



CERTARA

INAR

**Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z
nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką
limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL)
leczonych wcześniej inhibitorem BTK
Analiza efektywności klinicznej**

Wykonawca:
Instytut Arcana
a CERTARA Company

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

Analiza wykonana na zlecenie:
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Kraków, październik 2025 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company
Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach,
jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego
fragmentów wymaga zgody właściciela praw
majątkowych oraz podania źródła.

Zlecniodawca	Eli Lilly Polska Sp. z o.o.	ul. Żwirki i Wigury 13A 02-092 Warszawa
Wykonawca	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków Tel./fax: +48 12 263 60 38
Data ukończenia analizy	Październik 2025 r.	

Autorzy analizy

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

Eksperci kliniczni

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

Konflikt interesów eksperta zewnętrznego pozostaje nieznanym.

Konflikt interesów

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

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Spis treści	3
Indeks skrótów	7
Streszczenie	12
1. Metodyka analizy	16
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	16
1.2. Pytanie kliniczne	17
1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu	18
1.4. Metody identyfikacji badań	20
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	20
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	21
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	22
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	24
1.6. Ocena jakości danych	24
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	24
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	26
1.7. Analiza ilościowa	26
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	26
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	27
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	27
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia”	27
1.8. Metaanaliza statystyczna	28
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	28
1.8.2. Analiza heterogeniczności	28
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu	29
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	29
1.8.5. Porównanie pośrednie	30
2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne	31
3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	38
4. Porównanie efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem wenetoklaksu w populacji chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej inhibitorem BTK	37

4.1.	Cel i podejście	37
4.2.	Ocena heterogeniczności metodologicznej badań włączonych.....	37
4.3.	Ocena heterogeniczności klinicznej badań włączonych.....	38
4.3.1.	Wnioski końcowe i podejście do analizy pośredniej	43
4.4.	Skuteczności kliniczna	44
4.5.	Bezpieczeństwo	45
5.	Porównanie efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem terapii standardowej w populacji chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej inhibitorem BTK	48
5.1.	Charakterystyka badania	46
5.1.1.	Skuteczność kliniczna	47
5.1.1.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby – ocena IRC	48
5.1.1.2.	Przeżycie wolne od progresji choroby – ocena badacza	48
5.1.1.3.	Przeżycie wolne od zdarzeń	49
5.1.1.4.	Czas do następnej terapii lub zgonu	50
5.1.1.5.	Przeżycie całkowite	51
5.1.1.6.	Odpowiedź na leczenie	52
5.1.2.	Jakość życia	53
5.1.3.	Bezpieczeństwo	54
6.	Dodatkowa analiza efektywności klinicznej pirtobrutynibu w oparciu o wyniki jednoramiennych, wieloośrodkowych badań fazy II	62
6.1.	Charakterystyka badań.....	62
6.1.1.	Skuteczność kliniczna	63
6.1.2.	Jakość życia	66
6.1.3.	Bezpieczeństwo	67
7.	Ocena efektywności praktycznej	75
8.	Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	78
8.1.	Cel	76
8.2.	Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	76
8.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL.....	76
8.3.1.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	78
8.3.2.	Szczególne grupy pacjentów	79
8.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL WM PB, EMA WHO-UMC, MHRA i FDA.....	80

8.4.1.	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)	80
8.4.2.	Baza VigilAccess	80
8.4.3.	Amerykańska Agencja Leków (FDA) [30]	81
9.	Ograniczenia	83
10.	Wnioski	84
11.	Dyskusja	86
11.1.	Wyszukiwanie	86
11.2.	Wybór komparatorów	87
11.3.	Wiarygodność zewnętrzna	87
11.4.	Wiarygodność wewnętrzna	88
11.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	89
12.	Piśmiennictwo	90
12.1.	Metodyka, wnioski, ograniczenia i dyskusja	90
12.2.	Przeglądy systematyczne	91
12.3.	Badanie <i>BRUIN CLL-321</i>	91
12.4.	Badanie <i>BRUIN 1/2</i>	91
12.5.	Badanie <i>Liu 2025</i>	92
12.6.	Badanie M14-032 (NCT02141282)	92
12.7.	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	92
12.8.	Publikacje wykluczone – interwencja	92
12.9.	Publikacje wykluczone – komparator	101
13.	Spis tabel, rysunków i wykresów	106
14.	Załączniki	109
14.1.	Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych	109
14.1.1.	Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji	109
14.1.2.	Strategia wyszukiwania dla komparatora	109
14.1.3.	Diagram selekcji publikacji wg PRISMA	112
14.2.	Wyniki analiz dodatkowych z badania <i>BRUIN CLL 321</i>	113
14.3.	Wyniki analiz dodatkowych z badania <i>BRUIN 1/2</i>	116
14.1.	Wyniki analiz dodatkowych dotyczące bezpieczeństwa z badania <i>BRUIN CLL 321</i>	118
14.2.	Analiza efektywności klinicznej wenetoklaksu w oparciu o wyniki jednoramiennego, wielośrodowego, otwartego badania fazy II	119

14.2.1.	Charakterystyka badania	119
14.2.2.	Skuteczność kliniczna	119
14.2.3.	Bezpieczeństwo	124
14.3.	Charakterystyka badań włączonych do analizy	128
14.3.1.	Badania dla pirtobrutynibu	128
14.3.2.	Badania dla komparatora	146
14.4.	Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	150
14.4.1.	Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	150
14.4.1.1.	Opis skali RoB2	150
14.4.1.2.	Wyniki RoB2 dla badania <i>BRUIN CLL-321</i> [19]	154
14.4.2.	Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	157
14.4.2.1.	Opis skali AMSTAR 2	157
14.4.2.2.	Wyniki oceny jakości przeglądów systematycznych	161
14.4.3.	Ocena jakości badań w skali NICE	162

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
AESi	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. adverse event of special interest)
ADR	Działanie niepożądane leku (ang. adverse drug reaction)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMSTAR2	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews)
AIHA	Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna (ang. autoimmune hemolytic anemia)
Allo-HSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic stem cell transplantation)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (ang. Alanine aminotransferase)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. Absolute neutrophil count)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
aPTT	Czas częściowej trombotoplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. Alanine aminotransferase)
B-PLL	Białaczka prolimfocytowa B komórkowa
BCL2	Białko chłoniaka B-komórkowego 2 (ang. B-cell lymphoma 2)
bd	Brak danych
BID	Dwa razy dziennie (łac. bis in die)
BOR	Najlepsza ogólna odpowiedź (ang. best overall response)
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase)
BTK C481S	Kinaza tyrozynowa Brutona zawierająca mutację C481S (ang. Bruton tyrosine kinase containing mutation C481S)
BTKi	Inhibitor kinazy Brutona
BR	Bendamustyna/rytuksymab
C1D1	Pierwszy dzień pierwszego cyklu leczenia
CAR-T	Terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T (ang. chimeric antigen receptor T cell therapy)
cBTKi	Kowalencyjne inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitors)
CD4	Antygen różnicowania komórkowego 4 (ang. Cluster of Differentiation 4)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia)
COVID	Koronawirus (ang. Coronavirus Disease)
CMV	Cytomegalia (ang. Cytomegalovirus)
CNS	Ośrodkowy układ nerwowy (ang. central nervous system)

CTCAE	Skala oceny toksyczności leczenia stosowana w celu jednolitego raportowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CRi	CR z niepełną regeneracją szpiku kostnego (ang. <i>CR with incomplete bone marrow recovery</i>)
CYP3A4	Izoenzym cytochromu P450 3A4
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>large B-cell lymphoma</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EBM	Medycyna oparta na dowodach (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Study Group</i>)
EFS	Przeżycie bez zdarzeń (ang. <i>event free survival</i>)
EKG	Elektrokardiografia/elektrokardogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	Międzynarodowa baza danych z zakresu biomedycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Excerpta Medica Database</i>)
ENTREE	Kontrolowany słownik terminów używany w bazach danych naukowych Elsevier, takich jak Embase, do indeksowania i wyszukiwania literatury w naukach przyrodniczych i medycynie (ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceniający jakość życia u chorych na nowotwory (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>)
EORTC QLQ-CLL16	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów z CLL (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-chronic lymphocytic leukemia16</i>)
EQ-5D-5L	Narzędzie do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w 5 wymiarach (ang. <i>EuroQol-5 Dimensions-5 Levels</i>)
ERIC	Międzynarodowa inicjatywa badawcza zajmująca się przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>European Research Initiative on CLL</i>)
FAERS	System Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	Metoda fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>)
FL	Chłoniak grudkowy
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony-stimulating factor</i>)
GGN	Górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
GVHD	Przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft versus host disease</i>)
HB	Hemoglobina
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C virus</i>)
HIV	Ludzki wirus upośledzenia (nieodoboru) odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Wartość hazardu względnego (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Classification of Diseases 10th Revision</i>)

IC	Ramię B w badaniu: Idelalizyb/rytuksymab (IdelaR) lub Bendamustyn/rytuksymab (BR)
ICF	Formularz świadomej zgody (ang. <i>informed consent form</i>)
ITT	Intention to treat
ITP	Idiopatyczna plamica małopłytkowa
IGHV	Gen kodujący część zmienną łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (ang. <i>immunoglobulin heavy chain</i>)
IMiD	Leki immunomodulujące
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)
INV	Badacz (ang. <i>investigator</i>)
IR	Wskaźnik częstości występowania (ang. <i>incidence rate</i>)
IR/IdelaR	Idelalizyb z rytuksymabem
IRC	Niezależny komitet oceniający (ang. <i>independent review committee</i>)
IRR	Iloraz częstości występowania (ang. <i>IR ratio</i>)
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. <i>idiopathic thrombocytopenic purpura</i>)
ITT	Populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IwCLL	Zalecenia dotyczące diagnozy, oceny progresji i wskazań do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. <i>International Workshop on CLL criteria</i>)
IWRS	Interaktywny system odpowiedzi internetowej (ang. <i>Interactive Web Response System</i>)
m-ce	Miesiące
MAIC	Porównanie pośrednie z dopasowaniem (ang. <i>Matching Adjusted Indirect Comparison</i>)
MCL	Chłoniak z komórek płaszczu (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
MD	Wartości różnicy średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MedDRA	Klasyfikacja układów i narządów
MEDLINE	Główna bibliograficzna baza danych medycznych udostępniana przez U.S. National Library of Medicine (ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>)
MeSH	Kontrolowany słownik terminów używany w bazach danych medycznych, takich jak PubMed, do indeksowania i wyszukiwania literatury naukowej (ang. <i>Medical Subject Headings</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia
min	minuta
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MTD	Maksymalna dawka tolerowana (ang. <i>maximum tolerated dose</i>)
MYD88	Gen kodujący białko <i>myeloid differentiation primary response 88</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	Chłoniak strefy brzożnej (ang. <i>marginal zone lymphoma</i>)
NCI CTCAE	Kryteria nazewnictwa zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
NE	Nieoszacowane
NHL	Chłoniak nie-Hodgkina, chłoniak niezłanińczy (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)

NMPA	Chińska Agencja ds. Leków
NNH	Liczba potrzebna do wystąpienia zdarzenia niepożądanego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Liczba potrzebna do leczenia (ang. <i>number needed to treat</i>)
NOS	Skala oceny jakości metodologicznej (ryzyka błędu systematycznego) badań obserwacyjnych w przeglądach systematycznych i metaanalizach (ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>)
NOTCH1	Homolog genu notch nr 1 (ang. <i>neurogenic locus notch homolog protein 1</i>)
NR	Nie osiągnięto/a (ang. <i>not reached</i>)
nPR	Częściowa odpowiedź na leczenie dotycząca zmian guzkowych (ang. <i>nodular Partial Response</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	Odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy (ang. <i>central nervous system</i>)
P-gp	Glikoproteina P
PD	Progresja choroby (ang. <i>progression disease</i>)
PF	Sprawność fizyczna (ang. <i>Physical Functioning</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICOS+	Skrót mnemotechniczny: populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), efekty zdrowotne, tj. punkty końcowe (ang. <i>Outcomes</i>), rodzaj włączonych badań (ang. <i>Study</i>)
PIRTO	Pirtobrutynib
PL	Program lekowy
PLCG2	Gen kodujący białko fosfolipazę C gamma 2
PLCy2	Białko kodowane przez gen PLCG2
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
PR-L	Częściowa odpowiedź z limfocytózą (ang. <i>PR with lymphocytosis</i>)
PRISMA	Zestaw wytycznych i checklist do przejrzystego raportowania przeglądów systematycznych i metaanaliz, zapewniający rzetelność i powtarzalność wyników (ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
PRO	Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta
PT	Czas protrombinowy (ang. <i>prothrombin time</i>)
PTT	Czas częściowej tromboplastyny (ang. <i>partial thromboplastin time</i>)
PYE	Lata pacjentów narażonych na ryzyko (ang. <i>patient-years at risk</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
QT	Odcinek na wykresie EKG, który pokazuje czas, w jakim komory serca wykonują skurcz i przygotowują się do kolejnego.
QTc	Skorygowany odstęp QT
QTcF	Skorygowany odstęp QT według wzoru Fridericia
QD	Raz dziennie (łac. <i>quaque die</i>)
QxW	Co x tygodni
R/R	Nawrotny/oporny

RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RoB2	Skala oceny jakości badań Cochrane (ang. <i>Risk-of-Bias tool for randomized trials</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RP2D	Zalecana dawka w fazie 2 badania (ang. <i>recommended phase 2 dose</i>)
RR	Ryzyko względne
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SCT	Przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>stem cell transplant</i>)
SLL	Chłoniak z małych limfocytów (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>)
SD	Stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TP53	Białko p53 (ang. <i>tumor protein P53</i>)
TLS	Zespół rozpadu guza (ang. <i>tumour lysis syndrome</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TTNT	Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia
TTW	Czas do wystąpienia pogorszenia (ang. <i>time to worsening</i>) objawów choroby
URPL WM PB	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEN	Wenetoklaks
VENR/VEN + R	Wenetoklaks + Rytuksymab
Wartość p	Prawdopodobieństwo uzyskania obserwowanego efektu zakładając, że hipoteza zerowa jest prawdziwa
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO-UMC	Ośrodek współpracy Światowej Organizacji Zdrowia z siedzibą w Uppsali, zajmujący się globalnym monitorowaniem bezpieczeństwa farmakoterapii (ang. <i>World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre</i>)
WM	Makroglobulinemia Waldenströma (ang. <i>Waldenström macroglobulinemia</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) z 1) finansowanymi w ramach Programu Lekowego B.79 schematami opartymi na wenetoklaksie (tj. wenetoklaks w monoterapii oraz wenetoklaks + rytuksymab) 2) finansowanymi i zalecanym przez wytyczne, lecz rzadziej stosowanymi schematami leczenia dostępnego w przypadku wyczerpania się opcji terapeutycznych dostępnych w Programie Lekowym B.79 (tj. idelaliszib w połączeniu z rytuksymabem (IR) oraz, u części chorych mających przeciwwskazania do wyżej wymienionego leczenia – immunochemioterapia (bendamustyna + rytuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową leczonych wcześniej inhibitorem BTK (ang. Bruton tyrosine kinase inhibitor).

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

Metodyka i założenia

Analizę efektywności klinicznej poprzedzono oceną problemu decyzyjnego, obejmującą opis problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib), przegląd wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji w innych krajach.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego, opierając się na wytycznych Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook) [4] oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) [1].

Jakość badań włączonych do przeglądu oceniono przy użyciu narzędzi właściwych dla ich metodologii. Wyniki przeanalizowano i zaprezentowano zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM, ang. Evidence-Based Medicine).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych przeglądów literatury odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline, Embase i Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews; Cochrane Central Register of Controlled Trials). Na stronie clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie dla pirtobrutynibu przeprowadzono w dniu 03.10.2025 r.

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono jeden opublikowany przegląd systematyczny Al-Sawaf 2024, którego celem było porównanie efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem wenetoklaksu w omawianej populacji chorych.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono jedno badanie RCT o akronimie BRUIN CLL 321 w którym porównywano efektywność kliniczną pirtobrutynibu względem zalecanej przez wytyczne terapii standardowej stosowanej w leczeniu tej grupy chorych. Odnaleziono również jedno wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne fazy II BRUIN 1/2 oceniające efektywność kliniczną pirtobrutynibu w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową leczonych wcześniej inhibitorem BTK. Zidentyfikowano również zbliżone pod względem metodyki badanie uzupełniające Liu 2025 przeprowadzone na potrzeby rejestracji pirtobrutynibu przez Chińską Agencję ds. Leków (NMPA) obejmujące dorosłych chorych rasy żółtej z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

Biorąc pod uwagę brak badań porównujących efektywność kliniczną pirtobrutynibu względem części wybranych na potrzeby analizy HTA komparatorów tj. schematów leczenia opartych na wenetoklaksie w przedmiotowym wskazaniu, konieczne było, zgodnie z zapisami zawartymi w wytycznych AOTMIT przeprowadzenie niezależnego przeglądu systematycznego literatury dla wenetoklaksu, celem identyfikacji badań pozwalających na podjęcie próby porównania pośredniego.

W ramach przeglądu zidentyfikowano jedno nierandomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy II – M14-032, oceniające skuteczność wenetoklaksu w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej leczonych ibrutynibem (BTKi). Nie zidentyfikowano natomiast badań klinicznych oceniających skuteczność schematu wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem BTK.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa polegała na identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych ocenianej interwencji na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (CHPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Center.

Wyniki analizy głównej

Porównanie efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem wenetoklaksu w populacji dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej leczonych BTKi

Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego

Przeprowadzona ocena heterogeniczności wykazała istotną heterogeniczność kliniczną pomiędzy populacjami włączonymi do badań dla pirtobrutynibu i komparatora, obejmującą zarówno różnice w charakterystyce populacji badanych jak i w długości okresu obserwacji. Zatem zdecydowano się przedstawić wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem, celem skorygowania istniejących różnic w populacji chorych włączonych do obu badań. Szczegółowe wnioski z oceny heterogeniczności oraz uzasadnienie podejścia przedstawiono w Rozdziale 4.3.1.

Wyniki porównania pośredniego

Porównanie pośrednie z dostosowaniem oparto na danych z badania BRUIN 1/2 dla pirtobrutynibu (dane z poziomu pacjenta) oraz wynikach badania M14-032 dla wenetoklaksu.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego z dopasowaniem wskazują na zbliżoną skuteczność pirtobrutynibu i wenetoklaksu w zakresie następujących punktów końcowych:

- **przeżycie całkowite (OS)**, dla zbliżonych okresów obserwacji, mediana przeżycia całkowitego w obu badaniach nie została osiągnięta, hazard względny dla ryzyka zgonu wynosił HR = 0,64 (95%CI: 0,25; 1,67), a obserwowana różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie;
- **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**, dla zbliżonych okresów obserwacji, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła odpowiednio dla pirtobrutynibu 22,1 (95% CI: 19,6; 37,4) miesięcy, podczas gdy dla wenetoklaksu 24,7 (95% CI: 19,2; nie osiągnięta) miesięcy, oszacowany hazard względny wynosił HR = 1,01 (95%CI: 0,58; 1,72), a obserwowana różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie.

W przypadku oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie odsetek chorych osiągających analizowany punkt końcowy wynosił odpowiednio 84% dla pirtobrutynibu oraz 65% dla wenetoklaksu. Niemniej jednak, ze względu na różnice w definicji tego punktu końcowego, nie oszacowano parametru umożliwiającego określenie efektywności względnej.

Wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa pirtobrutynibu w porównaniu do wenetoklaksu w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia:

- **anemii**, której szansa wystąpienia była istotnie niższa u chorych leczonych pirtobrutynibem względem wenetoklaksu OR = 0,04 (95% CI: 0,004; 0,16);
- **gorączki neutropenicznej**, której szansa wystąpienia była istotnie niższa u chorych leczonych pirtobrutynibem względem wenetoklaksu OR = 0,10 (95% CI: 0,001; 0,47);
- **neutropenii**, której szansa wystąpienia była istotnie niższa u chorych leczonych pirtobrutynibem względem wenetoklaksu OR = 0,25 (95% CI: 0,13; 0,47);

- trombocytopenii, której szansa wystąpienia była istotnie niższa u chorych leczonych pirtobrutynibem względem wenetoklaksu [OR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,12);

W przypadku pozostałych analizowanych wspólnych punktów końcowych tj. przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AE) oraz zapalenia płuc ≥ 3 stopnia nasilenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania.

Porównanie efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem terapii standardowej w populacji dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej leczonych BTKi

Porównawczej oceny efektywności klinicznej pirtobrutynibu w dawce dziennej wynoszącej 200 mg względem terapii standardowej (wybór lekarza) dokonano w oparciu o jedyne randomizowane badanie *BRUIN CLL 321*, przeprowadzone na populacji chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej leczonych BTKi.

Analizie poddano 238 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem drobnokomórkowym (SLL), uprzednio leczonych kowalencyjnym inhibitorem BTK. Mediana liczby wcześniejszych linii terapii: 3; znacząca część chorych miała cechy wysokiego ryzyka (np. mutacje TP53 / delecję 17p, złożony kariotyp).

Wykazano, iż leczenie pirtobrutynibem w porównaniu z terapią standardową prowadzi do uzyskania:

- 46% redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu [HR=0,54 (95% CI: 0,39; 0,75)],
- 61% redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń niekorzystnych [HR =0,39 (95% CI: 0,28; 0,63)],
- 63% redukcji ryzyka zastosowania kolejnej terapii lub zgonu [HR=0,37 (95% CI: 0,25; 0,52)].

W zakresie oceny przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu z terapią standardową [HR = 1,09 (95% CI: 0,68; 1,75)], natomiast należy podkreślić, że aż 76% pacjentów z grupy kontrolnej po wystąpieniu progresji choroby zmieniło terapię na pirtobrutynib, co mogło istotnie wpłynąć na wyniki w zakresie tego punktu końcowego.

Przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje, iż **pirtobrutynib cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do terapii standardowej**, co wynika z istotnie niższego odsetka następujących zdarzeń:

- utrata z badania z powodu AE [OR=0,36 (95% CI: 0,20; 0,65), NNT=5 (95% CI: 4;12)],
- zdarzeń niepożądanych (TEAE) prowadzących do przerwania leczenia [OR =0,39 (95% CI: 0,21; 0,73), NNT=6 (95% CI: 4;16)],
- biegunki [OR=0,43 (95% CI: 0,23; 0,82), NNT = 7 (95% CI: 4; 28)],
- gorączki [OR=0,41 (95% CI: 0,21; 0,82), NNT = 8 (95% CI: 5; 31)],
- wymioty [OR=0,35 (95% CI: 0,15; 0,84), NNT = 10 (95% CI: 6; 51)],
- podwyższonej aktywności ALAT [OR=0,17 (95% CI: 0,06; 0,52), NNT = 8 (95% CI: 5; 17)],
- obniżenia masy ciała [OR=0,18 (95% CI: 0,06; 0,55), NNT = 8 (95% CI: 5; 19)],

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESi), bez względu na stopień nasilenia, była zbliżona pomiędzy porównywanymi terapiami, z wyjątkiem krwawień, infekcji ogółem oraz infekcji innych niż spowodowane COVID-19, które występowały istotnie częściej u chorych stosujących pirtobrutynib w porównaniu z terapią standardową. Niemniej jednak warto podkreślić, że mediana czasu trwania leczenia była dwukrotnie dłuższa w ramieniu pirtobrutynibu niż w ramieniu terapii standardowej (15,1 vs 7,1 miesiąca). Wyniki skorygowane o czas wskazują na brak różnic w częstości występowania infekcji ogółem. Ponadto, analogiczna analiza częstości występowania tych samych AESi w stopniu 3. lub 4. nasilenia nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami, w tym również w zakresie częstości krwawień, infekcji ogółem oraz infekcji innych niż COVID-19.

W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupą otrzymującą pirtobrutynib a grupą leczoną terapią standardową.

Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

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

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

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano na stronie internetowej bazy VigiAccess. Raportowano łącznie 403 zgłoszeń dotyczących wystąpienia AEs po zastosowaniu produktu leczniczego Jaypirca. Do najczęściej notowanych AEs (wg klasyfikacji MedDRA) zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (19%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (17%) oraz nowotwory (łagodne, złośliwe, nieokreślone, w tym torbiele i polipy, 10%).

Wnioski końcowe

Na podstawie zgromadzonych dowodów naukowych można stwierdzić, że pirtobrutynib stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), wcześniej leczonych inhibitorem BTK. W randomizowanym badaniu klinicznym wykazano, że pirtobrutynib istotnie wydłuża czas wolny od progresji choroby, czas wolny od zdarzeń oraz czas do następnego leczenia lub zgonu w porównaniu do standardowo stosowanych terapii, przy jednocześnie korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Wyniki porównania pośredniego pirtobrutynibu z wenetoklaksem wskazują na porównywalną skuteczność obu leków w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. Warto podkreślić również fakt, iż pirtobrutynib cechował się niższą częstością występowania wybranych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z wenetoklaksem (hematologicznych> stopnia 3.), co potwierdza jego korzystny profil bezpieczeństwa. Niemniej jednak z uwagi na ograniczenia porównania pośredniego konieczne byłoby przeprowadzenie porównania bezpośredniego, celem wiarygodnego oszacowania efektywności względnej porównywanych terapii.

Pirtobrutynib stanowi aktualnie jedyny zarejestrowany niekowalencyjny inhibitor BTK, a dzięki temu mechanizmowi działania wykazuje skuteczność u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas leczenia kowalencyjnymi BTK, dostępnymi w ramach programu lekowego. Tym samym, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę w grupie pacjentów, u których doszło do oporności lub nawrotu na wcześniejsze leczenie z użyciem inhibitora BTK i objęcie go finansowaniem w ramach programu B.79 wypełni istniejącą lukę terapeutyczną. Co szczególnie istotne, w porównaniu z aktualnie dostępnym leczeniem, pirtobrutynib wykazuje także korzystniejszy profil bezpieczeństwa, z mniejszym odsetkiem poważnych działań niepożądanych, takich jak migotanie przedsionków, krwawienia czy nadciśnienie tętnicze.

1. Metodyka analizy

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

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

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

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

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

- Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:

(P – *population*) grupy pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny,

(I – *intervention*) interwencji zdrowotnej (procedury lub produktu leczniczego z określonym sposobem dawkowania i innymi cechami definiującymi technologię medyczną będącą przedmiotem decyzji),

(C – *comparators*) interwencji porównawczych, czyli komparatorów (technologii, które w największym stopniu zostaną zastąpione przez ocenianą interwencję, tzw. „aktualna praktyka”),

(O – *outcomes*) efektów zdrowotnych będących przedmiotem oceny (klinicznie istotnych wyników, których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia),

(S – *study design*) rodzajów badań, które pozwalają uzyskać wiarygodne dane na temat efektywności klinicznej ocenianej interwencji (najlepszą ocenę skuteczności zapewniają dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją; w ocenie bezpieczeństwa istotny jest także długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analizę problemu decyzyjnego przedstawiono w osobnym dokumencie [17].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, które obejmuje:

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

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

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego **Jaypirca (pirtobrutynib)** względem:

- stosowanych w Polsce w ramach Programu Lekowego B.79 terapii opartych na wenetoklaście podawanych w dawce dziennej wynoszącej 400 mg tj.

- o wenetoklaks w monoterapii (VEN);
- o wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (leczenie skojarzone, VENR);
- finansowanymi i zalecanymi przez wytyczne, lecz rzadziej stosowanymi schematami leczenia dostępnego w przypadku wyczerpania się opcji terapeutycznych dostępnych w Programie Lekowym B.79:
 - o idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem (IR) oraz, u części chorych mających przeciwwskazania do ww. leczenia – immunochemioterapia (bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem, BR).

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

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

1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań opracowano na podstawie schematu PICOS.

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	[REDACTED]	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

	• [REDACTED]	
Interwencja	Jaypirca (pirtobrutynib) podawany doustnie w dawce dobowej wynoszącej 200 mg. Szczegóły dotyczące sposobu dawkowania powinny być prowadzone zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparator	✓ finansowane w Polsce w ramach Programu Lekowego B.79 terapie oparte na wenetoklakse w dawce dziennej wynoszącej 400 mg: - o wenetoklaks w monoterapii (VEN) - o leczenie skojarzone wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (VEN + R) ✓ finansowane i zalecane przez wytyczne, lecz rzadziej stosowane schematy leczenia dostępnego w przypadku wyczerpania się opcji terapeutycznych dostępnych w Programie Lekowym B.79: - o Idelaliszib w połączeniu z rytuksymabem (IR) oraz, u części chorych mających przeciwwskazania do ww leczenia - immunochemioterapia (bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem, BR)	Inne niż definiowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • Czas trwania remisji choroby (DOR); • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS); • Czas do następnej terapii lub zgonu (TTNT); • Przeżycie całkowite (OS); • Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR etc); • Wskaźnik OS; • Wskaźnik PFS. Jakość życia: • Punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PRO). Bezpieczeństwo: • Utrata z badania ogółem; • Utrata z badania z powodu AE; • TEAE ogółem; • TEAE prowadzące do przerwania leczenia; • TRAE prowadzące do przerwania leczenia; • TEAE prowadzące do zgonu; • TRAE prowadzące do zgonu; • TEAE prowadzące do obniżenia dawki; • TRAE prowadzące do obniżenia dawki; • AE prowadzące do tymczasowego wstrzymania leczenia; • Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE); • SAE związane z leczeniem; • Poszczególne TEAE (tym TEAE szczególnego zainteresowania); • Poszczególne TRAE (tym TRAE szczególnego zainteresowania); • Poszczególne TEAE stopnia ≥3 (tym TEAE szczególnego zainteresowania stopnia ≥3);	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

	• Poszczególne TRAE stopnia ≥ 3 (tym TRAE szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3); • Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania 3-4 stopnia; • Wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAE) 3-4 stopnia; • Transformacja Richtera.	
Typy badań	• Przeglądy systematyczne (z lub bez metaanalizy) spełniające kryteria PICOS co najmniej w zakresie populacji i interwencji oraz komparatora* • Randomizowane badania kliniczne, • Inne badania kliniczne bez grupy kontrolnej – w przypadku konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych, • Prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne (w ramach oceny efektywności praktycznej / bezpieczeństwa)**	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Status publikacji	Badania/prace opublikowane w formie pełnotekstowej*, w języku polskim lub angielskim	Badania opublikowane w innych niż wskazane językach

*Przeglądy systematyczne, spełniające kryteria włączenia dla populacji porównujące efektywność kliniczną pirtobrutynibu względem co najmniej jednego zdefiniowanego w PICO komparatora, **opublikowane w formie pełnotekstowej badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną pirtobrutynibu w populacji pacjentów nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, * w przypadku dostępności nowszych danych z badania posiadającego pełną tekstową publikację, zaprezentowanych w formie streszczeń/posterów konferencyjnych źródła te były włączone do analizy

Poszerzona analiza bezpieczeństwa:

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

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

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

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

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące elektroniczne bazy danych:

- MEDLINE przez Ovid;
- EMBASE przez Ovid;
- Cochrane Library przez Ovid (bazy Cochrane Database of Systematic Reviews).

Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych to 03.10.2025 r. W wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

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

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

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

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

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 50 rekordów (44 w *Clinicaltrials.gov* oraz 6 w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*), w tym 17 zakończonych (14 w bazie *Clinicaltrials.gov* oraz 3 w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*).

Ostatecznie zidentyfikowano siedem badań spełniających kryteria włączenia do analizy głównej co najmniej w zakresie populacji oraz interwencji.

Poniżej przedstawiono zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu w zakresie populacji oraz interwencji, które mogłyby stanowić podstawę kwalifikacji do analizy.

Tabela 2. Zestawienie badań odnalezionych w rejestrach badań klinicznych dla pirtobrutynibu (data wyszukiwania: 03.10.2025 r.)

Identyfikator badania	Rodzaj badania / status badania	Populacja	Interwencje	Komentarz
NCT04849416	Faza II, otwarte, wieloośrodkowe	Dorośli pacjenci, rasy żółtej z nawrotową lub oporną na leczenie m.in. przewlekłą białaczką limfocytową, leczeni	PIRTO w dawce 200 mg raz na dobę	Liu 2025 (włączone do analizy)

laypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową leczonych wcześniej inhibitorem BTK- analiza efektywności klinicznej

Identyfikator badania	Rodzaj badania / status badania	Populacja	Interwencje	Komentarz
		wcześniej m.in. inhibitorem BTK N = 87		
	Study Details NCT04849416 A Study of LOXO-305 in Chinese Participants With Blood Cancer (Including Lymphoma and Chronic Leukemia) ClinicalTrials.gov			
NCT03740629	Faza I/II, otwarte, wielośrodkowe	Dorośli pacjenci, rasy żółtej z nawrotową lub oporną na leczenie m.in. przewlekłą białaczką limfocytową, nieleczeni/leczeni wcześniej m.in. inhibitorem BTK	PIRTO podawany doustnie (różne dawki)	BRUN 1/2 (włączone do analizy)
	Study Details NCT03740629 A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL ClinicalTrials.gov https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003340-24/FR			
NCT05172700	Badanie typu expanded access program	Dorośli pacjenci, z nawrotową lub oporną na leczenie m.in. przewlekłą białaczką limfocytową, leczeni wcześniej m.in. inhibitorem BTK, niekwalifikujący się do badań klinicznych N = bd	PIRTO w dawce 200 mg raz na dobę	Badanie na etapie pozyskania zgody formalnej na rozpoczęcie - brak wyników
	Study Details NCT05172700 Expanded Access Program for Pirtobrutinib for Participants With B-Cell Cancer ClinicalTrials.gov			
NCT04666038	Faza III, randomizowane otwarte, wielośrodkowe	Dorośli pacjenci, z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczeni wcześniej inhibitorem BTK	PIRTO w dawce 200 mg raz na dobę	BRUN CLL 321 (włączone do analizy)
	Study Details NCT04666038 Study of LOXO-305 (Pirtobrutinib) Versus Investigator's Choice (Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab) in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) ClinicalTrials.gov https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004554-30/FR			
NCT06876662	Faza 4, otwarte, wielośrodkowe	Chorzy biorący aktywny udział w badaniu dla LOXO-BTK-18001	PIRTO podawany doustnie	Na etapie przed rekrutacją chorych (planowane zakończenie 2032 rok)
	Study Details NCT06876662 A Study of d.Y35277271 Pirtobrutinib in Participants With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma ClinicalTrials.gov			

Identyfikator badania	Rodzaj badania / status badania	Populacja	Interwencje	Komentarz
NCT06876649	Faza 4, otwarte, wieloośrodkowe	Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniach dla pirtobrutynibu prowadzonych przez Lilly N - 787	PIRTO podawany doustnie	Na etapie przed rekrutacją chorych/rekrutacji chorych, w zależności od ośrodka (planowane zakończenie 2032 rok)
	Study Details NCT06876649 A Master Protocol to Evaluate the Long-Term Safety of (LY3527727) Pirtobrutinib ClinicalTrials.gov			
NCT06973187	Faza 3, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe	Dorośli pacjenci, z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczeni wcześniej inhibitorem BTK N - 500	PIRTO vs BGB-16673	Na etapie przed rekrutacją chorych
	Study Details NCT06973187 A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BGB-16673 Compared to Pirtobrutinib in Adults With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma ClinicalTrials.gov			

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

- Danych jakościowych:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione, itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji.
- Danych ilościowych:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy, lub parametry OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości średnie z miarami rozrzutu, wyjściowe i w okresie obserwacji, średnia zmiana oraz dane dotyczące różnic między grupami, wielkości efektu i istotności statystycznej różnic.

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

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji

oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaslepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest:

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

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

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwoje analityków przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku (rozdział 0). Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias (RoB2)*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [4, 9] oraz w publikacji Sterne 2019 [6].

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

- **Domena 1:** Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji (sposób generowania kodu, który pozwala na losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion terapeutycznych w procesie randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena heterogeniczności populacji w poszczególnych ramionach terapeutycznych pod względem kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów);
- **Domena 2:** Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych/ zaplanowanych interwencji (zaslepienie uczestników oraz personelu uczestniczącego w badaniu, zaslepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych);
- **Domena 3:** Ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych (analiza kompletności wyników);
- **Domena 4:** Ryzyko błędu systematycznego związane z metodą pomiaru wyników dla ocenianego punktu końcowego (ocena metody pomiaru punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych);
- **Domena 5:** Ryzyko błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników (analiza wyników z określonym pierwotnie protokołem badania).

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

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

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

Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach rekomendowanej przez AOTMIT skali AMSTAR II (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews II*) [7].

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

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

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

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku (rozdział 0).

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

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

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

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

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

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

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

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

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

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia”

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

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

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

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

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

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

1.8.2. Analiza heterogeniczności

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

- Heterogeniczność kliniczna: wynikająca z różnic w kryteriach włączenia, charakterystyce pacjentów lub interwencjach oraz definicjach ocenianych punktów końcowych;
- Heterogeniczność metodologiczna: spowodowana różnicami w schematach badawczych i innych czynnikach wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- Heterogeniczność statystyczna: zróżnicowanie wyników leczenia, badane metodami statystycznymi, które wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki *Q* *Cochrane* oraz *I²* [4]. Statystyka *Q* pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu *Q*, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu *Q* nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczności może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

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

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

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

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

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

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

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

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

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

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

1.8.5. Porównanie pośrednie

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

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

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

2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne

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

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

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

Aktualne wyszukiwanie artykułów w wymienionych bazach medycznych przeprowadzono w dniu 03.10.2025 r. W wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły zamieszczone w bazach do daty wyszukiwania („present”).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny zawierający porównanie pośrednie z dopasowaniem (MAIC, ang. *Matched Adjusted Indirect Comparison*) Al-Sawal 2024 [18], którego celem było przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem wenetoklaksu stosowanych w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Szczegółowy opis niniejszej pracy zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Charakterystyka publikacji Al-Sawai/2024 [18]

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Al-Sawai/2024 [18] Podtytuł: AOTMILB Opis: AMSTAR-2: Kryteria oceny:	Cel: Przeprowadzenie porównania pośledniego i porównanie efektywności klinicznej pilotbrutynilu względem weneotokasu stosowanych w monoterapii u dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) leczonych wcześniejszą kwasową tyrozynową inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Synteza wyników ilościowa: Bazy informacyjne: Medline, EMBASE, EBM Reviews, clinicaltrials.gov oraz materiały konferencyjne. Data ostatniego przeszkolenia dla weneotokasu: czerwiec 2022 r.	Kryteria selekcji: Populacja: Dorośli z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) leczeni wcześniejszą kwasową tyrozynową inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Porównywane interwencje: - Pilotbrutynil - Weneotokas Punkty końcowe: - OS - PFS - Wskaźnik ogólnej odpowiedzi (ORR) - Zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia nasilenia (anemia, neutropenia, trombocytopenia, gorączką neutropeniczną, zapalenie płuc) - Odstępek przerwań leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Rodzaje badań: - Badania kliniczne.	Włączone badania: Porównanie pośrednie z dopasowaniem na podstawie danych z dwóch publikacji: Maio 2023 oraz Jones 2018. Najważniejsze wyniki wniosków: - Wyniki przeprowadzonej analizy MAIC wskazują na złożoną korzyść kliniczną obu porównywanych terapii w zakresie zarówno przeżycia całkowitego (OS) [HR = 0,64 (95% CI: 0,25; 1,67), p = 0,34] jak również przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) [HR = 1,01 (95% CI: 0,58; 1,73), p = 0,98]. - Leczenie pilotbrutynilem w porównaniu z weneotokasem wiązało się z uzyskaniem istotnie wyższego wskaźnika ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) [80,2% vs. 64,8%; p = 0,01]. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia (TEAE) była istotnie statystycznie niższa w grupie chorych stosujących pilotbrutynil (p < 0,01), z wyjątkiem zapalenia płuc, które występowało w obu grupach z podobną częstością. - Przeprowadzono analizę wrażliwości, która obejmowała wszystkie zmienne wyjściowe. Nie stwierdzono istotnych różnic w PFS, OS oraz w częstości zakończenia leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Każda z rozpatrywanych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (TEAE) zgłoszone w obu badaniach pozostało istotnie rzadsze w przypadku pilotbrutynilu (wszystkie p < 0,05), z wyjątkiem zapalenia płuc, którego częstość nie różniła się istotnie między pilotbrutynilem a weneotokasem (ważone p = 0,06). - Wyniki przeprowadzonej analizy pośredniej z dostosowaniem (MAIC) wskazują, iż leczenie pilotbrutynilem cechuje się co najmniej złożoną skutecznością przy lepszym profilu

Jayakumar (piśmiennictwo) w leczeniu doraźnych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (leczeniych wcześniej) inhibitorem BTK – analiza efektywności klinicznej

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																												
Grupy badawcze użyte w porównaniu pośrednim z dopasowaniem																																															
<table><tr><th>Characteristic</th><th>Untreated arm n=91</th><th>Protocols (unweighted) n=146</th><th>Protocols (weighted)^a</th></tr><tr><td>Median age in years</td><td>68</td><td>69</td><td>66.5</td></tr><tr><td>Patients with >4 prior lines, %</td><td>50.0^b</td><td>10.3^c</td><td>30.0</td></tr><tr><td>BTKi discontinuation due to progression, %</td><td>54.9</td><td>71.9</td><td>54.9</td></tr><tr><td>death (p20.0) present, %</td><td>33.0</td><td>17.8</td><td>33.0</td></tr><tr><td>del(17p13.1) present, %</td><td>45.7</td><td>21.9</td><td>40.7</td></tr><tr><td>TP53 mutation present, %</td><td>30.3</td><td>35.6</td><td>39.6</td></tr><tr><td>Unmutated IgVH, %</td><td>74.6</td><td>60.4</td><td>74.6</td></tr><tr><td>ECOG PS 0-1, %^d</td><td>91.2</td><td>94.5</td><td>91.2</td></tr><tr><td>Body disease absm, %^e</td><td>30.5</td><td>28.1</td><td>28.5</td></tr><tr><td>Median sm, %^f</td><td>70.3</td><td>64.5</td><td>70.3</td></tr></table>				Characteristic	Untreated arm n=91	Protocols (unweighted) n=146	Protocols (weighted) ^a	Median age in years	68	69	66.5	Patients with >4 prior lines, %	50.0 ^b	10.3 ^c	30.0	BTKi discontinuation due to progression, %	54.9	71.9	54.9	death (p20.0) present, %	33.0	17.8	33.0	del(17p13.1) present, %	45.7	21.9	40.7	TP53 mutation present, %	30.3	35.6	39.6	Unmutated IgVH, %	74.6	60.4	74.6	ECOG PS 0-1, % ^d	91.2	94.5	91.2	Body disease absm, % ^e	30.5	28.1	28.5	Median sm, % ^f	70.3	64.5	70.3
Characteristic	Untreated arm n=91	Protocols (unweighted) n=146	Protocols (weighted) ^a																																												
Median age in years	68	69	66.5																																												
Patients with >4 prior lines, %	50.0 ^b	10.3 ^c	30.0																																												
BTKi discontinuation due to progression, %	54.9	71.9	54.9																																												
death (p20.0) present, %	33.0	17.8	33.0																																												
del(17p13.1) present, %	45.7	21.9	40.7																																												
TP53 mutation present, %	30.3	35.6	39.6																																												
Unmutated IgVH, %	74.6	60.4	74.6																																												
ECOG PS 0-1, % ^d	91.2	94.5	91.2																																												
Body disease absm, % ^e	30.5	28.1	28.5																																												
Median sm, % ^f	70.3	64.5	70.3																																												
^a Wszyscy pacjenci zostali uwzględnieni w analizach ważonych; jednak ważenie danych skutkowało efektywną wielkością próby równą 61. ^b Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia = 4 (zakres: 1–15). ^c Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia = 3 (zakres: 1–9).																																															
Wynik porównania PIRT Ovs VEN: ORR																																															

Jaypirsa (piribrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nowotworową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (ecjalnych wzorów) inhibitorom BTK-
analiza efektywności klinicznej

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji		Wyniki i wnioski		
	Adverse event	Venetoclax % N=91	Piribrutinib % (unweighted) N=146	Unweighted OR (95% CI), P	Piribrutinib % (weighted)*	Weighted OR (95% CI), P
	Anemia	29.8	5.5	0.15 (0.05-0.35), P<0.001	1.3	0.04 (0.004-0.16), P<0.001
	Fatigue neutropenia	13.2	1.4	0.09 (0.01-0.43), P<0.001	1.4	0.10 (0.01-0.47), P<0.001
	Neutropenia	50.5	19.9	0.24 (0.19-0.45), P<0.001	20.3	0.25 (0.13-0.47), P<0.001
	Thrombocytopenia	28.6	1.4	0.04 (0.004-0.15), P<0.001	1.1	0.02 (0.00-0.12), P<0.001
	Pneumonia	6.6	5.5	0.82 (0.24-2.98), P=0.78	1.2	0.22 (0.02-1.25), P=0.06
	Treatment discontinuation due to adverse events	6.6	7.5	1.15 (0.37-3.95), P=1.00	2.9	0.44 (0.09-1.92), P=0.32
*All patients were included in the weighted analyses; however, reweighting resulted in an effective sample size of 61. OR: odds ratio; CI: confidence interval.						

