wcześniej leczonych inhibitorem BTK i kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Tecartus (breksukabtagen autoleucel). W przypadku rekomendacji pozytywnej wskazano jednak na niski stosunek skuteczności do zdarzeń niepożądanych, a w przypadku negatywnej na nieustalony stosunek skuteczności do zdarzeń niepożądanych, niewystarczające dane dotyczące skuteczności oraz brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie interwencji z breksukabtagenem autoleucel. W ramach wyszukiwania odnaleziono również dokumenty G-BA 2025 i IQWIG 2025. G-BA wskazuje, że dodatkowa korzyść ze stosowania pirtobrutynibu w porównaniu z odpowiednim komparatorem nie została udowodniona, a IQWIG zwraca uwagę, że dane z jednoramiennego badania BRUIN oraz analiza MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison) nie pozwalają na wiarygodne porównanie interwencji z komparatorami. Ponadto odnaleziono informację o zawieszeniu procesu oceny w NICE z uwagi na brak przedstawienia przez firmę materiałów źródłowych niezbędnych do jej przeprowadzenia. W 1 rekomendacji wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. Rekomendacje refundacyjne dla <nazwa handlowa leku / substancja czynna>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2025*	W monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, wcześniej leczonych inhibitorem BTK	Rekomendacja pozytywna we wskazaniu: W monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, wcześniej leczonych inhibitorem BTK i <u>niekwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Tecartus (breksukabtagen autoleucel)</u> HAS wskazuje jednak na niski stosunek skuteczności do zdarzeń niepożądanych, z uwagi na niewystarczający poziom dowodów, brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności interwencji z terapią standardową, oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa. Proponowany poziom refundacji: 15%. Rekomendacja negatywna we wskazaniu: W pozostałych sytuacjach klinicznych objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, tj. w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, wcześniej leczonych inhibitorem BTK i <u>kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Tecartus (breksukabtagen autoleucel)</u> HAS wskazuje na nieustalony stosunek skuteczności do zdarzeń niepożądanych, niewystarczające dane dotyczące skuteczności oraz brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie interwencji z breksukabtagenem autoleucel.
G-BA 2025	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem BTK	G-BA wskazuje, że dodatkowa korzyść ze stosowania pirtobrutynibu w porównaniu z odpowiednim komparatorem (zindywidualizowana terapia z wyborem jednego ze wskazanych w dokumencie schematów immunochemioterapii, terapii celowanej, CAR-T, wysokodawkowej terapii z allo-/auto-SCT) nie została udowodniona.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
IQWiG 2025*	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszcz, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem BTK	IQWiG wskazuje na brak wystarczających danych dla stwierdzenia dodatkowej korzyści pirtobrutynibu względem odpowiedniego komparatora (indywidualizowana terapia z wyborem jednego ze wskazanych w dokumencie schematów immunochemioterapii, terapii celowanej, CAR-T, wysokodawkowej terapii z allo-/auto-SCT). Dane z jednoramiennego badania BRUIN oraz analiza MAIC nie pozwalają na wiarygodne porównanie interwencji z komparatorami. Zwrócono m.in. uwagę, że przeprowadzenie analizy MAIC wyłącznie dla punktu końcowego OS jest niewłaściwe, a wnioskodawca nie udokumentował sposobu przygotowania danych do analizy MAIC.
NICE 2024	Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszcz	W ramach oceny NICE firma nie przedstawiła materiałów źródłowych niezbędnych do jej przeprowadzenia, w związku z czym proces został zawieszony.

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 18. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Belgia	Tak	Tak	Chłoniak z komórek płaszcza		
Bulgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Tak	Tak	Chłoniak z komórek płaszcza		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Grecja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Hiszpania	Tak	Tak	Chłoniak z komórek płaszcza		
Holandia	Tak	Tak	Chłoniak z komórek płaszcza		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Tak	Chłoniak z komórek płaszcza		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Chłoniak z komórek płaszcza i przewlekła białaczka limfocytowa		
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Tak	Tak	Chłoniak z komórek płaszcza		
Szwajcaria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Szwecja	Tak	Tak	Chłoniak z komórek płaszcza		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Węgry	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Tak	Chłoniak z komórek płaszcza		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Jaypirca jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 8 krajach produkt leczniczy Jaypirca jest finansowany w leczeniu chłoniaka z komórek płaszcza, a w 1 kraju we wskazaniach: chłoniak z komórek płaszcza i przewlekła białaczka limfocytowa. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna, Jaypirca (pirtobrutynib) - Chłoniak z komórek płaszczka (ang. Mantle cell lymphoma, MCL), Kraków, [REDACTED]
Analiza kliniczna	Analiza efektywności klinicznej, Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK, Kraków, październik 2025 r.
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych, wcześniej leczonych inhibitorem BTK, Kraków, październik 2025 r.
Analiza wpływu na budżet	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Jaypirca (pirtobrutynib) - Chłoniak z komórek płaszczka (ang. Mantle cell lymphoma, MCL), Kraków, [REDACTED]
Odpowiedź na minimalne	Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Jaypirca w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OTAD.4131.3.2026.2.AW, Kraków, [REDACTED]