3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie systematycznego wyszukiwania dla pirtobrutynibu zidentyfikowano jedno randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne **BRUIN -CLL 321** oceniające efektywność kliniczną pirtobrutynibu względem terapii standardowej w populacji dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej BTKi oraz dwa nierandomizowane badania II fazy (**BRUIN 1 / 2** oraz **Liu 2025**) oceniające efektywność kliniczną pirtobrutynibu w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej BTKi.

Biorąc pod uwagę brak badań porównujących efektywność kliniczną pirtobrutynibu względem części wybranych na potrzeby HTA komparatorów tj. schematów leczenia opartych na wenetoklaksem w przedmiotowym wskazaniu, konieczne było, zgodnie z zapisami zawartymi w wytycznych AOTMIT przeprowadzenie niezależnego przeglądu systematycznego literatury dla wenetoklaksu, celem identyfikacji badań pozwalających na podjęcie próby porównania pośredniego.

W ramach przeglądu zidentyfikowano jedno nierandomizowane, wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy II **M14-032**, oceniające skuteczność wenetoklaksu w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej leczonych ibrutynibem. Nie zidentyfikowano natomiast badań klinicznych oceniających skuteczność schematu wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem BTK.

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

- Pośredniej oceny porównawczej efektywności klinicznej pirtobrutynibu podawanego doustnie w dawce dobowej wynoszącej 200 mg w porównaniu z wenetoklaksem - Rozdział 4.
- Bezpośredniej oceny porównawczej efektywności klinicznej pirtobrutynibu podawanego doustnie w dawce dobowej wynoszącej 200 mg w porównaniu z terapią standardową - Rozdział 5;

Dodatkowo, w Rozdziale 6 przedstawione zostaną wyniki badań fazy II prezentujących dane z zakresu efektywności klinicznej pirtobrutynibu w populacji wnioskowanej.

4. Porównanie efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem wenetoklaksu w populacji chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej inhibitorem BTK

4.1. Cel i podejście

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną pirtobrutynibu względem schematów leczenia opartych na wenetoklaksie (VEN, VEN+R) w leczeniu pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej inhibitorem BTK. Zidentyfikowano natomiast jedno wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp wg AOTMIT II A) **BRUIN CLL 321** [19-20] oraz dwa wieloośrodkowe, otwarte nierandomizowane badania kliniczne fazy II - **BRUIN 1 / 2** [21-25] oraz **Liu 2025** [26] oceniające efektywność kliniczną pirtobrutynibu w leczeniu pacjentów z pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

Biorąc pod uwagę brak badań porównujących efektywność kliniczną pirtobrutynibu względem schematów leczenia opartych na wenetoklaksie (VEN, VEN+R), w przedmiotowym wskazaniu, konieczne było, zgodnie z zapisami zawartymi w wytycznych AOTMIT przeprowadzenie oddzielnego niezależnego przeglądu systematycznego literatury dla komparatorów, celem identyfikacji badań pozwalających na podjęcie próby porównania pośredniego.

Po stronie komparatora zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy II o akronimie **MT14-032** oceniające efektywność kliniczną wenetoklaksu w leczeniu pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej inhibitorem BTK (ibrutinibem).

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMIT [1] przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodologicznej i klinicznej zidentyfikowanych badań, celem określenia czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

Biorąc pod uwagę, iż część badań (**BRUIN 1 / 2**, **Liu 2025**, **MT14-032**) dotyczyła szerszej niż wnioskowana populacji chorych (różne wskazania, linie leczenia itp.) na potrzeby przeprowadzenia oceny heterogeniczności przedstawiono tylko dane dla kohorty wnioskowanej.

4.2. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań włączonych

Pod względem metodologicznym wszystkie zidentyfikowane próby kliniczne były wieloośrodkowymi, otwartymi próbami klinicznymi. Wielkość próby w badaniu **BRUIN 1 / 2** była najwyższa i wynosiła 247 chorych, kolejno kohorta chorych leczonych pirtobrutynibem w ramach prób klinicznych **BRUIN CLL 321** oraz **Liu 2025** wynosiła odpowiednio 119 oraz 11 chorych. Analogicznie wielkość próby w badaniu dla komparatora wynosiła 91 chorych.

Analizę danych dotyczących skuteczności w zidentyfikowanych badaniach w opinii autorów niniejszego dokumentu przeprowadzono w oparciu o zmodyfikowaną analizę ITT (mITT) tj. do analizy włączono chorych przydzielonych do danego ramienia/ włączonych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę stosowanych interwencji.

Ponadto, we wszystkich badaniach fazy II pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował ocenę ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), a w badaniach dla pirtobrutynibu oceny najczęściej dokonywał niezależny komitet, podczas gdy w badaniu dla komparatora sam badacz. Wyjątkiem było badanie RCT BRUIN CLL 321 gdzie pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował ocenę przeżycia wolnego od progresji choroby, a oceny dokonywał niezależny komitet zaslepiiony co do przynależności chorego do leczenia.

Ocena ryzyka błędu dokonana w oparciu o narzędzie Cochrane Collaboration (badanie RCT) oraz skalę NICE (badania nierandomizowane) wskazuje, iż wszystkie badania cechują się niewielkim/niskim ryzykiem błędu systematycznego. Wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne sponsorowane były w całości przez firmy farmaceutyczne.

Zestawienie najważniejszych aspektów metodologii zidentyfikowanych badań klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Metodologia zidentyfikowanych badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego

Cecha	Pirtobrutynib			Wenetoklaks
	BRUIN CLL 321	BRUIN 1/2	Liu 2025	H14-032
Charakterystyka badania	Faza 3, RCT, otwarte	Faza 1/2, nierandomizowane, otwarte	Faza 2, nierandomizowane, otwarte	Faza 2, nierandomizowane, otwarte
Wielkość próby	N = 119	N = 247	N = 11	N = 91
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (N = 232)	Wieloośrodkowe (N = 49)	Wieloośrodkowe (N = 19)	Wieloośrodkowe (N = 15)
Rodzaj analizy wyników	ITT	mITT	mITT	mITT
I-rzędowy punkt końcowy	PFS	ORR	ORR	ORR
Ocena wiarygodności	RoB-2: Pewnie zastrzeżenia (badanie otwarte)	NICE: 8/8 pkt	NICE: 8/8 pkt	NICE: 8/8 pkt
Sponsor	Eli Lilly & Company	Eli Lilly & Company	Eli Lilly & Company	AbbVie, Genentech

4.3. Ocena heterogeniczności klinicznej badań włączonych

Populację włączoną do wszystkich badań stanowili dorośli pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, uprzednio leczeni konwencjonalnym inhibitorem kinazy Brutona (BTKi). Diagnoza choroby podstawowej oraz jej nawrotu lub oporności w badaniu dla komparatora stawiana była zgodnie z kryteriami niezależnej grupy roboczej ds. leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej iwCCL z 2008 roku. W badaniach dla pirtobrutynibu posługiwano się natomiast zaktualizowanymi kryteriami iwCCL z 2018 roku.

We wszystkich badaniach włączono chorych w dobrym stanie ogólnym wg ECOG PS 0-2. Podobnie kryterium kwalifikacji do badania dla wszystkich analizowanych prób klinicznych stanowiła prawidłowa funkcja wątroby i nerek.

Zestawienie najważniejszych kryteriów włączenia chorych z badań rozpatrywanych pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Najważniejsze kryteria kwalifikacji chorych do badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego

Cecha	Pirtobrutynib			Wenetoklaks
	BRUIN CLL 321	BRUIN 1/2*	Liu 2025*	M14-032
Kryteria włączenia				
Wiek	≥18 lat	≥18 lat	≥18 lat	≥18 lat
Diagnoza choroby podstawowej	Zgodnie z kryteriami iwCLL 2018	Zgodnie z kryteriami iwCLL 2018	Zgodnie z kryteriami iwCLL 2018	Zgodnie z kryteriami iwCLL 2008
Nawrót/oporność-definicja	Zgodnie z kryteriami iwCLL 2018	Zgodnie z kryteriami iwCLL 2018	Zgodnie z kryteriami iwCLL 2018	Zgodnie z kryteriami iwCLL 2008
Stan sprawności chorego	ECOG PS 0-2	ECOG PS 0-2	ECOG PS 0-2	ECOG PS 0-2
Wcześniejsze leczenie przeciw białaczkowe	TAK	TAK/NIE**	TAK/NIE**	TAK
Czynność nerek/wątroby	Prawidłowa	Prawidłowa	Adekwatna	Prawidłowa

*w badaniu uczestniczyli również chorzy z innymi nowotworami z komórek B, niemniej jednak biorąc pod uwagę PICO5 skupiono się wyłącznie na populacji będącej przedmiotem wniosku. **w badaniu I fazy uczestniczyli chorzy bez względu na obecność wcześniejszego leczenia

Analiza charakterystyk wyjściowych pacjentów uczestniczących w badaniach uwzględnionych w analizie porównania pośredniego wskazuje na ich ogólne podobieństwo demograficzne. Niemniej jednak patrząc na zakres wieku chorych włączonych do badań widoczne jest, że w badaniu M14-032 uczestniczyli młodszy pacjenci. Analiza dotycząca struktury płci chorych włączonych do badań wskazuje, iż w obu grupach dominowali mężczyźni – stanowili oni około 70% całkowitej populacji badanych.

Analiza danych dotyczących umiejscowienia ośrodków wskazuje, iż badania BRUIN CLL 321 oraz BRUIN 1 / 2 miały charakter międzynarodowy, co umożliwiło rekrutację pacjentów różnych ras. Wyjątkiem było badanie Liu 2025, które przeprowadzono wyłącznie na osobnikach rasy żółtej (Chiny). Badanie dla komparatora przeprowadzono wyłącznie na terenie Stanów Zjednoczonych, zatem należy przypuszczać, iż większość chorych włączonych była rasy białej. Pod względem histologicznym, zdecydowaną większość pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach stanowili chorzy z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (ponad 90%).

Analiza ogólnego stanu sprawności pacjentów, ocenianego na podstawie narzędzia ECOG Performance Status, wskazuje, iż stan ogólnej sprawności chorych biorąc udział w porównywanych badaniach był podobny.

Analiza pod kątem wcześniejszego leczenia wskazuje, że mediana liczby uprzednich linii terapii była zbliżona w badaniach dotyczących pirtobrutynibu i wynosiła 3 (w badaniu Liu 2025 – 2), podczas gdy w badaniu M14-032 mediana ta wynosiła 4. Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniach byli wcześniej leczeni inhibitorem BTK. Najczęstszą pierwotną przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby, stanowiąca od 71 do 82% wszystkich powodów przerwania leczenia BTKi w badaniach nad pirtobrutynibem oraz istotnie mniej, bo 55% wszystkich powodów przerwania leczenia BTKi u chorych leczonych wenetoklaksem.

W wyniku przeprowadzonej oceny potencjalnych różnic w zakresie populacji włączonej do badań stwierdzono wystąpienie heterogeniczności klinicznej odnoszącej się do możliwych do porównania wyjściowych cech demograficzno-klinicznych pacjentów włączonych do analizowanych badań. Wyniki przeprowadzonej oceny wskazują na występowanie różnic w zakresie kluczowych parametrów odnoszących się cech wyjściowych takich jak: rasa chorych, wiek chorych, liczba i rodzaj wcześniejszych linii leczenia systemowego czy pierwotna przyczyna przerwania leczenia BTKi.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych cechy demograficznych i klinicznych chorych włączonych do badań klinicznych analizowanych w ramach zestawienia danych.

Tabela 6. Najważniejsze cechy demograficzne i kliniczne chorych włączonych do badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego

Cecha		Pirtobrutynib			Wenetoklaks
		BRUIN CLL 321	BRUIN 1/2	Liu 2025	M14-032
N		119	247	11	91*
Wiek, lata mediana [zakres]		66 (42-90)	69 (36-88)	64,0 (42-72)	66 (28-81)
Płeć męska, n (%)		83 (70)	168 (68,0)	7 (63,6)	64 (70)
Ameryka Północna, n (%)		24 (20)	Brak danych	0 (0,0)	91 (100)
Europa, n (%)		76 (64)	Brak danych	0 (0,0)	0 (0,0)
Azja, n (%)		14 (12)	Brak danych	11 (100)	0 (0,0)
Australia, n (%)		5 (4)	Brak danych	0 (0,0)	0 (0,0)
Histologia	CLL, n (%)	109 (92)	246 (99,6)	Brak danych	91 (100)
	SLL, n (%)	10 (8)	1 (0,4)	Brak danych	0 (0,0)
Klasyfikacja wg Rala	0-II n (%)	58 (51)	131 (53,0)	Brak danych	Brak danych
	III-IV n (%)	56 (49)	102 (41,3)*	Brak danych	Brak danych
ECOG PS	0, n (%)	51 (43)	133 (53,8)	6 (54,5)	29 (32)
	1, n (%)	56 (47)	97 (39,3)	5 (45,5)	54 (59)
	2, n (%)	12 (10)	17 (6,9)	0 (0,0)	8 (9)
Charakterystyka molekularna	Mutacja TP53, n (%)	36/97 (37)	87/222 (39,2)	Brak danych	29/87 (33)
	Delecja 17p	39/111 (35)	51/176 (29,0)	Brak danych	42/90 (47)
	Delecja 17p i/lub mutacja TP53	51/94 (54)	90/193 (46,6)	Brak danych	Brak danych
Liczba wcześniejszych linii terapii systemowych, mediana (zakres)		3 (1-13)	3 (1-11)	2,0 (1-7)	4 (1-16)
cBTKi, n (%)		119 (100)	247 (100)	11 (100)	91 (100)
Ibrutynib, n (%)		100 (84)	Brak danych	Brak danych	91 (100)
Akalabrutynib, n (%)		17 (14)	Brak danych	Brak danych	0 (0,0)

Cecha		Pirtobrutynib			Wenetoklaks
		BRUIN CLL 321	BRUIN 1/2	Liu 2025	M14-032
Zanubrutynib, n (%)		10 (8)	Brak danych	Brak danych	0 (0,0)
>1 poprzednie cBTKi, n (%)		17 (14)	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Inhibitor BCL-2, n (%)		60 (50)	100 (40,5)	3 (27,3)	Brak danych
Pierwotny powód przerwania wcześniejszego leczenia BTKi, n (%)	Progresja choroby	85 (71)	190 (76,9)	9 (81,8)	50 (55)
	Toksyczność lub inny powód	34 (29)**	57 (23,1)	2 (18,2)	30 (33)***

*dane dla kohorty połączonej, obejmującej chorych uczestniczących w kohorcie głównej (n = 43) oraz kohorcie dodatkowej (n = 48).

wynik obejmuje sumę chorych, u których przerwano leczenie z powodu toksyczności (n = 20) oraz innych powodów (n=14). * wynik obejmuje wyłącznie chorych, u których pierwotnym powodem przerwania leczenia było wystąpienie AE, po którym nastąpiła progresja choroby

Dawkowanie w badaniach (faza I/III) dla pirtobrutynibu było prowadzone podobnie. We wszystkich analizowanych próbach klinicznych stosowano pirtobrutynibu doustnie w dawce dobowej wynoszącej 200 mg od 1 do 28 dnia cyklu w cyklach trwających 28 dni. Leczenie miało charakter ciągły do czasu wystąpienia jednego z poniższych zdarzeń: progresja choroby lub nieakceptowalna toksyczność. Odnosnie do czasu obserwacji dla zbieranych wyników to w badaniu dla pirtobrutynibu mediana czasu obserwacji w publikacji *Maio 2023* wynosiła 19,4 miesiąca, niemniej jednak dane dla PFS i OS analizowano w 36 miesięcznym horyzoncie czasowym, w streszczeniach konferencyjnych *Woyach 2023/Woyach 2024* gdzie analizą objęto większą liczbę chorych mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 29,3 miesiąca, wskazując jednocześnie, iż PFS i OS analizowano w 48 miesięcznym horyzoncie czasowym. W próbie klinicznej *BRUIN CLL 321* mediana okresu obserwacji przypisana dla PF wynosiła 7,5 miesiąca, podczas gdy OS 17,2 miesiąca (maksymalny okres obserwacji dla PFS i OS wynosił 34 miesiące). W badaniu *Liu 2025* podano jedynie że wszyscy chorzy obserwowani byli przez co najmniej 12 miesięcy.

W badaniu dla komparatora pacjenci otrzymywali wenetoklaks w dawce 400 mg doustnie raz na dobę. Przed osiągnięciem dawki docelowej stosowano pięciodobowy schemat stopniowego zwiększania dawki, rozpoczynając od dawki początkowej wynoszącej 20 mg/dobę. U pacjentów z rozszerzonej kohorty, którzy mieli duże obciążenie nowotworem i wykazywali kliniczne oznaki szybkiej progresji choroby, dopuszczono możliwość skrócenia fazy miareczkowania do trzech tygodni. Z kolei u pacjentów z kohorty poszerzonej, u których po pierwszych 12 tygodniach leczenia nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, istniała opcja przedłużenia okresu miareczkowania prowadząca do zwiększenia dawki docelowej do 600 mg/dobę. Mediana czasu obserwacji w publikacji *Jones 2018* wynosiła 14 miesięcy, a dane dla PFS i OS analizowano w 30 miesięcznym horyzoncie czasowym, podczas gdy w posterze konferencyjnym *Woyach 2023(1)a* nie podano danych odnośnie do mediany czasu trwania obserwacji, wskazując jednocześnie, iż PFS i OS analizowano w 84 miesięcznym horyzoncie czasowym.

Zestawienie włączonych badań pod względem najważniejszych charakterystyk interwencji analizowanych w badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka interwencji stosowanych w fazie randomizowanej badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego

Cecha	Pirtobrutynib			Wenetoklaks
	BRUIN CLL 321	BRUIN 1/2	Liu 2025	M14-032
Dawkowanie	Pirtobrutynib w dawce 200 mg raz na dobę jako monoterapia w 28-dniowych cyklach, aż do progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania się z leczenia			Wenetoklaks w dawce 400 mg raz na dobę§
Czas trwania leczenia	Leczenie kontynuowano do czasu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności	Leczenie kontynuowano do czasu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody chorego na leczenie		Leczenie ograniczone w czasie do 24 cykli
Okres obserwacji	Dla PFS: 7,5 miesiąca Dla OS: 17,2 miesiąca	19,4 miesiąca* 29,3 miesiąca**	bd	14 miesięcy* brak danych**
Maksymalny okres obserwacji	34 miesiące	36 miesięcy* 48 miesięcy**	co najmniej 12 miesięcy	30 miesięcy* 84 miesięcy**

*Mato 2023; ** Woyach 2023a/Woyach 2024a; * Jones 2018, ** Woyach 2023(1)a; § w kohorcie poszerzonej chorzy w przypadku niezyskania wystarczającej odpowiedzi na leczenie mogli przyjmować większą dawkę wenetoklaksu wynoszącą 600 mg

Ocenę punktów końcowych z zakresu skuteczności we wszystkich badaniach przeprowadzono w oparciu o zalecane punkty końcowe analizowane w tej jednostce chorobowej.

W badaniach II fazy dla pirtobrutynibu pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena odsetka ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) przeprowadzona według niezależnego komitetu oceniającego wg kryteriów iwCLL z 2018 roku. W ramach drugorzędowych punktów końcowych analizowano przeżycie wolne od progresji (PFS), całkowite przeżycie (OS), czas do progresji choroby. W badaniu RCT BRUIN CLL 321 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena czasu wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnego komitetu oceniającego. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 5.0. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji mITT obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę pirtobrutynibu.

W badaniu dla komparatora M14-032 pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena odsetka ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) według badacza po 24 tygodniach terapii w kohorcie głównej oraz po 36 tygodniach w kohorcie rozszerzonej przeprowadzona wg kryteriów iwCLL z 2008 roku. W ramach drugorzędowych punktów końcowych analizowano przeżycie wolne od progresji (PFS), całkowite przeżycie (OS), czas do progresji choroby oraz bezpieczeństwo leczenia zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 4.0. Ocena punktów końcowych odnosząca się do progresji chorych przeprowadzona była przez samego badacza. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji mITT obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę wenetoklaksu.

Zestawienie najważniejszych punktów końcowych analizowanych w badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych analizowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego*

Punkt końcowy/sposób przedstawienia danych	Pirtobrutynib			Wenetoklaks
	BRUIN CLL 321	BRUIN 1/2	Liu 2025	M14-032
ORR, % (95% CI)	Zgodnie z iwCLL 2018, zarówno przez niezależny komitet oceniający jak i przez samego badacza			Zgodnie z iwCLL 2008

Punkt końcowy/sposób przedstawienia danych	Pirtobrutynib			Wenetoklaks
	BRUIN CLL 321	BRUIN 1/2	Liu 2025	M14-032
PFS, mediana (95% CI)	Zgodnie z iwCCL 2018			Zgodnie z iwCCL 2008
OS, mediana (95% CI)	Jako czas od momentu podania pierwszej dawki** leku do zgonu bez względu na przyczynę			
AE ogółem, n (%)	Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 3.0.			Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 4.0.
AE co najmniej 3 stopnia, n (%)	Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 3.0.			Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 4.0.
AE prowadzące do zgonu, n (%)	Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 3.0.			Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 4.0.
AE prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 3.0.			Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 4.0.
SAE, n (%)	Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 3.0.			Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 4.0.
Anemia, n (%)	Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 3.0.			Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 4.0.
Trombocytopenia, n (%)	Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 3.0.			Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 4.0.
Neutropenia, n (%)	Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 3.0.			Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 4.0.
Gorączka neutropeniczna, n (%)	Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 3.0.			Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 4.0.
Zapalenie płuc, n (%)	Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 3.0.			Zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 4.0.

*przeanalizowano jedynie dane dla zbliżnych punktów końcowych ocenianych w badaniach dla interwencji oraz komparatora,

** w badaniu RCT BRUIN CLL 321 od momentu randomizacji

4.3.1. Wnioski końcowe i podejście do analizy pośredniej

W wyniku przeprowadzonej oceny heterogeniczności badań zaobserwowano, iż jedna z prób klinicznych dla pirtobrutynibu (Liu 2025) przeprowadzona została z uwzględnieniem wyłącznie chorych rasy żółtej a dodatkowym ograniczeniem jest fakt, iż badaniu wzięło udział jedynie 11 chorych, co w obliczu tak małej próby może prowadzić do niedoszacowania lub przeszacowania wielkości obserwowanego efektu klinicznego. Zatem w obliczu istnienia bardziej reprezentatywnych pod względem rasy i wielkości próby badań klinicznych obejmujących dane dla chorych rasy białej (w tym chorych z Polski) autorzy analizy uznali, iż badanie Liu 2025 nie będzie stanowić podstawy odnośnie do wnioskowania o potencjalnych różnicach w efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem wenetoklaksu.

Zatem przy porównaniu pośrednim wyników wykorzystane zostaną dane z badania BRUIN CLL 321 oraz BRUIN 1/2 jako najbardziej reprezentatywnego badania dla pirtobrutynibu oraz dane z badania M14-032 dla kohorty łącznej (n = 91).

Kolejno, wyniki analizy heterogeniczności klinicznej w zakresie wyjściowych cech demograficzno-klinicznych chorych w badaniach wskazują, iż próbach klinicznych BRUIN 1/2 oraz BRUIN CLL 321 chorzy cechowali się niższą medianą liczby wcześniejszych linii leczenia, nieco wyższym wiekiem, jak również wyższym odsetkiem pacjentów, dla których pierwotnym powodem przerwania leczenia BTKi była progresja choroby. Badania różniły się również istotnie pod względem okresów obserwacji. Maksymalny okres obserwacji dla PFS i OS wynosił 36 miesięcy w badaniu BRUIN 1/2 (Mato 2023) oraz 34 miesiące w badaniu BRUIN CLL 321, podczas gdy w badaniu dla wenetoklaksu okres ten wynosił 30 miesięcy w publikacji Jones 2018 i 84 miesiące posterze

konferencyjnym *Woyach 2023(1)a*. Zgodnie zatem z wytycznymi AOTMIT w celu wiarygodnego porównania efektów dwóch różnych leków zdecydowano o porównaniu efektów dla zbliżonych okresów obserwacji, po stronie pirtobrutynibu wykorzystując dane z badań *BRUIN (Sharma 2025 oraz Mato 223)* oraz po stronie wenetoklaksu z publikacji *Jones 2018*.

Ponadto, biorąc pod uwagę, iż komparatorem jest wenetoklaks oraz fakt, iż zgodnie z danymi NFZ ścieżka terapeutyczna chorych z nawrotową lub oporną na leczenie CLL praktycznie wyklucza scenariusz, gdzie schematy zawierające wenetoklaks stosowane są wielokrotnie u tego samego chorego, przyjęto za właściwe przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem danych dla podgrupy chorych leczonych pirtobrutynibem u których nie stosowano wcześniej leków z grupy BCL-2 tj. wenetoklaksu (tak jak miało to miejsce w badaniu dla komparatora).

4.4. Skuteczności kliniczna

W ramach oceny skuteczności przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla zbliżonych punktów końcowych tj. ogólnej odpowiedzi na leczenie, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji. Uwzględniając, że 1) dane wyjściowe dla porównywanych interwencji w badaniach *BRUIN 1/2* oraz *M14-032* były zasadniczo zgodne z danymi wejściowymi stanowiącymi podstawę do przeprowadzenia analizy MAIC w publikacji *Al-Sawaf 2024* – z wyjątkiem różnicy w zakresie odsetka obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) – oraz że 2) analiza z dopasowaniem (MAIC) została przeprowadzona z uwzględnieniem dopasowania w zakresie tych samych zmiennych różniących (takich jak wiek pacjentów, liczba wcześniejszych linii leczenia oraz pierwotna przyczyna przerwania leczenia inhibitorem BTK), przedstawiono wyniki analizy MAIC po dostosowaniu, uznając je za właściwe i obowiązujące. Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna pirtobrutynib vs. wenetoklaks – porównanie pośrednie

Parametr	Pirtobrutynib		Wenetoklaks	Wynik porównania ^a
	<i>BRUIN CLL 321</i> N = 69	<i>BRUIN 1/2</i> N = 147	<i>M14-032</i> N = 91	HR (95% CI) [18]
ORR, % (95%CI)	bd	84 (78; 90)**	65 (53; 74)*	Nie przedstawiono ze względu na inne dane wejściowe po stronie pirtobrutynibu
PFS, miesiące, mediana (95% CI)	15,3 (11,1; 17,3)	22,1 (19,6; 27,4)	24,7 (19,2 – nie osiągnięto)	1,01 (0,58; 1,72)
OS, miesiące, mediana (95% CI)	bd	nie osiągnięto (33,9; nie osiągnięto)*	nie osiągnięto (27,8; nie osiągnięto)	0,64 (0,25; 1,67)

^aze względu na brak danych odnoszących się do wyników dla kohorty pacjentów uprzednio nieleczonych BCL-2 (wenetoklaksem) w publikacji *Mato 2023*, dane dla tej grupy chorych zaczerpnięto z publikacji *Al-Sawaf 2024* [18], której autorzy mieli dostęp do danych z poziomu pacjenta z badania *BRUIN 1/2*;

** ORR oceniano w oparciu o kryteria iwCLL z 2018 roku i obejmował wystąpienie CR/CRi, nPR, PR lub PR-L;

*ORR oceniano w oparciu o kryteria iwCLL z 2008 roku i obejmował wystąpienie CRi, nPR lub PR;

§ przedstawiono wynik analizy porównawczej z dopasowaniem opublikowany przez *Al-Sawaf 2024*

Wyniki przeprowadzonej przez autorów publikacji *Al-Sawaf 2024* analizy pośredniej z dopasowaniem (MAIC) w oparciu o dane z badań *BRUIN 1/2* oraz *M14-032* wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do PFS i OS pomiędzy obiema porównywanymi terapiami w populacji dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, uprzednio leczonych inhibitorem BTK.

4.5. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla zbliżonych punktów końcowych tj. przerwania leczenia z powodu AE, anemii ≥ 3 stopnia nasilenia, gorączki neutropenicznej ≥ 3 stopnia nasilenia, neutropenii ≥ 3 stopnia nasilenia, trombocytopenii ≥ 3 stopnia nasilenia oraz zapalenia płuc ≥ 3 stopnia nasilenia. Porównania dokonano wykorzystując dane dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji. Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Bezpieczeństwo pirtobrutynib vs. wenetoklaks – porównanie pośrednie

Parametr	Pirtobrutynib		Wenetoklaks	Wynik porównania* iloraz szans (95% CI) [18]
	BRUIN CLL 321	BRUIN 1/2*	M14-032	
Przerwanie leczenia z powodu AE, %	bd	7,5/2,9**	6,6	0,44 (0,09; 1,92)
Anemia ≥ 3 stopnia nasilenia, %	bd	5,5/1,3**	28,6	0,04 (0,004; 0,16)
Gorączka neutropeniczna ≥ 3 stopnia nasilenia, %	bd	1,4/1,4**	13,2	0,10 (0,01; 0,47)
Neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia, %	bd	19,9/20,3**	50,5	0,26 (0,13; 0,47)
Trombocytopenia ≥ 3 stopnia nasilenia, %	bd	1,4/1,1**	28,6	0,02 (0,00; 0,12)
Zapalenie płuc ≥ 3 stopnia nasilenia, %	bd	5,5/1,2**	6,6	0,22 (0,02; 1,25)

*ze względu na brak danych odnoszących się wyników dla kohorty pacjentów uprzednio nieleczonych BCL-2 (wenetoklaksem) w publikacji Moto 2023, dane dla tej grupy chorych zaczerpnięto z publikacji Al-Sawaf 2024 [18]; ** wartość skorygowana wobec efektywnej wielkości próby wynoszącej N = 61; *przedstawiono jako wynik analizy porównawczej z dopasowaniem opublikowanych przez Al-Sawaf 2024.

Wyniki przeprowadzonej przez autorów publikacji Al-Sawaf 2024 analizy pośredniej z dopasowaniem (MAIC) wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa pirtobrutynibu względem wenetoklaksu w populacji dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, uprzednio leczonych inhibitorem BTK. Leczenie pirtobrutynibem związane było z niższym ryzykiem występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych względem analogicznego ryzyka towarzyszącego leczeniu wenetoklaksem. Istotne statystycznie różnice na korzyść pirtobrutynibu w porównania z wenetoklaksem zaobserwowano dla następujących punktów końcowych: anemii ≥ 3 stopnia nasilenia, gorączki neutropenicznej ≥ 3 stopnia nasilenia, neutropenii ≥ 3 stopnia nasilenia oraz trombocytopenii ≥ 3 stopnia nasilenia.

5. Porównanie efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem terapii standardowej w populacji chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej inhibitorem BTK

5.1. Charakterystyka badania

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno, pierwotne, randomizowane, otwarte badanie kliniczne o akronimie **BRUIN CLL 321** (NCT04666038), w którym porównano bezpośrednią efektywność kliniczną pirtobrutynibu względem terapii standardowej u dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej inhibitorem BTK [19]. **Badanie BRUIN CLL 321 jest pierwszym randomizowanym badaniem klinicznym obejmującym populację pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTKI).**

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat, z ogólnym stanem sprawności wg ECOG PS 0–2, z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) lub chłoniaka z małych limfocytów (SLL), wymagającym leczenia zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. CLL (IWCLL) z 2018 roku, u których zastosowano wcześniejsze leczenie kowalencyjnym inhibitorem kinazy Brutona (cBTKi). Pacjenci przyjmujący jednocześnie leczenie przeciwnowotworowe (z wyłączeniem warfaryny), otrzymujący leki przeciwpłytkowe, lub ze stwierdzoną w wywiadzie historią migotania przedsionków (kontrolowaną) spełniali kryteria włączenia do badania.

Chorych włączonych do badania ($n = 238$) przydzielono w sposób losowy w stosunku 1:1 do leczenia pirtobrutynibem ($n = 119$) w dawce 200 mg raz dziennie lub standardowej terapii ($n = 119$) (idelalizyb z rytuksymabem [IR, $n = 82$] lub bendamustyna z rytuksymabem [BR, $n = 37$]). Szczegółowy schemat dawkowania leków w ramieniu terapii przedstawiono w tabeli poniżej. Stratyfikację przeprowadzono na podstawie wcześniejszego stosowania wenetoklaksu oraz obecności delecji 17p [del(17p)]. Pacjenci mogli kontynuować leczenie do momentu stwierdzenia wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku stwierdzenia progresji choroby (przez niezależny komitet oceniający) u chorych poddanych standardowej terapii dopuszczano możliwość zmiany leczenia (cross-over) na pirtobrutynib, w przypadku spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia zgodnie z wytycznymi IWCLL 2018.

Tabela 11. Schemat dawkowania w ramieniu terapii standardowej (BRUIN CLL-321)

Rodzaj schematu	Składowe leczenia	Dawkowanie	Sposób podania	Częstość podania
IR	Idelalizyb	150 mg dwa razy dziennie	doustnie	codziennie
	Rytuksymab	Pierwsza dawka: 375 mg/m ² Kolejne dawki: 500 mg/m ²	infuzja	1 infuzja w pierwszy dzień cyklu Kolejne 4 infuzje raz na dwa tygodnie Kolejne 3 infuzje raz na 4 tygodnie
BR	Bendamustyna	70 mg/m ²	dożylnie	W dniu 1 oraz 2, przez maksymalnie 6-28 dniowych cykli

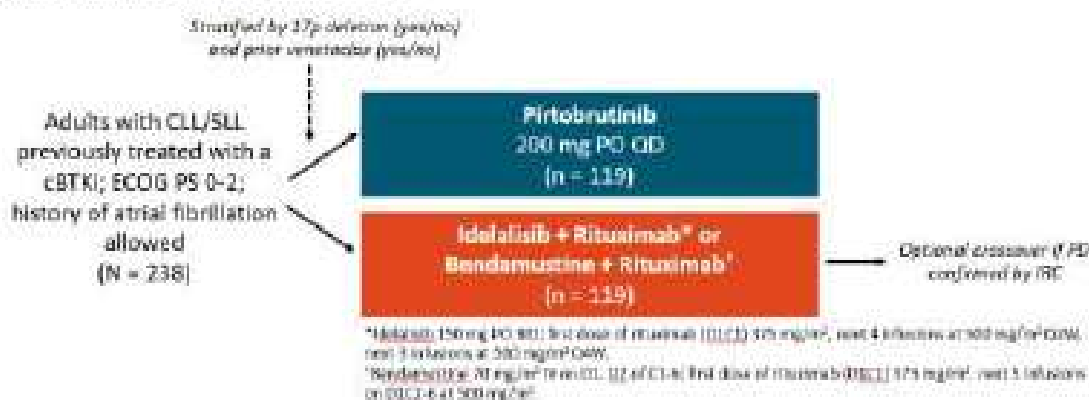
Rodzaj schematu	Składowe leczenia	Dawkowanie	Sposób podania	Częstość podania
	Rytuksymab	Pierwsza dawka: 375 mg/m ² Kolejne dawki: 500 mg/m ²	infuzja	1 infuzja w pierwszy dzień cyklu Kolejne 5 infuzji w dniu 1, cykli od 2 do 6

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez niezależny komitet oceniający (ang. *independent review committee*, IRC) w oparciu o obowiązujące międzynarodowe kryteria iwCLL (ang. *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) z 2018 roku.

W ramach niniejszej pracy przedstawiono wyniki analizy pierwotnej dla PFS z datą odcięcia danych na dzień 29 sierpnia 2023 r, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 7,5 miesiąca. Dane dla końcowej oceny OS obejmują okres do 29 sierpnia 2024, gdzie mediana czasu obserwacji wynosiła 17,2 miesiąca.

Schemat badania przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1. Schemat badania BRUIN CLL 321



Szczegółową charakterystykę populacji włączonej, interwencji oraz metodyki badania BRUIN CLL 321 przedstawiono w Rozdziale 14.3.

5.1.1. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych dostarczających danych dla porównania pirtobrutynibu względem standardowej terapii w tym:

- Przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) analizowanego przez niezależny komitet oceniający (ang. *independent review committee*, IRC) – pierwszorzędowny punkt końcowy;
- Przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) analizowanego przez badacza;
- Odpowiedzi na leczenie (ORR);
- Przeżycia wolnego zdarzeń (EFS);
- Czasu do następnej terapii lub zgonu (TTNT);
- Przeżycia całkowitego (OS).

Analizę wyników dotyczących skuteczności leczenia przeprowadzono w ramach populacji określonej przez autorów badania jako ITT (ang. *intention-to-treat*), zdefiniowanej jako pacjenci losowo przydzieleni do poszczególnych ramion badania, którzy przejęli co najmniej jedną dawkę dedykowanego leczenia.

5.1.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby – ocena IRC

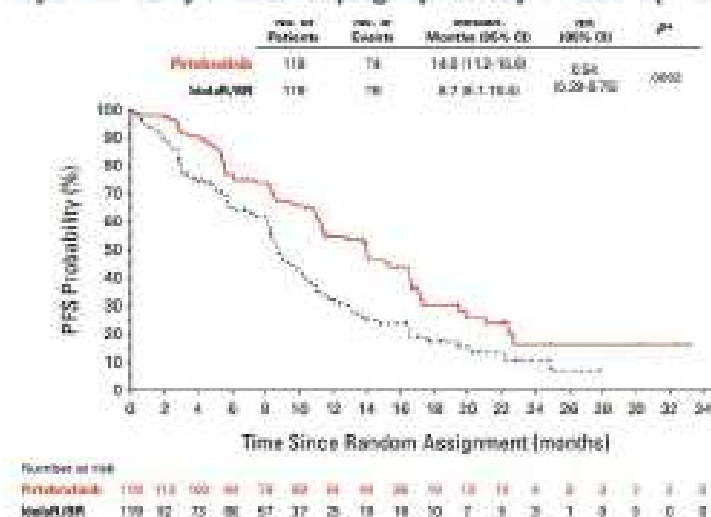
Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była ocena przeżycia wolnego od progresji choroby przeprowadzona przez niezależny komitet. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 12. Przeżycie wolne od progresji choroby – ocena IRC (BRUIN CLL 321)

Punkt końcowy	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI)	HR (95% CI)	Wartość p
PFS	PIRTO	119	74	14 (11,2; 16,6)	0,54 (0,39; 0,75)	p=0,0002
	Terapia standardowa (IR/BR)	119	79	8,7 (8,1; 10,4)		

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wskazano, iż leczenie pirtobrutynibem w porównaniu do terapii standardowej związane jest z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby w ocenie IRC. Wartość parametru HR dla analizowanego punktu końcowego w populacji ITT wynosi HR = 0,54 (95% CI: 0,39; 0,75), p = 0,0002). Wynik wskazuje, iż leczenie pirtobrutynibem w porównaniu z terapią standardową prowadzi do 48% redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu (Wykres 1).

Wykres 1. Przeżycie wolne od progresji choroby – ocena IRC (BRUIN CLL 321)



Wyniki przeprowadzonej przez autorów badania analizy w podgrupach wskazują, iż obserwowana korzyść kliniczna w zakresie PFS w zdefiniowanych protokołem badania podgrupach pacjentów, w tym u chorych z mutacją TP53 lub delecją 17p (HR = 0,59; 95% CI: 0,38–0,92), z niezmutowanym IGHV [HR = 0,61 (95% CI: 0,42; 0,88)] oraz ze złożonym kariotypem [HR = 0,37 (95% CI: 0,23; 0,58)]. Szczegółowe wyniki analiz w podgrupach zamieszczono w Załączniku 0.

5.1.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby – ocena badacza

Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu była ocena przeżycia wolnego bez progresji choroby przeprowadzona przez badacza. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

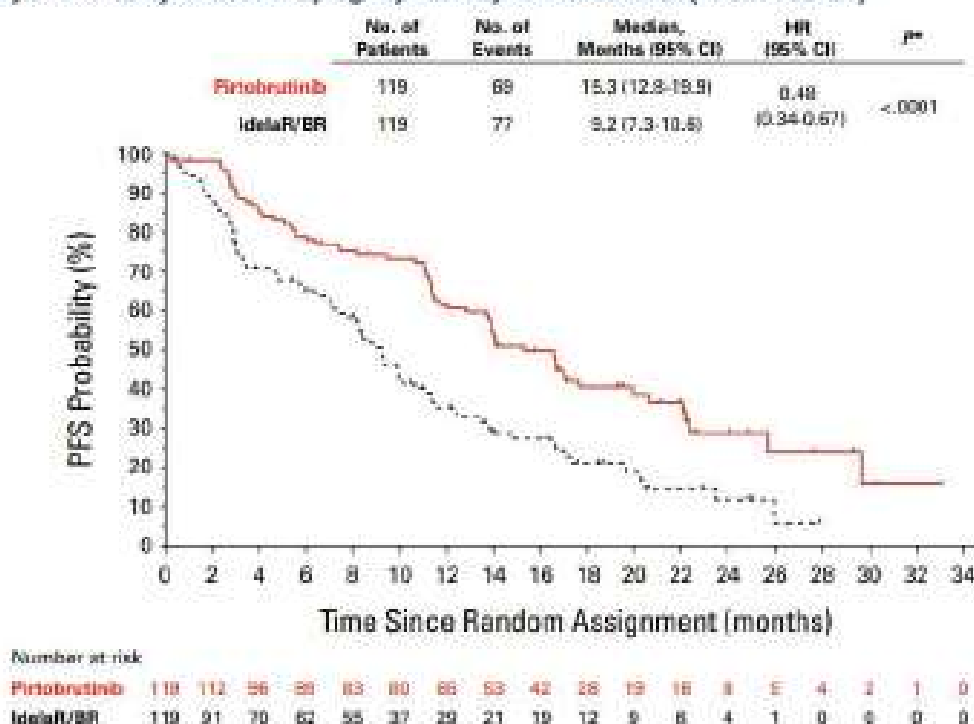
Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji choroby – ocena badacza (BRUIN CLL 321)

Punkt końcowy	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI)	HR (95% CI)	Wartość p
PFS	PIRTO	119	69	15,3 (12,8; 19,9)	0,48 (0,34; 0,67)	P<0,0001
	Terapia standardowa (IR/BR)	119	77	9,2 (7,3; 10,6)		

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wskazano, iż leczenie pirtobrutynibem w porównaniu do terapii standardowej związane jest z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby w ocenie badacza. Wartość parametru HR dla analizowanego punktu końcowego w populacji ITT wynosi HR = 0,48 (95% CI: 0,34; 0,67), $p < 0,0001$. Wynik wskazuje, iż leczenie pirtobrutynibem w porównaniu z terapią standardową prowadzi do 52% redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu. (Wykres 2).

Dla analizowanego punktu końcowego tj. przeżycia wolnego od progresji choroby wyniki w ocenie badacza są zgodne z wynikami z wynikami oceny przeprowadzonej przez niezależny komitet.

Wykres 2. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena badacza (BRUIN CLL 321)



5.1.1.3. Przeżycie wolne od zdarzeń

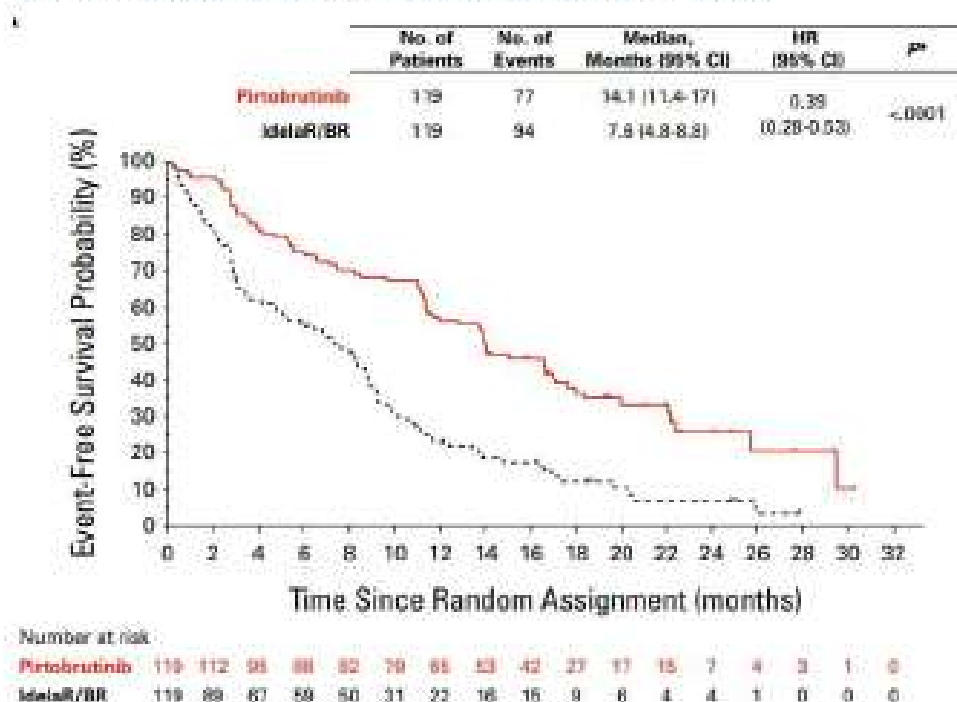
Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu była ocena przeżycia wolnego od zdarzeń. Przeżycie wolne od zdarzeń niekorzystnych zdefiniowano czas od randomizacji do progresji choroby, rozpoczęcia nowego leczenia CLL/SLL, przerwania leczenia z powodu toksyczności lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpi jako pierwsze. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 14. Przeżycie wolne od zdarzeń (BRUIN CLL 321)

Punkt końcowy	Interwencja (N)	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI)	HR (95% CI)	Wartość p
EFS	PIRTO	119	77	14,1 (11,4; 17)	0,39 (0,28; 0,53)	P<0,0001
	Terapia standardowa (IR/BR)	119	94	7,6 (4,8; 8,8)		

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wskazano, iż leczenie pirtobrutynibem w porównaniu do terapii standardowej związane jest z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od zdarzeń niekorzystnych. Wartość parametru HR dla analizowanego punktu końcowego w populacji ITT wynosi HR = 0,39 (95% CI: 0,28; 0,53), $p < 0,0001$. Wynik wskazuje, iż leczenie pirtobrutynibem w porównaniu z terapią standardową prowadzi do 61% redukcji ryzyka wystąpienia niekorzystnego zdarzenia. (Wykres 3).

Wykres 3. Przecięcie wolne od zdarzeń niekorzystnych (BRUIN CLL 321)



5.1.1.4. Czas do następnej terapii lub zgonu

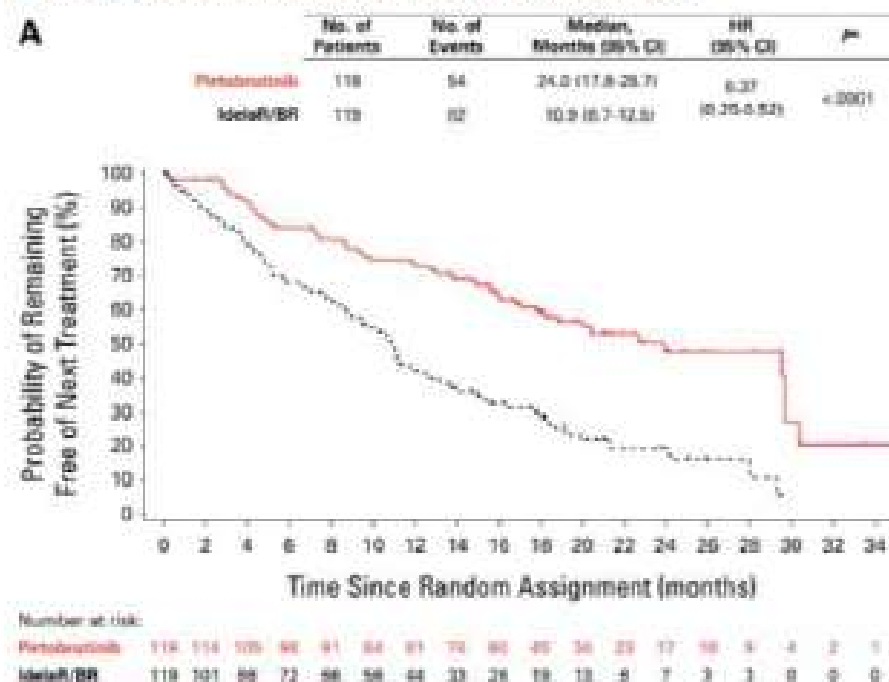
Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu była ocena czasu do następnej terapii lub zgonu chorego. Czas do następnej terapii lub zgonu chorego zdefiniowano jako czas od randomizacji do rozpoczęcia nowego systemowego leczenia CLL/SLL lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpi jako pierwsze. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 16. Czas do następnej terapii lub zgonu chorego (BRUIN CLL 321)

Punkt końcowy	Interwencja (N)	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI)	HR (95% CI)	Wartość p
TTNT	PIRTO	119	54	24,0 (17,8; 29,7)	0,37 (0,25; 0,52)	P<0,0001
	Terapia standardowa (IR/BR)	119	82	10,9 (8,7; 12,5)		

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wskazano, iż leczenie pirtobrutynibem w porównaniu do terapii standardowej związane jest z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do następnej terapii lub zgonu. Wartość parametru HR dla analizowanego punktu końcowego w populacji ITT wynosi HR = 0,37 (95% CI: 0,25; 0,52), $p < 0,0001$). Wynik wskazuje, iż leczenie pirtobrutynibem w porównaniu z terapią standardową prowadzi do 83% redukcji ryzyka konieczności zastosowania nowej terapii systemowej lub zgonu (Wykres 3).

Wykres 4. Czas do następnej terapii lub zgonu (BRUIN CLL 321)



Wyniki przeprowadzonej przez autorów badania analizy w podgrupach wskazują, iż obserwowana korzyść kliniczna w zakresie TTNT w zdefiniowanych protokołem badania istotnych klinicznie podgrupach pacjentów. Szczegółowe wyniki zamieszczono w Załączniku 0.

5.1.1.5. Przeżycie całkowite

Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu była ocena całkowitego przeżycia. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 16. Przeżycie całkowite (BRUIN CLL 321)

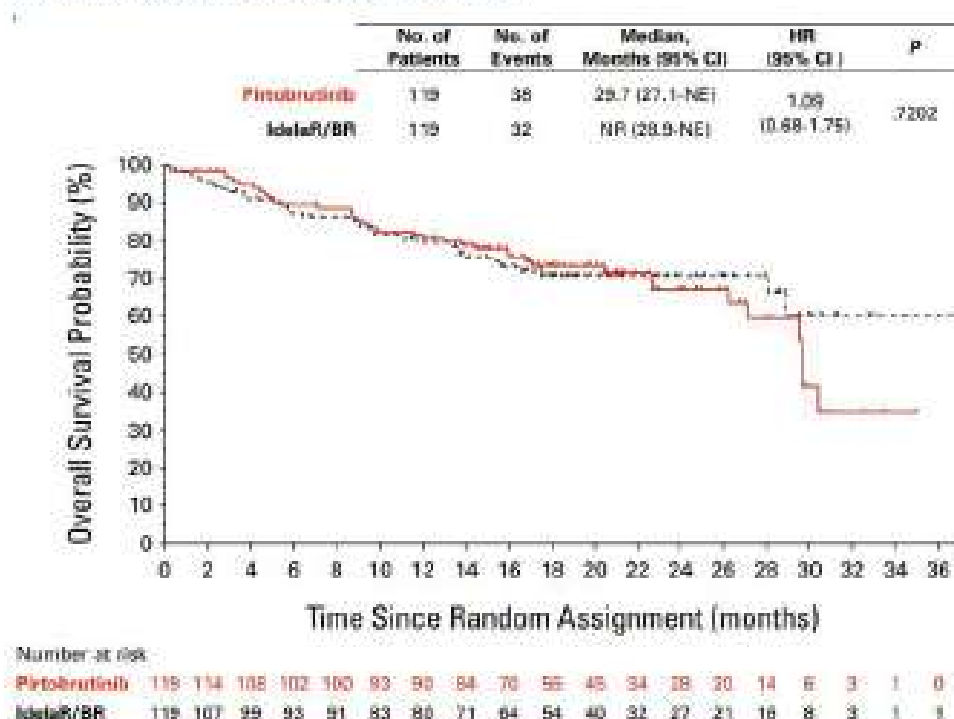
Punkt końcowy	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI)	HR (95% CI)**	Wartość p
OS	PIRTO	119	38	29,7 (27,1; nie oszacowano)	1,09 (0,68; 1,75)	p=0,7202
	Terapia standardowa (IR/BR)	119	32	Nie podano* (28,9; nie oszacowano)		

*not reported (nie zaszeregowano), ** unadjusted (niekorektowany)

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy porównywanymi grupami. Wartość parametru HR dla analizowanego punktu końcowego w populacji ITT wynosi HR = 1,09 (95% CI: 0,68; 1,75), $p = 0,7202$). Niemniej jednak ocena

całkowitego przeżycia (OS) była zaburzona przez wysoki odsetek pacjentów zmieniających terapię na pirtobrutynib (ang. cross-over) wynoszący 78%. Przeprowadzono trzy analizy wrażliwości korygujące wpływ efektu cross-over, w tym uprzednio zaplanowaną analizę z cenzurowaniem danych w momencie przejścia, gdzie skorygowana wartości hazardu względnego wynosiła HR = 0,99 (95% CI: 0,57; 1,71) oraz dwie analizy post hoc z zastosowaniem zalecanych przez EMA i FDA metod, w tym metody ważonego cenzurowania odwrotnością prawdopodobieństwa (IPCW), gdzie skorygowana wartość hazardu względnego wynosiła HR = 0,87 (95% CI: 0,51; 1,50) i dwustopowej metody AFT, gdzie skorygowana wartość hazardu względnego wynosiła HR = 0,78 (95% CI: 0,48; 1,26).

Wykres 5. Przeżycie całkowite (BRUIN CLL 321)



5.1.1.6. Odpowiedź na leczenie

Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu była ocena odpowiedzi na leczenie. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego w ocenie IRC, podczas gdy wyniki oceny przez badacza przedstawiono w Załączniku 0.

Tabela 17. Odpowiedź na leczenie* w ocenie IRC (BRUIN CLL 321)

Punkt końcowy*	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	Wartość p* NNT (95% CI)
ORR, w tym PR-L	PIRTO	119	78* [65 (55; 72)*]	1,64 (0,97; 1,76)	P=0,065
	Terapia standardowa (IR/BR)	119	64* [53 (44; 62)*]		
CR, w tym CR _i	PIRTO	119	3* (2)	0,59 (0,14; 2,53)	P = 0,477
	Terapia standardowa (IR/BR)	119	5* (4)		
PR, w tym nPR	PIRTO	119	71* (59)	1,50 (0,90; 2,51)	P = 0,119

	Terapia standardowa (IR/BR)	119	58* (48)		
PR-L	PIRTO	119	5* (4)	2,57 (0,49; 12,49)	P = 0,266
	Terapia standardowa (IR/BR)	119	2* (1)		
SD**	PIRTO	119	28* (23)	1,98 (1,01; 3,89)	10 (6; 572) P = 0,047
	Terapia standardowa (IR/BR)	119	16* (13)		
PD	PIRTO	119	6* (5)	0,30 (0,11; 0,78)	10 (6; 42) P = 0,014
	Terapia standardowa (IR/BR)	119	18* (15)		

*obliczono na podstawie dostępnych danych; *u 8% chorych z ramienia pirtobrutynibu oraz 19% chorych z ramienia terapii standardowej dane dotyczące tego punktu końcowego były niemożliwe do oceny lub niedostępne; ** założono, iż stabilizacja choroby stanowi pozytywny punkt końcowy

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania całkowitej remisji choroby, całkowitej niekompletnej remisji choroby, częściowej grudekowej remisji choroby oraz częściowej remisji choroby z leukocytozą pomiędzy analizowanymi grupami.

Leczenie pirtobrutynibem w porównaniu do terapii standardowej związane było z wystąpieniem niespełna dwukrotnie wyższej szansy uzyskania stabilizacji choroby. Obliczona wartość ilorazu szans dla analizowanego punktu końcowego wynosi 1,98 (95% CI: 1,01; 3,89). Parametr NNT 10 (95% CI: 6; 572), co oznacza, że lecząc 10 pacjentów pirtobrutynibem zamiast terapią standardową dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku stabilizacji choroby.

Ponadto, leczenie pirtobrutynibem w porównaniu do terapii standardowej związane było z wystąpieniem istotnie niższej szansy wystąpienia progresji choroby. Obliczona wartość ilorazu szans dla analizowanego punktu końcowego wynosi 0,30 (95% CI: 0,11; 0,78). Parametr NNT 10 (95% CI: 6; 42), co oznacza, że lecząc 10 pacjentów pirtobrutynibem zamiast terapią standardową uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku progresji choroby.

Mediana czasu trwania remisji choroby wynosiła w grupie chorych leczonych pirtobrutynibem 13,8 (95% CI: 11,1; 17,2) miesięcy, podczas gdy w grupie chorych poddanych terapii standardowej 10,9 (95% CI: 7,8; 14,8) miesięcy.

5.1.2. Jakość życia

Autorzy badania *BRUIN CLL 321* dokonali oceny jakości życia poprzez pomiar punktów końcowych zorientowanych na pacjenta (ang. *patients reported outcomes, PRO*). Analiza objęła dane z pierwszych 25 tygodni leczenia, opublikowane w pracy Barr 2025 [20]. W badaniu uwzględniono następujące PRO: funkcjonowanie fizyczne (PF) mierzone skalą EORTC QLQ-C30, nasilenie objawów związanych z CLL/SLL oraz poziom zmęczenia (skala rozszerzona).

W celu przeprowadzenia analizy longitudinalnej (analiza danych na przestrzeni czasu) wykorzystano model mieszany dla powtarzanych pomiarów, uwzględniający wyniki bazowe. Dodatnia wartość średniej (LSMD) w zakresie funkcjonowania fizycznego (PF) oznaczała poprawę tego parametru względem wartości wyjściowej w grupie pirtobrutynibu. Z kolei ujemna wartość zmiany w zakresie nasilenia objawów lub zmęczenia wskazywała na poprawę tych parametrów w grupie pirtobrutynibu w porównaniu z grupą IR/BR.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dotyczącej punktów końcowych zorientowanych na pacjenta.

Tabela 18. Punkty końcowe zorientowane na pacjenta (ang. *Patients Reported Outcomes*) (BRUIN CLL 321)

Punkt końcowy	Interwencja	N*	Średnia zmiana _{LSM} [zakres]
PF (sprawność fizyczna)	PIRTO	119	[od +5,4 do +8,9]
	Terapia standardowa (IR/BR)	119	[od +0,8 do +4,2]
Nasilenie objawów CLL/SLL	PIRTO	119	[od -7,0 do -11,8]
	Terapia standardowa (IR/BR)	119	[od -0,3 do 5,0]
Poziom zmęczenia	PIRTO	119	[od -7,0 do -12,7]
	Terapia standardowa (IR/BR)	119	[-0,3 do -5,8]

*Średni ogólny wskaźnik wypełnienia kwestionariuszy PRO na początku badania wynosił 82,1%; LSM metoda najmniejszych kwadratów

W grupie leczonej pirtobrutynibem odnotowano istotną klinicznie i statystycznie poprawę w porównaniu do stanu wyjściowego we wszystkich ocenach dla analizowanych punktów czasowych ($p < 0,05$). W ramieniu terapii standardowej zaobserwowano numeryczne poprawy w niektórych, lecz nie we wszystkich ocenach dla analizowanych punktów czasowych.

Wyniki sugerują, że pirtobrutynib prowadzi do istotnej klinicznie poprawy w zakresie funkcjonowania fizycznego chorych redukując istotnie poziom zmęczenia oraz nasilenia objawów istotnie częściej w porównaniu z terapią standardową.

5.1.3. Bezpieczeństwo

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

- utrata z badania ogółem;
- utrata z badania z powodu działań niepożądanych;
- zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAE);
- wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ogółem;
- wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAE) 3-4 stopnia;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 3-4 stopnia;
- transformacja Richtera.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji określonej jako *safety population*, tj. chorych losowo przydzielonych do grupy badanej, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę dedykowanego leczenia (do analizy bezpieczeństwa nie włączano danych z okresu cross-over badania).

Tabela 19. Bezpieczeństwo (BRUIN 321 CLL)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	Wartość p* NNT (95% CI)
Utrata z badania ogółem	PIRTO	119	73 (61,3)*	0,36 (0,20; 0,65)	P < 0,001

	Terapia standardowa (IR/BR)	119	97 (81,5)*		5 (4; 12)
Utrata z badania z powodu AE	PIRTO	116	19 (16,4)	0,66 (0,34; 1,28)	P = 0,217
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	25 (22,9)		
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	PIRTO	116	20 (17,2)	0,39 (0,21; 0,73)	P = 0,003 6 (4; 16)
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	38 (34,9)		
TRAE prowadzące do przerwania leczenia**	PIRTO	116	6 (5,2)	0,20 (0,08; 0,52)	P = 0,0009 7 (5; 14)
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	23 (21,1)		
AE prowadzące do zgonu*	PIRTO	116	12 (10,3)	1,14 (0,47; 2,76)	P = 0,768
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	10 (9,2)		
TEAE ogółem	PIRTO	116	108 (93,1)	0,25 (0,05; 1,22)	P = 0,086
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	107 (98,2)		
Transformacja Richtera	PIRTO	116	0 (0)	0,14 (0,01; 2,55)	P = 0,182
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	3 (2,8)*		

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; **Infekcja i Intestacja stanowiły najczęstszy powód przerwania leczenia w grupie pirtobrutynibu oraz w ramieniu terapii standardowej; * najczęstszym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do zgonów w ramieniu pirtobrutynibu były zapalenie płuc w przebiegu infekcji COVID-19 (n=3), zapalenie płuc (n=2) oraz COVID-19 (n=2), w ramieniu terapii standardowej było to zapalenie płuc (n=3), infekcja COVID-19 (n=1) oraz zapalenie płuc w przebiegu infekcji COVID-19 (n=1)

Przeprowadzona ocena statystyczna w zakresie punktu końcowego odnoszącego się do utraty chorych z badania ogółem wskazuje na istotną redukcję szansy wystąpienia tej utraty w ramieniu pirtobrutynibu względem chorych poddanych terapii standardowej. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi OR = 0,36 (95% CI: 0,20; 0,65). Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4, 12), co oznacza, że lecząc 5 pacjentów pirtobrutynibem zamiast terapią standardową dojdzie do uniknięcia wystąpienia jednego dodatkowego przypadku utraty z badania ogółem.

Podobnie przeprowadzona ocena statystyczna w zakresie punktu końcowego odnoszącego się do TEAE oraz TRAE wskazuje na istotną redukcję szansy wystąpienia tych zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia w ramieniu pirtobrutynibu względem chorych poddanych terapii standardowej. Obliczony dla analizowanych punktów końcowych iloraz szans wynosi odpowiednio OR = 0,39 (95% CI: 0,21; 0,73) oraz OR = 0,20 (95% CI: 0,08; 0,52). Parametr NNT wynosi odpowiednio 6 (95% CI: 4; 16) oraz 7 (95% CI: 5, 14), co oznacza, że lecząc odpowiednio 6 lub 7 pacjentów pirtobrutynibem zamiast terapią standardową dojdzie do uniknięcia wystąpienia jednego dodatkowego przypadku TEAE oraz TRAE wymagającego konieczności przerwania leczenia.

Ze względu na fakt, iż mediana czasu leczenia w ramieniu pirtobrutynibu była istotnie dłuższa i wynosiła 15,1 miesiąca, podczas gdy analogiczna mediana w ramieniu kontroli wynosiła dla idelalizybu-7,1 miesiąca, rytuksymabu – 5,5 miesiąca, dla bendamustyny – 4,7 miesiąca i rytuksymabu – 4,7 miesiąca przeprowadzono analizę skorygowaną o czas ekspozycji celem zniwelowania istniejących różnic. Wyniki analizy skorygowanej o czas wskazują, iż częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych pojawiających się lub nasilających w trakcie leczenia (TEAE) była niższa w przypadku leczenia pirtobrutynibem niż w przypadku terapii standardowej. W wyniku czego bezwzględna różnica w częstości występowania wszystkich

analizowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem zapalenia płuc, gdzie współczynnik ten wynosił IRR = 1,04) była niższa w ramieniu pirtobrutynibu w porównaniu do ramienia terapii standardowej (Tabela 20).

Tabela 20. Wyniki analizy skorygowanej o czas dla wybranych zdarzeń niepożądanych pojawiających się lub nasilających w trakcie leczenia

TEAE	PIRTO (n=116), IR*	IR/BR (n=109), IR*	IRR (95% CI)*	Wartość p*
Infekcje ^d	94,5	125,5	0,75 (0,53; 1,07)	0,11
Zapalenie płuc ^d	20,4	19,5	1,04 (0,54; 2,03)	0,90
COVID-19	11,1	33,4	0,33 (0,17; 0,65)	0,001
Anemia	18,5	30,3	0,61 (0,33; 1,12)	0,11
Neutropenia ^e	26,4	66,5	0,40 (0,25; 0,64)	<0,001
Kaszel	14,3	30,8	0,47 (0,25; 0,88)	0,02
Biegunka	15,3	63,7	0,24 (0,14; 0,42)	<0,001
Gorączka	11,1	52,4	0,21 (0,11; 0,40)	<0,001
Zmęczenie	9,5	34,2	0,28 (0,14; 0,55)	<0,001
Nudności	9,8	38,3	0,26 (0,13; 0,51)	<0,001
Wymioty	5,8	29,6	0,19 (0,08; 0,44)	<0,001
Wzrost ALT	2,8	33,6	0,08 (0,03; 0,25)	<0,001
Spadek masy ciała	2,8	28,5	0,10 (0,03; 0,29)	<0,001

*IR opiera się na pierwszym wystąpieniu danego zdarzenia i jest obliczana jako liczba zdarzeń (n) podzielona przez sumę lat narażenia na działanie niepożądane (TEAE) we wszystkich grupach pacjentów (PYE), a następnie pomnożona przez 100.

^aIRR jest obliczana jako stosunek IR dla pirtobrutynibu do IR dla IR/BR.

^bNominalna dwustronna wartość P oraz 95% CI dla IRR są oparte na regresji Poissona.

^cZbiorcze ujęcie wszystkich preferowanych terminów wskazujących na zakażenie, w tym COVID-19. Dla zakażeń w stopniu ≥3 IR wynosiła 26,8 dla pirtobrutynibu i 43,5 dla IR/BR; IRR wyniosło 0,62 (95% CI: 0,37–1,02), nominalna wartość P = 0,062.

^dDla zapalenia płuc w stopniu ≥3 IR wyniosło 15,2 dla pirtobrutynibu i 18 dla IR/BR; IRR = 0,85 (95% CI: 0,41–1,73), nominalna wartość P = 0,646.

^eZbiorcze dane dla neutropenii, obniżonej liczby neutrofilii, neutropenii gorączkowej i sepsy neutropenicznej.

Obserwowane zdarzenia niepożądane związane z występowaniem krwawień cechował nieznaczny stopień nasilenia. U trzech pacjentów leczonych pirtobrutynibem wystąpiły krwawienia stopnia 3. (po jednym przypadku każdego z nich: krwawienie z pochwy, krwawienie spojówkowe i krwiak podtwardówkowy), natomiast u jednego pacjenta leczonego terapią standardową wystąpiło krwawienie 5 stopnia nasilenia (krewiak). U trzech chorych leczonych pirtobrutynibem stwierdzono wystąpienie migotania przedsionków. U jednego pacjenta otrzymującego terapię standardową wystąpiło świeżo rozpoznane migotanie przedsionków. Nadciśnienie tętnicze występowało ze zbliżoną częstotliwością w obu grupach – zgłoszono je u ośmiu pacjentów (6,9%) leczonych pirtobrutynibem oraz u czterech pacjentów (3,7%) otrzymujących terapię standardową.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia, bez względu na stopień nasilenia, występujące u co najmniej 15% chorych w którejkolwiek z grup (BRUIN CLL 321)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	Wartość p* NNT (95% CI)*
Anemia	PIRTO	116	23 (19,8)	1,17 (0,60; 2,30)	P= 0,645
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	19 (17,4)		

Zapalenie płuc	PIRTO	116	26 (22,4)	2,13 (1,03; 4,41)	P= 0,041
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	13 (11,9)		
Neutropenia	PIRTO	116	21 (18,1)	1,20 (0,59; 2,41)	P= 0,616
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	17 (15,6)		
Biegunka	PIRTO	116	19 (16,4)	0,43 (0,23; 0,82)	P= 0,010 7 (4; 28)
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	34 (31,2)		
Kaszel	PIRTO	116	19 (16,4)	0,93 (0,46; 1,86)	P= 0,833
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	34 (31,2)		
Infekcja COVID-19	PIRTO	116	15 (12,9)	0,66 (0,32; 1,37)	P= 0,265
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	20 (18,3)		
Gorączka	PIRTO	116	15 (12,9)	0,41 (0,21; 0,82)	P= 0,011 8 (5; 31)
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	29 (26,6)		
Zmęczenie	PIRTO	116	13 (11,2)	0,50 (0,24; 1,05)	P = 0,067
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	22 (20,2)		
Nudności	PIRTO	116	13 (11,2)	0,50 (0,24; 1,05)	P = 0,67
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	22 (20,2)		
Wymioty	PIRTO	116	8 (6,9)	0,35 (0,15; 0,84)	P= 0,019 10 (6; 51)
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	19 (17,4)		
Podwyższona aktywność ALAT	PIRTO	116	4 (3,4)	0,17 (0,06; 0,52)	P=0,002 8 (5; 17)
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	19 (17,4)		
Reakcje związane z infuzją leku	PIRTO	116	0 (0)	0,02 (0,0; 0,33)	P= 0,006 6 (4; 10)
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	19 (17,4)		
Obniżenie masy ciała	PIRTO	116	4 (3,4)	0,18 (0,06; 0,55)	P = 0,003 8 (5; 19)
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	18 (16,5)		

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Analiza różnic w częstotliwości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się lub nasiliły w trakcie leczenia, wykazała, że zastosowanie pirtobrutynibu w porównaniu z terapią standardową wiąże się ze istotnie niższym ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- biegunki [OR = 0,43 (95% CI: 0,23; 0,82), NNT = 7 (95% CI: 4; 28)];
- gorączki [OR = 0,41 (95% CI: 0,21; 0,82), NNT = 8 (95% CI: 5; 31)];
- wymiotów [OR = 0,35 (95% CI: 0,15; 0,84), NNT = 10 (95% CI: 6; 51)];
- podwyższonej aktywności ALAT [OR = 0,17 (95% CI: 0,06; 0,52), NNT = 8 (95% CI: 5; 17)];

- reakcji związanych z infuzją leku [OR = 0,02 (95% CI: 0,0; 0,33), NNT = 6 (95% CI: 4; 10)];
- obniżenia masy ciała [OR = 0,18 (95% CI: 0,06; 0,55), NNT = 8 (95% CI: 5; 19)].

W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupą otrzymującą pirtobrutynib a grupą leczoną terapią standardową.

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia w 3-4 stopniu nasilenia (BRUIN CLL 321)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)**	Wartość p NNT (95% CI)*
Anemia	PIRTO	116	13 (11,2)	1,59 (0,63; 4,01)	P = 0,322
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	8 (7,3)		
Zapalenie płuc	PIRTO	116	18 (15,5)	0,87 (0,43; 1,76)	P = 0,699
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	9 (8,3)		
Neutropenia	PIRTO	116	17 (14,7)	1,27 (0,58; 2,75)	P = 0,548
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	13 (11,9)		
Biegunka	PIRTO	116	0 (0)	0,07 (0,00; 1,22)	P = 0,68
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	6 (5,5)		
Kaszel	PIRTO	116	0 (0)	-	-
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	0 (0)		
Infekcja COVID-19	PIRTO	116	0 (0)	0,10 (0,01; 1,88)	P = 0,125
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	4 (3,7)		
Gorączka	PIRTO	116	1 (0,9)	0,94 (0,06; 15,20)	P = 0,965
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	1 (0,9)		
Zmęczenie	PIRTO	116	2 (1,7)	1,89 (0,17; 21,20)	P = 0,604
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	1 (0,9)		
Nudności	PIRTO	116	1 (0,9)	2,97 (0,12; 76,12)	P = 0,512
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	0 (0)		
Wymioty	PIRTO	116	1 (0,9)	2,97 (0,12; 76,12)	P = 0,512
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	0 (0)		
Podwyższona poziom ALAT	PIRTO	116	1 (0,9)	0,09 (0,01; 0,68)	P = 0,02 13 (7; 38)
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	10 (9,2)		
	PIRTO	116	0 (0)	0,14 (0,01; 2,55)	P = 0,182

Reakcje związane z infuzją leku	Terapia standardowa (IR/BR)	109	3 (2,8)		
Obniżenie masy ciała	PIRTO	116	0 (0)		
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	0 (0)		

*wybór zdarzeń niepożądanych przeprowadzono w oparciu o częstotliwość dla zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia (co najmniej 15%, w widorymkołwiek z ramion badania), **Obliczono na podstawie dostępnych danych

W ramach oceny bezpieczeństwa pirtobrutynibu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanych punktów końcowych w porównaniu z terapią standardową, z wyjątkiem punktu końcowego odnoszącego się do podwyższonej aktywności ALAT, która występowała istotnie rzadziej u chorych leczonych pirtobrutynibem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi terapię standardową [OR = 0,09 (95% CI: 0,01; 0,68), NNT = 13 (95% CI: 7; 38)].

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, bez względu na stopień nasilenia (BRUIN GLL 321)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	Wartość p NNH (95% CI)*
Anemia**	PIRTO	116	24 (20,7)	1,24 (0,63; 2,41)	P = 0,53
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	19 (17,4)		
Migotanie/trzepotanie przedsionków	PIRTO	116	3 (2,6)	2,87 (0,29; 27,99)	P = 0,365
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	1 (0,9)		
Krwawienia	PIRTO	116	25 (21,6)	2,44 (1,14; 5,26)	P = 0,02 9 (5; 55)
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	11 (10,1)		
Siniake***	PIRTO	116	9 (7,8)	2,97 (0,78; 11,28)	P = 0,110
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	3 (2,8)		
Wybroczyny i plamice	PIRTO	116	6 (5,2)	5,89 (0,70; 49,75)	P = 0,103
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	1 (0,9)		
Krwotok*	PIRTO	116	18 (15,5)	2,32 (0,96; 5,58)	P = 0,060
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	8 (7,3)		
Nadciśnienie	PIRTO	116	8 (6,9)	1,94 (0,57; 6,65)	P = 0,289
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	4 (3,7)		
Infekcje*	PIRTO	116	74 (63,8)	1,69 (1,06; 2,66)	P = 0,032 7 (4; 77)
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	54 (49,5)		
Infekcje (niezwiązane z COVID 19)	PIRTO	116	67 (57,8)	1,80 (0,06; 3,06)	P=0,029 7 (4; 64)
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	47 (43,1)		
Neutropenia*	PIRTO	116	31 (26,7)	0,71 (0,40; 1,26)	P = 0,239

	Terapia standardowa (IR/BR)	109	37 (33,9)		
Trombocytopenia ^{***}	PIRTO	116	11 (9,5)	0,57 (0,23; 1,27)	P = 0,169
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	17 (15,6)		

^{*}Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^{**}Obejmuje niedokrwistość oraz niedokrwistość z niedoboru żelaza; ^{***}Obejmuje stłucznięcia i wybroczyny; [†]Obejmuje krwawienia i krwiaki; ^{††}Obejmuje wszystkie zgłoszone zdarzenia związane z zakażeniami, w tym COVID-19; [‡]Obejmuje neutropenię, obniżony poziom neutrofilii, neutropenię gorączkową oraz sepsę neutropeniczną; ^{§§}Obejmuje mielofitykliwość oraz obniżoną liczbę płytek krwi.

Analiza różnic w częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się lub nasiliły w trakcie leczenia szczególnego zainteresowania, wykazała, że zastosowanie pirtobrutynibu w porównaniu z terapią standardową wiąże się ze istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia następujących punktów końcowych:

- krwawienia [OR = 2,44 (95% CI: 1,14; 5,26); NNH = 9 (95% CI: 5, 55)];
- infekcji [OR = 1,59 (95% CI: 1,05; 23,06); NNH = 7 (95% CI: 4; 77)];
- infekcji niezwiązanych z infekcją COVID-19 [OR = 1,80 (95% CI: 1,06; 3,06), NNH = 7 (95% CI: 4; 64)];

W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupą otrzymującą pirtobrutynib a grupą leczoną terapią standardową.

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, 3-4 stopnia nasilenia (BRU/IN CLL 321)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) [*]	Wartość p NNH (95% CI) [*]
Anemia ^{**}	PIRTO	116	13 (11,2)	1,59 (0,63; 4,01)	P= 0,322
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	8 (7,3)		
Migotanie/trzepotanie przedsionków	PIRTO	116	2 (1,7)	4,78 (0,23; 100,73)	P = 0,31
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	0 (0)		
Krwawienia	PIRTO	116	4 (3,4)	8,76 (0,47; 164,65)	P = 0,125
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	0 (0)		
Siniaki ^{***}	PIRTO	116	1 (0,9)	2,97 (0,12; 76,12)	P = 0,512
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	0 (0)		
Wybroczyny i plamica	PIRTO	116	1 (0,9)	2,97 (0,12; 76,12)	P = 0,512
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	0 (0)		
Krwotok [†]	PIRTO	116	3 (2,6)	7,00 (0,34; 142,74)	P = 0,206
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	0 (0)		
Nadciśnienie	PIRTO	116	1 (0,9)	0,31 (0,03; 3,00)	P = 0,031
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	3 (2,6)		
Infekcje ^{††}	PIRTO	116	25 (21,6)	1,15 (0,60; 2,21)	P = 0,671

	Terapia standardowa (IR/BR)	109	21 (19,3)		
Infekcje (niezwiązane z COVID 19)	PIRTO	116	26 (22,4)	1,37 (0,71; 2,65)	P = 0,351
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	19 (17,4)		
Neutropenia ^a	PIRTO	116	24 (20,7)	0,69 (0,37; 1,27)	P = 0,232
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	30 (27,5)		
Trombocytopenia ^{aa}	PIRTO	116	9 (7,8)	1,06 (0,39; 2,86)	P = 0,905
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	8 (7,3)		

^{*}Obliczono na podstawie dostępnych danych; [†]Obejmuje niedokrwistość oraz niedokrwistość z niedoboru żelaza; ^{***}Obejmuje stłuczenia i wybroczyny; ^aObejmuje krwawienia i krwiaki; ^{aa}Obejmuje wszystkie zgłoszone zdarzenia związane z zakażeniami, w tym COVID-19; ^bObejmuje neutropenię, obniżony poziom neutrofilii, neutropenię gorączkową oraz sepsę neutropeniczną; ^{aa}Obejmuje matoptykliwość oraz obniżoną liczbę płytek krwi.

W ramach oceny bezpieczeństwa pirtobrutynibu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania 3-4 stopnia w porównaniu z terapią standardową.

6. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej pirtobrutynibu w oparciu o wyniki jednoramiennych, wieloośrodkowych badań fazy II

6.1. Charakterystyka badań

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa pierwotne, wieloośrodkowe, otwarte badania kliniczne II fazy o akronimach *BRUIN 1/2* [21-25] oraz *Liu 2025* [26], w których oceniano efektywność kliniczną pirtobrutynibu u dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej inhibitorem BTK. Badanie *BRUIN 1/2* ma charakter międzynarodowy (w tym ośrodki z Polski) i stanowiło podstawę dla rejestracji pirtobrutynibu w leczeniu MCL/CLL na terenie Unii Europejskiej oraz Stanów Zjednoczonych (EMA, FDA), podczas gdy *Liu 2025* to badanie uzupełniające, do którego włączono wyłącznie pacjentów rasy żółtej, przeprowadzone na potrzeby rejestracji pirtobrutynibu przez Chińską Agencję ds. Leków (NMPA). Liczebność populacji w badaniach była istotnie różna, w badaniu *BRUIN 1/2* uczestniczyło 2247 chorych, podczas gdy w badaniu *Liu 2025* jedynie 11 chorych. Podobnie, okres obserwacji w badaniu *BRUIN 1/2* był istotnie dłuższy niż w badaniu *Liu 2025*.

Do badania *BRUIN 1/2* kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat, z ogólnym stanem sprawności wg ECOG PS 0–2 i potwierdzonym histologicznie nowotworem z komórek B (np. CLL/SLL, MCL, WM, NHL). Pacjenci musieli być w nawrocie lub mieć nietolerancję przynajmniej dwóch wcześniejszych schematów leczenia (podawanych sekwencyjnie lub w skojarzeniu) lub musieli mieć za sobą leczenie inhibitorem BTK w przypadku, gdy był on dostępny jako leczenie pierwszego rzutu. Pacjenci z kontrolowanym migotaniem przedsionków oraz stosujący równocześnie leczenie przeciwwązkrzepowe (z wyłączeniem warfaryny) i leki przeciwplatekcyjne w chwili włączenia do badania byli dopuszczani do udziału w badaniu.

Do próby klinicznej *Liu 2025* kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat, z ogólnym stanem sprawności ocenionym wg ECOG PS 0–2, u których histologicznie potwierdzono nowotwór z komórek B. Pełne kryteria kwalifikacji znajdują się w załączniku w rozdziale 14.3.1. Poniżej przedstawiono analizę kohorty 2 obejmującą chorych z potwierdzoną diagnozą CLL/SLL zgodnie z kryteriami IWCLL 2018, wcześniej leczonych schematem zawierającym inhibitor BTK.

W próbie klinicznej *BRUIN 1/2* pacjenci otrzymywali pirtobrutynib w monoterapii. W fazie 1 podawano pirtobrutynib w dawkach od 25 do 300 mg raz na dobę w cyklach 28-dniowych, natomiast w fazie 2 pacjenci otrzymywali zalecaną dawkę 200 mg raz na dobę. Leczenie było kontynuowane do momentu progresji choroby, wystąpienia nieskceptowalnej toksyczności lub wycofania się pacjenta z udziału w badaniu. Pacjenci, u których doszło do progresji, mogli kontynuować terapię, jeżeli zdaniem badacza nadal odnosili z niej korzyść kliniczną.

W badaniu *Liu 2025* pacjenci otrzymywali doustnie pirtobrutynib w dawce 200 mg raz dziennie w monoterapii w 28-dniowych cyklach, aż do progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania się z leczenia. Pacjenci z progresją choroby mogli kontynuować leczenie, jeśli – zdaniem badacza – nadal czerpali z niego korzyści kliniczne.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ogólna odpowiedź na leczenie oceniana zgodnie z wytycznymi IWCLL 2018. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: całkowitą odpowiedź uwzględniającą

częściową odpowiedź z limfocytosą, przeżycie wolne od progresji, całkowite przeżycie, bezpieczeństwo oraz analiza biomarkerów o charakterze eksploracyjnym. Wszystkie dane dotyczące skuteczności, z wyjątkiem całkowitego przeżycia, były oceniane przez niezależny komitet, którego członkowie nie znali ocen dokonywanych przez badaczy. Bezpieczeństwo oceniano na podstawie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych od dnia podania pierwszej dawki do dnia podania ostatniej dawki plus 37 dni lub rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej – w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Punktem końcowym pierwszorzędowym była odpowiedź na leczenie ORR oceniana przez niezależny komitet (IRC). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi (DOR) oceniany przez IRC, czas przeżycia wolnego od progresji (PFS), całkowity czas przeżycia (OS), a także bezpieczeństwo, oceniane na podstawie częstości i nasilenia działań niepożądanych (AEs), w tym działań niepożądanych szczególnego zainteresowania, tj. znanych działań związanych z klasą inhibitorów BTK.

Szczegółowa charakterystyka obu badań znajduje się w Załączniku w Rozdziale 14.3.1.

Wyniki oceny heterogeniczności badań *BRUIN 1/2* oraz *Liu 2025* stanowią element oceny heterogeniczności przeprowadzonej na potrzeby porównania pośredniego i znajdują się w Rozdziale 4.

6.1.1. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych dostarczających danych dla porównania pirtobrutynibu, w tym:

- Ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w tym częściowa odpowiedź z limfocytosą (PR-L);
- Najlepsza odpowiedź;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- Przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS);
- Roczny wskaźnik PFS;
- Przeżycia całkowitego (OS);
- 12, 18, 24 miesięczny wskaźnik OS.

Analizę wyników dotyczących skuteczności leczenia z badania *BRUIN 1/2* przeprowadzono w ramach populacji określonej przez autorów badania jako pacjenci z CLL/SLL leczeni wcześniej BTKi, którzy zostali przydzieleni zarówno do 1 jak i 2 fazy badania *BRUIN 1* i którzy przyjęli pirtobrutynib w początkowej dawce dedykowanego leczenia lub przed 11 maja 2021 roku.