Badania pierwotne i wtórne

Aydilek 2024	Aydilek, E., Wulf, G., Schwarz, F., et al. Outcomes of pirtobrutinib for relapsed/refractory mantle cell lymphoma in compassionate use program in Europe. Cancer Medicine. 2024. 13(10), e7289; https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11106640/ [dostęp:03.04.2026]
Aydilek 2025	Aydilek E, Schwarz F, Simon L, et al., Real-world outcomes of pirtobrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter analysis with a control cohort from the European MCL registry, Hematological Oncology 2025, Volume 43, Issue S3, pg 126, Abstract number 273_70094; https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.70094_273 [dostęp:03.04.2026]
Banegas 2026	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.
Cohen 2023	Cohen, J. B., Shah, N. N., Jurczak, W., et al. L. Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients with Prior cBTKi: Safety and Efficacy Including High-Risk Subgroup Analyses from the Phase 1/2 BRUIN Study. Blood. 2023. 142(Supplement 1)(981; https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/981/499573/ [dostęp:03.04.2026]
Cohen 2024	Cohen, J. B., Shah, N. N., Jurczak, W., et al. Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients with Prior cBTKi: Updated Safety and Efficacy including High-Risk Subgroup Analyses from the Phase 1/2 BRUIN Study. Oncology Research and Treatment. 2024. 47(Supplement 1)(119-120; https://karger.com/ort/article-pdf/47/Suppl.%201/7/4169504/000535363.pdf [dostęp:03.04.2026]
Coombs 2026	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
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Epstein Peterson 2025	Epstein-Peterson ZD, Lionel AC, Joseph A, et al., Treatment and outcomes of progression of disease post-CAR T-cell therapy in mantle cell lymphoma: a multicenter analysis, Blood advances. 2025 Vol. 05; https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12848353/ [dostęp:03.04.2026]
Liu 2025	Liu, Y., Lin, N., Yi, S., et al. Pirtobrutinib in Chinese patients with relapsed or refractory B-cell malignancies: A single-arm, open-label, phase 2, multicenter trial. International Journal of Cancer. 2025. 156(11)(2158-2168; https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11970546/ [dostęp:03.04.2026]
Mato 2023	Mato, A. R., Shah, N. N., Jurczak, et AL. (2023). Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. The Lancet, 397(10277), 892-901; https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11758240/ [dostęp:03.04.2026]
Roeker 2025	Roeker, L. E., Coombs, C. C., Shah, N. N., et al. Safety of Extended Pirtobrutinib Exposure in Relapsed and/or Refractory B-Cell Malignancies. Acta Haematologica. 2025. 148(2)(180-197; https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11617602/ [dostęp:03.04.2026]

Shah 2023a Shah, N. N., Jurczak, W., Zinzani, P. L., et al. Pirtobrutinib in covalent BTK-inhibitor (cBTKi) pre-treated mantle cell lymphoma (MCL): Updated results and subgroup analysis from the phase 1/2 BRUIN study with >3 years follow-up from start of enrollment. *Journal of Clinical Oncology*. 2023. 41(16 Supplement)(7514; https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.7514 [dostęp:03.04.2026]

Shah 2023b Shah, N. N., Zinzani, P. L., Eyre, T. A., et al. Pirtobrutinib in Covalent Btk-Inhibitor Pre-Treated Mantle Cell Lymphoma: Updated Results and Subgroup Analysis from the Phase 1/2 Bruin Study with 2 Years of Survival Follow-Up. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2023. 45(Supplement 4)(S359-S360; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137923008672> [dostęp:03.04.2026]

Wang 2023 Wang, M. L., Jurczak, W., Zinzani, P., et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2023. 41(24)(3988-3997; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10461952/> [dostęp:03.04.2026]

Wang 2025 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> [dostęp:03.04.2026]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASH 2025 Alberta Health Services. Lymphoma, Effective date: August 2025, Clinical Practice Guideline LYHE-002 V20. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf> [dostęp:03.04.2026]

BSH 2023 Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R, et al; Haemato-Oncology Task Force of the British Society for Haematology. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2024 Jan;204(1):108-126. doi: 10.1111/bjh.19131. Epub 2023 Oct 25. PMID: 37880821.

ESMO 2025 Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2025 Nov;36(11):1263-1284. doi: 10.1016/j.annonc.2025.07.014. Epub 2025 Aug 5. PMID: 40774601.

G-BA 2025 Gemeinsamer Bundesausschuss (2025). Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Pirtobrutinib (mantle cell lymphoma, pretreated patients)

HAS 2025 Haute Autorité de Santé, (2025) pirtobrutinib, JAYPIRCA 100 mg, comprimé pelliculé, Inscription

IQWiG 2025 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung A25-27, Version 1.0, Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom), 12.05.2025

NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas, Version 1.2026 – December 22, 2025.

Pozostałe publikacje

ChPL Jaypirca Charakterystyka Produktu Leczniczego Jaypirca (data aktualizacji: 28.01.2026)

Golicki 2021 Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021 May 25;131(5):484-486. doi: 10.20452/pamw.15943. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876895

NICE TA502 NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502> [dostęp:03.04.2026]

NICE TA677 Brexucabtagene autoleucel for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma Technology appraisal guidance Reference number:TA677 Published: 24 February 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta677> [dostęp:03.04.2026]

PL B.12.FM PL B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”

Simons 2021 Simons CL, Malone D, Wang M, Maglinte GA, Inocencio T, Wade SW, et al. Cost-effectiveness for KTE-X19 CAR T therapy for adult patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in the United States. *J Med Econ*. 2021;24(1):421-31. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2021.1894158> [dostęp:03.04.2026]

WS.425.18.2023 Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024, Nr: WS.425.18.2023