Analizę wyników dotyczących skuteczności leczenia z badania *Liu 2025* [26] oceniano u pacjentów z CLL/SLL, którzy byli wcześniej leczeni cBTKi i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Wyniki pochodzą z publikacji *Mato 2023* [22] oraz *Liu 2025* [26] chyba że oznaczono inaczej. Wyniki obu badań przedstawiono dla najdłuższego okresu obserwacji, dla którego dostępne były dane z zakresu analizowanych punktów końcowych. Mediana okresu obserwacji w badaniu *BRUIN 1/2* w publikacji *Mato 2023* (data odcięcia: 29.07.2022), gdzie maksymalny okres obserwacji wynosił 36 miesięcy, podczas gdy w streszczeniach konferencyjnych *Woyach 2023* oraz *Woyach 2024* przedstawiono dane dla dłuższego horyzontu czasowego (data odcięcia: 05.05.2023), gdzie mediana okresu obserwacji dla OS wynosiła 29,3 miesiąca. W badaniu *Liu 2025* (data odcięcia: 26.10.2023) mediana okresu obserwacji wynosiła 12 miesięcy.

Tabela 26. Skuteczność (*BRUIN 1/2*, *Liu 2025*)

Badanie		Interwencja	N	Parametr
Odpowiedź na leczenie, ORR				% (95% CI)
BRUIN 1/2*		PIRTO	282	72,0 (66,4; 77,1)
Liu 2025		PIRTO	11	63,6 (30,8; 89,1)
Odpowiedź na leczenie, ORR w tym PR-L				% (95% CI)
BRUIN 1/2*		PIRTO	282	81,6 (76,5; 85,9)
Liu 2025		PIRTO	11	72,7 (39,0; 94,0)
Najlepsza odpowiedź (ang. best response)**				n (%)
CR	BRUIN 1/2*	PIRTO	282	5 (1,8*)
	Liu 2025	PIRTO	11	2 (18,2)
CRi	BRUIN 1/2	PIRTO	247	Brak danych
	Liu 2025	PIRTO	11	0 (0)
nPR	BRUIN 1/2*	PIRTO	282	2 (0,7*)
	Liu 2025	PIRTO	11	0 (0)
PR	BRUIN 1/2*	PIRTO	247	196 (69,5*)
	Liu 2025	PIRTO	11	5 (45,5)
PR-L	BRUIN 1/2	PIRTO	247	22 (8,9)
	Liu 2025	PIRTO	11	1 (9,1)
SD	BRUIN 1/2	PIRTO	247	26 (10,5)
	Liu 2025	PIRTO	11	1 (9,1)
PD	BRUIN 1/2	PIRTO	247	Brak danych
	Liu 2025	PIRTO	11	1 (9,1)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, DOR, miesiące				mediana (95% CI)
BRUIN 1/2**		PIRTO	282	18,4 (15,2; 20,4)
Liu 2025		PIRTO	11	18,3 (1,9; nie osiągnięto)
Przeżycie wolne od progresji choroby, PFS miesiące				mediana (95% CI)
BRUIN 1/2*		PIRTO	282	19,4 (16,6; 22,1)
Liu 2025		PIRTO	11	18,3 (1,7; nie osiągnięto)
Roczny wskaźnik PFS miesiące				mediana (95% CI)
BRUIN 1/2		PIRTO	282	68,9 (bd)
Liu 2025		PIRTO	11	77,1 (34,5; 93,9)
Przeżycie całkowite, OS miesiące				mediana (95% CI)
BRUIN 1/2**		PIRTO	282	Nie osiągnięto
Liu 2025		PIRTO	11	24,2 (5,4; nie osiągnięto)
Roczny wskaźnik OS				% (95% CI)
BRUIN 1/2		PIRTO	247	86,0 (81,0; 89,8)
Liu 2025		PIRTO	11	81,8 (44,7; 95,1)

Badanie	Interwencja	N	Parametr
18-miesięczny wskaźnik OS			% (95% CI)
BRUN 1/2	PIRTO	247	80,5 (74,8; 85,0)
2-letni wskaźnik OS			% (95% CI)
BRUN 1/2**	PIRTO	282	73,2 (67,4; 78,2)

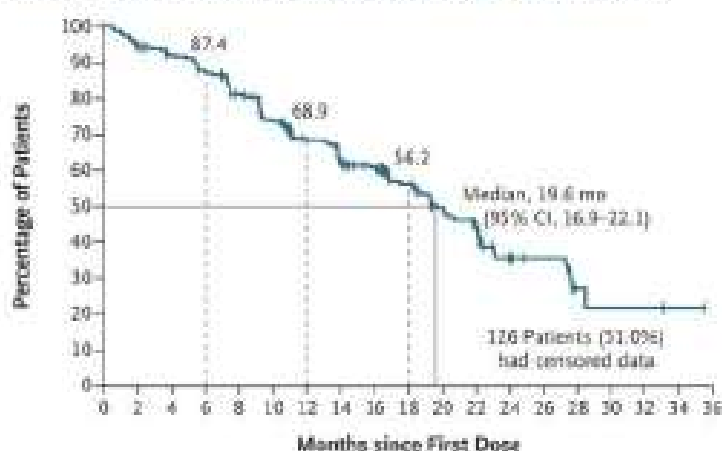
*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Dla n=1 (0,1%) pacjenta z badania Liu 2025 nie określono odpowiedzi;

*Dane z badania BRUN 1/2 pochodzą z publikacji Woyach 2024 [23];

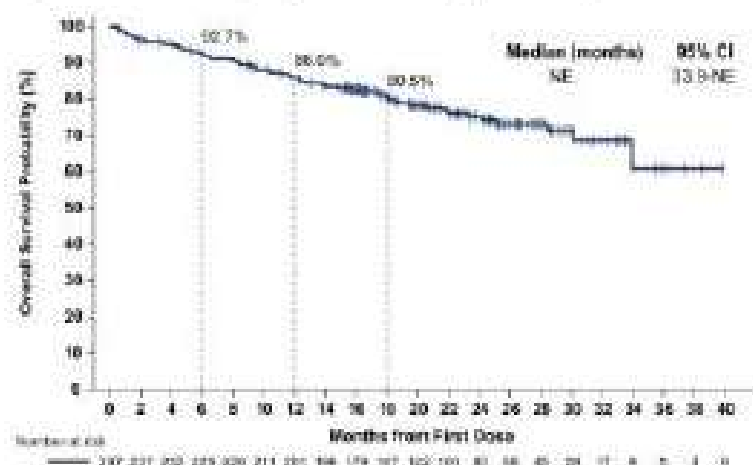
**Dane z badania BRUN 1/2 pochodzą z publikacji Woyach 2023 [24].

Wykres 6. Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji (Mato 2023)



No. at Risk 247 228 215 202 182 162 144 113 103 82 57 46 22 19 5 4 4 1 0

Wykres 7. Wskaźnik przeżycia całkowitego (Mato 2023)



W badaniach BRUN 1/2 oraz Liu 2015 leczenie pirtobrutynibem wiązało się z odsetkiem ogólnej odpowiedzi (ORR) wynoszącym 63,6–72%. Po włączeniu do analizy częściowej remisji z limfocytosą (PR-L) odsetki te sięgały 71,7–72,7%.

Wyniki przeprowadzonej przez autorów badania *BRUIN 1/2* analizy w podgrupach wskazują, iż pirtobrutynib cechował się wysoką skutecznością w większości analizowanych grup pacjentów, osiągając odsetek odpowiedzi ogólnej (ORR) na poziomie ok. 80%. Odpowiedź była obserwowana niezależnie od wieku, stanu sprawności (ECOG), stadium choroby wg Rai, liczby wcześniejszych linii leczenia czy wcześniejszej ekspozycji na inhibitory BTK, BCL2, CIT i inne terapie. Wysoką skuteczność uzyskano również u chorych z niekorzystnymi cechami rokowniczymi, takimi jak delecja 17p/TP53 czy złożony kariotyp. Jedyne pacjenci z mutacją PLCG2 mieli wyraźnie niższy odsetek odpowiedzi ORR – 56% (95% CI: 31; 78). Szczegółowe wyniki zamieszczono w Załączniku 14.3.

W badaniu *Liu 2025* odsetek najlepszej odpowiedzi na leczenie pirtobrutynibem u pacjentów z CLL/SLL był porównywalny do wyników badania *BRUIN 1/2*, przy czym wyższy odsetek CR osiągnięto w mniejszej kohorcie *Liu 2025* (18,2% vs 1,8%), natomiast odsetek PR był wyższy w badaniu *BRUIN 1/2* (69,5% vs 45,5%). Odpowiedzi w kategoriach CRi, nPR, PR-L, SD i PD były zbliżone w obu badaniach, co potwierdza spójny profil skuteczności.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była zbliżona pomiędzy badaniami (18,3 vs 18,4). Podobnie leczenie pirtobrutynibem wiązało się z uzyskaniem zbliżonej mediany czasu wolnego od progresji choroby wynoszącej 18,3 do 19,4 miesiąca. Roczny wskaźnik przeżycia wolnego od progresji był zbliżony i wynosił 68,9% w badaniu *BRUIN 1/2*, podczas gdy w próbie klinicznej *Liu 2025* wskaźnik ten wynosił 77,1%. Mediana czasu przeżycia całkowitego chorych nie została osiągnięta w badaniu *BRUIN 1/2* podczas gdy w próbie klinicznej *Liu 2025* mediana całkowitego przeżycia wynosiła 24,3 (95% CI: 5,4; nie osiągnięto) miesiąca. Roczny wskaźnik całkowitego przeżycia był zbliżony i wynosił 86% w badaniu *BRUIN 1/2*, podczas gdy w próbie klinicznej *Liu 2025* wskaźnik ten wynosił 81,8%.

6.1.2. Jakość życia

Autorzy badania *BRUIN 1/2* dokonali oceny jakości życia poprzez pomiar punktów końcowych zorientowanych na pacjenta (ang. *patients reported outcomes*, PRO). Wykorzystano do tego dane zaczerpnięte z publikacji Coombs 2023 [25] (data odcięcia: 22 lipca 2022). Średnie zmiany względem wartości wyjściowych oraz odsetki pacjentów z poprawą, stabilizacją lub pogorszeniem wyników PRO w stosunku do stanu wyjściowego były podsumowywane według cykli leczenia. Dane PRO przedstawiono od cyklu 1 do 24 (jeden cykl trwał 28 dni), gdyż mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) według oceny badacza wynosiła 19,6 miesiąca.

Tabela 26. Punkty końcowe zorientowane na pacjenta (ang. *Patients Reported Outcomes*) (*BRUIN 1/2*)

Punkt końcowy	Interwencja	N*	% zakres
PF (sprawność fizyczna)	PIRTO	263	72,5% – 95,5%
QoL (jakość życia)	PIRTO	263	80,4% – 95,0%
Nasilenie objawów CLL/SLL	PIRTO	263	77,8% – 95,2%
Poziom zmęczenia (fatigue)	PIRTO	263	77,3% – 89,9%

*Średni ogólny wskaźnik wypełnienia kwestionariuszy PRO na początku badania wynosił 83%. 76% wszystkich pacjentów objętych analizą wypełniło co najmniej jeden kwestionariusz dotyczący PRO po rozpoczęciu leczenia.

U większości pacjentów leczonych pirtobrutynibem odnotowano stabilizację lub kliniczną poprawę sprawności fizycznej, jakości życia, nasilenia objawów CLL/SLL oraz poziomu zmęczenia.

6.1.3. Bezpieczeństwo

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

- utrata z badania ogółem;
- utrata z badania z powodu AE;
- zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do obniżenia dawki;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do obniżenia dawki;
- zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego wstrzymania leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE);
- ciężkie e zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE);
- wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAE);
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAE);
- wybrane zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ≥ 3 stopnia;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAE) ≥ 3 stopnia;
- wybrane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE);
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z leczeniem (TRAE);
- wybrane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) ≥ 3 stopnia;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z leczeniem (TRAE) ≥ 3 stopnia.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu *BRUIN 1/2* została przeprowadzona u wszystkich pacjentów z CLL/SLL niezależnie od wcześniejszego leczenia inhibitorami BTK, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę monoterapii pirtobrutynibem do dnia odcięcia danych ($n=317$). Natomiast w *Liu 2025* analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w całej populacji badania, obejmującej nie tylko pacjentów z CLL/SLL, lecz wszystkich chorych ($n=87$), którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pirtobrutynibu.

Profil bezpieczeństwa zaobserwowany u pacjentów z badania *BRUIN 1/2* oraz próby klinicznej *Liu 2025* nie różnił się. Odsetek chorych utraconych z badania był następujący: w przypadku *BRUIN 1/2* wyniósł 50,2%, natomiast w przypadku *Liu 2025* wyniósł 82,4%. Odsetek przerwania leczenia z powodu AE pozostawał niski (ok. 2,5–5,7%), natomiast odsetek zgonów z powodu TEAE wyniósł od 5,7%–10,1% w zależności od badania.

Działania niepożądane (AE) były w większości łagodne do umiarkowanych. Najczęstsze działania niepożądane występujące w badaniu *BRUIN 1/2* obejmowały: zmęczenie (36,9%), biegunkę (28,4%), kaszel (27,3%) oraz siniaki (26,2%), natomiast najczęstszymi występującymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 była neutropenia (28,4%). W badaniu *Liu 2025* najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: anemia (32,2%) oraz

obniżenie liczby neutrofili (31,0%), natomiast najczęstszym występującym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 był krwotok (2,3%).

W badaniach *BRUIN 1/2* oraz *Liu 2015* odsetek występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania pojawiających się w trakcie leczenia przedstawiał się następująco: infekcje (71,0% vs 44,8%), krwawienia (42,6% vs 19,5%) oraz neutropenia (32,5% vs 41,4%). Natomiast częstość migotania lub trzepotania przedsionków, krwotoku i nadciśnienia była niska, odpowiednio 3,8% vs 0%, 21,1% vs 11,5% oraz 14,2% vs 6,9%. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 szczególnego zainteresowania pojawiającymi się w trakcie leczenia były infekcje (28,1% vs 20,7%) oraz neutropenia (28,4% vs 25,3%).

W badaniach *BRUIN 1/2* oraz *Liu 2015* odsetek występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanego z leczeniem przedstawiał się następująco: infekcje (12,3% vs 25,3%), krwawienia (23,7% vs 17,2%) oraz neutropenia (19,6% vs 39,1%). Natomiast częstość migotania lub trzepotania przedsionków, krwotoku i nadciśnienia była niska i wynosiła odpowiednio 1,3% vs 0%, 6,9% vs 9,2% oraz 3,8% vs 1,1%. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 szczególnego zainteresowania związanymi z leczeniem były infekcje (3,8% vs 6,9%) oraz neutropenia (14,8% vs 23,0%).

Tabela 27. Bezpieczeństwo (*BRUIN 1/2*, *Liu 2025*)

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Utrata z badania ogółem	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	317\$	159 (50,2*)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	17\$	14 (82,4*)
Utrata z badania z powodu działań niepożądanych	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	317\$	26 (8,2*)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	17\$	3 (17,6*)
TEAE prowadzące do zgonu	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	159\$	
	<i>Liu 2025</i> @	PIRTO	87	5 (5,7)
TRAE prowadzące do zgonu	<i>Liu 2025</i> **	PIRTO	87	2 (2,3*)
TEAE prowadzące do obniżenia dawki	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	7 (8)
TRAE prowadzące do obniżenia dawki	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	317*	15 (4,7)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	<i>BRUIN 1/2</i> **	PIRTO	282	7 (2,5)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	5 (5,7)
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	317*	9 (2,8)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	3 (3,4)
AE prowadzące do tymczasowego wstrzymania leczenia	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	41 (47,1)
Głębokie zdarzenia niepożądane (SAE)	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	29*(33,3)
SAEs związane z leczeniem pirtobrutynibem#	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	12*(13,8)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

**Dane z badania *BRUIN 1/2* pochodzą z publikacji Woyach 2024 [23];

*najczęstszym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do zgonów były zapalenie płuc w przebiegu COVID 19 (n=4) oraz COVID 19 (n=4);

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

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

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową leczonych wcześniej inhibitorem BTK- analiza efektywności klinicznej

\$Dotyczy pacjentów z CLL/SLL leczonych wcześniej BTKi oraz pacjentów nieleczonych wcześniej BTKi.

@ w ocenie badacza

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające u pacjentów w trakcie leczenia (BRUIN 1/2, Liu 2025)

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Liczba pacjentów z ≥ 1 AE	Liu 2025	PIRTO	87	86 (98,9)
Zdarzenia niepożądane†				
Zmęczenie**	BRUIN 1/2	PIRTO	282	104* (36,9)
Biegunka**	BRUIN 1/2	PIRTO	282	80* (28,4)
Siniaki**	BRUIN 1/2	PIRTO	282	74* (26,2)
Kaszel**	BRUIN 1/2	PIRTO	282	77* (27,3)
Covid 2019	BRUIN 1/2	PIRTO	317	76 (24)
	Liu 2025	PIRTO	87	17 (19,5)
Nudności	BRUIN 1/2	PIRTO	317	60 (18,9)
Ból brzucha	BRUIN 1/2	PIRTO	317	57 (18,0)
Duszność	BRUIN 1/2	PIRTO	317	55 (17,4)
Ból głowy	BRUIN 1/2	PIRTO	317	55 (17,4)
Infekcja górnych dróg oddechowych	BRUIN 1/2	PIRTO	317	52 (16,4)
Ból pleców	BRUIN 1/2	PIRTO	317	51 (16,1)
Anemia	BRUIN 1/2	PIRTO	317	48 (15,1)
	Liu 2025	PIRTO	87	28 (32,2)
Zmniejszona liczba neutrofilii	Liu 2025	PIRTO	87	27 (31,0)
Zmniejszona liczba leukocytów	Liu 2025	PIRTO	87	21 (24,1)
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Liu 2025	PIRTO	87	20 (23,0)
Hipokaliemia	Liu 2025	PIRTO	87	20 (23,0)
Hiperurykemia	Liu 2025	PIRTO	87	17 (19,5)
Hiperglikemia	Liu 2025	PIRTO	87	15 (17,2)
Zmniejszona liczba płytek krwi	Liu 2025	PIRTO	87	15 (17,2)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST)	Liu 2025	PIRTO	87	14 (16,1)
Gorączka	Liu 2025	PIRTO	87	14 (16,1)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania‡				
Migotanie/trzepotanie przedsionków§	BRUIN 1/2	PIRTO	317	12 (3,8)
	Liu 2025	PIRTO	87	0 (0)
Krwawienie (ang. bleeding)	BRUIN 1/2	PIRTO	317	135 (42,6)
	Liu 2025	PIRTO	87	17 (19,5)

Siniaki†	BRUIN 1/2	PIRTO	317	96 (30,3)
Krwotok (ang. hemorrhage)	BRUIN 1/2	PIRTO	317	67 (21,1)
	Liu 2025	PIRTO	87	10 (11,5)
Nadciśnienie	BRUIN 1/2	PIRTO	317	45 (14,2)
	Liu 2025	PIRTO	87	6 (6,9)
Infekcje	BRUIN 1/2	PIRTO	317	225 (71,0)
	Liu 2025	PIRTO	87	39 (44,8)
COVID-19	Liu 2025	PIRTO	87	17 (19,5)
Zapalenie płuc wywołane COVID-19	Liu 2025	PIRTO	87	2 (2,3)
Neutropenia‡	BRUIN 1/2	PIRTO	317	103 (32,5)
	Liu 2025	PIRTO	87	36 (41,4)
Anemia	Liu 2025	PIRTO	87	28 (32,2)
Trombocytopenia§	Liu 2025	PIRTO	87	19 (21,8)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Dane z badania BRUIN 1/2 pochodzą z publikacji Woyach 2024 [23];

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

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

Wszystkie wymienione terminy to kategorie zbiorcze, z wyjątkiem nadciśnienia;

§ Spośród 12 przypadków migotania lub trzepotania przedsionków zgłoszonych w całej badanej grupie, 3 dotyczyły pacjentów z historią tego schorzenia;

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

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

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

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (BRUIN 1/2, Liu 2025)

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Liczba pacjentów z ≥1 AE	Liu 2025	PIRTO	87	57 (65,5)
Zdarzenia niepożądane†				
Zmęczenie	BRUIN 1/2	PIRTO	317	6 (1,9)
Biegunka	BRUIN 1/2	PIRTO	317	2 (0,6)
Siniaki	BRUIN 1/2	PIRTO	317	0
Kaszel	BRUIN 1/2	PIRTO	317	0
Infekcja Covid 2019	BRUIN 1/2	PIRTO	317	16 (5,0)
	Liu 2025	PIRTO	87	3 (3,4)
Nudności	BRUIN 1/2	PIRTO	317	0
Ból brzucha	BRUIN 1/2	PIRTO	317	5 (1,6)
Duszność	BRUIN 1/2	PIRTO	317	3 (0,9)
Ból głowy	BRUIN 1/2	PIRTO	317	2 (0,6)
Infekcja górnych dróg oddechowych	BRUIN 1/2	PIRTO	317	1 (0,3)
Ból pleców	BRUIN 1/2	PIRTO	317	3 (0,9)
Anemia	BRUIN 1/2	PIRTO	317	28 (8,8)

	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	7 (8,0)
Zmniejszona liczba neutrofilii	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	19 (21,8)
Zmniejszona liczba leukocytów	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	7 (8,0)
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	2 (2,3)
Hipokaliemia	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	3 (3,4)
Hiperurykemia	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	1 (1,1)
Hiperglikemia	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	1 (1,1)
Zmniejszona liczba płytek krwi	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	7 (8,0)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST)	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	2 (2,3)
Gorączka	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	0
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania				
Migotanie/trzepotanie przedsionków***	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	282	5* (1,8)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	0
Krwawienie	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	317	7 (2,2)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	2 (2,3)&&
Siniaki†	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	317	0
Krwotok	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	317	7 (2,2)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	2 (2,3)
Nadciśnienie	<i>BRUIN 1/2***</i>	PIRTO	282	12* (4,3)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	2 (2,3)
Infekcje	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	317	89 (28,1)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	18 (20,7)&
Infekcja COVID-19	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	3 (3,4)
Zapalenie płuc wywołane COVID-19	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	2 (2,3)
Neutropenia**†	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	282	80* (28,4)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	22 (25,3)
Anemia	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	7 (8,0)
Trombocytopenia‡	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	8 (9,2)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Dane z badania *BRUIN 1/2* pochodzą z publikacji *Woyach 2024* [23]

***Dane z badania *BRUIN 1/2* pochodzą z publikacji *Woyach 2023* [24].

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

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

Wszystkie wymienione terminy to kategorie zbiorcze, z wyjątkiem nadciśnienia;

& Spośród 12 przypadków migotania lub trzepotania przedsionków zgłoszonych w całej badanej grupie, 3 dotyczyły pacjentów z historią tego schorzenia;

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

‡ Termin ten łączy w sobie neutropenię oraz obniżoną liczbę neutrofilii;

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

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

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

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (BRUIN 1 /2, Liu 2025)

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Liczba pacjentów z ≥1 AE	Liu 2025	PIRTO	87	79 (90,8)
Zdarzenia niepożądane**†				
Zmęczenie	BRUIN 1/2	PIRTO	317	11 (3,5)
Biegunka	BRUIN 1/2	PIRTO	317	28 (8,8)
Siniaki	BRUIN 1/2	PIRTO	317	52 (16,4)
Kaszel	BRUIN 1/2	PIRTO	317	5 (1,6)
Infekcja Covid-2019	BRUIN 1/2	PIRTO	317	5 (1,6)
	Liu 2025	PIRTO	87	3 (3,4)
Nudności	BRUIN 1/2	PIRTO	317	10 (3,2)
Ból brzucha	BRUIN 1/2	PIRTO	317	7 (2,2)
Duszność	BRUIN 1/2	PIRTO	317	2 (0,6)
Ból głowy	BRUIN 1/2	PIRTO	317	17 (5,4)
Infekcja górnych dróg oddechowych	BRUIN 1/2	PIRTO	317	11 (3,5)
Ból pleców	BRUIN 1/2	PIRTO	317	3 (0,9)
Anemia	BRUIN 1/2	PIRTO	317	15 (4,7)
	Liu 2025	PIRTO	87	23 (26,4)
Zmniejszona liczba neutrofilii	Liu 2025	PIRTO	87	25 (28,7)
Zmniejszona liczba leukocytów	Liu 2025	PIRTO	87	18 (20,7)
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Liu 2025	PIRTO	87	16 (18,4)
Hipokaliemia	Liu 2025	PIRTO	87	12 (13,8)
Hiperurykemia	Liu 2025	PIRTO	87	10 (11,5)
Hiperglikemia	Liu 2025	PIRTO	87	8 (9,2)
Zmniejszona liczba płytek krwi	Liu 2025	PIRTO	87	11 (12,6)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST)	Liu 2025	PIRTO	87	12 (13,8)
Gorączka	Liu 2025	PIRTO	87	6 (6,9)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania**‡				
Migotanie/trzepotanie przedsionków	BRUIN 1/2	PIRTO	317	4 (1,3)
	Liu 2025	PIRTO	87	0 (0)
Krwawienie	BRUIN 1/2	PIRTO	317	75 (23,7)
	Liu 2025	PIRTO	87	15 (17,2)
Siniaki§	BRUIN 1/2	PIRTO	317	62 (19,6)

Krwotok	BRUIN 1/2	PIRTO	317	22 (6,9)
	Liu 2025	PIRTO	87	8 (9,2)
Nadciśnienie	BRUIN 1/2	PIRTO	317	12 (3,8)
	Liu 2025	PIRTO	87	1 (1,1)
Infekcje	BRUIN 1/2	PIRTO	317	39 (12,3)
	Liu 2025	PIRTO	87	22 (25,3)
Infekcja COVID-19	Liu 2025	PIRTO	87	3 (3,4)
Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19	Liu 2025	PIRTO	87	0
Neutropenia*	BRUIN 1/2	PIRTO	317	62 (19,6)
	Liu 2025	PIRTO	87	34 (39,1)
Anemia	Liu 2025	PIRTO	87	23 (26,4)
Trombocytopenia†	Liu 2025	PIRTO	87	15 (17,2)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ Związek zdarzeń niepożądanych z leczeniem był określany przez badacza;

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

‡ Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu to takie, które wcześniej były powiązane z kowaleno(n)nymi inhibitorami BTK.

Wszystkie wymienione terminy to kategorie zbiorcze, z wyjątkiem nadciśnienia;

§ Spośród 12 przypadków migotania lub trzepotania przedsionków zgłoszonych w całej badanej grupie, 3 dotyczyły pacjentów z historią tego schorzenia;

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

|| Termin ten łączy w sobie neutropenię oraz obniżoną liczbę neutrofilii.

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

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem (BRUIN 1 /2, Liu 2025)

Punkt końcowy	Nazwa badania	Interwencja	N	n (%)
Liczba pacjentów ≥1 AE	Liu 2025	PIRTO	87	38 (43,7)
Zdarzenia niepożądane^†				
Zmęczenie	BRUIN 1/2	PIRTO	317	1 (0,3)
Biegunka	BRUIN 1/2	PIRTO	317	1 (0,3)
Siniaki	BRUIN 1/2	PIRTO	317	0
Kaszel	BRUIN 1/2	PIRTO	317	0
Infekcja Covid 2019	BRUIN 1/2	PIRTO	317	0
	Liu 2025	PIRTO	87	1 (1,1)
Nudności	BRUIN 1/2	PIRTO	317	0
Ból brzucha	BRUIN 1/2	PIRTO	317	1 (0,3)
Duszność	BRUIN 1/2	PIRTO	317	0
Ból głowy	BRUIN 1/2	PIRTO	317	1 (0,3)
Infekcja górnych dróg oddechowych	BRUIN 1/2	PIRTO	317	0
Ból pleców	BRUIN 1/2	PIRTO	317	0
Anemia	BRUIN 1/2	PIRTO	317	7 (2,2)

	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	4 (4,6)
Zmniejszona liczba neutrofilii	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	17 (19,5)
Zmniejszona liczba leukocytów	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	6 (6,9)
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	1 (1,1)
Hipokaliemia	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	2 (2,3)
Hiperurykemia	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	1 (1,1)
Hiperglikemia	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	0
Zmniejszona liczba płytek krwi	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	4 (4,6)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST)	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	2 (2,3)
Gorączka	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	0
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania**				
Migotanie/trzepotanie przedsionków	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	317	1 (0,3)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	0
Krwawienie	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	317	3 (0,9)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	1 (1,1)
Siniaki†	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	317	0
Krwotok	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	317	3 (0,9)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	1 (1,1)
Nadciśnienie	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	317	1 (0,3)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	0
Infekcje	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	317	12 (3,8)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	6 (6,9)
Infekcja COVID-19	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	1 (1,1)
Zapalenie płuc wywołane COVID-19	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	0
Neutropenia‡	<i>BRUIN 1/2</i>	PIRTO	317	47 (14,8)
	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	20 (23,0)
Anemia	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	4 (4,6)
Trombocytopenia§	<i>Liu 2025</i>	PIRTO	87	5 (5,7)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ Związek zdarzeń niepożądanych z leczeniem był określany przez badacza;

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

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

Wszystkie wymienione terminy to kategorie zbiorcze, z wyjątkiem nadciśnienia;

§ Spośród 12 przypadków migotania lub trzepotania przedsionków zgłoszonych w całej badanej grupie, 3 dotyczyły pacjentów z historią tego schorzenia;

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

|| Termin ten łączy w sobie neutropenię oraz obniżoną liczbę neutrofilii.

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

7. Ocena efektywności praktycznej

Nie znaleziono opublikowanych badań dotyczących efektywności praktycznej pirtobrutynibu w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

8. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie pełnego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

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

8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

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

- European Medicines Agency (EMA) [29],
- Food and Drug Administration (FDA) [30, 36],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL WM PB) [32],
- WHO Uppsala Monitoring Centre [33] oraz baza VigAccess [35],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, MHRA) [34].

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

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

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Jaypirca [16] (ostatnia aktualizacja: 25.04.2025 r.).

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

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

Tabela 32. Zestawienie zdarzeń niepożądanych produktu leczniczego Jaypirca stosowanym w monoterapii* w dawce 200 mg raz na dobę na podstawie ChPL

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

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

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

*Obejmuje wiele terminów działań niepożądanych.

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

8.3.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

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

Krwotok

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

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

Cytopenie

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

Migotanie/ trzepotanie przedsionków

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

Inne pierwotne nowotwory złośliwe

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

Zespół rozpadu guza

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

Stosowanie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym oraz u mężczyzn

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

Laktoza

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

8.3.2. Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wiek pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjentki w ciąży oraz karmiące piersią

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

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

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

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

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL WM PB) [32] oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA) [29] nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jaypirca w analizowanym wskazaniu terapeutycznym.

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

Na stronie Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [34] przeszukano sekcje „Alerts, recalls and safety information: medicines and medical devices” oraz „Drug Safety Update” i nie odnaleziono raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Jaypirca (pirtobrutynib).

8.4.2. Baza VigiAccess

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano na stronie internetowej bazy VigiAccess (<https://www.vigiaccess.org/> [35]), stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring [33] podczas stosowania zarejestrowanych leków.

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

Tabela 33. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Jaypirca

Klasyfikacja układów i narządów	Całkowita liczba raportowanych ADR 402*
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	51 (7%)
Zaburzenia w obrębie serca	22 (3%)
Zaburzenia ucha i błędnika	6 (1%)
Choroby oczu	5 (1%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	38 (5%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	133 (19%)
Zaburzenia wątrobowo-żółciowe	5 (1%)
Zaburzenia układu immunologicznego	9 (1%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	118 (17%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	31 (4%)
Badania laboratoryjne	57 (8%)
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	18 (3%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	20 (3%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	67 (9%)
Zaburzenia układu nerwowego	35 (5%)
Zaburzenia psychiczne	13 (2%)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	16 (2%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	20 (3%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	25 (3%)
Procedury medyczne lub chirurgiczne	9 (1%)
Zaburzenia naczyniowe	17 (2%)

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

8.4.3. Amerykańska Agencja Leków (FDA) [30]

Na stronie FDA odnaleziono informację, aktualną na dzień 15.02.2024 r., dotyczącą bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem produktu Jaypirca (pirtobrutynib). Ostrzeżenie o możliwym ryzyku odnosi się do uszkodzenia wątroby wywołanego przez lek (ang. *drug-induced liver injury*). FDA poinformowała o prowadzonej ocenie i sugeruje możliwość podjęcia działań regulacyjnych w związku z tym ryzykiem [31].

Nie podano, jakiej grupy pacjentów dotyczyło zgłoszenie. Należy jednak zauważyć, że produkt Jaypirca (pirtobrutynib) we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) został dopuszczony do obrotu dopiero w grudniu 2023 roku. Tymczasem raport FDA dotyczył okresu od stycznia do marca 2023 roku, co wskazuje, że zgłoszenie najprawdopodobniej odnosiło się do innej populacji pacjentów.

System zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) [36] został przeszukany pod kątem odnalezienia raportów i zgłoszeń o zdarzeniach/działaniach niepożądanych w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib). W okresie przeprowadzenia przeglądu profilu bezpieczeństwa, do systemu FAERS zgłoszono 430 raporty, w tym 1 w 2021 roku, 8 w 2022 roku, 96 w 2023 roku, 147 w 2024 roku oraz 178 w 2025 roku. Zaraportowano 322 ciężkich zdarzeń, w tym 128 zgonów [36].

W raportach zdarzeń niepożądanych dla Jaypirca, w systemie FAERS w okresie przeglądu bezpieczeństwa, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zgon (64 raporty), progresja nowotworu złośliwego (43), progresja choroby (40), zapalenie płuc (35), oraz anemia (23) [36].

Zgłoszenia działań niepożądanych zostały również przeanalizowane pod kątem wieku pacjentów: 65 raportów dotyczyło osób dorosłych w wieku 18–64 lat, 175 odnosiło się do pacjentów w wieku 65–85 lat, a 15 – do osób powyżej 85. roku życia. W przypadku 175 zgłoszeń wiek pacjenta nie został określony. Pod względem płci, 224 raporty dotyczyły mężczyzn, 114 kobiet, natomiast w 92 przypadkach nie podano tej informacji [36].

9. Ograniczenia

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

- o Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną produktu pirtobrutynibu ze wszystkimi wskazanymi w analizie komparatorami. Konieczne zatem było przeprowadzenie niezależnego przeglądu danych dla brakującego komparatora/rów celem odnalezienia badań pozwalających na podjęcie próby porównania pośredniego. Zidentyfikowano jedno nierandomizowane badanie kliniczne M14-032 oceniające efektywność kliniczną terapii wenetoklaksem u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową leczonych wcześniej inhibitorem BTK (ibrutinib) oraz nieleczonych wenetoklaksem.
- o Wyniki porównawczej oceny efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem wenetoklaksu opierają się na wynikach porównania pośredniego z dostosowaniem. Wyniki analiz pośrednich cechują się niższą wiarygodnością niż wyniki uzyskane w ramach badań bezpośrednich, niemniej jednak w przypadku braku badań porównawczych, takie postępowanie jest w pełni uprawnione i zalecane przez Wytyczne AOTMIT.
- o Nie zidentyfikowano badań pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem leczenia skojarzonego składającego się z wenetoklaksu i rytuksymabu z uwagi na brak odpowiednich badań klinicznych w tak zdefiniowanej populacji chorych. Zatem niemożliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej dla porównania efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem schematu leczenia składającego się z wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem.
- o W publikacji Mato 2023 (BRUIN 1 / 2) dane dla bezpieczeństwa leczenia pirtobrutynibem podano dla wszystkich chorych poddanych terapii niezależnie od rodzaju/obecności wcześniejszego leczenia (N = 317), podczas gdy liczba chorych leczonych wcześniej inhibitorem BTK wynosiła N = 247.
- o Autorzy pracy Liu 2025 przeprowadzili ocenę bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane) łącznie dla wszystkich chorych włączonych do badania w tym pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oraz chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka, przy czym należy zaznaczyć, iż chorych z przewlekłą białaczką limfocytową było niewielu (N = 11).
- o Niewielka liczba pacjentów z CLL włączonych do badania Liu 2025 (N= 11), w połączeniu z faktem, iż w badaniu włączono wyłącznie chorych rasy żółtej utrudnia wiarygodne wnioskowanie odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa pirtobrutynibu we wnioskowanej populacji.

10. Wnioski

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą nieuleczalną, z nieuchronnym, nawrotowym przebiegiem. Nawet po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie u większości pacjentów dochodzi do progresji choroby, a każdy kolejny nawrót zmniejsza szanse remisji i wyleczenia. Wysoki odsetek pacjentów rozwija oporność na stosowane terapie, co prowadzi do gwałtownej progresji, dramatycznego pogorszenia rokowania i wyczerpania dostępnych opcji leczenia. Pacjenci z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową pozostają wciąż grupą o pilnej potrzebie nowych, skutecznych terapii.

Pirtobrutynib jest selektywnym, niekowalencyjnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) nowej generacji, opracowanym do leczenia nowotworów hematologicznych, w tym przewlekłej białaczki limfocytowej oraz chłoniaków z komórek B. Mechanizm działania polega na wiązaniu się z miejscem aktywnym BTK, co odróżnia go od dostępnych dotychczas kowalencyjnych inhibitorów BTK (takich jak ibrutynib, akalebrutynib czy zanubrutynib), które trwale blokują enzym poprzez wiązanie z resztą cysteinową (C481). Dzięki temu zachowuje skuteczność również u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas leczenia kowalencyjnymi BTK. W porównaniu z wcześniejszymi BTK, pirtobrutynib wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa, z mniejszym odsetkiem poważnych działań niepożądanych, takich jak migotanie przedsionków, krwawienia czy nadciśnienie tętnicze.

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że zastosowanie pirtobrutynibu u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej leczonych inhibitorem BTK, stanowi skuteczną opcję terapeutyczną o korzystnym profilu bezpieczeństwa. Przedstawione w ramach niniejszej analizy wyniki pierwszego w historii randomizowanego badania klinicznego *BRUIN CLL 321* obejmującego populację pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) jednoznacznie wskazują, iż lek ten w porównaniu do terapii standardowej w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) oraz czas do następnego leczenia (TTNT). Wyniki w zakresie analizy przeżycia całkowitego nie wykazały istotności statystycznej natomiast ocena ta była zaburzona przez bardzo wysoki odsetek pacjentów z grupy kontrolnej zmieniających terapię na pirtobrutynib (ang. cross-over) wynoszący 76%. Analiza danych odnoszących się do jakości życia (PRO) wskazuje, iż leczenie pirtobrutynibem prowadzi do istotnej klinicznie poprawy w zakresie funkcjonowania fizycznego chorych redukując poziom zmęczenia oraz nasilenia objawów istotnie częściej w porównaniu z terapią standardową.

Wyniki badania *BRUIN CLL 321* potwierdzają, iż lek ten cechuje bardzo dobry profil bezpieczeństwa. Szansa przerwania leczenia ogółem, jak również występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była istotnie statystycznie niższa w ramieniu pirtobrutynibu w porównaniu do ramienia leczenia standardowego. Co więcej częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak biegunka, gorączka, wymioty, obniżenie masy ciała oraz podwyższona aktywność ALAT była istotnie statystycznie niższa w ramieniu pirtobrutynibu w porównaniu z ramieniem terapii standardowej. Dodatkowo, analiza danych w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania występujących w 3.-4. stopniu nasilenia w tym krwawień, migotania przedsionków, infekcji oraz nadciśnienia wskazuje, iż częstość ich występowania w porównywanych grupach nie różniła się w sposób istotny statystycznie.

Wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem (technika MAIC) pirtobrutynibu z wenetoklaksem sugerują porównywalną skuteczność obu leków w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. Analiza danych z zakresu bezpieczeństwa wskazuje, że pirtobrutynib cechował się niższą

częstością występowania wybranych zdarzeń niepożądanych (hematologicznych: stopnia 3.) w porównaniu z wenetoklaksem, co potwierdza jego korzystny profil bezpieczeństwa. Niemniej jednak z uwagi na charakter porównania konieczne byłoby przeprowadzenie porównania bezpośredniego, celem wiarygodnego oszacowania efektywności względnej porównywanych terapii.

Podsumowując, pirtobrutynib stanowi aktualnie jedyny zarejestrowany niekowalencyjny inhibitor BTK, a dzięki temu mechanizmowi działania wykazuje skuteczność u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas leczenia kowalencyjnymi BTK, dostępnymi w ramach programu lekowego. Tym samym, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę w grupie pacjentów, u których doszło do oporności lub nawrotu na wcześniejsze leczenie z użyciem inhibitora BTK i objęcie go finansowaniem w ramach programu B.79 wypełni istniejącą lukę terapeutyczną. Co szczególnie istotne, pirtobrutynib wykazuje także korzystniejszy profil bezpieczeństwa, z mniejszym odsetkiem poważnych działań niepożądanych, takich jak migotanie przedsionków, krwawienia czy nadciśnienie tętnicze.

11. Dyskusja

11.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji, w celu identyfikacji badań do przeglądu dla pirtobrutynibu nie wprowadzono ograniczeń dotyczących populacji, zdefiniowanych komparatorów, poszukiwanych punktów końcowych oraz rodzaju badań z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, przejrano również piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Natomiast celem odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu) oraz kontaktowano się ze Zleceńodawcą.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim. Wykluczanie badań ze względu na nieadekwatny język publikacji może obniżyć wartość analizy.

W toku wyszukiwania publikacji wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO, odnaleziono jedno opracowanie wtórne – *Al-Sawaf 2024*, którego celem była porównawcza ocena efektywności klinicznej pirtobrutynibu w porównaniu z wenetoklaksem w oparciu o dane z badań jednoramiennych, gdzie w celu zniwelowania istniejących heterogeniczności wynikającej z odmiennych charakterystyk chorych włączonych do badań zastosowano metodę porównania pośredniego z dopasowaniem.

W ramach badań pierwotnych zidentyfikowano jedno randomizowane, otwarte badanie bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną pirtobrutynibu względem terapii standardowej (zalecane i stosowanej w leczeniu tej jednostki chorobowej) w populacji chorych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, uprzednio leczoną inhibitorami BTK – *BRUIN CLL 321*. Dodatkowo zidentyfikowano dwa nierandomizowane, otwarte badania kliniczne II fazy o akronimach *BRUIN 1/2* oraz *Liu 2025* w których oceniano efektywność kliniczną pirtobrutynibu u dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej inhibitorem BTK. Badanie *BRUIN 1/2* ma charakter międzynarodowy (liczba ośrodków z Polski $n = 9$) i stanowiło podstawę dla rejestracji pirtobrutynibu w leczeniu MCL/CL na terenie Unii Europejskiej oraz Stanów Zjednoczonych (EMA, FDA). Podczas gdy *Liu 2025* to badanie uzupełniające, do którego włączono wyłącznie pacjentów rasy żółtej z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, przeprowadzone na potrzeby rejestracji pirtobrutynibu przez Chińska Agencję ds. Leków (NMPA).

Biorąc pod uwagę brak badań porównujących efektywność kliniczną pirtobrutynibu względem wszystkich wybranych komparatorów tj. schematów leczenia opartych na wenetoklaksie w przedmiotowym wskazaniu, konieczne było, zgodnie z zapisami zawartymi w wytycznych AOTMIT przeprowadzenie niezależnego przeglądu systematycznego literatury dla wenetoklaksu, celem identyfikacji badań pozwalających na podjęcie próby porównania pośredniego. W ramach przeglądu zidentyfikowano jedno nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy II o akronimie *M14-032*, oceniające skuteczność wenetoklaksu w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie PBL, wcześniej leczonych ibrutynibem. Nie zidentyfikowano natomiast badań klinicznych oceniających skuteczność schematu wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową uprzednio leczonych inhibitorami BTK.

Nie zidentyfikowano również publikacji oceniających efektywność praktyczną pirtobrutynibu w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, uprzednio leczonej inhibitorem BTK. Wynika to z faktu, że lek został zarejestrowany na terenie EU w tym wskazaniu stosunkowo niedawno, na podstawie niedawno opublikowanych w czasopiśmie wyników badania klinicznego– *BRUIN CLL-321*.

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

11.2. Wybór komparatorów

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

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

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

Mając na uwadze populację wnioskowaną, wytyczne kliniczne, jak również opcje terapeutyczne stosowane obecnie w Polsce w programie lekowym B.79 adekwatnym komparatorem są dostępne w ramach istniejącego programu lekowego terapie oparte na wenetoklaksem tj. monoterapia wenetoklaksem oraz leczenie skojarzone wenetoklaks + rytuksymab oraz w przypadku wykorzystania opcji terapeutycznych dostępnych w ramach PL B.79; terapia standardowa (tj. idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem (IR) oraz, u części chorych mających przeciwwskazania do wyżej wymienionego leczenia - immunochemioterapia (bendamustyna + rytuksymab). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [17].

11.3. Wiarygodność zewnętrzna

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Jaypirca jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej inhibitorem BTK. Zatem analizując proponowane kryteria kwalifikacji do pirtobrutynibu widoczne jest, iż są one tożsame z aktualnym brzmieniem wskazania rejestracyjnego dla leku. Samo wskazanie rejestracyjne dotyczy populacji analizowanej w ramach badań rejestracyjnych *BRUIN CLL 321*, *BRUIN 1/2*.

Schemat dawkowania pirtobrutynibu zastosowany w badaniach *BRUIN CLL 321* oraz *BRUIN 1/2*, które stanowiły podstawę rejestracji leku, jest zgodny z dawkowaniem przewidzianym w proponowanym programie lekowym dla produktu Jaypirca. W związku z tym można oczekiwać, że efekty zdrowotne obserwowane w praktyce klinicznej będą porównywalne z tymi uzyskanymi w badaniach rejestracyjnych.

Okresy obserwacji w badaniach klinicznych z zastosowaniem pirtobrutynibu, w tym badaniach *BRUIN CLL 321* oraz *BRUIN 1/2*, były wystarczająco długie, aby umożliwić jednoznaczną ocenę skuteczności leczenia. Utrzymując się odpowiedzi na leczenie oraz dojrzałość danych wspierają wniosek o ugruntowanej skuteczności pirtobrutynibu w omawianej populacji.

Podczas wyboru punktów końcowych uwzględnionych w niniejszej analizie autorzy kierowali się aktualnymi wytycznymi i rekomendacjami klinicznymi. W badaniach dla pirtobrutynibu ocena opierała się na wyborze punktów końcowych, powszechnie stosowanych w ocenie skuteczności terapii onkologicznych: tj.m.in. ogólnej odpowiedzi na leczenie, przeżyciu wolnemu od progresji choroby oraz przeżyciu całkowitemu.

Wskazane punkty końcowe stanowią standardowe, klinicznie istotne parametry stosowane w ocenie skuteczności terapii w hematologii. W analizowanych badaniach klinicznych zostały one jednoznacznie zdefiniowane i raportowane zgodnie z przyjętymi kryteriami (np. iwCLL), co pozwala uznać ich reprezentatywność dla warunków rzeczywistej praktyki klinicznej za wysoką. Co ważne w ramach badań dla pirtobrutynibu analizowano również dane z zakresu jakości życia, w szczególności skupiając się na punktach końcowych zorientowanych na pacjenta.

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

Podsumowując, populacja włączona do ww. eksperymentów zawiera populację wnioskowaną, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z omawianych badań były przedstawione szczegółowo. Zatem należy przyjąć, że populacja oceniana w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu Jaypirca w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

11.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączonych do analizy badania kliniczne po stronie pirtobrutynibu i komparatora to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wielośrodkowe prospektywne próby kliniczne. Jakość badania klinicznego z randomizacją przedstawionego w ramach niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez *Cochrane Collaboration* (Rob2). Przeprowadzona ocena wykazała, iż próba kliniczna *BRUIN CLL 321* charakteryzuje się pewnymi zastrzeżeniami z uwagi na brak zasiepienia. Kolejno wszystkie zidentyfikowane badania II fazy cechowały się wysoką wiarygodnością na co wskazywała wysoka punktacja w ocenie za pomocą narzędzia NICE.

11.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Wyniki przedstawione w zidentyfikowanej w ramach wyszukiwania publikacji wtórnej, zawierającej analizę porównawczą z dostosowaniem, w dużej mierze pokrywają się z danymi zaprezentowanymi w niniejszym raporcie. W związku z tym nie stwierdzono istotnych różnic we wnioskowaniu pomiędzy wnioskami zawartymi w publikacji Al-Sawaf 2024 a przeprowadzoną w niniejszym dokumencie analizą kliniczną.

12. Piśmiennictwo

12.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia i dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0., AOTMIT, Warszawa 2015, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMIT-1.pdf
2. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, (Dz.U. 2023 poz.1938), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938>
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (Dz.U. 2023 poz. 2345), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5: <https://trainline.cochrane.org/handbook/current>. Cochrane, 2024.
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. <https://www.prisma-statement.org/> (data dostępu 08.04.2025).
6. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernan MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21; 358:j4008.
8. Quality assessment for Case series, Formularz NICE.
9. Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). Short version (CRISHEET), 18 March 2021. [20210318_RoB_2_crisheet_cluster_trial.pdf](https://www.crd.cup.ac.uk/20210318_RoB_2_crisheet_cluster_trial.pdf) – Dysk Google.
10. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91 .
11. Indirect evidence: Indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.crdth.ca).
12. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATOR& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
13. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
14. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7:177-18.
15. Guyatt G, Murad H, Heels-Ansdell D, Puhan M. Problems with Bayesian random effects in network meta-analysis. In: Filtering the information overload for better decisions. Abstracts of the 23rd Cochrane Colloquium; 2015 3-7 Oct; Vienna, Austria. John Wiley & Sons; 2015.

16. EMA, Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Jaypirca, [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_pl.pdf; dostęp: 03.10.2025 r.].

12.2. Przeglądy systematyczne

18. Al-Sawaf, O., Jen, M. H., Hess, L. M., Zhang, J., Goebel, B., Pagel, J. M., ... & Eyre, T. A. (2023). Pirtobrutinib versus venetoclax in covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor-pretreated chronic lymphocytic leukemia: a matching-adjusted indirect comparison. *Haematologica*, 109(6), 1866.

12.3. Badanie BRUIN CLL-321

19. Sherman JP, Munir T, Grosicki S, et al. Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Idelalisib/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321). *J Clin Oncol*. 2025 Aug;43(22):2538-2549. doi: 10.1200/JCO.25.00166. Epub 2025 Jun 6. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2025 Jun 27;JCO2501356. doi: 10.1200/JCO.25.01356. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2025 Jul 29;JCO2501700. doi: 10.1200/JCO.25.01700.
20. Barr, P. M., Rossi, D., Ferrant, E., de la Cruz, F., Maruyama, D., Banerji, V., ... & Ghia, P. (2025). PCR91 Patient Reported Outcomes in BRUIN CLL-321: A Phase 3 Trial of Pirtobrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in BTK Inhibitor Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Value in Health*, 28(6), S327.

12.4. Badanie BRUIN 1/2

21. Mato, A. R., Shah, N. N., Jurczak, W., Cheah, C. Y., Pagel, J. M., Woyach, J. A., ... & Wang, M. (2021). Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *The Lancet*, 397(10277), 892-901.
22. Mato, A. R., Woyach, J. A., Brown, J. R., Ghia, P., Patel, K., Eyre, T. A., ... & Jurczak, W. (2023). Pirtobrutinib after a covalent BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 389(1), 33-44.
23. Woyach, J. A., Brown, J. R., Ghia, P., Roeker, L. E., Patel, K., Eyre, T. A., Munir, T., Lech-Maranda, E., Lamanna, N., Tam, C. S., Seymour, J., Shah, N. N., Ujjani, C., Fakhri, B., Coombs, C. C., Flinn, I., Patel, M. R., Nasta, S. D., Cohen, J. B., Alencar, A. J., Cheah, C. Y., Shuo, M. A., Rhoades, J. M., Jagadeesh, D., Zinzani, P. L., Osterborg, A., Izutsu, K., Tsai, D. E., Abada, P., Balbas, M., Ruppert, A. S., Li, J., Jurczak, W., Wierda, W. G. and Stilgenbauer, S. Efficacy of Pirtobrutinib in BTK-Inhibitor Pre-treated Relapsed/ Refractory CLL/SLL: Phase 1/2 BRUIN Study Results by Prior BCL2-Inhibitor Therapy. *Oncology Research and Treatment*. 2024. 47(Supplement 1)(118-119. <https://dx.doi.org/10.1159/000535363>
24. Woyach, J. A., Brown, J. R., Ghia, P., Roeker, L. E., Patel, K., Eyre, T. A., Munir, T., Lech-Maranda, E., Lamanna, N., Tam, C. S., Seymour, J. F., Tessoulin, B., Shah, N. N., Ujjani, C. S., Fakhri, B., Coombs, C. C., Flinn, I. W., Patel, M., Nasta, S. D., Cohen, J. B., Alencar, A. J., Cheah, C. Y., Ma, S., Rhodes, J. M., Jagadeesh, D., Zinzani, P. L., Osterborg, A., Izutsu, K., Tsai, D. E., Abada, P., Balbas, M., Li, J., Ruppert, A. S., Jurczak, W. and Wierda, W. G. Pirtobrutinib in Post-cBTKI CLL/SLL: ~30 Months Follow-up and Subgroup Analysis With/Without Prior BCL2i from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2023. 142(Supplement 1)325. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-185852>
25. Coombs, C. C., Woyach, J. A., Brown, J. R., Ghia, P., Roeker, L. E., Patel, K., ... & Lamanna, N. (2023). Patient-Reported Outcomes (PROs) Among Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) Receiving Pirtobrutinib: Analysis from the BRUIN Phase 1/2 Study. *Blood*, 142, 653S.

12.5. Badanie Liu 2025

26. Liu, Y., Lin, N., Yi, S., Huang, H., Guo, Y., Zhang, Q., ... & Zhu, J. (2025). Pirtobrutinib in Chinese patients with relapsed or refractory B-cell malignancies: A single-arm, open-label, phase 2, multicenter trial. *International Journal of Cancer*, 156(11), 2158-2168.

12.6. Badanie M14-032 (NCT02141282)

27. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):65-75.
28. Woyach J, Popovic R, Rossi E, et al. Recurrent genomic alterations in the apoptotic machinery in patients with CLL treated with venetoclax monotherapy following treatment with BCRi. Presented at: 2023 iwCLL Annual Meeting; October 6-9, 2023; Boston, MA. Abstract 1553189.

12.7. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

29. EMA, European Medicines Agency, <https://www.ema.europa.eu/en/homepage> [dostęp 03.10.2025 r].
30. Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/> [dostęp 03.10.2025 r]
31. FDA, <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp 03.10.2025 r]
32. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <https://www.gov.pl/web/urpl> [dostęp 03.10.2025 r]
33. WHO Uppsala Monitoring Centre, <https://who-umc.org/> [dostęp 03.10.2025 r]
34. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency> [dostęp 03.10.2025 r]
35. Baza VigiAccess, <https://www.vigiaccess.org/> [dostęp 03.10.2025 r]
36. FDA, FAERS, Jaypirca (pirtobrutynib), <https://fis.fda.gov/sense/app/85238e25-e0ba-42d9-a960-9a5f711c25ee/sheet/33a0f53e-845c-48e2-bc81-8141c6aa7772/state/analysis> [dostęp 03.10.2025 r]

12.8. Publikacje wykluczone - interwencja

37. Coombs, C. C., Shah, N. N., Jurczak, W., Woyach, J. A., Cheah, C., Patel, K., Maddocks, K. J., Wang, Y., Muehlenbein, C. E., Wang, C., Abhyankar, S., Tsai, D. E. and Eyre, T. A. Long-term safety with 12 months of pirtobrutinib in relapsed/refractory (R/R) B-cell malignancies. *Journal of Clinical Oncology*. 2023. 41(16 Supplement)(7513. https://dx.doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.7513 *(nieadekwatna populacja - mieszana populacja, brak odrębnych wyników dla CLL)*
38. Lamanna, N., Tam, C. S., Woyach, J. A., Alencar, A. J., Palomba, M. L., Zinzani, P. L., Flinn, I. W., Fakhri, B., Cohen, J. B., Kontos, A., Konig, H., Ruppert, A. S., Chatterjee, A., Sizelove, R., Compton, L., Tsai, D. E. and Jurczak, W. Evaluation of bleeding risk in patients who received pirtobrutinib in the presence or absence of antithrombotic therapy. *cjhaem*. 2024. 5(5)(929-939. <https://dx.doi.org/10.1002/jha2.1013> *(nieadekwatna populacja - mieszana populacja, brak odrębnych wyników dla CLL)*
39. Muehlenbein, C. E., Coombs, C. C., Shah, N. N., Jurczak, W., Woyach, J., Cheah, C. Y., Patel, K., Maddocks, K., Wang, Y., Wang, C., Abhyankar, S., Tsai, D. E. and Eyre, T. A. Long-Term Safety With >=12 Months of Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2023. 23(Supplement

- 1)(\$520. <https://dx.doi.org/10.1016/S2152-2650%2823%2901494-5> *(nieadekwatna populacja - mieszana populacja, brak odrębnych wyników dla CLL)*
40. Munir, T., Shah, N. N., Wang, M., Brown, J. R., Patel, K., Woyach, J., Wierda, W. G., Ujjani, C. S., Eyre, T. A., Zinzani, P. L., Alencar, A. J., Gastinne, T., Ghia, P., Lamanna, N., Hoffmann, M. S., Patel, M. R., Flinn, I., Gerson, J. N., Ma, S., Coombs, C. C., Cheah, C. Y., Lech-Maranda, E., Fakhri, B., Kim, W. S., Barve, M. A., Cohen, J. B., Jurczak, W., Thompson, M. C., Roeker, L. E., Bao, K., Cangemi, N. A., Kherani, J. F., Walgren, R. A., Han, H., Ruppert, A. S. and Mato, A. R. Pirtobrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies intolerant to prior covalent BTK inhibitor. *British Journal of Haematology*. 2023. 201(Supplement 1)(13. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.18718> *(nieadekwatna populacja - mieszana populacja, brak odrębnych wyników dla CLL)*
41. Shah, N. N., Wang, M. L., Brown, J. R., Patel, K., Woyach, J. A., Wierda, W. G., Ujjani, C. S., Eyre, T. A., Zinzani, P. L., Alencar, A. J., Gastinne, T., Ghia, P., Lamanna, N., Hoffmann, M., Patel, M. R., Flinn, I. W., Gerson, J. N., Ma, S., Coombs, C. C., Cheah, C. Y., Lech-Maranda, E., Fakhri, B., Kim, W. S., Barve, M. A., Cohen, J. B., Jurczak, W., Munir, T., Thompson, M. C., Roeker, L. E., Bao, K., Cangemi, N. A., Kherani, J. F., Walgren, R. A., Han, H., Ruppert, A. S. and Mato, A. R. Safety and Tolerability of Pirtobrutinib Monotherapy in Patients with B-Cell Malignancies Who Were Previously Intolerant to a Covalent BTK Inhibitor: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2022. 140(Supplement 1)(4127-4132. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-159035> *(nieadekwatna populacja - mieszana populacja, brak odrębnych wyników dla CLL)*
42. Muehlenbein, C. E., Coombs, C. C., Shah, N., Jurczak, W., Woyach, J., Cheah, C. Y., Patel, K., Maddocks, K., Wang, Y., Wang, C., Abhyankar, S., Tsai, D. E. and Eyre, T. A. Long-term safety with >=12 months of pirtobrutinib in relapsed/refractory (R/R) B-cell malignancies. *Leukemia and Lymphoma*. 2023. 64(Supplement 1)(S77-S78. <https://dx.doi.org/10.1080/10428194.2023.2250219> *(nieadekwatna populacja - mieszana populacja, brak odrębnych wyników dla CLL)*
43. Lin, V., Low, T., Cliff, E., Blombery, P., Thompson, E., Handunnetti, S., Westerman, D., Kuss, B., Tam, C. S., Huang, D., Seymour, J., Roberts, A. and Anderson, M. A. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) sequentially resistant to both BCL2 and BTK inhibition. *Leukemia and Lymphoma*. 2021. 62(SUPPL 1)(S45-S47. <https://dx.doi.org/10.1080/10428194.2021.1995175> *(nieadekwatna populacja - mieszana populacja, brak odrębnych wyników dla CLL)*
44. Konig, H., Tam, C. S., Lamanna, N., Jurczak, W., Kontos, A., Ruppert, A. S. and Tsai, D. E. Comparison of Bleeding-Related Events in Patients Who Received Pirtobrutinib With and Without Antithrombotic Agents. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2023. 23(Supplement 1)(S520-S521. <https://dx.doi.org/10.1016/S2152-2650%2823%2901495-7> *(nieadekwatna populacja - mieszana populacja, brak odrębnych wyników dla CLL)*
45. Lamanna, N., Tam, C. S., Jurczak, W., Kontos, A., Konig, H., Ruppert, A. S., Tsai, D. E. and Schellge, A. A. S. Comparison of Bleeding-Related Events in Patients Who Received Pirtobrutinib with and without Antithrombotic Agents. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2023. 45(Supplement 4)(S161. <https://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.359> *(nieadekwatna populacja - mieszana populacja, brak odrębnych wyników dla CLL)*
46. Thompson, M. C., Bhat, S. A., Jurczak, W., Patel, K., Shah, N. N., Woyach, J. A., ... & Roeker, L. (2024). Outcomes of Therapies Following Discontinuation of Non-Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter Transformation: Results from an International, Multicenter Study. *Blood*, 144, 1870. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2024-194748> *(nieadekwatna populacja - mieszana populacja, brak odrębnych wyników dla CLL)*
47. Yoon, J. T., Zhou, Y., Tyekucheva, S., Mikhaleva, M., Fernandes, S. M., Armand, P., ... & Ahn, I. E. (2024). Characteristics and Outcomes of Patients with Double Refractory (DR) or Double Exposed (DE) CLL. *Blood*, 144, 4617. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2024-199577> *(nieadekwatna populacja - mieszana populacja, brak odrębnych wyników dla CLL)*

48. Din, M. A. U., Tobon, K., Chavez, J. C., Nodzon, L., Saeed, H., Gaballa, S., ... & Pinilla-Ibarz, J. (2024). The Real-World Safety and Tolerability of Pirtobrutinib Among Patients with B Cell Lymphomas; A Single Center Experience. *Blood*, 144, 6778. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2024-208769> *(nieadekwatna populacja - mieszana populacja, brak odrębnych wyników dla CLL)*
49. Mushtaq, A., Ahmed, E. N., Aljumas, R., Elmar, A. R., & Badwan, O. (2024). Cardiac safety profiles of first-generation vs. Second-generation BTK inhibitors: a meta-analysis. *Blood*, 144, 3017. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2024-202096> *(nieadekwatna populacja - mieszana populacja, brak odrębnych wyników dla CLL)*
50. Monica, M., Reczek, M. and Kawalec, P. Comparative safety of novel targeted therapies in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a network meta-analysis. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2024. 16(no pagination)<https://dx.doi.org/10.1177/17588359241285988> *(nieadekwatna interwencja - brak danych dla pirtobrutynibu)*
51. Thompson, M. C., Coombs, C. C., Roeker, L. E., Page, J. M., Jensen, J. L., Battisto, K. E., Fox, Y., Meyer, K., Bailey, N., Rhodes, J. M., Ghone, P., Fakhri, B., Eyre, T. A. and Mato, A. R. Outcomes of chronic lymphocytic leukemia and richter transformation following discontinuation of non-covalent bruton's tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2021. 138(SUPPL 1):2629. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-148592> *(nieadekwatna interwencja - brak danych dla pirtobrutynibu)*
52. Gambriel, J. A., Ghazi, S. M., Sansoterra, S., Ferdousi, M., Kola-Kehinde, O., Ruiz, P., Kittai, A. S., Rogers, K., Grever, M., Bhat, S., Wiczer, T., Byrd, J. C., Woyach, J. and Addison, D. Atrial fibrillation burden and clinical outcomes following BTK inhibitor initiation. *Leukemia*. 2024. 38(10):2141-2149. <https://dx.doi.org/10.1038/s41375-024-02334-3> *(nieadekwatna interwencja - brak danych dla pirtobrutynibu)*
53. Study of LOXO-305 (Pirtobrutinib) Versus Investigators' Choice (Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab) in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). 2020., rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
54. A Phase 3 Study of LOXO-305 in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. 2021., rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
55. A Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Ibrutinib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). 2022., rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
56. A Phase 3 Study Comparing Pirtobrutinib to Ibrutinib in CLL/SLL. 2022., rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
57. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pirtobrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. 2024., rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
58. A Phase 3 Study Comparing Pirtobrutinib to Ibrutinib in CLL/SLL. 2024., rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
59. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BGB-16673 Compared to Pirtobrutinib in Adults With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 2025., rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
60. Anonymous. A Phase 2, Open-Label, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of 3 Doses of Pirtobrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Who Previously Received Treatment With a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor. *clinicaltrials.gov*. 2024. 06, rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
61. Anonymous. A Master Protocol to Evaluate the Long-Term Safety of Pirtobrutinib. *clinicaltrials.gov*. 2025. 06, rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*

62. Anonymous. Long-Term Safety of Pirtobrutinib in Participants From Study LOXO-BTK-18001 With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma. *clinicaltrials.gov*. 2025. 06, rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
63. Brown, J., Mashima, K., Fernandes, S., Naeem, A., Shupe, S., Fardoun, R. and Davids, M. Mutations Detected in Real World Clinical Sequencing during BTK inhibitor Treatment in CLL. *Research Square*. 2024. 16(16. *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
64. Choksi, R. J., Hou, J. Z., Li, J., Gart, M., Vasudevan, A. and Blanc, S. Real-world understanding of the unmet need for treatment of non-covalent BTK in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and small lymphocytic lymphoma (SLL). *Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO*. 2024. 42(16 Supplement) *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
65. Follows, G., Burke, J. M., Grosicki, S., Chen, C., Sanna, A., Roeker, L. E., Yi, S., Munir, T., De La Cruz, F., Ferrant, E., Matrai, Z., Ghia, P., Jurczak, W., Bosch, F., Hill, M. E., Wang, D., Guntur, A., Ching Leow, C., Sharman, J. P. and Barr, P. M. BRUIN CLL-321: A phase 3 open-label, randomized study of pirtobrutinib versus investigator's choice of idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in BTK inhibitor pretreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2023. 41(16 Supplement)(TP57582. *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
66. Hill, M., Sharman, J. P., Jurczak, W., Coombs, C. C., Wang, D., Ku, N. C., Guntur, A., Shahda, S., Leow, C. C., Ghia, P. and Mato, A. R. CLL-114 BRUIN CLL-321: A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib Versus Investigator's Choice of Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in BTK Inhibitor-Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (Trial In Progress). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2022. 22(Supplement 2)(S265-S266. *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
67. Sharman, J. P., Jurczak, W., Coombs, C. C., Hill, M., Wang, D., Ku, N. C., Guntur, A., Shahda, S., Leow, C. C., Ghia, P. and Mato, A. R. Bruin CLL-321: A phase 3 open-label, randomized study of pirtobrutinib versus investigator's choice of idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in btk inhibitor pretreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (trial in progress). *Blood*. 2021. 138(SUPPL 1)(3736. *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
68. Sharman, J. P., Jurczak, W., Coombs, C. C., Hill, M., Wang, D., Ku, N. C., Guntur, A., Shahda, S., Leow, C. C., Ghia, P. and Mato, A. R. Bruin CLL-321: A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib Vs Investigator's Choice of Idelalisib+Rituximab or Bendamustine+Rituximab in Btki Pretreated CLL/SLL (Trial In Progress). *HemaSphere*. 2022. 6(Supplement 3)(3255. *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
69. Anonymous. A Phase 2 Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). *clinicaltrials.gov*. 2021. 15(*(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
70. Anonymous. Clonal Dynamics of Chronic Lymphocytic Leukaemia Treated with Pirtobrutinib After Previous Treatment with Zanubrutinib. *clinicaltrials.gov*. 2025. 02(*(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
71. Brown, J., Desikan, S. P., Nguyen, B., Won, H., Tantawy, S. I., McNeely, S. C., Marella, N., Ebata, K., Woyach, J., Patel, K., Tam, C. S., Eyre, T. A., Chesh, C. Y., Shah, N., Ghia, P., Jurczak, W., Balbas, M., Nair, B., Abada, P., Wang, C., Wang, D., Mato, A., Gandhi, V. and Wierda, W. Genomic evolution and resistance to pirtobrutinib in covalent BTK-inhibitor pre-treated chronic lymphocytic leukemia patients: Results from the phase III BRUIN Study. *Leukemia and Lymphoma*. 2023. 64(Supplement 1)(S25-S26. <https://dx.doi.org/10.1080/10428194.2023.2250219> *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
72. Brown, J., Mashima, K., Fernandes, S., Naeem, A., Shupe, S., Fardoun, R. and Davids, M. Mutations Detected in Real World Clinical Sequencing during BTK Inhibitor Treatment in CLL. *Research Square*. 2024. 16(16. <https://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-3837426/v1> *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*

73. Loubert, A., Creel, K., Hess, L., Regnault, A. and Payakachat, N. CO115 Psychometric Evaluation of Customized Lymphoma-Specific Symptom Measures Using the EORTC QLQ-C30 and Item Library: Data from a Phase 1/2 Clinical Trial of Pirtobrutinib. *Value in Health*. 2023. 26(Supplement):S36. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2023.03.188> **(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)**
74. Anonymous. Pirtobrutinib shows efficacy in pretreated chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Discovery*. 2023. 13(9):1959. <https://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-2023-114> **(nieadekwatny typ badania - notatka redakcyjna)**
75. Woyach, J. A. Pirtobrutinib in Relapsed or Refractory CLL and SLL. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2024. 22(5):230-231, wywiad z autorem **(nieadekwatny typ badania - wywiad)**
76. Bye, A. P., Kriek, N., Sage, T., Rawlings, S. J., Prodger, C., Kesavan, M., Lees, C., Booth, S., Cowen, L. G., Shefferd, K., Desborough, M. J., Gibbins, J. M. and Eyre, T. A. Pirtobrutinib results in reversible platelet dysfunction compared to ibrutinib and acalabrutinib. *Haematologica*. 2023. 108(5):1429-1435. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2022.281402> **(nieadekwatny typ badania - list do redakcji)**
77. Al-Sawaf, O., Jen, M., Hess, L. M., Zhang, J., Goebel, B., Pagel, J. M., Eyre, T. A. and Presenter, L. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Pirtobrutinib Vs Venetoclax Continuous Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory CLL Previously Treated with a Covalent Btk Inhibitor. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2023. 45(Supplement 4):S162. <https://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.361> **(nieadekwatny typ publikacji - dostępności nowszych danych z badania posiadającego pełno tekstową publikację)**
78. Davids, M., Al-Sawaf, O., Jen, M. H., Hess, L. M., Zhang, J., Goebel, B., Pagel, J. M. and Eyre, T. A. Matching-adjusted indirect comparison of pirtobrutinib vs. venetoclax continuous monotherapy in patients with relapsed/refractory CLL previously treated with a covalent BTK inhibitor. *Leukemia and Lymphoma*. 2023. 64(Supplement 1):S78-S79. <https://dx.doi.org/10.1080/10428194.2023.2250219> **(nieadekwatny typ publikacji - dostępności nowszych danych z badania posiadającego pełno tekstową publikację)**
79. Wang, L., Hartley, L., Howe, E., Kanzappaden, T., Laidlaw, A. and Sharman, J. Systematic literature review (SLR) of treatments and outcomes in patients with relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) previously treated with Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi) and venetoclax. *Leukemia and Lymphoma*. 2023. 64(Supplement 1):S54-S55. <https://dx.doi.org/10.1080/10428194.2023.2250219> **(nieadekwatny typ publikacji - dostępności nowszych danych z badania posiadającego pełno tekstową publikację)**
80. Zuber, M., Akkala, S., Ahmad, A. and Zapata, L. V. Efficacy outcomes of treatments for double exposed chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma: A systematic literature review. *Journal of Clinical Oncology*. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. 2024. 42(16 Supplement) **(nieadekwatny typ publikacji - dostępności nowszych danych z badania posiadającego pełno tekstową publikację)**
81. Wierda, W. G., Shah, N. N., Cheah, C. Y., Lewis, D., Hoffman, M. S., Coombs, C. C., Lamanna, N., Shuo, M. A., Jagadeesh, D., Munir, T., Wang, Y., Eyre, T. A., Rhodes, J., McKinney, M., Lech-Maranda, E., Tam, C. S., Jurczak, W., Izutsu, K., Alencar, A., Patel, M. R., Seymour, J. F., Woyach, J., Roeker, L. E., Thompson, P. A., Abada, P., Ho, C., Marella, N., Wang, C., Ruppert, A. S., Nair, B., Liu, H., Tsai, D. E., Ghia, P. and Al-Sawaf, O. Pirtobrutinib in Heavily Pre-Treated Richter Transformation: Updated Efficacy and Safety Results with 18-month Median Survival Follow-up from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Oncology Research and Treatment*. 2024. 47(Supplement 1):120-121. <https://dx.doi.org/10.1159/000535353> **(nieadekwatna populacja)**
82. Wierda, W. G., Shah, N. N., Cheah, C. Y., Lewis, D., Hoffmann, M. S., Coombs, C. C., Lamanna, N., Ma, S., Jagadeesh, D., Munir, T., Wang, Y., Eyre, T. A., Rhodes, J. M., McKinney, M., Lech-Maranda, E., Tam, C. S., Jurczak, W., Izutsu, K., Alencar, A. J., Patel, M., Seymour, J. F., Woyach, J. A., Roeker, L. E., Thompson, P. A., Abada, P., Ho, C., Marella, N., Wang, C., Ruppert, A. S., Chandrasekharan Nair, B., Liu, H., Tsai, D. E. and Ghia, P. Pirtobrutinib in Richter Transformation: Updated Efficacy and Safety Results with 18-Month Median Survival Follow-up from the Phase 1/2

- BRUIN Study. Blood. 2023. 142(Supplement 1):1737. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-181108> *(nieadekwatna populacja)*
83. Wierda, W. G., Shah, N. N., Cheah, C. Y., Lewis, D., Hoffmann, M. S., Coombs, C. C., Lamanna, N., Ma, S., Jagadeesh, D., Munir, T., Wang, Y., Eyre, T. A., Rhodes, J. M., McKinney, M., Lech-Maranda, E., Tam, C. S., Jurczak, W., Izutsu, K., Alencar, A. J., Patel, M. R., Seymour, J. F., Woyach, J. A., Thompson, P. A., Abada, P. B., Ho, C., McNeely, S. C., Marella, N., Nguyen, B., Wang, C., Ruppert, A. S., Nair, B., Liu, H., Tsal, D. E., Roeker, L. E. and Ghia, P. Pirtobrutinib, a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor in patients with B-cell malignancies: analysis of the Richter transformation subgroup from the multicentre, open-label, phase 1/2 BRUIN study. The Lancet Haematology. 2024. 11(9):e682-e692. [https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(24\)00172-8](https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00172-8) *(nieadekwatna populacja)*
84. Wierda, W. G., Lewis, D. J., Ghia, P., Shah, N. N., Coombs, C. C., Cheah, C. Y., Lamanna, N., Rhodes, J. M., Hoffmann, M., Ma, S., Eyre, T. A., Munir, T., Patel, M. R., Alencar, A. J., Tam, C. S., Seymour, J. F., Jurczak, W., Lech-Maranda, E., Roeker, L. E., Thompson, P. A., Abada, P. B., Wang, C., Nair, B., Liu, H., Tsal, D. E. and Mato, A. R. Efficacy of Pirtobrutinib, a Highly Selective, Non-Covalent (Reversible) BTK Inhibitor in Richter Transformation: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. Blood. 2022. 140(Supplement 1):846-849. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-157058> *(nieadekwatna populacja)*
85. Devathu, R., Fazal, M., Godinez, E., Albayrak, Y., Gonzalez, D., Paranjpe, I., Sun, E., Clopton, P., Wei, C., Narezkina, A., Heyman, B., Fakhri, B., Cheng, P., Zhu, H., Rhee, J. W., Rogers, A. J., Narayan, S. M., Akbilic, O., Shanafelt, T. and Baykaner, T. Po-02-141 Atrial Fibrillation in Patients on Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: Risk Profile of Newer Generation Medications. Heart Rhythm. 2025. 22(4 Supplement):S297. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2025.03.623> *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
86. Anonymous. BOSS: BTK Inhibitor Optimal Sequencing Study Phase II Open-label Single Arm Trial of Pirtobrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma After First-line Acalabrutinib Progression. clinicaltrials.gov. 2025. 21*(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
87. Chopra, M. American Society of Hematology (ASH) 61st Annual Meeting: Orlando, FL, USA, 6-10 December 2019. Targeted Oncology. 2020. 15(1) <https://dx.doi.org/10.1007/s11523-020-00599-w> <https://link.springer.com/article/10.1007/s11523-020-00599-w> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
88. Anonymous. A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 Versus Investigator's Choice of Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in BTK Inhibitor Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321). clinicaltrials.gov. 2020. 07 *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
89. Anonymous. Pirtobrutinib, A Next-Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor in Previously Treated CLL/SLL: Updated Results From the Phase 1/2 BRUIN Study. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2022. 20(Supplement 2):13-14. badanie kliniczne *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
90. Barreto, R. R., Patel, K., Coombs, C., Shah, N., Eyre, T., Wierda, W., Ghia, P., Davids, M., Jurczak, W. and Mato, A. Pirtobrutinib, a Highly Selective, Non-Covalent (Reversible) Btk Inhibitor in Previously Treated CLL/SLL: Updated Results from the Phase 1/2 Bruin Study. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2022. 44(Supplement 2):S139-S140. <https://dx.doi.org/10.1016/j.htcl.2022.09.235> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
91. Brown, J. R., Desikan, S. P., Nguyen, B., Won, H., Tantawy, S. I., McNeely, S., Marella, N., Ebata, K., Woyach, J. A., Patel, K., Tam, C. S., Eyre, T. A., Cheah, C. Y., Shah, N. N., Ghia, P., Jurczak, W., Balbas, M., Nair, B., Abada, P., Wang, C., Wang, Y. D., Roeker, L. E., Gandhi, V. and Wierda, W. G. Genomic Evolution and Resistance during Pirtobrutinib Therapy in Covalent BTK-Inhibitor (cBTK) Pre-Treated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: Updated Analysis

from the BRUIN Study. Blood. 2023. 142(Supplement 1):326. *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*

92. Brown, J. R., Woyach, J. A., Patel, K., Eyre, T. A., Cheah, C., Ghia, P., Jurczak, W., Abada, P., Wierda, W. G. and Presenter, G. F. P. N. Genomic Evolution and Resistance to Pirtobrutinib in Covalent Btk-Inhibitor Pre-Treated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: Results from the Phase III Bruin Study. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2023. 45(Supplement 4):S160-S161. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hict.2023.09.358> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
93. Coombs, C. C., Pagel, J. M., Shah, N. N., Lamanna, N., Lech-Maranda, E., Eyre, T. A., Woyach, J. A., Wierda, W. G., Cheah, C. Y., Roeker, L., Patel, M. R., Fakhri, B., Barve, M. A., Tam, C. S., Lewis, D. J., Gerson, J. N., Alencar, A., Taylor, J., Abdel-Wahab, O., Ghia, P., Schuster, S. J., Chen, J., Nair, B., Tsai, D. E., Ku, N. C., Davids, M. S., Brown, J. R., Jurczak, W. and Mato, A. R. CLL-039: Pirtobrutinib (LOXO-305), a Next-Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor in Previously Treated CLL/SLL: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021. 21(Supplement 1):S315-S316. <https://dx.doi.org/10.1016/S2152-2650%2821%2901746-8> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
94. Coombs, C. C., Pagel, J. M., Shah, N. N., Lamanna, N., Munir, T., Lech-Maranda, E., Eyre, T. A., Woyach, J. A., Wierda, W. G., Cheah, C. Y., Cohen, J. B., Roeker, L. E., Patel, M. R., Fakhri, B., Barve, M. A., Tam, C. S., Lewis, D., Gerson, J. N., Alencar, A., Ujjani, C., Flinn, I., Sundaram, S., Ma, S., Jagadeesh, D., Rhodes, J., Taylor, J., Abdel-Wahab, O., Ghia, P., Schuster, S. J., Wang, D., Nair, B., Zhu, E., Tsai, D. E., Davids, M. S., Brown, J. R., Jurczak, W. and Mato, A. R. CLL-120 Pirtobrutinib, A Highly Selective, Non-Covalent (Reversible) BTK Inhibitor in Previously Treated CLL/SLL: Updated Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2022. 22(Supplement 2):S268-S269. <https://dx.doi.org/10.1016/S2152-2650%2822%2901327-1> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
95. Eyre, T., Pagel, J. M., Coombs, C. C., Shah, N. N., Lamanna, N., Lech-Maranda, E., Woyach, J., Wierda, W. G., Cheah, C. Y., Roeker, L., Patel, M. R., Fakhri, B., Barve, M. A., Tam, C. S., Lewis, D., Gerson, J. N., Alencar, A., Taylor, J., Abdel-Wahab, O., Ghia, P., Schuster, S. J., Chen, J., Nair, B., Tsai, D. E., Ku, N. C., Davids, M. S., Brown, J. R., Jurczak, W. and Mato, A. R. Pirtobrutinib (LOXO-305), a next generation highly selective non-covalent Bruton's Tyrosine Kinase inhibitor in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Results from the Phase 1/2 BRUIN study. British Journal of Haematology. 2021. 193(SUPPL 1):37-38. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.17490> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
96. Gandhi, V., Tantawy, S., Aslan, B., Manyam, G., Iles, L., Timofeeva, N., Singh, N., Jain, N., Ferrajoli, A., Thompson, P., Patel, K., Desikan, S. P. and Wierda, W. Pharmacological profiling in CLL patients during pirtobrutinib therapy and disease progression. Research Square. 2025. 31(31). <https://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-6249480/v1> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
97. Mato, A. R., Flinn, I. W., Pagel, J. M., Brown, J. R., Cheah, C. Y., Coombs, C. C., Patel, M. R., Rothenberg, S. M., Tsai, D. E., Ku, N. C. and Wang, M. L. Results from a First-in-Human, Proof-of-Concept Phase 1 Trial in Pretreated B-Cell Malignancies for Loxo-305, a Next-Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor. Blood. 2019. 134(Supplement 1):501. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-127509> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
98. Mato, A. R., Pagel, J. M., Coombs, C. C., Shah, N. N., Lamanna, N., Lech-Maranda, E., Eyre, T. A., Woyach, J. A., Wierda, W. G., Cheah, C. Y., Roeker, L. E., Patel, M. R., Fakhri, B., Barve, M., Tam, C. S., Lewis, D. J., Gerson, J. N., Alencar, A.

- J., Taylor, J., Abdel-Wahab, O., Ghia, P., Schuster, S. J., Chen, J., Nair, B., Tsai, D., Ku, N. C., Davids, M. S., Brown, J. R. and Jurczak, W. LOXO-305, A Next Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor in Previously Treated CLL/SLL: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2020. 135(Supplement 1)(35-37. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2020-134970> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
99. Mato, A. R., Pagel, J. M., Coombs, C. C., Shah, N. N., Lamanna, N., Munir, T., Lech-Maranda, E., Eyre, T. A., Woyach, J. A., Wierda, W. G., Cheah, C. Y., Cohen, J. B., Roeker, L. E., Patel, M. R., Fakhri, B., Barve, M. A., Tam, C., Lewis, D., Gerson, J. N., Alencar, A. J., Ujjani, C., Flinn, I., Sundaram, S., Ma, S., Jagadeesh, D., Rhodes, J., Taylor, J., Abdel-Wahab, O., Ghia, P., Schuster, S. J., Wang, D., Nair, B., Zhu, E., Tsai, D. E., Davids, M. S., Brown, J. R. and Jurczak, W. Pirtobrutinib, a Highly Selective, Non-Covalent (Reversible) Btk Inhibitor in Previously Treated CLL/SLL: Updated Results from the Phase 1/2 Bruin Study. *HemaSphere*. 2022. 6(Supplement 3)(98-99. <https://dx.doi.org/10.1097/01.HS9.0000852292.38263.b8> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
100. Mato, A. R., Pagel, J. M., Coombs, C. C., Shah, N. N., Lamanna, N., Munir, T., Lech-Maranda, E., Eyre, T. A., Woyach, J. A., Wierda, W. G., Cheah, C. Y., Cohen, J. B., Roeker, L. E., Patel, M. R., Fakhri, B., Barve, M. A., Tam, C. S., Lewis, D. J., Gerson, J. N., Alencar, A. J., Ujjani, C. S., Flinn, I. W., Sundaram, S., Ma, S., Jagadeesh, D., Rhodes, J. M., Taylor, J., Abdel-Wahab, O., Ghia, P., Schuster, S. J., Wang, D., Nair, B., Zhu, E., Tsai, D., Davids, M. S., Brown, J. R. and Jurczak, W. Pirtobrutinib, a next generation, highly selective, non-covalent BTK inhibitor in previously treated CLL/SLL: Updated results from the phase 1/2 bruin study. *Blood*. 2021. 138(SUPPL 1)(391. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-147599> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
101. Mato, A. R., Woyach, J. A., Brown, J. R., Ghia, P., Patel, K., Eyre, T. A., Munir, T., Lech-Maranda, E., Lamanna, N., Tam, C. S., Seymour, J. F., Shah, N. N., Coombs, C. C., Ujjani, C. S., Patel, M. R., Fakhri, B., Cheah, C. Y., Alencar, A. J., Cohen, J. B., Gerson, J. N., Flinn, I. W., Ma, S., Jagadeesh, D., Rhodes, J. M., Hernandez-Ilizaliturri, F., Zinzani, P. L., Balbas, M., Nair, B., Abada, P. B., Wang, C., Wang, D., Tsai, D. E., Wierda, W. G. and Jurczak, W. Efficacy of Pirtobrutinib in Covalent BTK-Inhibitor Pre-Treated Relapsed / Refractory CLL/SLL: Additional Patients and Extended Follow-up from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2022. 140(Supplement 1)(2316-2320. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-159497> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
102. Munir, T., Mato, A. R., Woyach, J. A., Brown, J. R., Ghia, P., Patel, K., Eyre, T. A., Lech-Maranda, E., Lamanna, N., Tam, C. S., Seymour, J. F., Shah, N. N., Coombs, C. C., Ujjani, C. S., Patel, M. R., Fakhri, B., Cheah, C. Y., Alencar, A. J., Cohen, J. B., Gerson, J. N., Flinn, I. W., Ma, S., Jagadeesh, D., Rhodes, J. M., Hernandez-Ilizaliturri, F., Zinzani, P. L., Balbas, M., Nair, B., Abada, P., Wang, C., Wang, D., Tsai, D. E., Wierda, W. G. and Jurczak, W. Pirtobrutinib efficacy in covalent BTK-inhibitor pre-treated relapsed/refractory CLL/SLL: Additional patients and extended follow-up from BRUIN. *British Journal of Haematology*. 2023. 201(Supplement 1)(110-111. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.18720> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
103. Pagel, J. M., Coombs, C. C., Shah, N. N., Lamanna, N., Lech-Maranda, E., Eyre, T. A., Woyach, J. A., Wierda, W. G., Cheah, C. Y., Roeker, L. E., Patel, M. R., Fakhri, B., Barve, M. A., Tam, C., Lewis, D., Gerson, J. N., Alencar, A. J., Ghia, P., Schuster, S. J., Davids, M. S., Brown, J. R., Jurczak, W. and Mato, A. R. Pirtobrutinib; A Next Generation; Highly Selective; Non-covalent BTK Inhibitor in Previously Treated CLL/SLL: Updated Results From The Phase 1/2 BRUIN Study. *Oncology Research and Treatment*. 2022. 45(Supplement 3)(167-168. <https://dx.doi.org/10.1159/000521004> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
104. Roeker, L., Pagel, J. M., Coombs, C. C., Shah, N. N., Lamanna, N., Lech-Maranda, E., Eyre, T. A., Woyach, J. A., Wierda, W. G., Cheah, C. Y., Patel, M. R., Fakhri, B., Barve, M. A., Tam, C. S., Lewis, D., Gerson, J. N., Alencar, A., Taylor, J.,

- Abdel-Wahab, O., Ghia, P., Schuster, S. J., Chen, J., Nair, B., Tsai, D. E., Ku, N. C., Davids, M. S., Brown, J. R., Jurczak, W. and Mato, A. R. Pirtobrutinib (loxo-305), a next generation, highly selective, non-covalent btk inhibitor in previously treated CLL/SLL: Results from the phase 1/2 bruin study. *HemaSphere*. 2021. 5(SUPPL 2)(282-283. <https://dx.doi.org/10.1097/H59.0000000000000566> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
105. Roeker, L. E., Coombs, C. C., Shah, N. N., Jurczak, W., Woyach, J. A., Cheah, C. Y., Patel, K., Maddocks, K., Wang, Y., Zinzani, P. L., Munir, T., Koh, Y., Thompson, M. C., Muehlenbein, C. E., Wang, C., Szelove, R., Abhyankar, S., Hasanabba, S., Tsai, D. E., Eyre, T. A. and Wang, M. Safety of Extended Pirtobrutinib Exposure in Relapsed and/or Refractory B-Cell Malignancies. *Acta Haematologica*. 2025. 148(2)(180-197. <https://dx.doi.org/10.1159/000539587> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
106. Shah, N. N., Wang, M., Roeker, L. E., Patel, K., Woyach, J. A., Wierda, W. G., Ujjani, C. S., Eyre, T. A., Zinzani, P. L., Alencar, A. J., Ghia, P., Lamanna, N., Hoffmann, M. S., Patel, M. R., Flinn, I., Gerson, J. N., Ma, S., Coombs, C. C., Cheah, C. Y., Lech-Maranda, E., Fakhri, B., Kim, W. S., Barve, M. A., Cohen, J. B., Jurczak, W., Munir, T., Thompson, M. C., Tsai, D. E., Bao, K., Cangemi, N. A., Kherani, J. F., Walgren, R. A., Han, H., Ruppert, A. S. and Brown, J. R. Pirtobrutinib monotherapy in Bruton tyrosine kinase inhibitor-intolerant patients with B-cell malignancies: results of the phase III/II BRUIN trial. *Haematologica*. 2025. 110(1)(92-102. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2024.285754> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
107. Sharman, J. P., Munir, T., Grosicki, S., Roeker, L., Burke, J. M., Chen, C. L., ... & Barr, P. M. (2024). BRUIN CLL-321: randomized phase III trial of pirtobrutinib versus idelalisib plus rituximab (IdelaR) or bendamustine plus rituximab (BR) in BTK inhibitor pretreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Blood*, 144, 886. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2024-198147> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
108. Jurczak, W., Mato, A., Pagel, J., Coombs, C. C., Shah, N. N., Lamanna, N., Lech-Maranda, E., Eyre, T. A., Munir, T., Woyach, J. A., Wierda, W. G., Cheah, C. Y., Cohen, J., Roeker, L., Patel, M. R., Fakhri, B., Barve, M. A., Tam, C. S., Lewis, D., Gerson, J. N., Alencar, A., Ujjani, C., Flinn, I., Sundaram, S., Ma, S., Jagadeesh, D., Rhodes, J., Taylor, J., Abdel-Wahab, O., Ghia, P., Schuster, S. J., Wang, D., Nair, B., Zhu, E., Tsai, D. E., Davids, M. S. and Brown, J. R. Pirtobrutinib, a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor in previously treated CLL/SLL: Updated results from the phase 1/2 BRUIN study. *Acta Haematologica Polonica*. 2022. 53(Supplement A)(A33. *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
109. Jurczak, W., Pagel, J., Coombs, C., Shah, N., Lamanna, N., Lech-Maranda, E., Eyre, T. A., Woyach, J., Wierda, W., Cheah, C., Roeker, L., Patel, M., Fakhri, B., Barve, M. A., Tam, C. S., Lewis, D. J., Gerson, J. N., Alencar, A., Taylor, J., Abdel-Wahab, O., Ghia, P., Schuster, S. J., Chen, J., Nair, B. C., Tsai, D. E., Ku, N. C., Davids, M., Brown, J. and Matok, A. Pirtobrutinib (LOXO-305), a next generation, highly selective, non-covalent BTK inhibitor in previously treated CLL/SLL: Results from the phase 1/2 BRUIN study. *Leukemia and Lymphoma*. 2021. 62(SUPPL 1)(S81-S82. <https://dx.doi.org/10.1080/10428194.2021.1995175> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
110. Zuber, M., Akkai, S., Li, N., Veetil, S., Tan, C. and VillaZapata, L. Efficacy and Effectiveness Outcomes of Treatments for Double-Exposed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma Patients: A Systematic Literature Review. *Cancer Medicine*. 2024. 13(18) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1002/cam4.70258> *(nieadekwatny komparator)*
111. Stringer, M., Walker, G. and Srivedi, M. American Society of Hematology - 61st Annual Meeting and Exposition: Orlando, Florida, USA - December 7-10, 2019. *Drugs of the Future*. 2020. 45(2)(137-143. <https://dx.doi.org/10.1358/dof.2020.45.2.3128649> *(nieadekwatna interwencja)*

12.9. Publikacje wykluczone-- komparator

112. 48th Congress of the Italian Society of Hematology. Haematologica. 2021. 106(2021-10). Paczka abstraktów *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
113. Chanan-Khan, A., Liu, T., Yang, K., Cohen, A., Fahrback, K., Campbell, J. and Tang, B. Network Meta-Analysis of Progression Free Survival in the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. HemaSphere. 2022. 6(Supplement 3)(3289. <https://dx.doi.org/10.1097/01.HS9.0000852292.38263.b8> *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
114. Chanan-Khan, A., Liu, T., Yang, K., Cohen, A., Fahrback, K., Campbell, J. and Tang, B. Network meta-analysis of progression free survival in the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. 2022. 40(16 Supplement 1)(https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.19514 *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
115. Chen, Y. C., Palhares De Miranda, P. A. P., Sile, B., Fox, G., Chukwu, C., Moslehi, J. J. and O'Quinn, R. Impact of Baseline Comorbidities and Treatment on Cardiovascular (CV) Outcomes in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Systematic Literature Review (SLR) of Interventional Trials and a Targeted Literature Review (TLR) of Real-World Observational Studies in CLL. Blood. 2023. 142(Supplement 1)(6539. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-174776> *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
116. Cochrane, T., Enrico, A., Gomez-Almaguer, D., Hadjiev, E., Lech-Maranda, E., Masszi, T., Nikitin, E., Robak, T., Weinkove, R., Wu, S. J., Sall, K. R., Pesko, J., Pal, M., Komlosi, V. and Anderson, M. A. Impact of venetoclax monotherapy on the quality of life of patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results from the phase 3b VENICE II trial Leukemia and Lymphoma. 2022. 63(2)(304-314. . <https://dx.doi.org/10.1080/10428194.2021.1986217> *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
117. Harrup, R. A., Kater, A. P., Eichhorst, B. F., Owen, C., Chyla, B., Jin, H. Y., Jiang, Y., Chang, Y. M., Millen, R., Lefebvre, M., Thadani-Mulero, M., Boyer, M. and Seymour, J. F. Response to Subsequent Novel Therapies and Time to Second Progression-Free Survival Event in the MURANO Trial in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Previously Treated with Fixed-Dose Venetoclax Plus Rituximab. Blood. 2023. 142(Supplement 1)(1898. . <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-177567> *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
118. Harrup, R. A., Owen, C., D'Roario, J., Robak, T., Kater, A. P., Montillo, M., de la Serna, J., Tmeny, M., Kim, S. Y., Bataillard, E., Lefebvre, M., Boyer, M. and Seymour, J. F. Efficacy of Subsequent Novel Targeted Therapies, Including Repeated Venetoclax-Rituximab (VenR), in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Previously Treated with Fixed-Duration Venr in the Murano Study. Blood. 2020. 136(Supplement 1)(44-45. . <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2020-137415> *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
119. Izutsu, K., Yamamoto, K., Kato, K., Ishikawa, T., Fukuhara, N., Terui, Y., Choi, I., Humphrey, K., Kim, S. Y., Okubo, S., Ogawa, N., Nishimura, Y., Salem, A. H. and Maruyama, D. Phase 1/2 study of venetoclax, a BCL-2 inhibitor, in Japanese patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. International Journal of Hematology. 2021. 113(3)(370-380. . <https://dx.doi.org/10.1007/s12185-020-03024-3> *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
120. Kater, A. P., Arslan, O., Demikran, F., Harishanu, Y., Ferhanoglu, B., Gonzalez Diaz, M., Leber, B., Montillo, M., Panayiotidis, P., Rossi, D., Skarbnik, A., Tempescul, A., Turgut, M., Chyla, B. J., Masud, A. A., Sall, K., Pena, G. E., Fort, S. and Forconi, F. Efficacy of venetoclax in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Primary endpoint analysis of the international phase 3b trial (venice I). HemaSphere. 2020. 4(Supplement 1)(31-32. .

<https://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000404> *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*

121. Kater, A. P., Harrup, R., Klips, T. J., Eichhorst, B., Owen, C. J., Assouline, S., Lamanna, N., Robak, T., de la Serna, J., Jaeger, U., Cartron, G., Montillo, M., Mellink, C., Langerak, A. W., Chyla, B., Popovic, R., Jiang, Y., Millen, R., Lefebvre, M., Thadani-Mulero, M., Boyer, M. and Seymour, J. F. The MURANO study: final analysis and retreatment/crossover substudy results of VenR for patients with relapsed/refractory CLL. *Blood*. 2025. 145(23):2733-2745. . <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2024025525> *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
122. Kim, J., Cho, J., Lim, J. H., Lee, M. H. and Lee, M. W. Relative Efficacy of Systemic Treatments for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Network Meta-Analysis According to 17p Deletion/TP53 Mutations. *Blood*. 2024. 144(Supplement 1):5782. . <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2024-211249> *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
123. Mato, A., Follows, G., Sall, K., Diakite, I., Nicoloso, D., Dietz, B., Maher, J., Alexiou, D. and Chirikov, V. Indirect treatment comparison of venetoclax plus rituximab with B-cell receptor inhibitors in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2019. 185(Supplement 1):91-92. . <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.15854> *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
124. Mohseninejad, L., Walder, L., Ubi, S., Malyon, A., Yang, K. and Olie, R. Targeted Treatments for Patients with Relapsed and/or Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Literature Review (SLR) of Randomized Clinical Trials (RCTs). *Value in Health*. 2023. 26(12 Supplement):S548-S549. . <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2023.09.2948> *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
125. Monica, M., Reczek, M. and Kawalec, P. CO112 Efficacy and Safety of Venetoclax+Rituximab in the Treatment of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of Bayesian Network Meta-Analysis. *Value in Health*. 2023. 26(6 Supplement):S35. . <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2023.03.185> *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
126. Pleyer, C., Tomasulo, E., Superata, J., Adams, R., Tian, X., Grey, J., Nierman, P., Wiestner, A. and Sun, C. Activity and Safety of Venetoclax without Anti-CD20 Lead-in Therapy in Treatment Naïve and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2024. 144(Supplement 1):4620. . <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2024-203506> *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
127. Rios Olais, F. A. A., McGary, A. K., Tuna Aguilar, E. J., Almader-Douglas, D., Tsang, M., Lels, J. F., Buras, M. R. and Hilla, T. Association of Measurable Residual Disease with Progression-Free Survival in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis in the Era of Novel Agents. *Blood*. 2023. 142(Supplement 1):1916. . <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-190869> *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
128. Scarfo, L., Heltai, S., Albi, E., Scarano, E., Schiattone, L., Farina, L., Mola, R., Deodato, M., Ferrario, A., Motta, M., Reda, G., Sancetta, R., Coscia, M., Rivela, P., Laurenti, L., Varettoni, M., Perotta, E., Capasso, A., Raghetti, P., Colla, M. and Ghia, P. Minimal residual disease-driven treatment intensification with sequential addition of ibrutinib to venetoclax in R/R CLL. *Blood*. 2022. 140(22):2348-2357. . <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2022016901> *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
129. Seymour, J. F., Davids, M. S., Roberts, A. W., Hallek, M., Wierda, W. G., Hillmen, P., Gerecitano, J. F., Cerri, E., Potluri, J., Kim, S. Y., Busman, T., Verdugo, M., Humerickhouse, R. A., Best, A., Desai, M. and Stilgenbauer, S. Safety profile of venetoclax monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. Conference: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH. 2016. 128(22) . *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*

130. Stilgenbauer, S., Tausch, E., Roberts, A. W., Daid, M. S., Eichhorst, B., Hallek, M., Hillmen, P., Schneider, C., Bottcher, S., Popoic, R., Ghanim, M. T., Moran, M., Sinai, W. J., Wang, X., Mukherjee, N., Chyla, B., Wierda, W. G. and Seymour, J. F. Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia with 17p Deletion: 6-Year Follow-up and Genomic Analyses in a Pivotal Phase 2 Trial. *HemaSphere*. 2022. 6(Supplement 3)(96-97. <https://dx.doi.org/10.1097/01.HS9.0000852292.38263.b8>. *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
131. Stilgenbauer, S., Tausch, E., Roberts, A. W., Davids, M. S., Eichhorst, B., Hallek, M., Hillmen, P., Schneider, C., Schettig, J., Bottcher, S., Kater, A. P., Jiang, Y., Boyer, M., Popovic, R., Ghanim, M. T., Moran, M., Sinai, W. J., Wang, X., Mukherjee, N., Chyla, B., Wierda, W. G. and Seymour, J. F. Six-year follow-up and subgroup analyses of a phase 2 trial of venetoclax for del(17p) chronic lymphocytic leukemia. *Blood Advances*. 2024. 8(8)(1992-2004. <https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011741>. *(nieadekwatna populacja, w tym brak zawężenia na pacjentów leczonych wcześniej BTK)*
132. Choi, M. Y., Heyman, B., Pu, M., Pittman, E., Messer, K. and Kipps, T. J. Rituximab and High-Dose Methylprednisolone Debulking Prior to Venetoclax for Patients with Relapsed or Refractory CLL. *Blood*. 2022. 140(Supplement 1)(12410-12411. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-170897> *(nieadekwatna interwencja)*
133. Grell, R., Fraser, G., Leber, B., Marks, R., Quaresmini, G., Middeke, J. M., Semenzato, G., Schary, W., Boyer, M., Breuleux, M., Crompton, N., Humphrey, K. and Marlton, P. Efficacy and safety of ibrutinib (IBR) after venetoclax (VEN) treatment in IBR-Naïve patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Follow-up of patients from the MURANO study. *Blood. Conference: 60th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH*. 2018. 132(Suppl 1)(<https://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-99-118148> *(nieadekwatna interwencja)*
134. Seymour, J. F., Kipps, T. J., Eichhorst, B., Hillmen, P., DiRozario, J., Assouline, S., Owen, C., Robak, T., De La Serna, J., Jaeger, U., Cartron, G., Montillo, M., Lamanna, N., Verdugo, M. E., Punnoose, E. A., Jiang, Y., Wang, J., Boyer, M., Humphrey, K., Mobasher, M. and Kater, A. P. Murano trial establishes feasibility of time-limited venetoclax-rituximab (VENR) combination therapy in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2018. 132(2018-12. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-184> *(nieadekwatna interwencja)*
135. Seymour, J. F., Kipps, T. J., Eichhorst, B. F., Hillmen, P., DiRozario, J., Assouline, S., Owen, C., Robak, T., de la Serna, J., Jaeger, U., Cartron, G., Montillo, M., Lamanna, N., Kim, S. Y., Wu, J., Jiang, Y., Wang, J., Lefebvre, M., Boyer, M., Humphrey, K. and Kater, A. P. Four-Year Analysis of Murano Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood*. 2019. 134(Supplement 1)(355. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-123930> *(nieadekwatna interwencja)*
136. Seymour, J. F., Wu, J. Q., Popovic, R., Eichhorst, B., Hillmen, P., Kipps, T. J., Langerak, A. W., Owen, C., Dubois, J., Mellink, C., Van Der Kevle-Kersemaekers, A. M., Dunbar, F., Jiang, Y., Chyla, B., Boyer, M., Thadani-Mulero, M., Lefebvre, M., Harrup, R. and Kater, A. P. Assessment of the clonal dynamics of acquired mutations in patients (PTs) with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) treated in the randomized phase 3 murano trial supports venetoclax-rituximab (VENR) fixed-duration combination treatment (TX). *Blood*. 2021. 138(SUPPL 1)(1548. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-147731> *(nieadekwatna interwencja)*
137. A Trial of Pirtobrutinib (LOXO-305) Plus Venetoclax and Rituximab (PVR) Versus Venetoclax and Rituximab (VR) in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). 2021. rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
138. A Phase 3 Trial of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) plus Venetoclax and Rituximab versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated CLL/SLL. 2021. rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
139. A Study of BGB-16673 Compared to Investigator's Choice in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Previously Exposed to Both Bruton Tyrosine Kinase (BTK) and B-cell Leukemia/Lymphoma 2 Protein (BCL2) Inhibitors. 2025. rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*

140. Anonymous. Early Clonal Dynamics During Venetoclax Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). clinicaltrials.gov. 2019. 13 rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
141. Anonymous. A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) Plus Venetoclax and Rituximab Versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-322). clinicaltrials.gov. 2021. 15(rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*)
142. Anonymous. Refractoriness to Ibrutinib (BTK) and Systemic Targeted Therapy. clinicaltrials.gov. 2022. 28(rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*)
143. Anonymous. A Multicentre, Open-label, Randomised Phase IV Study to Investigate Acalabrutinib Monotherapy Compared to Investigator's Choice of Treatment in Adults (> 18 Years) With Chronic Lymphocytic Leukaemia and Moderate to Severe Cardiac Impairment. clinicaltrials.gov. 2024. 20(rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*)
144. Anonymous. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of BGB-16673 Compared to Investigator's Choice (Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab or Venetoclax Plus Rituximab Retreatment) in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Previously Exposed to Both BTK and BCL2 Inhibitors. clinicaltrials.gov. 2025. 21(rejestr badania trwającego *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*)
145. Blombery, P., Thompson, E. R., Chen, X., Nguyen, T., Anderson, M. A., Westerman, D. A., Seymour, J. F., Tam, C. S., Dengler, M. A., Huang, D. C. S., Wei, A. and Roberts, A. W. BAX-Mutated Clonal Hematopoiesis in Patients on Long-Term Venetoclax for Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 2020. 136(Supplement 1):9-10. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2020-137775> *(nieadekwatny typ punktu końcowego, w tym brak wyników)*
146. Al-Sawaf, O., Jen, M., Hess, L. M., Zhang, J., Goebel, B., Pagel, J. M., Eyre, T. A. and Presenter, L. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Pirtobrutinib Vs Venetoclax Continuous Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory CLL Previously Treated with a Covalent Btk Inhibitor. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2023. 45(Supplement 4):S162. <https://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.361> *(nieadekwatny typ badania)*
147. Al-Sawaf, O., Jen, M. H., Hess, L. M., Zhang, J., Goebel, B., Pagel, J. M., Abhyankar, S., Davids, M. S. and Eyre, T. A. Pirtobrutinib versus venetoclax in covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor-pretreated chronic lymphocytic leukemia: a matching-adjusted indirect comparison. Haematologica. 2024. 109(6):1866-1873. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2023.284150> *(nieadekwatny typ badania)*
148. Anonymous. Survival analysis of UK and Ireland CLL patients following cessation of ibrutinib therapy. British Journal of Haematology. 2017. 176(Supplement 1):64-65. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.14613> *(nieadekwatny typ badania)*
149. Davids, M., Al-Sawaf, O., Jen, M. H., Hess, L. M., Zhang, J., Goebel, B., Pagel, J. M. and Eyre, T. A. Matching-adjusted indirect comparison of pirtobrutinib vs. venetoclax continuous monotherapy in patients with relapsed/refractory CLL previously treated with a covalent BTK inhibitor. Leukemia and Lymphoma. 2023. 64(Supplement 1):S78-S79. <https://dx.doi.org/10.1080/10428194.2023.2250219> *(nieadekwatny typ badania)*
150. Davids, M. S., Hallek, M., Wierda, W., Roberts, A. W., Stilgenbauer, S., Jones, J. A., Gerecitano, J. F., Kim, S. Y., Potluri, J., Busman, T., Best, A., Verdugo, M. E., Corri, E., Desai, M., Hillmen, P. and Seymour, J. F. Comprehensive safety analysis of Venetoclax monotherapy for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Clinical Cancer Research. 2018. 24(18):4371-4379. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3761> *(nieadekwatny typ badania)*
151. Roberts, A. W., Seymour, J. F., Eichhorst, B., Stilgenbauer, S., Choi, M. Y., Davids, M. S., Gerecitano, J. F., Popovic, R., Chyla, B., Zhu, M., Verdugo, M., Potluri, J., Lash, L., Kim, S. Y. and Hallek, M. Pooled multi-trial analysis of venetoclax efficacy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood. Conference: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH. 2016. 128(22) *(nieadekwatny typ badania)*

152. Byrd, J., Wierda, W., Davids, M., Choi, M., Furman, R., Mato, A., Zhou, L., Verdugo, M., Potluri, J. and Coutre, S. Durability of response to venetoclax (VEN) in patients with CLL relapsed/refractory to ibrutinib and/or idelalisib. *British Journal of Haematology*. 2019. 185(Supplement 1)(83-84. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.15854> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
153. Byrd, J. C., Wierda, W. G., Davids, M. S., Choi, M., Furman, R. R., Mato, A., Zhou, L., Verdugo, M., Potluri, J. and Coutre, S. Durability of response to venetoclax (VEN) in patients with CLL relapsed/refractory to ibrutinib and/or idelalisib. *HemaSphere*. 2018. 2(Supplement 2)(122. <https://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000060> *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
154. Coutre, S., Wierda, W., Choi, M., Davids, M. S., Cheson, B. D., Furman, R. R., Lamanna, N., Barr, P. M., Eradat, H., Halwani, A., Heffner, L., Chyla, B., Zhu, M., Potluri, J., Verdugo, M., Humerickhouse, R., Mato, A. R. and Jones, J. Venetoclax is active in CLL patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. *Haematologica*. 2016. 101(Supplement 1)(231-232. *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
155. Jones, J., Choi, M. Y., Mato, A. R., Furman, R. R., Davids, M. S., Heffner, L. T., Cheson, B. D., Lamanna, N., Barr, P. M., Eradat, H., Halwani, A., Chyla, B., Zhu, M., Verdugo, M., Humerickhouse, R. A., Potluri, J., Wierda, W. G. and Coutre, S. E. Venetoclax (VEN) monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib. *Blood*. Conference: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH. 2016. 128(22) *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
156. Jones, J., Mato, A. R., Coutre, S., Wierda, W., Choi, M. Y., Davids, M. S., Lamanna, N., Barr, P., Burns, K., Montalvo, N., Zhu, M., Busman, T., Potluri, J., Humerickhouse, R. A. and Byrd, J. C. Preliminary results of a phase 2, open-label study of venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia relapsed after or refractory to ibrutinib or idelalisib therapy. *Blood*. 2015. 126(23)(715. *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
157. Jones, J. A., Wierda, W. G., Choi, M. Y., Davids, M. S., Cheson, B. D., Furman, R. R., Lamanna, N., Barr, P. M., Eradat, H. A., Halwani, A. S., Heffner, L. T., Chyla, B., Zhu, M., Potluri, J., Verdugo, M. E., Humerickhouse, R., Mato, A. R. and Coutre, S. Venetoclax activity in CLL patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. *Journal of Clinical Oncology*. Conference. 2016. 34(Supplement 15) *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*
158. Wang, L., Hartley, L., Howe, E., Kangappaden, T., Laidlaw, A. and Sharman, J. Systematic literature review (SLR) of treatments and outcomes in patients with relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) previously treated with Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi) and venetoclax. *Leukemia and Lymphoma*. 2023. 64(Supplement 1)(S54-S55. <https://dx.doi.org/10.1080/10428194.2023.2250219> *(nieadekwatny typ badania)*
159. Wierda, W. G., Davids, M. S., Furman, R. R., Cheson, B. D., Barr, P. M., Eradat, H., Heffner, L., Jones, J., Zhou, L., Verdugo, M., Humerickhouse, R. A., Potluri, J. and Choi, M. Venetoclax (VEN) is active in chronic lymphocytic leukemia (CLL) relapsed or refractory to more than one b-cell receptor pathway inhibitor (BCRi). *Blood*. Conference: 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH. 2017. 130(Supplement 1) *(dane cząstkowe - abstrakty konferencyjne z niewielkim N, krótkim follow-up czy ilością prezentowanych wyników względem włączonego opracowania pełnotekstowego)*

13. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – schemat PICOS	18
Tabela 2. Zestawienie badań odnalezionych w rejestrach badań klinicznych dla pirtobrutynibu (data wyszukiwania: 03.10.2025 r.)	22
Tabela 3. Charakterystyka publikacji Al-Sawaf 2024 [18]	32
Tabela 4. Metodologia zidentyfikowanych badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego	38
Tabela 5. Najważniejsze kryteria kwalifikacji chorych do badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego	39
Tabela 6. Najważniejsze cechy demograficzne i kliniczne chorych włączonych do badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego	40
Tabela 7. Charakterystyka interwencji stosowanych w fazie randomizowanej badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego	41
Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych analizowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego*	42
Tabela 9. Skuteczność kliniczna pirtobrutynib vs. wenetoklaks – porównanie pośrednie	44
Tabela 10. Bezpieczeństwo pirtobrutynib vs. wenetoklaks – porównanie pośrednie	45
Tabela 11. Schemat dawkowania w ramieniu terapii standardowej (BRUIN CLL 321)	46
Tabela 12. Przeżycie wolne od progresji choroby – ocena IRC (BRUIN CLL 321)	48
Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji choroby – ocena badacza (BRUIN CLL 321)	48
Tabela 14. Przeżycie wolne od zdarzeń (BRUIN CLL 321)	49
Tabela 15. Czas do następnej terapii lub zgonu chorego (BRUIN CLL 321)	50
Tabela 16. Przeżycie całkowite (BRUIN CLL 321)	51
Tabela 17. Odpowiedź na leczenie* w ocenie IRC (BRUIN CLL 321)	52
Tabela 18. Punkty końcowe zorientowane na pacjenta (ang. <i>Patients Reported Outcomes</i>) (BRUIN CLL 321)	54
Tabela 19. Bezpieczeństwo (BRUIN 321 CLL)	54
Tabela 20. Wyniki analizy skorygowanej o czas dla wybranych zdarzeń niepożądanych pojawiających się lub nasilających w trakcie leczenia	56
Tabela 21. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia, bez względu na stopień nasilenia, występujące u co najmniej 15% chorych w którejkolwiek z grup (BRUIN CLL 321)	56
Tabela 22. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia w 3-4 stopniu nasilenia (BRUIN CLL 321)*	58
Tabela 23. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, bez względu na stopień nasilenia (BRUIN CLL 321)	59
Tabela 24. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, 3-4 stopnia nasilenia (BRUIN CLL 321)	60
Tabela 25. Skuteczność (BRUIN 1/2, Liu 2025)	63
Tabela 26. Punkty końcowe zorientowane na pacjenta (ang. <i>Patients Reported Outcomes</i>) (BRUIN 1/2)	66

Tabela 27. Bezpieczeństwo (BRUIN 1 /2, Liu 2025)	68
Tabela 28. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające u pacjentów w trakcie leczenia (BRUIN1 /2, Liu 2025).....	69
Tabela 29. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (BRUIN1 /2, Liu 2025).....	70
Tabela 30. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (BRUIN 1 /2, Liu 2025).....	72
Tabela 31. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (BRUIN 1 /2, Liu 2025).....	73
Tabela 32. Zestawienie zdarzeń niepożądanych produktu leczniczego Jaypirca stosowanym w monoterapii* w dawce 200 mg raz na dobę na podstawie ChPL	77
Tabela 33. Działania niepożądane (ang. adverse drug reactions, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Jaypirca.....	81
Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) i Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) przez Ovid – pirtobrutynib	109
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – pirtobrutynib	109
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazach: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – wenetoklaks	109
Tabela 37. Forest plot dla PFS ocenionego przez IRC w różnych podgrupach pacjentów (a. Złożony kariotyp (yes = ≥ 3 nieprawidłowości chromosomalne; no = ≤ 3 nieprawidłowości chromosomalne; b. Wysoce złożony kariotyp (yes = ≥ 5 nieprawidłowości chromosomalnych; no = ≤ 5 nieprawidłowości chromosomalnych).....	114
Tabela 38. Forest plot dla TTNT w różnych podgrupach	115
Tabela 39. Forest plot dla ORR w różnych podgrupach.....	117
Tabela 40. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia w 3-4 stopniu nasilenia (BRUIN CLL 321)	118
Tabela 41. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego ogólna odpowiedź na leczenie pochodzące z publikacji Jones 2018 [27] oraz prezentacji konferencyjnej Woyach 2023(1)a [28]	120
Tabela 42. Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności pochodzące z publikacji Jones 2018 [27] oraz prezentacji konferencyjnej Woyach 2023 [28]	121
Tabela 43. Bezpieczeństwo M14-032 (NCT02141282)	124
Tabela 44. Zdarzenia niepożądane* dowolnego stopnia pojawiające się w trakcie leczenia wenetoklaksem	125
Tabela 45. Charakterystyka badania BRUIN CLL-321	128
Tabela 46. Charakterystyka badania BRUIN faza 1/2	135
Tabela 47. Charakterystyka badania Liu 2025	141
Tabela 48. Charakterystyka badania M14-032.....	146
Tabela 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2	150
Tabela 50. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie BRUIN CLL-321 [19]	154
Tabela 51. Ocena jakości przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR 2	157
Tabela 52. Interpretacja oceny wiarygodności przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2.....	161
Tabela 53. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2 (krytyczne domeny zostały pogrubione)	161

Tabela 54. Ocena jakości badań w skali NICE	162
---	-----

Spis wykresów

Wykres 1. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena IRC (BRUIN CLL 321)	48
Wykres 2. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena badacza (BRUIN CLL 321)	49
Wykres 3. Przeżycie wolne od zdarzeń niekorzystnych (BRUIN CLL 321)	50
Wykres 4. Czas do następnej terapii lub zgonu (BRUIN CLL 321)	51
Wykres 5. Przeżycie całkowite (BRUIN CLL 321)	52
Wykres 6. Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji (Mato 2023)	65
Wykres 7. Wskaźnik przeżycia całkowitego (Mato 2023)	65
Wykres 8. Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia lub zgonu u pacjentów nieleczonych wcześniej wenetoklaksem	116
Wykres 9. Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia lub zgonu u pacjentów wcześniej leczonych wenetoklaksem	116
Wykres 10. Przeżycie wolne od progresji choroby (Jones 2018)	122
Wykres 11. Przeżycie wolne od progresji choroby (Woyach 2023(1)a)	122
Wykres 12. Przeżycie całkowite (Jones 2018)	123
Wykres 13. Przeżycie całkowite (Woyach 2023(1)a)	123
Wykres 14. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (Jones 2018)	123

14. Załączniki

14.1. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych

14.1.1. Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji

Strategie wyszukiwania w bazach MEDLINE, Embase oraz Cochrane Library dla ocenianej interwencji zostały przeprowadzone 03.10.2025 r.

Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) i Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) przez Ovid – pirtobrutynib

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

Strategie wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych zostały przeprowadzone 03.10.2025 r.

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – pirtobrutynib

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

14.1.2. Strategia wyszukiwania dla komparatora

Strategie wyszukiwania w bazach MEDLINE, Embase oraz Cochrane Library dla analizowanego komparatora zostały przeprowadzone 03.10.2025 r.

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazach: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – wenetoklaks

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników		
		Medline	Embase	CCTR
1.	non-Hodgkin lymphoma/	36933	75856	1270
2.	chronic lymphatic leukemia/	19869	53573	799
3.	small lymphocytic lymphoma/	19869	1792	799
4.	(chronic lymphocytic leukemia or chronic lymphocytic leukaemia).mp.	24926	43114	2033

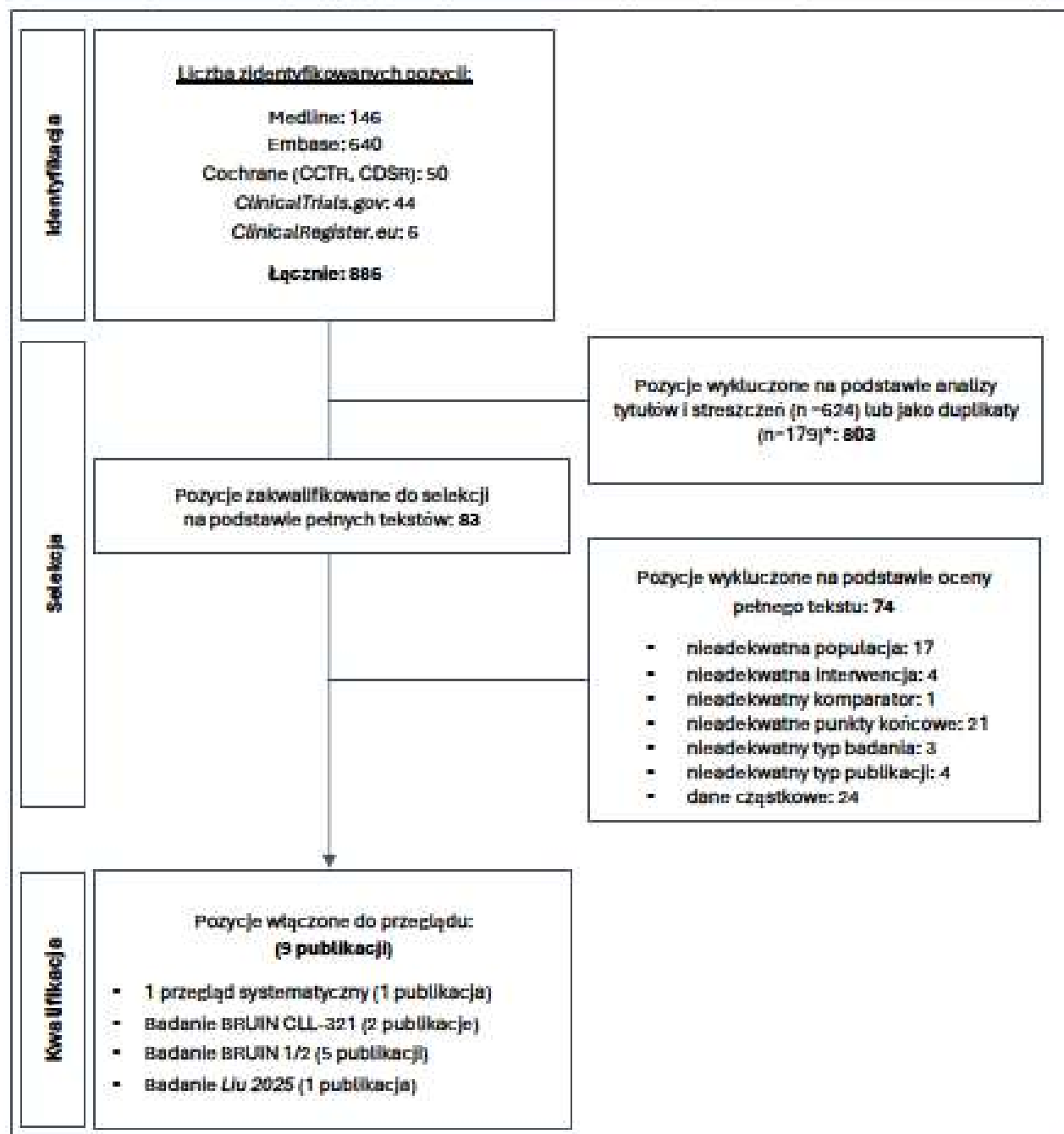
Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników		
		Medline	Embase	CCTR
5.	chronic lymphatic leukemia.mp.	998	53932	1133
6.	(chronic lymphocytic or CLL).mp.	30160	54106	2484
7.	(small lymphocytic lymphoma or small-lymphocytic lymphoma).mp.	1823	4763	395
8.	(small lymphocytic or SLL).mp.	3060	7363	572
9.	((chronic or small) adj3 (lymph* or leuk* or NHL)).mp.	87008	155089	5319
10.	(chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma).mp.	21528	39106	1824
11.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	123822	225025	6875
12.	exp salvage therapy/	17110	46016	980
13.	((salvage adj3 (chemotherap* or treatment* or therap*)) or (resistant adj3 (chemotherap* or treatment resistant))).mp.	50289	86845	7535
14.	(second line or 2nd line or 2?nd line or second-line or (second adj4 line)).ti,ab.	38332	77096	8420
15.	(third line or third-line or 3?rd line or 3rd line or (third adj4 line)).ti,ab.	8038	18179	1593
16.	(refractory or refractor* or relaps* or recurrent or (((previously adj3 treated) or previous*) adj3 treat*) or (drug adj3 resistanc*) or pre-treated or pretreated).ti,ab.	1023148	1617925	121334
17.	((failed or failure or discontinue or discontinu*) and (treatment* or therap* or prior or previous)).mp.	942487	1894070	165345
18.	((chemotherap* or treatment* or regime* or medication* or therap*) adj7 (refractory or recurrent or resistant or rescue or salvage or failed or failure)).mp.	442985	830110	92510
19.	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	1974002	3466950	285149
20.	11 and 19	22641	62837	3222
21.	Bruton Tyrosine Kinase inhibitor.mp.	418	4915	110
22.	(bruton's tyrosine kinase inhibitor or bruton tyrosine kinase inhibitor or bruton s tyrosine kinase inhibitor or inhibitor of bruton s tyrosine kinase inhibitor or inhibitor of bruton's tyrosine kinase inhibitor or inhibitor of bruton tyrosine kinase inhibitor or BTK inhibitors or BTKi or BTKj or BTKinhibitors or BTK?inhibitors or BTK).mp.	5740	14002	937
23.	Bruton tyrosine kinase inhibitor/	0	4354	0
24.	exp Bruton tyrosine kinase/	2654	5389	68
25.	(ibrutinib or imbruvica or "cra 032765" or cra032765 or cra-032765 or "pci 32765" or pci32765 or "pci 32765-00" or "pci 32765 00" or pci3276500 or PC-32765 or PC32765 or "PC 32765").mp.	4436	15940	944
26.	(acalabrutinib or "calquence acp 196" or acp196 or acp-196 or Acp-196).mp.	648	3253	255
27.	(zanubrutinib or brukina or BGB-3111 or Bgb-3111 or "BGB 3111" or BGB3111).mp.	532	2240	177

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników		
		Medline	Embase	CCTR
28.	(pirtobrutinib or Jaypirca or LOXO-305 or "LOXO 305" or Loxo-305 or "Loxo 305" or LY-3527727 or "LY 3527727" or LY3527727 or RXC-005 or RXC005 or "RXC 005").mp.	144	640	50
29.	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	8818	25680	1656
30.	20 and 29	1244	5736	607
31.	exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescent* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or child* or girl? or infant* or juvenil* or kid? or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf.	5404518	5841469	394469
32.	(Comment or Letter or Editorial or Case Reports or Review or Practice Guideline).pt.	7874165	5654155	16371
33.	(nonhuman or animal experiment or animal tissue or animal cell or animal model or in vitro study or in vitro or in vitro studies or in vitro technique or in vitro techniques).mp.	1989599	10148557	59452
34.	31 or 32 or 33	13868865	19500290	458020
35.	30 not 34	610	3970	568
36.	(venetoclax or venclyxto or "BCL-2" or BCL2).ti,ab.	93799	126739	1746
37.	35 and 36	150	1201	177
38.	remove duplicates from 37	24	1127	60
39.	limit 38 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) (Limit not valid in CCTR,Ovid MEDLINE(R); records were retained)	0	554	60
40.	limit 38 to (clinical study or clinical trial, all or clinical trial, phase II or clinical trial, phase III or clinical trial, phase IV or clinical trial or controlled clinical trial or randomized controlled trial) (Limit not valid in CCTR,Embase; records were retained)	2	431	60
41.	39 use oemazd	-	554	-
42.	40 use medall	2	-	-
43.	38 use cctr	-	-	60
44.	41 or 42 or 43	2	554	60

14.1.3. Diagram selekcji publikacji wg PRISMA

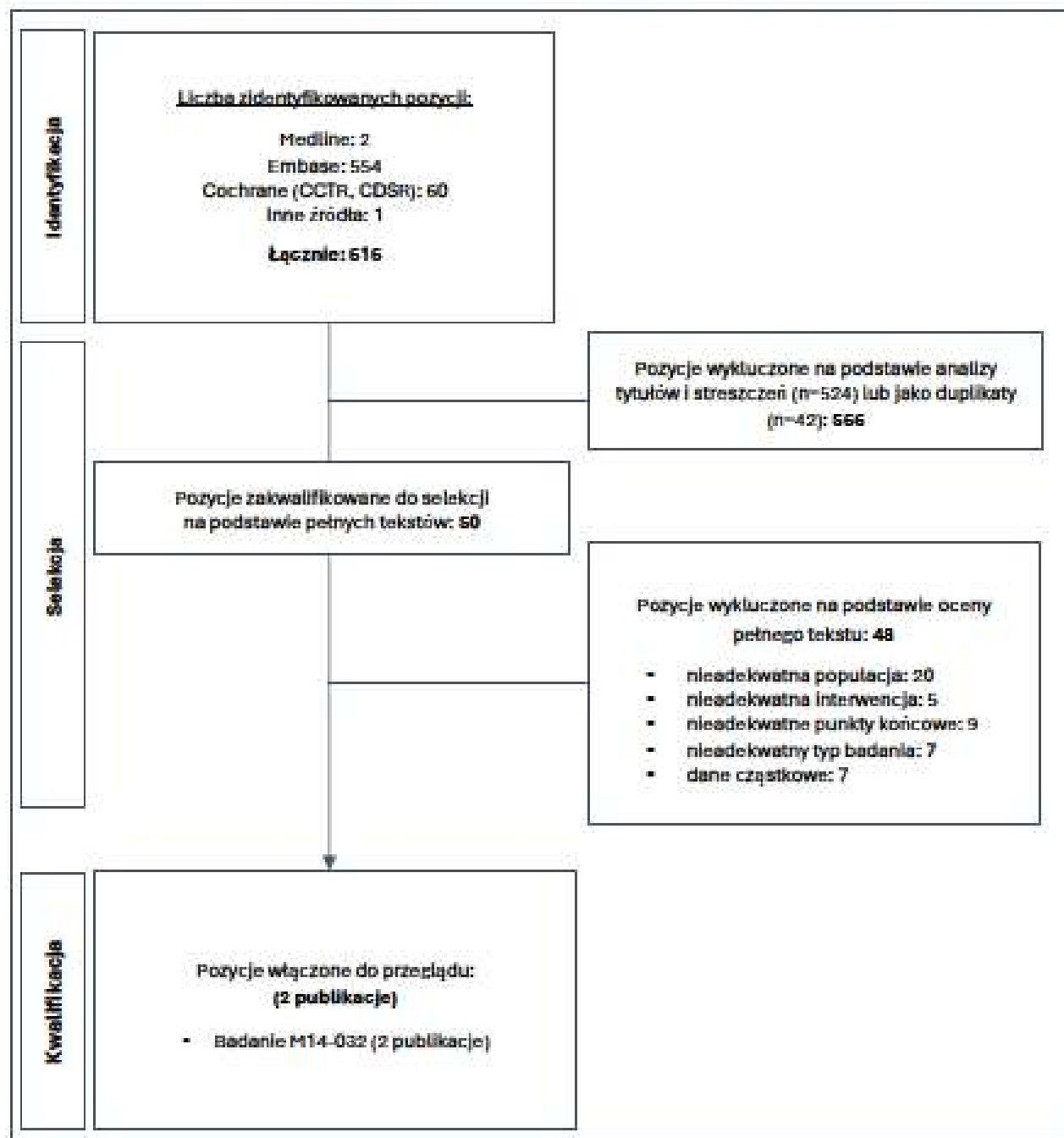
Wyniki przeglądu badań przeprowadzonego zgodnie z zdefiniowaną strategią wyszukiwania przedstawiono na poniższych diagramach PRISMA.

Rysunek 2. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych –oceniana interwencja



* to duplikaty pomiędzy Medline, Embase i Cochrane Library

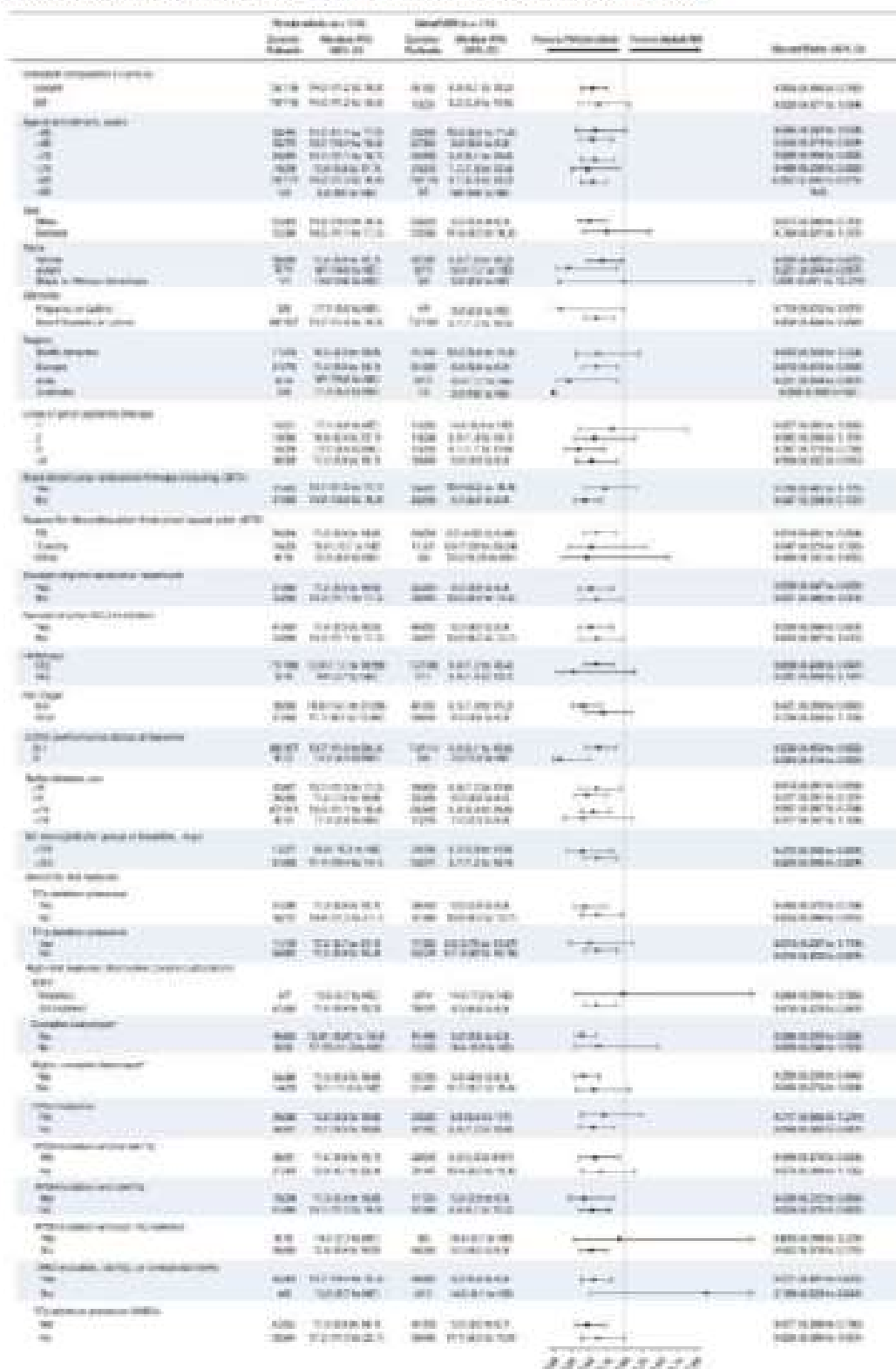
Rysunek 3. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych –oceniany komparator



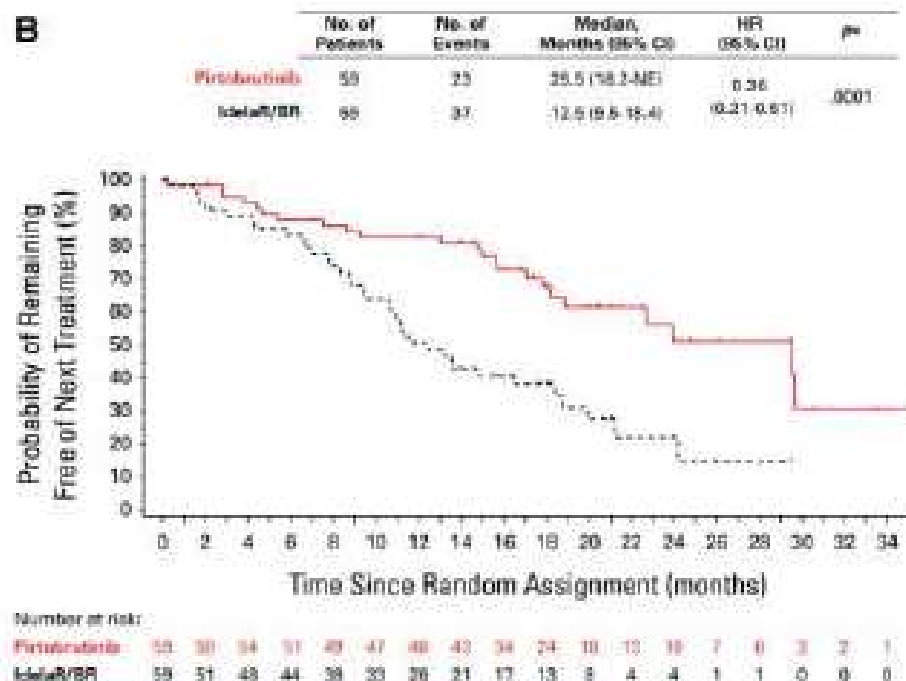
14.2. Wyniki analiz dodatkowych z badania *BRUIN CLL 321*

Na poniższych wykresach i w tabelach przedstawiono wyniki analiz w podgrupach dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia z badania *BRUIN CLL 321*.

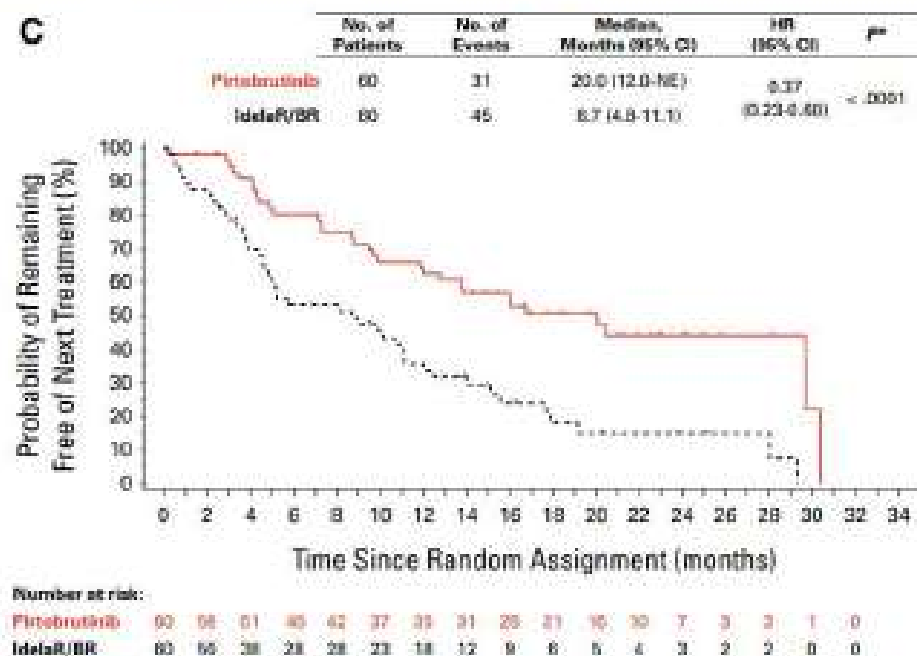
Tabela 37. Forest plot dla PFS ocenionego przez IRC w różnych podgrupach pacjentów (a. Złożony kariotyp (yes = ≥3 nieprawidłowości chromosomalne; no = <3 nieprawidłowości chromosomalne; b. Wysoce złożony kariotyp (yes = ≥5 nieprawidłowości chromosomalnych; no = <5 nieprawidłowości chromosomalnych).



Wykres 8. Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia lub zgonu u pacjentów nieleczonych wcześniej wenetoklaksem



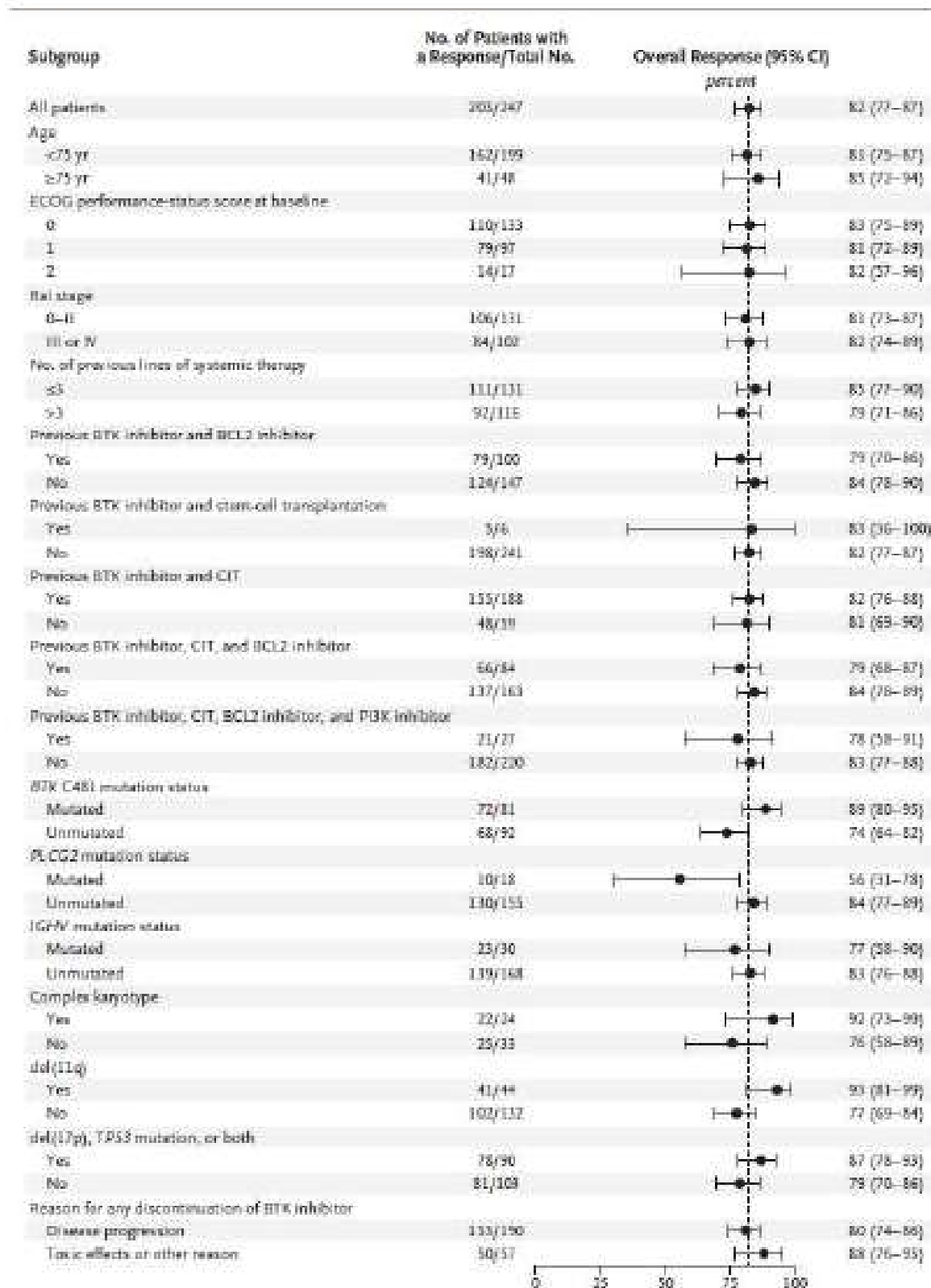
Wykres 9. Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia lub zgonu u pacjentów wcześniej leczonych wenetoklaksem



14.3. Wyniki analiz dodatkowych z badania BRUIN 1/2

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analiz w podgrupach dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia z badania BRUIN 1/2.

Tabela 39. Forest plot dla ORR w różnych podgrupach



14.1. Wyniki analiz dodatkowych dotyczące bezpieczeństwa z badania *BRUIN CLL 321*

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowe zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia w 3-4 stopniu nasilenia z badania *BRUIN CLL 321* przedstawione w modelu ekonomicznym.

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia w 3-4 stopniu nasilenia (*BRUIN CLL 321*)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	Wartość p* NNT (95% CI)*
Niewydolność serca	PIRTO	116	3* (2,6)	6,70 (0,34; 142,74)	P=0,206
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	0 (0,0)		
Gorączka neutropeniczna	PIRTO	116	2* (1,7)	0,36 (0,70; 1,92)	P=0,234
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	5* (4,6)		
Hiperkaliemia	PIRTO	116	3* (2,6)	6,70 (0,34; 142,74)	P=0,206
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	0 (0,0)		
Nadciśnienie	PIRTO	116	3* (2,6)	2,87 (0,29; 27,99)	P=0,365
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	1* (0,9)		
Zwiększona liczba limfocytów	PIRTO	116	3* (2,6)	2,87 (0,29; 27,99)	P=0,365
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	1* (0,9)		
Limfopenia	PIRTO	116	0 (0,0)	0,14 (0,01; 2,55)	P=0,182
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	3* (2,8)		
Zmniejszenie liczby neutrofilii	PIRTO	116	6* (5,2)	0,37 (0,14; 1,00)	P= 0,05 14 (7; 1009)
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	14* (12,9)		
Zmniejszenie liczby płytek krwi	PIRTO	116	2* (1,7)	0,62 (0,10; 3,78)	P=0,604
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	3* (2,8)		
Małopłytkowość	PIRTO	116	8* (6,9)	1,54 (0,49; 4,86)	P=0,461
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	5* (4,6)		
Zmniejszenie liczby białych krwinek	PIRTO	116	1* (0,9)	0,18 (0,02; 1,57)	P=0,121
	Terapia standardowa (IR/BR)	109	5* (4,6)		

*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

14.2. Analiza efektywności klinicznej wenetoklaksu w oparciu o wyniki jednoramiennego, wieloośrodkowego, otwartego badania fazy II

14.2.1. Charakterystyka badania

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne fazy II o akronimie M14-032 (NCT02141282) [27,28], które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) u pacjentów leczonych wcześniej ibrutynibem. Do badania M14-032 kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat, z ogólnym stanem sprawności wg ECOG PS 0–2 i diagnozą CLL zgodnie z kryteriami iwCLL 2008. Kryterium włączenia stanowiła oporna lub nawrotowa postać choroby po leczeniu ibrutynibem, zdefiniowana jako niepowodzenie leczenia lub postęp choroby podczas leczenia lub po jego przerwaniu.

W badaniu M14-032 [27,28] wzięło udział 91 pacjentów po niepowodzeniu terapii ibrutynibem, z czego 43 zakwalifikowano do kohorty głównej, a 48 – do kohorty poszerzonej. Pacjenci otrzymywali doustny wenetoklaks w dawce docelowej 400 mg na dobę. Przed osiągnięciem tej dawki stosowano pięcioletniowy schemat zwiększania dawki, zaczynając od dawki początkowej 20 mg/dobę. W kohorcie poszerzonej u pacjentów z dużym obciążeniem guza lub szybką progresją możliwe było skrócenie okresu zwiększania dawki do 3 tygodni, natomiast u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie dopuszczano zwiększenie dawki docelowej do 600 mg/dobę po 12 tygodniach.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania M14-032 była całkowita odpowiedź (ORR) oceniana przez badacza – po 24 tygodniach w kohorcie głównej oraz po 36 tygodniach w kohorcie poszerzonej. Drugorzędowo analizowano czas trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS), całkowite przeżycie (OS), czas do progresji oraz bezpieczeństwo według kryteriów CTCAE wersja 4.0. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa obejmują wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę wenetoklaksu. Mediana okresu obserwacji wynosiła 14 miesięcy, przy czym wynosiła 19 miesięcy w kohorcie głównej i 12 miesięcy w kohorcie poszerzonej.

Szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w Rozdziale 14.3.2.

14.2.2. Skuteczność kliniczna

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

- **Ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) – pierwszorzędowy punkt końcowy;**
- Odpowiedzi na leczenie CR/CRi, nPR, PR, SD, PD;
- Czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- Przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS);
- Przeżycia całkowitego (OS);

Analiza skuteczności obejmowała wszystkich pacjentów z CLL, którzy byli wcześniej leczeni ibrutynibem i otrzymali przynajmniej jedną dawkę wenetoklaksu. Przedstawiono dane dla punktów końcowych zbliżnych z tymi raportowanymi w badaniach dla pirtobrutynibu.

Dane z badania **M14-032** (NCT02141282) pochodzą z publikacji *Jones 2018* [27] jak i z prezentacji konferencyjnej *Woyach 2023(1)a* [28]. W poniższych tabelach przedstawiono dane z pracy *Jones 2018* [27], chyba że oznaczono inaczej.

Wyniki badania **M14-032** (NCT02141282) uzupełniono danymi dla najdłuższego okresu obserwacji dla którego dostępne były dane z zakresu analizowanych punktów końcowych. Mediana okresu obserwacji w publikacji *Jones 2018* [27] wyniosła 14 miesięcy (zakres: 0,1 – 31, IQR: 8-18) (data odcięcia: 30.06.2017), podczas gdy w prezentacji konferencyjnej *Woyach 2023(1)a* [28] przedstawiono dane dla dłuższego horyzontu czasowego (nie podano daty odcięcia wyników), gdzie maksymalny okres obserwacji z krzywych Kaplana-Meiera wynosił 84 miesiące.

W badaniu **M14-032** (NCT02141282) leczenie wenetoklaksem wiązało się z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) wynoszącą 65%, co oznacza, że większość pacjentów osiągnęła przynajmniej częściową odpowiedź na terapię, w tym CR/CRi została osiągnięta u 9% pacjentów, PR wystąpiła u 52% pacjentów, natomiast niemal całkowita odpowiedź (nPR) u 3% pacjentów. SD odnotowano u 24% pacjentów, a PD wystąpiła u 6% pacjentów. Wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego z badania M14-032 (NCT02141282) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego ogólna odpowiedź na leczenie pochodzące z publikacji *Jones 2018* [27] oraz prezentacji konferencyjnej *Woyach 2023(1)a* [28]

Publikacja ^a	Max. okres obserwacji	Interwencja	N	Parametr
Odpowiedź na leczenie, ORR				% (95% CI)
<i>Jones 2018</i>	30 miesięcy	VEN	91	65 (53; 74)
<i>Woyach 2023(1)a</i>	84 miesiące	VEN	91	65 (bd)
Odpowiedź na leczenie, CR/CRi				n (%)
<i>Jones 2018</i>	30 miesięcy	VEN	91	8 (9)
<i>Woyach 2023(1)a</i>	84 miesiące	VEN	91	10 (11)
Odpowiedź na leczenie, nPR				n (%)
<i>Jones 2018</i>	30 miesięcy	VEN	91	3 (3)
<i>Woyach 2023(1)a</i>	84 miesiące	VEN	91	3 (3)
Odpowiedź na leczenie, PR				n (%)
<i>Jones 2018</i>	30 miesięcy	VEN	91	48 (52)
<i>Woyach 2023(1)a</i>	84 miesiące	VEN	91	46 (51)
Stabilna choroba (ang. stable disease, SD)				n (%)
<i>Jones 2018</i>	30 miesięcy	VEN	91	22 (24)
<i>Woyach 2023(1)a</i>	84 miesiące	VEN	91	21 (23)
Progresja choroby (ang. disease progression, PD)				n (%)
<i>Jones 2018</i>	30 miesięcy	VEN	91	5 (6)

Publikacja ^a	Max. okres obserwacji	Interwencja	N	Parametr
Woyach 2023(1) ^a	84 miesiące	VEN	91	5 (5)

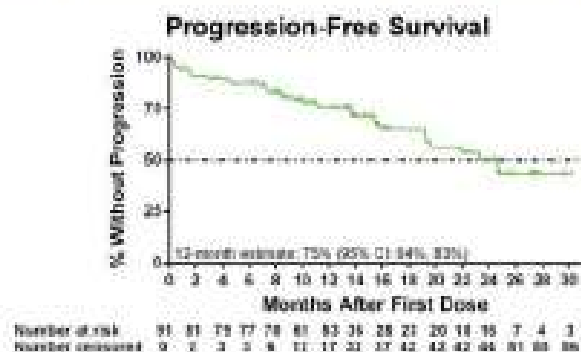
^aPrzewlekła białaczka limfocytowa postępoweła, a pacjenci przerwali leczenie z powodu progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji (PFS) osiągnęło medianę 24,7 miesiąca (95% CI: 19,2–40,9) dla obu okresów obserwacji. Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla obserwacji wynoszącej max. 30 miesięcy nie została osiągnięta, podczas gdy dla najdłuższej obserwacji wyniosła 69,6 miesiąca (95% CI: 51,3; nie osiągnięto). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla obserwacji wynoszącej max. 30 miesięcy nie została osiągnięta, podczas gdy dla najdłuższej obserwacji wyniosła 35,1 miesiąca (95% CI: 19,4–50,5). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych dotyczące badania M14-032 (NCT02141282) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 42) oraz na poniższych wykresach.

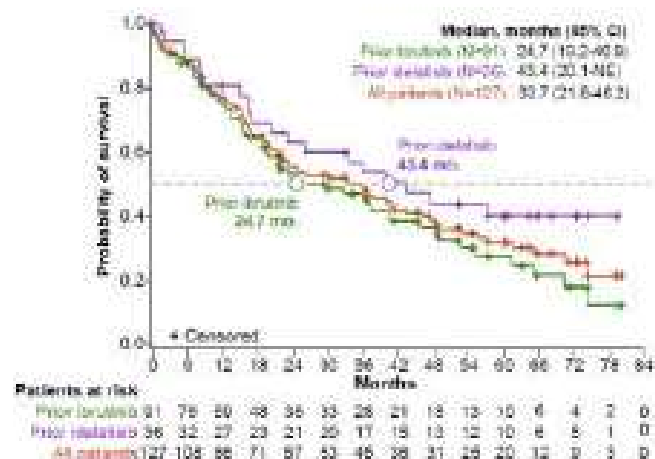
Tabela 42. Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności pochodzące z publikacji Jones 2018 [27] oraz prezentacji konferencyjnej Woyach 2023 [28]

Punkt końcowy	Maksymalny okres obserwacji	Interwencja	N	Wynik
Przeżycie wolne od progresji (PFS), m-cz, mediana (95% CI)	30 miesięcy	VEN	91	24,7 (19,2; nie osiągnięto)
	84 miesiące	VEN	91	24,7 (19,2; 40,9)
Przeżycie całkowite (OS), m-cz, mediana (95% CI)	30 miesięcy	VEN	91	Nie osiągnięto
	84 miesiące	VEN	91	69,6 (51,3; nie osiągnięto)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), m-cz, mediana (95% CI)	30 miesięcy	VEN	59	Nie osiągnięto (17,6; nie osiągnięto)
	84 miesiące	VEN	59	35,1 (19,4; 50,5)

Wykres 10. Przeżycie wolne od progresji choroby (Jones 2018)



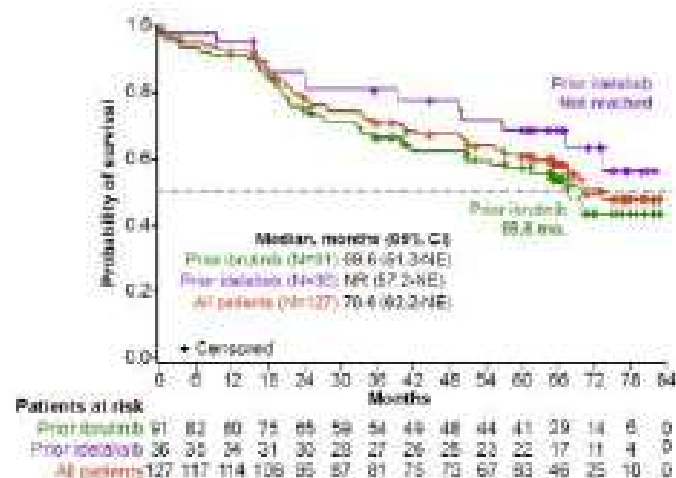
Wykres 11. Przeżycie wolne od progresji choroby (Woyach 2023[7a])



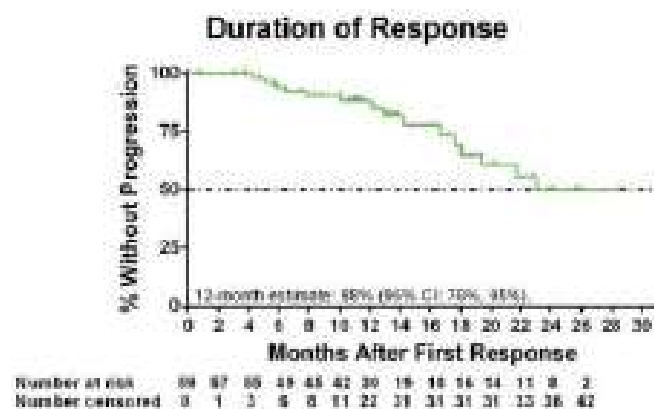
Wykres 12. Przeżycie całkowite (Jones 2018)



Wykres 13. Przeżycie całkowite (Woyach 2023(1)a)



Wykres 14. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (Jones 2018)



14.2.3. Bezpieczeństwo

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

- utrata z badania ogółem;
- utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania podawania leku;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki;
- zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia.

Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów z CLL, którzy byli wcześniej leczeni ibrutinibem i otrzymali przynajmniej jedną dawkę wenetoklaksu.

Dane z badania **M14-032** (NCT02141282) pochodzą z publikacji Jones 2018 [27] jak i z posteru konferencyjnego *Woyach 2023(1)a* [28]. W poniższych tabelach przedstawiono dane z artykułu Jones 2018 [27], chyba że oznaczono inaczej.

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli (Tabela 43) można stwierdzić, że leczenie VEN wiązało się z wysoką częstotnością zdarzeń niepożądanych, przy czym 88% pacjentów doświadczyło zdarzeń stopnia ≥ 3 , a 67% zgłosiło ciężkie zdarzenia niepożądane. Działania niepożądane miały istotny wpływ na przebieg terapii – 20% pacjentów przerwało leczenie, 50% musiało czasowo wstrzymać podawanie leku, a 17% wymagało zmniejszenia dawki. Odsetek zgonów związanych z działaniami niepożądanymi wyniósł 8%, a 7% pacjentów zakończyło udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Ogółem utracono z badania 49% pacjentów.

Tabela 43. Bezpieczeństwo M14-032 (NCT02141282)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)
Utrata z badania ogółem	VEN	91	45 (49*)
Utrata z badania z powodu działań niepożądanych	VEN	91	6 (7)
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 #	VEN	91	80 (88)
Ciężkie zdarzenie niepożądane#	VEN	91	61 (67)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu#	VEN	91	7 (8)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia#	VEN	91	18 (20)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania podawania leku#	VEN	91	45 (50)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki#	VEN	91	15 (17)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; #Dane z badania M14-032 (NCT02141282) pochodzą z publikacji *Woyach 2023(1)a* [28].

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia wśród pacjentów leczonych wenetoklaksem były neutropenia (62%), nudności (57%), anemia (53%), biegunka (52%) oraz trombocytopenia (47%).

Pozostałe zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia pojawiające się w trakcie leczenia wenetoklaksem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Zdarzenia niepożądane* dowolnego stopnia pojawiające się w trakcie leczenia wenetoklaksem

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Anemia	VEN	91	48 (53)
Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna	VEN	91	2 (2)
Gorączka neutropeniczna	VEN	91	12 (13)
Neutropenia*	VEN	91	56 (62)
Trombocytopenia †	VEN	91	43 (47)
Zaburzenia ucha i błędnika			
Zaćma	VEN	91	2 (2)
Zaburzenia układu pokarmowego			
Ból brzucha	VEN	91	19 (21)
Zaparcia	VEN	91	19 (21)
Biegunka	VEN	91	47 (52)
Nudności	VEN	91	52 (57)
Wymioty	VEN	91	21 (23)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Dreszcze	VEN	91	11 (12)
Zgon	VEN	91	1 (1)
Zmęczenie	VEN	91	39 (43)
Niewydolność wielonarządowa	VEN	91	1 (1)
Obrzęk obwodowy	VEN	91	21 (23)
Gorączka	VEN	91	18 (20)
Zaburzenia układu odpornościowego			
Zespół uwalniania cytokin	VEN	91	2 (2)
Zakażenia i infestacje (zakażenia pasożytnicze)			
Zapalenie tkanki podskórnej	VEN	91	5 (5)
Posocznica wywołana przez <i>Corynebacterium</i>	VEN	91	1 (1)
Zakażenie płuc	VEN	91	3 (3)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)
Zapalenie płuc	VEN	91	10 (11)
Wstrząs septyczny	VEN	91	1 (1)
Infekcje górnych dróg oddechowych	VEN	91	24 (26)
Zakażenia układu moczowego	VEN	91	8 (9)
Urazy, zatrucia i powikłania związane z procedurami medycznymi			
Siniaki	VEN	91	15 (17)
Upadki	VEN	91	5 (6)
Badania diagnostyczne			
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	VEN	91	14 (15)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	VEN	91	18 (20)
Zwiększony poziom bilirubiny we krwi	VEN	91	12 (13)
Zmniejszona liczba limfocytów	VEN	91	23 (25)
Zwiększona liczba limfocytów	VEN	91	8 (9)
Zmniejszona liczba krwinek białych (leukocytów)	VEN	91	32 (35)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Odwodnienie	VEN	91	8 (9)
Hiperkalcemia	VEN	91	6 (6)
Hiperglikemia	VEN	91	10 (11)
Hiperkalemia	VEN	91	14 (15)
Hiperfosfatemia	VEN	91	11 (12)
Hiperurykemia	VEN	91	12 (13)
Hipoalbuminemia	VEN	91	15 (17)
Hipokalcemia	VEN	91	21 (23)
Hipokaliemia	VEN	91	20 (22)
Hiponatremia	VEN	91	17 (19)
Hipofosfatemia	VEN	91	17 (19)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki			
Bóle stawów	VEN	91	16 (18)
Ból pleców	VEN	91	16 (18)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)
Ból kończyn	VEN	91	12 (13)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone			
Rak płaskonabłonkowy skóry	VEN	91	6 (6)
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	VEN	91	12 (13)
Bóle głowy	VEN	91	19 (21)
Omdlenia	VEN	91	2 (2)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Duszność	VEN	91	1 (1)
Kaszel	VEN	91	24 (26)
Duszność	VEN	91	14 (15)
Hipoksja	VEN	91	4 (4)
Ból orofaryngealny†	VEN	91	11 (12)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka	VEN	91	11 (12)
Zaburzenia naczyniowe			
Nadciśnienie	VEN	91	11 (12)

*Neutropenia obejmowała też termin „zmniejszona liczba neutrofilii”; † Trombocytopenia obejmowała też termin „zmniejszona liczba płytek krwi”; ‡ Ból gardła powiązany z infekcją górnych dróg oddechowych; *Tabela przedstawia sumę zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia o stopniu 1–2, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów, zdarzeń o stopniu 3 lub 4 u co najmniej dwóch pacjentów oraz wszystkie zdarzenia o stopniu 5.

14.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy

14.3.1. Badania dla pirtobrutynibu

Tabela 45. Charakterystyka badania BRUIN CLL-321

Badanie BRUIN CLL-321	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Pewne zastrzeżenia
Liczba ośrodków	232 ośrodki w 24 krajach (w tym ośrodki z Polski)*
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte (ang. <i>open-label</i>) badanie fazy 3.
Opis randomizacji	Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do badania byli losowo przydzielani do jednej z dwóch grup terapeutycznych (randomizacja 1:1): - Ramię A: monoterapia pirtobrutynibem podawanym ciągle, - Ramię B: leczenie według wyboru badacza – idelalizyb + Rytuksymab (IR) lub Bendamustyna + Rytuksymab (BR). Randomizacja była przeprowadzana za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (ang. <i>Interactive Web Response System, IWRS</i>). Randomizacja była stratyfikowana na podstawie dwóch czynników: - obecność delecji 17p, oceniana techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH), z lokalnego lub centralnego laboratorium, - wcześniejsze leczenie wenetoklaksem.
Zasłepienie	Badanie było otwarte (<i>open-label</i>), co oznacza, że ani pacjenci, ani lekarze prowadzący nie będą zasłepieni co do przydzielonego leczenia. Zarówno badacze, jak i uczestnicy wiedzieli, do którego ramienia leczenia zostali przypisani.
Dodatkowe informacje	- Pacjenci przydzieleni do ramienia B (IC) mogli przejść do leczenia pirtobrutynibem po potwierdzeniu progresji choroby (PD) przez niezależny komitet oceniający (IRC), pod warunkiem spełnienia kryteriów leczenia zgodnie z wytycznymi iwCLL z 2018 roku. - Pacjenci mogli kontynuować leczenie pomimo progresji, jeśli dobrze tolerowali terapię i – w ocenie badacza – czerpali z niej dalsze korzyści kliniczne.
Hipoteza badawcza	Superiority
Wielkość próby	W okresie od 9 marca 2021 r. do 17 lipca 2023 r. łącznie 238 pacjentów z nawrotową/oporną przewlekłą białaczką limfocytową lub chłoniakiem z małych limfocytów (R/R CLL/SLL) zostało losowo przydzielonych do leczenia: - pirtobrutynibem (n = 119) - terapią według wyboru badacza (IC): IR (n = 82) lub BR (n=37). Trzech pacjentów przydzielonych losowo do pirtobrutynibu oraz dziesięciu pacjentów w ramieniu IC (pięciu w grupie IR i pięciu w grupie BR) nie otrzymało leczenia. Na dzień odcięcia danych: 46 z 116 pacjentów (39,7%) otrzymujących pirtobrutynib nadal kontynuowało leczenie, 5 z 77 pacjentów (6,5%) otrzymujących IR nadal było w trakcie terapii, - Wszyscy 32 pacjenci leczeni BR zakończyli terapię – z czego 15 pacjentów (46,9%) ukończyło wszystkie 6 cykli leczenia.

Badanie BRUIN CLL-321	
	Spośród 66 pacjentów leczonych IR/BR, u których stwierdzono progresję choroby (PD) ocenioną przez badacza (INV), 50 pacjentów z potwierdzoną progresją przez niezależny komitet (IRC) i spełniających kryteria iwCLL do rozpoczęcia leczenia, przeszło na terapię pirtobrutynibem, co stanowi efektywny wskaźnik crossoveru wynoszący 76% (50 z 66). Ponad połowa pacjentów, którzy przeszli na pirtobrutynib (29 z 50, czyli 58%), pozostawała w terapii na dzień odcięcia danych. Kontynuacja leczenia po progresji ocenionej przez badacza miała miejsce u: 38,6% pacjentów (22 z 57) otrzymujących Pirtobrutynib, - oraz tylko 1,5% pacjentów (1 z 66) otrzymujących IR/BR.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
I-rzędowe punkty końcowe	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez zaslepiony IRC zgodnie z kryteriami iwCLL z roku 2018.
II-rzędowe punkty końcowe	Następujące punkty końcowe oceniane przez badacza (INV): - Przeżycie całkowite (OS) - Przeżycie wolne od progresji (PFS) zgodnie z kryteriami iwCLL z roku 2018, - Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia (TTNT), definiowane jako czas od randomizacji do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej dla CLL/SLL lub wystąpienie zgonu, - Przeżycie bez zdarzeń (EFS), definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby, rozpoczęcia nowego leczenia CLL/SLL, przerwania leczenia z powodu toksyczności lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpi jako pierwsze. Następujące punkty końcowe oceniane przez badacza (INV) i IRC: - Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), - Czas trwania odpowiedzi (DOR).
Bezpieczeństwo	Zgodnie z NCI CTCAE v5.0 (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>): - Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), - Zdarzenia niepożądane (AEs), - Zgony, - Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.
Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta (PRO)	- Czas do wystąpienia pogorszenia (TTW) objawów związanych z CLL/SLL - Czas do pogorszenia sprawności fizycznej
ITT	Populacja badająca skuteczność leczenia (Efficacy Population) Wszystkie analizy skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zasadą <i>intention-to-treat</i> (ITT), definiowanej jako wszyscy losowo przydzieleni pacjenci, zgodnie z przypisaną grupą leczenia. - Analiza przeżycia całkowitego (OS) obejmowała okres po przejściu pacjentów do innego ramienia badania (crossover), natomiast wszystkie pozostałe analizy skuteczności obejmowały dane do momentu zmiany ramienia badania (crossover). Populacja badająca bezpieczeństwo (Safety Population) Obejmuje wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, z wyłączeniem zmiany ramienia badania (crossover).
Utrata pacjentów z badania	Przerwanie leczenia w ramieniu A (Pirtobrutynib): 73 pacjentów. Przerwanie leczenia w ramieniu B (IR/BR): 97 pacjentów.
Źródło finansowania	Eli Lilly and Company

Badanie BRUIN CLL-321	
Publikacje do badania, inne źródła	Sharma 2025, Barr 2025a
Identyfikatory badania	NCT04666038, BRUIN CLL-321, LOXO-BTK-20020, 18073, J2N-0X-J2NN
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	Pacjenci kwalifikują się do włączenia do badania tylko wtedy, gdy wszystkie z poniższych kryteriów są spełnione: 1. Wiek 18 lat lub więcej, zgodnie z lokalnymi przepisami w momencie włączenia do badania. 2. Potwierdzona diagnoza CLL/SLL na podstawie lokalnego badania laboratoryjnego, zgodnie z kryteriami IWCLL z 2018 roku: a) Komórki B wykazujące ekspresję: CD5 i przynajmniej jednego markera komórek B (CD19, CD20, CD23), oraz ograniczoną ekspresję łańcuchów lekkich κ lub λ. b) $\geq 5 \times 10^9$ limfocytów B/L (czyli $\geq 5000/\mu\text{L}$) we krwi obwodowej. W przypadku SLL dopuszcza się takie wartości w wywiadzie. c) Prolimfocyty $\leq 55\%$ wszystkich limfocytów we krwi. 3. Rozpoczęcia leczenia, zgodnie z kryteriami IWCLL z 2018 roku. Pacjent musi spełniać przynajmniej jeden z poniższych warunków: d) Pogarszająca się anemia ($\text{Hb} < 10 \text{ g/dL}$) lub małopłytkowość ($\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{L}$). e) Znaczne (tj. krawędź śledziony $\geq 6 \text{ cm}$ poniżej lewego łuku żebrowego) lub postępujące lub objawowe powiększenie śledziony ($\geq 13 \text{ cm}$). f) Znaczne ($> 10 \text{ cm}$), postępujące lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych. g) Postępująca limfocytoza ze wzrostem wynoszącym $> 50\%$ w ciągu 2 miesięcy lub podwojenie limfocytów w czasie < 6 miesięcy. h) Powikłania autoimmunologiczne, w tym anemia lub małopłytkowość, słabo reagujące na sterydy. i) Objawowe zajęcie narządów pozawęzłowych (np. skóra, nerki, płuca, kręgosłup). j) Objawy ogólne (znane jako objawy B): I. Niezamierzona utrata masy ciała $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy. II. Znaczące zmęczenie (ECOG 2 lub mniej – pacjent niezdolny do pracy lub codziennych aktywności). III. Gorączka $\geq 38^\circ\text{C}$ przez ≥ 2 tygodnie bez infekcji. IV. Nocne poty przez ≥ 1 miesiąc bez infekcji. 4. Znany status delecji 17p: typ dziki (ang. wild type) dla 17p lub pozytywny dla delecji 17p, wykryta za pomocą badania FISH 5. Wcześniejsze leczenie inhibitorem BTK wiązącymi kowalencyjnie, zarówno badanymi jak i zatwierdzonymi, zarówno samodzielnie, jak i w połączeniu z innymi lekami. Pacjenci mogli otrzymać nieograniczoną liczbę wcześniejszych terapii. 6. Skala wydolności ECOG: 0 do 2 7. Wymagana odpowiednia funkcja narządów — poniższe kryteria muszą być spełnione w okresie kwalifikacji: a) Szpik kostny (jeśli nieobjęty chorobą): I. $\text{ANC} \geq 0,75 \times 10^9/\text{L}$ bez G-CSF lub $\geq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ przy zajęciu szpiku (G-CSF dozwolony). II. $\text{Płytki} \geq 50 \times 10^9/\text{L}$ ($\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ przy leczeniu bendamustyną/rytuksymabem). Możliwe wyjątki przy zajęciu szpiku: $< 30 \times 10^9/\text{L}$ — wykluczenie. III. Hemoglobina $\geq 8 \text{ g/dL}$ lub $\geq 6 \text{ g/dL}$ przy zajęciu szpiku (dopuszczone transfuzje, ale pacjent musi na nie reagować). b) Wątroba: I. Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (lub $\leq 3 \times \text{GGN}$ przy zajęciu wątroby). W zespole Gilberta/hemolizie: bilirubina pośrednia $< 3 \times \text{GGN}$. II. $\text{ALT/AST} \leq 3 \times \text{GGN}$ (lub $\leq 5 \times \text{GGN}$ przy zajęciu wątroby). c) Nerki: klirens kreatyniny $\geq 30 \text{ mL/min}$ ($\geq 40 \text{ mL/min}$ przy bendamustynie/rytuksymabem). Obliczany wg wzoru Cockcrofta-Gaulta. 8. Przed planowanym rozpoczęciem leczenia w dniu 1. cyklu 1 (C1D1), pacjenci muszą mieć zachowane następujące przerwy od wcześniejszego leczenia:

Badanie BRUIN CLL-321	
	d) Lek celowany lub chemioterapia cytotoksyczna: co najmniej 5 okresów półtrwania leku lub 2 tygodnie, w zależności od tego, co jest krótsze. e) Przeciwciała monoklonalne (terapia przeciwnowotworowa): 4 tygodnie przerwy. Pacjenci przechodzący na leczenie krzyżowe (ang. crossover) nie muszą zachowywać tego okresu karencji. f) Palliatywna radioterapia ograniczona do małego obszaru: 7 dni przerwy. g) Radioterapia szerokopółowa ($\geq 30\%$ szpiku kostnego lub całkowita radioterapia mózgu): 28 dni przerwy. 9. Wszystkie objawy niepożądane muszą ustąpić do stopnia ≤ 1, wrócić do wartości sprzed leczenia lub być kontrolowane lekami. Wyjątek: wysilenie. 10. Gotowość mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym oraz ich partnerów do stosowania metod barierowych i wysoce skutecznych metod antykoncepcyjnych przez cały okres leczenia oraz przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leczenia w badaniu lub 12 miesięcy po ostatniej dawce rytuksymabu – w zależności od tego, co nastąpi później. 11. Gotowość i zdolność do podpisania świadomej zgody, obejmującej zgodność z wymaganiami i ograniczeniami opisanymi w formularzu świadomej zgody (ICF) oraz w niniejszym protokole. 12. Możliwość przyjmowania leku badanego w formie doustnej. 13. Zdolność do przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia ambulatoryjnego, monitorowania laboratoryjnego i wymaganych wizyt w ośrodku badawczym przez cały okres uczestnictwa w badaniu.
Kryteria wyłączenia	Pacjent nie może zostać zakwalifikowany, jeśli występuje którykolwiek z poniższych warunków: 1. Podejrzenie lub potwierdzenie transformacji Richtera do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), białaczki prolimfocytarnej lub chłoniaka Hodgkina w dowolnym momencie przed włączeniem do badania. 2. Podejrzenie lub potwierdzona obecność komórek CLL/SLL w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). 3. Wcześniejsze poważne krwawienie podczas leczenia inhibitorem BTK. 4. Aktywne inne nowotwory złośliwe. Dopuszczalne wyjątki (w remisji, oczekiwana długość życia > 2 lata, ze zgodą sponsora) opisano w protokole badania. 5. Poważna operacja w ciągu ostatnich 4 tygodni. 6. Trwające polekowe zapalenie płuc. 7. Polekowe uszkodzenie wątroby, pierwotna marskość żółciowa i/lub pozawątrobowe niedrożność spowodowana kamcią żółciową oraz marskość wątroby. 8. Przeszczep szpiku (autologiczny lub allogeniczny) lub CAR-T w ciągu ostatnich 60 dni. 9. Aktywna, niekontrolowana autoimmunologiczna cytopenia (np. AIHA, ITP) – niestabilna terapia przez ostatnie 4 tygodnie. 10. Poważna choroba sercowo-naczyniowa definiowana zgodnie z protokołem. 11. Wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc) względem częstości akcji serca według wzoru Fridericia (QTcF) > 470 ms w jednym EKG przesiewowym. Dodatkowe informacje znajdują się w protokole. 12. Aktywne zakażenie HBV lub HCV określone na podstawie wyników badań laboratoryjnych zgodnie z protokołem. 13. Aktywna infekcja CMV. 14. Dowody na istnienie innych klinicznie istotnych, niekontrolowanych schorzeń, w tym – ale nie wyłącznie – niekontrolowanego ogólnoustrojowego zakażenia (wirusowego, bakteryjnego lub grzybiczego) lub innego klinicznie istotnego aktywnego procesu chorobowego, który – zdaniem badacza i lekarza nadzorującego – może stanowić zagrożenie dla udziału pacjenta w badaniu. Przesiewowe badania w kierunku chorób przewlekłych nie są wymagane. 15. Potwierdzona infekcja HIV (niezależnie od liczby CD4). 16. Zespół złego wchłaniania lub inny stan, który prawdopodobnie wpłynie na wchłanianie doustnie podawanych terapii badawczych. 17. Trwająca nieswoista choroba zapalna jelit. 18. Wcześniejsze leczenie odwracalnym inhibitorem BTK. 19. Równoczesne stosowanie leków przeciwnowotworowych (poza hormonoterapią) lub leków eksperymentalnych.

Badanie BRUIN CLL-321		
	20. Konieczność leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub innym antagonistą witaminy K. 21. Stosowanie > 20 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki steroidu w momencie podania C1D1 (pierwszej dawki cyklu 1). Pacjenci nie mogą otrzymywać prednizonu w żadnej dawce, jeśli jego zastosowanie ma charakter przeciwnowotworowy. 22. Szczepienie żywą szczepionką w ciągu 28 dni przed randomizacją. 23. Ciąża, karmienie piersią lub zamiar karmienia w trakcie badania lub do 30 dni po zakończeniu leczenia. 24. Reakcje nadwrażliwości, zgodnie z protokołem.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów, data odcięcia 29.08.2024		
Cecha populacji	Pirtobrutynib	IR/BR
Liczebność populacji, N	119	119
Wiek, w latach (zakres)	66 (42-90)	68 (42-85)
Odsetek mężczyzn, N (%)	83 (70)	83 (70)
Region, N (%)		
Ameryka Północna	24 (20)	39 (33)
Europa	76 (64)	63 (53)
Azja	14 (12)	15 (13)
Australia	5 (4)	2 (2)
Histologia, N (%)		
CLL	109 (92)	108 (91)
SLL	10 (8)	11 (9)
Klasyfikacja Rai'a*, N (%)		
0-II	58 (51)	62 (53)
III-IV	56 (49)	54 (47)
ECOG PS, N (%)		
0	51 (43)	50 (42)
1	56 (47)	64 (54)
2	12 (10)	5 (4)
Masywna zmiana węzłowa (ang. bulky disease), N (%)		
<5 cm	67 (56)	53 (45)
≥5 cm	48 (40)	59 (50)
≥10 cm	14 (12)	18 (15)
Zmiana niemierzalna na początku leczenia	4 (3)	7 (6)
Cechy molekularne wysokiego ryzyka, N/n dostępne (%)		
Mutacja TP53	36/97 (37)	30/94 (32)
Delecja 17p	39/111 (35)	43/112 (38)
Delecja 17p i/lub mutacja TP53	51/94 (54)	53/98 (54)

Badanie BRUIN CLL-321					
Złożony kariotyp§		53/74 (72)		44/75 (59)	
Brak mutacji w genie IGHV		90/97 (93)		74/93 (80)	
Delecja 11p		19/101 (19)		25/99 (25)	
Charakterystyka molekularna, N/n dostępne (%)					
BTK C481S		37/99 (37)		36/94 (38)	
PLCy2		15/99 (15)		11/94 (12)	
Mikroglobulina β2, N (%)					
≤3,5 mg/L		27 (23)		39 (33)	
>3,5 mg/L		89 (75)		77 (65)	
Liczba wcześniejszych linii terapii systemowych, mediana (zakres)		3 (1-13)		3 (1-11)	
Poprzednie leczenie, N (%)					
cBTKi		119 (100)		119 (100)	
ibrutynib		100 (84)		106 (89)	
Akalabrutynib		17 (14)		20 (17)	
Zanubrutynib		10 (8)		7 (6)	
Inne§		5 (4)		3 (3)	
>1 poprzednie cBTKi		17 (14)		18 (15)	
inhibitor BCL2\$\$\$		60 (50)		62 (52)	
Chemioterapia		81 (68)		83 (70)	
Przeciwciało anti-CD20		86 (72)		83 (70)	
Agent PI3K		11 (9)		11 (9)	
Immunomodulator		2 (2)		3 (3)	
Autologiczny przeszczep komórek macierzystych		1 (1)		0 (0)	
Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych		2 (2)		1 (1)	
Powód przerwania poprzedniego leczenia cBTKi#, N (%)					
Progresja choroby		85 (71)		87 (73)	
Toksyczność		20 (17)		22 (18)	
Inne		14 (12)		8 (7)	
Charakterystyka interwencji					
	Pirtobrutynib	Idelalizyb + rytuksymab (IR)		Bendamustyna + rytuksymab (BR)	
		Idelalizyb	Rytuksymab	Bendamustyna	Rytuksymab
Dawkowanie	200 mg	150 mg	375 mg/m ² , następnie 500 mg/m ²	70 mg/m ²	375 mg/m ² C1 D1 następnie 500 mg/m ²

Badanie BRUIN CLL-321					
Okres leczenia	QD w cyklu trwającym 28 dni	BID w cyklu trwającym 28 dni	375 mg/m ² C1D1, następnie 500 mg/m ² Q2W - 4 dawki, a później Q4W - 3 dawki	dzień 1 i 2 każdego cyklu trwającego 28 dni, cykle od 1 do 6	375 mg/m ² C1D1, następnie 500 mg/m ² dnia 1 każdego cyklu trwającego 28 dni, cykle od 2 do 6
Sposób podania leków	Doustnie	Doustnie	IV	IV	IV
Schemat badania	Patients: - Confirmed CLL requiring treatment (per iwCLL 2018) - Prior exposure to covalent BTK inhibitor Stratify by: - Status of 12p deletion (yes/no) - Status of prior venetoclax treatment (yes/no) Randomize 1:1 Pirtobrutinib^a 300 mg PO QD until PD or investigator's choice^c Investigator's Choice^b Idelotaxel, plus/minus Venetoclax^d Ibrutinib 420mg PO BID + rituximab^e Bendamustine, plus/minus rituximab^e Bendamustine 70 mg/m² IV D1, D3 of Cycles 1 to 4 + rituximab^e Crossover (optional) PO continued by IRC a. Detailed study treatment dosing instructions are provided in Section 6.1. b. Day 1 of Cycle 1: Day dose of rituximab at 375 mg/m², and 4 infusions at 390 mg/m² every 2 weeks (Q2W); and 3 infusions at 500 mg/m² every 4 weeks (Q4W). c. Day 1 of Cycle 1: Day dose of rituximab at 375 mg/m², and 3 infusions (Day 1 of Cycle 2 through Cycle 4 at 390 mg/m²).				
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych					
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników			
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)	Definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby (PD) ocenionej przez niezależny komitet (IRC) zgodnie z kryteriami iwCLL z 2018 roku lub do zgonu z dowolnej przyczyny – w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.	HR (95% CI), wartość p, n, mediana PFS (95% CI)			
Drugorzędowe punkty końcowe					
Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)	Definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby, ocenionej przez badacza, zgodnie z kryteriami iwCLL z 2018 roku, lub zgonu z dowolnej przyczyny – zależnie co nastąpi wcześniej.	HR (95% CI), wartość p, n, mediana PFS (95% CI)			
Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)	Czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.	HR (95% CI), wartość p, n, mediana OS (95% CI)			
Przeżycie bez zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji, rozpoczęcia nowego leczenia CLL/SLL, przerwania leczenia z powodu toksyczności lub zgonu – zależnie od tego, co nastąpi najpierw.	HR (95% CI), wartość p, n, mediana EFS (95% CI)			
Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia lub zgon (ang. <i>time to next treatment or death</i>)	Czas od daty randomizacji do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej dla CLL/SLL lub pierwszego dnia podania pirtobrutynibu u	HR (95% CI), wartość p, n, mediana TTNT (95% CI)			

Badanie BRUIN CLL-321		
	pacjentów z ramiem B, którzy przeszli do leczenia pirtobrutynibem (crossover), lub do zgonu – w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.	
Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)	Czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (CR, CRI, nPR lub PR) do momentu progresji choroby (PD) zgodnie z kryteriami iwCLL z 2018 roku lub zgonu z dowolnej przyczyny.	HR (95% CI), wartość p, n, mediana DOR (95% CI)
Odssetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)	Odssetek pacjentów, którzy osiągnęli najlepszą ogólną odpowiedź (BOR) w postaci CR, CRI, nPR lub częściowej remisji (PR) przed rozpoczęciem kolejnej terapii przeciwnowotworowej.	ORR (95% CI)
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia TEAE, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), zdarzenia niepożądane (AEs), zgon, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.	IR ^{##} , IRR (95% CI)* [^] , wartość p, n (%)
Badania laboratoryjne	Parametry laboratoryjne oraz dodatkowe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa.	Statystyka opisowa, n (%), różnica %
Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta (PRO)	Dla każdego narzędzia PRO, odssetek zgodności (ang. <i>compliance</i>) obliczono jako liczbę wypełnionych ocen podzieloną przez liczbę oczekiwanych ocen w danym punkcie czasowym.	Statystyka opisowa

*dane z rejestru NCT04666038; [^]Klasyfikacja RaFa przy włączeniu do badania (z wyłączeniem pacjentów z nieustalonym stadium); & ±3 nieprawidłowości w tej samej klonalnej populacji; Sorelabinutynib, tirabrutynib, zabrutynib i AVL-292-003; \$Dwóch pacjentów w grupie IR/BR otrzymało eksperymentalny inhibitor BCL-2, wszyscy pozostali pacjenci otrzymali wenetoklaks; #W przypadku, gdy podano więcej niż jeden powód zakończenia leczenia, priorytet nadawano progresji choroby, następnie toksyczności, a na końcu innym powodom; ## Liczba zdarzeń (n) podzielona przez łączną liczbę lat narażenia na ryzyko (PYE) dla danego działania niepożądanego (TEAE) we wszystkich grupach pacjentów, a następnie pomnożona przez 100; **Współczynnik ryzyka względnego (IRR) opiera się na porównaniu współczynnika częstości zdarzeń (IR) dla pirtobrutynibu względem IR dla IR/BR.

Tabela 45. Charakterystyka badania BRUIN faza 1/2

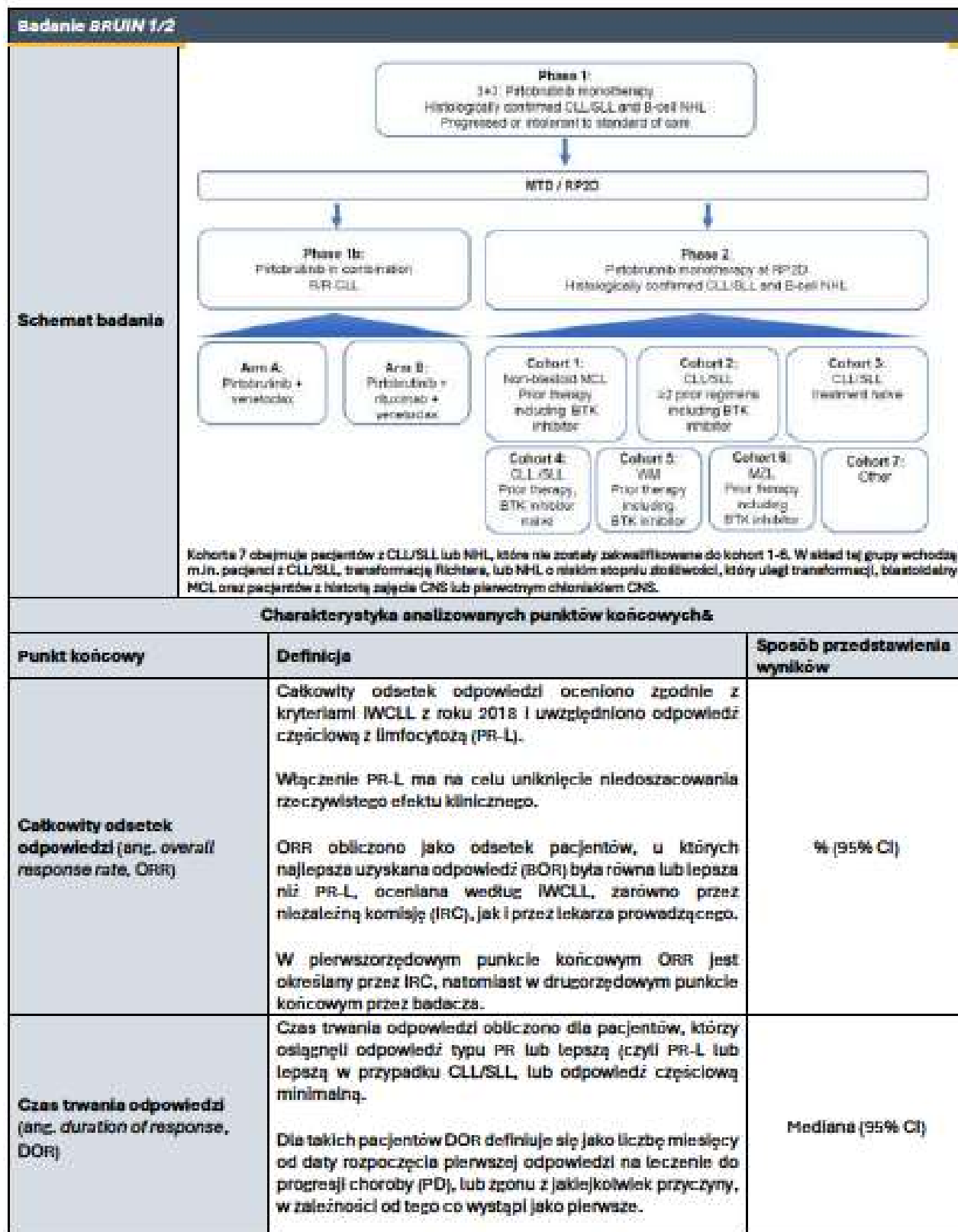
Badanie BRUIN 1/2	
Rodzaj badania	Pierwsze badanie nad substancją LOXO-305 z udziałem ludzi, otwarte (ang. <i>open-label</i>), wieloośrodkowe (49 ośrodków w 10 krajach: Australia, Francja, Włochy, Japonia, Polska, Korea Południowa, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone), z operacyjnym płynnym przejściem między fazami 1-2. W fazie eskalacji dawki zastosowano klasyczny schemat 3+3. W 2 fazie badania przydzielono pacjentów do jednej z 6 kohort w zależności od typu nowotworu złośliwego z komórek B, wcześniejszej terapii oraz statusu mutacji BTK.
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IID
Ocena w skali NICE	8/8 pkt.
Populacja	

Badanie BRUIN 1/2	
Kryteria włączenia do badania*	Kryteria włączenia dla wszystkich uczestników badania: 1. Pacjent musi mieć ukończone co najmniej 18 lat w dniu podpisania zgody na udział w badaniu. 2. Stan sprawności ogólnej oceniony w skali ECOG musi wynosić od 0 do 2. 3. Dostępność próbki materiału nowotworowego pobrana po ostatnim leczeniu. 4. Prawidłowa krzepliwość krwi, zdefiniowana jako: czas częściowej trombioplastyny po aktywacji (aPTT) lub czas częściowej trombioplastyny (PTT) oraz czas protrombinowy (PT) lub INR – nie większe niż $1,5 \times$ górna granica normy (GGN) 5. Prawidłowa czynność wątroby, zdefiniowana jako: a. ALT lub AST $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 5 \times$ GGN w przypadku udokumentowanych przerzutów do wątroby b. Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ GGN przy przerzutach do wątroby i/lub zespołe Gilberta. Jeśli bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ GGN, należy oznaczyć bilirubinę bezpośrednią/pośrednią lub sprzężoną/niesprzężoną i spełnić wymagane kryteria: u pacjentów z hemolizą i/lub zespołem Gilberta dopuszcza się: bilirubinę niesprzężoną/pośrednią $< 5 \times$ GGN oraz bilirubinę sprzężoną/bezpośrednią $< 3 \times$ GGN. 6. Prawidłowa czynność nerek, zdefiniowana jako klirens kreatyniny ≥ 30 mL/min według wzoru Cockcrofta-Gaulta. 7. Zdolność do połykania tabletek oraz przestrzegania leczenia ambulatoryjnego, badań laboratoryjnych i wizyt kontrolnych w trakcie udziału w badaniu. 8. Gotowość kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym do stosowania konwencjonalnych i wysoce skutecznych metod antykoncepcyjnych (skuteczność $<1\%$) podczas leczenia oraz: przez 6 miesięcy po ostatniej dawce leku badanego lub 12 miesięcy po ostatniej dawce rytuksymabu.
	Kryteria włączenia (dla monoterapii pirtobrutynibem – faza 1 i 2): • Faza 1: stopniowe zwiększanie dawki i rozszerzenie populacji badanej: 1. Pacjent musi mieć potwierdzony histologicznie nowotwór z komórek B (np. CLL/SLL, MCL, WM, NHL). 2. Pacjent musi być w nawrocie lub mieć nietolerancję przynajmniej dwóch wcześniejszych schematów leczenia (podawanych sekwencyjnie lub w skojarzeniu) lub musi mieć za sobą leczenie inhibitorem BTK w przypadku, gdy był on dostępny jako leczenie pierwszego rzutu. 3. Faza 1: Parametry hematologiczne muszą być odpowiednie: ANC $\geq 0,75 \times 10^9$, liczba płytek $\geq 50 \times 10^9$, a Hb ≥ 8 g/dL. Faza 1 i faza 2: pacjent może zostać włączony do badania pomimo niespełnienia tych wartości, jeśli istnieje udokumentowane zajęcie szpiku kostnego uznane za upośledzające hematopoezę. 4. Faza 1 i faza 2: Pacjent musi reagować na przetoczenia — osoby znane jako oporne na przetoczenia są wykluczone • Faza 2: przydział do kohort i wymagania wstępne: Sponsor przydziela pacjenta do odpowiedniej kohorty na podstawie rozpoznania oraz historii leczenia, dostarczonych w trakcie oceny kwalifikacyjnej.

Badanie BRUIN 1/2	
	Kryteria dla fazy 1b (leczenie skojarzone): 1. Ramię A (wenetoklaks + pirtobrutynib): histologicznie potwierdzona nawrotowa lub oporna CLL/SLL, u których wenetoklaks jest odpowiednim leczeniem ratunkowym. Nie dopuszcza się wcześniejszego leczenia wenetoklaksem. 2. Ramię B (rytuksymab + wenetoklaks + pirtobrutynib [VR-305]): histologicznie potwierdzona nawrotowa lub oporna (r/r) CLL/SLL, u których skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab jest uznane za odpowiednie leczenie ratunkowe. Dozwolone jest wcześniejsze leczenie przeciwciałem anty-CD20 (np. rytuksymabem), ale nie dopuszcza się wcześniejszego leczenia wenetoklaksem. Odpowiednie parametry hematologiczne: ANC $\geq 0,75 \times 10^9$, liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$, Hb ≥ 8 g/dL. Pacjent może zostać włączony do badania pomimo niespełnienia tych wartości, jeśli istnieją udokumentowane zajęcia szpiku kostnego uznane za upośledzające hematopoezę. Pacjent musi reagować na przetoczenia — osoby znane jako oporne na przetoczenia są wykluczone.
Kryteria wyłączenia dla wszystkich uczestników badania*	a. Leczenie przeciwnowotworowe lub udział w innym badaniu klinicznym z zastosowaniem leku badawczego w ciągu ostatnich 14 dni lub 5 okresów półtrwania leku (zależnie od tego, co jest krótsze). W przypadku przeciwciał monoklonalnych minimalny odstęp wynosi 4 tygodnie. b. Przebyte poważnego zabiegu chirurgicznego w ciągu ostatnich 4 tygodni. 3. Radioterapia z ograniczonym polem promieniowania w celu paliatywnym w ciągu 7 dni od pierwszej dawki leczenia badawczego, z wyjątkiem pacjentów otrzymujących promieniowanie na więcej niż 30% szpiku kostnego lub otrzymujących radioterapię całego mózgu, która musi być zakończona co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką leczenia badawczego. 4. Pacjenci wymagający leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną. 5. Utrzymujące się działania niepożądane z poprzednich terapii w stopniu większym niż 2 (z wyjątkiem łysienia). 6. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo- lub auto-) lub leczenie CAR-T w ciągu 60 dni przed włączeniem do badania lub występowanie powikłań. 7. Aktywne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez nowotwór. 8. Aktywna autoimmunologiczna cytopenia (np. AIHA, ITP) wymagająca nowego lub nasilonego leczenia w ciągu ostatnich 4 tygodni. 9. Znacząca choroba sercowo-naczyniowa: niestabilna dławica piersiowa, zawał w ciągu 6 miesięcy, frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 45\%$ w ciągu 12 miesięcy przed planowanym rozpoczęciem leczenia pirtobrutynibem, choroby serca klasy 3 i 4, niekontrolowane lub objawowe arytmie. 10. Wydłużenie odstępu QT skorygowanego względem częstości rytmu serca (QTcF) > 470 ms w co najmniej 2 z 3 kolejnych EKG oraz średnia QTcF > 470 ms we wszystkich 3 badaniach EKG wykonanych podczas fazy kwalifikacyjnej. QTcF obliczany jest według wzoru Fridericia. 11. Przebyte poważnego krwawienia związanego z wcześniejszym stosowaniem inhibitora BTK. 12. Aktywne, niekontrolowane zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze. 13. Obecność zakażenia HIV. 14. Choroby przewodu pokarmowego mogące wpływać na wchłanianie doustnych leków. 15. Równoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 i/lub inhibitorami P-gp (dotyczy fazy 1b). 16. Ciąża lub karmienie piersią.

Badanie BRUIN 1/2	
	17. Aktywny drugi nowotwór, o ile nie jest on w długotrwałej remisji i nie ogranicza oczekiwanej długości życia (>2 lata). 18. Faza 1b, ramię A lub B: Wcześniejsze leczenie wenetoklaksem lub innymi inhibitorami BCL-2. 19. Wcześniejsze leczenie pirtobrutynibem. 20. Nadwrażliwość na składniki leku badawczego lub rytuksymabu (w fazie 1b).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
Faza 1	Pierwszorzędowy punkt końcowy: - określenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) oraz zalecanej dawki do fazy 2 (RP2D). Drugorzędowe punkty końcowe fazy 1: - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) - farmakokinetyka (PK) - bezpieczeństwo.
Faza 2	Pierwszorzędowy punkt końcowy: - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) Drugorzędowe punkty końcowe: - czas trwania odpowiedzi (DOR) - czas wolny od progresji choroby (PFS) - całkowite przeżycie (OS) - bezpieczeństwo - farmakokinetyka (PK).
Analiza skuteczności	Analiza skuteczności została przeprowadzona w oparciu o dane pacjentów z CLL lub SLL, którzy wcześniej byli leczeni inhibitorami BTK, zostali włączeni zarówno w fazie 1, jak i fazie 2 badania BRUIN i otrzymali pirtobrutynib w dowolnej dawce początkowej. 85% chorych otrzymało co najmniej jedną rekomendowaną dawkę pirtobrutynibu wynoszącą 200 mg.
Analiza bezpieczeństwa	Bezpieczeństwo leczenia przeprowadzono u wszystkich pacjentów z CLL lub SLL, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę monoterapii pirtobrutynibem do dnia odłączenia danych. 87,4% chorych otrzymało co najmniej jedną rekomendowaną dawkę pirtobrutynibu wynoszącą 200 mg.
Źródła finansowania	Badanie było finansowane przez Lexa Oncology, które należy do Eli Lilly and Company.
Publikacje do badania, inne źródła	Mato 2021, Mato 2023, Woyach 2023a, Woyach 2024a, Coombs 2023
Identyfikatory badania	NCT03740529
Charakterystyka wyjściowa pacjentów**a	
Cecha populacji	
Liczebność populacji, N	
Wiek, w latach, mediana (zakres)	
Odsetek kobiet, n (%)	
Odsetek mężczyzn, n (%)	
Klasyfikacja WHO	CLL
	SLL
Stopień Rai, n (%)	0-II
	III lub IV
	Brak danych
Obecność masywnych zmian nowotworowych o wymiarze ≥ 5 cm, n (%)	
ECOG PS, n (%)†	0

Badanie BRUIN 1/2			
	1	97 (38,3)	
	2	17 (6,9)	
Liczba wcześniejszych linii terapii systemowej	Mediana (zakres)		3 (1-11)&&
	Rozkład, n (%)	1	19 (7,7)
		2	55 (22,3)
		3	57 (23,1)
		≥4	118 (47,0)
Poprzednie leczenie, n (%)	Inhibitory BTK±	247 (100)	
	Przeciwciała anty-CD20	217 (87,9)	
	Chemoterapia	195 (78,9)	
	Inhibitor BCL2	100 (40,5)	
	Inhibitor PI3K	45 (18,2)	
	Terapia CAR-T	14 (5,7)	
	Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych	6 (2,4)	
Czas od diagnozy do otrzymania pierwszej dawki pirtobrutynibu, w latach, mediana (IQR)		11 (8-15)	
Powód przerwania wcześniejszej terapii inhibitorem BTK, n (%)§	Progresja choroby	190 (76,9)	
	Działania niepożądane lub inny powód	57 (23,1)	
Status mutacji, n/N (%)	BTK C481	Zmutowany	84/222 (37,8)
		Niezmutowany	138/222 (62,2)
	PLCG2	Zmutowany	18/222 (8,1)
		Niezmutowany	204/222 (91,9)
Cechy molekularne wysokiego ryzyka, n (%)¶	Delecja 17p	51/176 (29,0)	
	Mutacja TP53	87/222 (39,2)	
	Delecja 17p, mutacja TP53 lub oba	90/193 (46,6)	
	Jednoczesna delecja 17p oraz mutacja TP53	48/170 (28,2)	
	Niezmutowany IGHV	168/198 (84,8)	
	Złożony kariotyp	24/57 (42)	
	Delecja 11q	44/176 (25,0)	
PRO, średnia ± SD (N=263)*	PF	80,8 ± 19,5	
	QoL	61,6 ± 23,2	
	Objawy CLL/SLL	24,8 ± 18,4	
	Zmęczenie	33,5 ± 24,7	
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Pacjenci w badaniu BRUIN otrzymywali monoterapię pirtobrutynibem w ramach fazy 1 lub fazy 2 badania klinicznego. - Faza 1: Dawkowanie wynosiło od 25 do 300 mg raz dziennie w cyklach 28-dniowych, w celu oceny bezpieczeństwa i ustalenia optymalnej dawki. - Faza 2: Wszyscy pacjenci otrzymywali zalecaną dawkę 200 mg raz dziennie.		
Okres leczenia	Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych działań niepożądanych lub wycofania się pacjenta z badania. W przypadku progresji choroby możliwe było kontynuowanie leczenia, jeśli według oceny badacza istniały dalsze kliniczne korzyści.		
Sposób podania leków	Doustnie w postaci tabletek		



Badanie BRUIN 1/2		
	Pacjenci, którzy żyją i nie mieli udokumentowanej progresji choroby na dzień analizy danych, ocenowano (ang. censored).	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS)	Czas przeżycia wolny od progresji choroby obliczono dla każdego pacjenta jako liczbę miesięcy od daty podania pierwszej dawki leku badawczego do udokumentowanej progresji choroby (PD), lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co wystąpi jako pierwsze. Pacjenci, którzy żyją i nie mieli udokumentowanej progresji choroby na dzień analizy danych, ocenowano.	Mediana (95% CI)
Całkowite przeżycie (ang. overall survival, OS)	Całkowite przeżycie obliczono dla każdego pacjenta jako liczbę miesięcy od podania pierwszej dawki leku badawczego do daty zgonu, niezależnie od przyczyny. Pacjenci, którzy żyli lub zostali utraceni z obserwacji na dzień analizy danych, ocenowano.	Mediana (95% CI)
Punkty końcowe zorientowane na pacjenta (ang. patients reported outcomes, PRO)	Ocena jakości życia przeprowadzono na podstawie punktów końcowych zorientowanych na pacjenta. PRO odnosiły się do samooceny pacjentów dotyczącej ich stanu zdrowia, obejmujące sprawność fizyczną (PF), jakość życia (QoL), nasilenie objawów CLL/SLL oraz poziom zmęczenia (fatigue). Dane zbierano za pomocą standaryzowanych kwestionariuszy, a większość pacjentów utrzymała lub poprawiła swój stan w trakcie leczenia pilotobrutynibem.	% zakres
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane (AE), zdarzenia niepożądane szczególnego znaczenia (ang. adverse events of special interest), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Related Adverse Events). Zdarzenia niepożądane oceniono zgodnie z Kryteriami CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events), wersja 5.0. Związek zdarzeń niepożądanych z leczeniem został określony przez badacza.	n (%)

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

**Dane dotyczą pacjentów biorących udział w badaniu BRUIN z CLL/SLL, którzy wcześniej byli leczeni inhibitorem BTK. Procenty mogą nie sumować się do 100 z powodu zaokrągleń.

&Przedstawiono dla populacji CLL/SLL zgodnej z kryteriami włączenia i wyłączenia badań z przeglądu z rozdziału 1.3

†Skala sprawności ECOG waha się od 0 do 5, przy czym wyższe wartości wskazują na większy stopień niepełnosprawności.

‡Doświadczeni pacjenci, którzy wcześniej byli leczeni kowalenecynnym inhibitorem BTK, otrzymało również wcześniejsze leczenie niekowalenecynnym inhibitorem BTK.

§ W przypadku, gdy odnotowano więcej niż jeden powód przerwania leczenia, priorytetowo traktowano progresję choroby.

¶ Cechy molekularne były określane centralnie i przedstawione na podstawie dostępnych danych, u pacjentów, u których próbki spełniły kryteria jakościowe testu.

|| Złożony kariotyp został zdefiniowany jako obecność trzech lub więcej nieprawidłowości chromosomowych.

&&W publikacji Voyah 2024 [23] (dla N=282 pacjentów) mediana liczby poprzednich terapii wynosi 4 (zakres, 1-11).

*Zaczerpnięto z publikacji Coombs 2023 [25] (dla N=263 pacjentów)

Tabela 47. Charakterystyka badania Liu 2026

Badanie Liu 2026	
Rodzaj badania	Badanie fazy 2, otwarte, przeprowadzone w 19 ośrodkach w Chinach.
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IID

Badanie Liu 2025	
Ocena w skali NICE	8/8 pkt.
Populacja	
Kryteria włączenia	1. Pacjenci z histologicznie potwierdzoną chorobą nowotworową z komórek B, w tym: - Kohorta 1 – MCL: potwierdzona diagnoza chłoniaka z komórek płaszczu (MCL) o typie nieblastoidalnym, bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (CNS) oraz z udokumentowaną nadekspresją cykliny D1 i/lub translokacją t(11;14); pacjenci wcześniej leczeni chemioterapią z immunoterapią oraz schematem zawierającym inhibitor BTK. - Kohorta 2 – CLL/SLL: pacjenci z potwierdzoną diagnozą CLL/SLL zgodnie z kryteriami IWCLL 2018, wcześniej leczeni schematem zawierającym inhibitor BTK. - Kohorta 3 – Inne: potwierdzona diagnoza CLL/SLL według IWCLL 2018, makroglobulinemia Waldenströma (WM) z udokumentowaną mutacją MYD88, MCL lub inne typy chłoniaka z komórek B wg klasyfikacji WHO 2016 (m.in. DLBCL, MZL), które nie są ujęte w kohortach 1 i 2, po niepowodzeniu leczenia standardowego, nietolerujące leczenia standardowego lub niekwalifikujące się do niego zdaniem badacza. Dla pacjentów w każdej kohorcie: - Pacjenci w stanie wymagającym leczenia. - Udokumentowane niepowodzenie, nietolerancja lub nawrót po ostatniej linii leczenia przed włączeniem do badania. - W kohortach 1 i 2 wymagane jest, aby choroba była oporna/nawrotowa lub wykazywała nietolerancję na wcześniejsze leczenie inhibitorem BTK. - Pacjenci z MCL w kohorcie 1 oceniani wg kryteriów Lugano muszą mieć co najmniej 1 ognisko choroby możliwe do oceny w badaniach obrazowych. Pacjenci z chorobą niemożliwą do pomiaru kwalifikują się do kohorty 3. - Pacjenci z CLL/SLL muszą mieć co najmniej 1 wskazanie do leczenia zgodnie z IWCLL 2018. 2. Wskaźnik sprawności ECOG 0-2. 3. Wiek ≥ 18 lat. 4. Potwierdzona dostępność próbki guza wraz z raportem patologicznym do centralnej oceny histopatologicznej (kohorta 1). 5. Wystarczająca wydolność hematologiczna na dzień C1D1 lub w ciągu 7 dni przed leczeniem: a) $ANC \geq 0,75 \times 10^9/L$ bez G-CSF w ciągu 7 dni. b) $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ bez transfuzji lub czynników wzrostu w ciągu 7 dni. c) $Hb \geq 8 g/dL$ bez transfuzji lub czynników wzrostu w ciągu 7 dni. d) Pacjenci muszą reagować na transfuzje (niewrażliwość wyklucza). 6. Prawidłowa krzepliwość: $aPTT$ i $PT/INR \leq 1,5 \times GGN$. 7. Wystarczająca wydolność wątroby: a) $ALT/AST \leq 2,5 \times GGN$ ($\leq 5 \times GGN$ przy przerzutach do wątroby). b) Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times GGN$. 8. Wydolność nerek: klirens kreatyniny $\geq 30 mL/min$ (Cockcroft-Gault). 9. Możliwość połykania tabletek i uczestnictwa w badaniach kontrolnych.

Badanie Liu 2025	
	10. Zdolność do stosowania skutecznej antykoncepcji (metody o skuteczności <1% niepowodzeń) w trakcie leczenia i 6 miesięcy po nim; zakaz oddawania nasienia.
Kryteria wyłączenia	- Leczenie lekiem badanym lub terapią przeciwnowotworową w okresie odpowiadającym 5 okresom półtrwania lub 14 dni (w zależności od tego, który okres jest krótszy) przed planowanym rozpoczęciem leczenia pirtobrutynibem, z wyjątkiem leczenia terapeutycznymi przeciwciałami monoklonalnymi, które muszą zostać zakończone co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką pirtobrutynibu. Ponadto nie jest dozwolone równoczesne stosowanie systemowej terapii przeciwnowotworowej. - Kontynuacja niektórych standardowych terapii przeciwnowotworowych, w tym terapii hormonalnej w przypadku raka piersi i prostaty w stadium miejscowym, jest dozwolona, pod warunkiem że nie znajdują się one na liście leków zabronionych do jednoczesnego stosowania. - Rozległa operacja chirurgiczna (z wyjątkiem założenia dostępu naczyniowego lub biopsji) w ciągu 4 tygodni przed planowanym rozpoczęciem leczenia pirtobrutynibem. - Radioterapię ograniczoną do pola palatywnego w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką leczenia badanego, z wyjątkiem pacjentów otrzymujących naświetlanie miednicy, czaszki lub mostka (obszar szpiku kostnego) albo całościowe napromienianie mózgu – te muszą być zakończone co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką leczenia badanego. - Pacjenci wymagający leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną. - Jakiegokolwiek nieustępujące zdarzenia niepożądane po wcześniejszym leczeniu większe niż stopień 2 wg CTCAE (wersja 5.0) w momencie rozpoczęcia leczenia badanego, z wyjątkiem łysienia lub przypadków wyraźnie określonych w kryteriach kwalifikacyjnych. - Przeszczepienie allogenicznego lub autologicznego komórek macierzystych (SCT) albo terapia CAR-T w ciągu 60 dni przed planowanym rozpoczęciem leczenia pirtobrutynibem lub z którymkolwiek z następujących: - Aktywna choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (GVHD). - Cytopenia wymagająca wsparcia transfuzjami, odzwierciedlająca niepełne odtworzenie parametrów morfologii po przeszczepie. - Konieczność stosowania terapii przeciwcytokinowej z powodu toksyczności po CAR-T; utrzymujące się objawy neurotoksyczności > stopień 1 po CAR-T. - Kontynuowane leczenie immunosupresyjne. - Znane zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (CNS) przez chłoniaka układowego. - Aktywna, niekontrolowana autoimmunologiczna cytopenia (np. AIHA, ITP), w której w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania konieczne było wdrożenie nowej terapii lub eskalacja leczenia w celu utrzymania odpowiednich parametrów morfologii krwi. - Znaczna choroba sercowo-naczyniowa zdefiniowana zgodnie z protokołem. - Wydłużenie odstępu QT skorygowanego względem częstości serca (QTcF) >470 ms na co najmniej 2 z 3 kolejnych EKG oraz średni QTcF >470 ms na wszystkich 3 EKG w trakcie badań przesiewowych. QTcF obliczany jest wg wzoru Fridericia. - Pacjenci, u których podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BTK wystąpiło poważne zdarzenie krwotoczne lub arytmia stopnia ≥ 3. - Aktywna, niekontrolowana infekcja bakteryjna, wirusowa, grzybicza lub pasożytnicza (z wyjątkiem grzybicy paznokci), lub inny istotny klinicznie aktywny proces chorobowy, który zdaniem badacza i sponsora uniemożliwia udział pacjenta w badaniu. Badania przesiewowe w kierunku chorób przewlekłych nie są wymagane.

Badanie Liu 2025		
	13. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na HIV są wykluczeni z powodu potencjalnych interakcji lekowych między terapią antyretrowirusową a pirtobrutynibem oraz ryzyka zakażeń oportunistycznych zarówno w przebiegu HIV, jak i podczas leczenia nieodwracalnymi inhibitorami BTK. Pacjenci z nieznanym statusem HIV będą mieli wykonane badanie w fazie przesiewowej i wynik musi być ujemny do włączenia. 14. Aktywne zakażenie HBV lub HCV. 15. Istotny klinicznie aktywny zespół złego wchłaniania lub inne stany mogące wpływać na wchłanianie leku badanego z przewodu pokarmowego. 16. Aktualne leczenie niektórymi silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 albo silnymi inhibitorami P-gp w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia pirtobrutynibem. 17. Ciąża lub karmienie piersią. 18. Aktywne nowotwory złośliwe, chyba że są w remisji z przewidywaną długością życia >2 lata i po uzyskaniu zgody sponsora. 19. Uprzednie leczenie pirtobrutynibem. 20. Pacjenci z nadwrażliwością na jakikolwiek składnik lub substancję pomocniczą pirtobrutynibu.	
Oceniane w badaniu punkty końcowe		
Pierwszorzędowy punkt końcowy	całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)	
Drugorzędowe punkty końcowe	- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) - czas wolny od progresji choroby (PFS) - całkowite przeżycie (OS) - bezpieczeństwo.	
Analiza skuteczności	Skuteczność oceniano u pacjentów z MCL lub CLL/SLL, którzy byli wcześniej leczeni cBTKi i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.	
Analiza bezpieczeństwa	Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pirtobrutynibu.	
Źródła finansowania	Badanie było finansowane przez Eli Lilly and Company.	
Publikacje do badania, inne źródła	Liu 2025	
Identyfikatory badania	NCT04849416	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów*		
Cecha populacji		CLL/SLL
Liczebność populacji, N		11
Wiek, w latach, mediana (zakres)		64,0 (42-72)
Odsetek mężczyzn, n (%)		7 (63,6)
Czas od początkowego rozpoznania, w miesiącach, mediana (zakres)		80,2 (34,8–128,2)
Obecność masywnych zmian nowotworowych, n (%) * ‡	< 5 cm	6 (54,5)
	≥ 5 cm	5 (45,5)
Choroba pozawązłowa, n (%) * §	Tak	6 (54,5)
	Nie	5 (45,5)
Zajęcie szpiku kostnego, n (%) *	Tak	9 (81,8)
	Nie określono	2 (18,2)
ECOG PS, n (%)	0	6 (54,5)
	1	5 (45,5)
	2	0 (0,0)

Badanie Liu 2025		
Liczba wcześniejszych linii terapii systemowej, mediana (zakres)		2,0 (1,0-7,0)
Poprzednie leczenie, n (%)	Inhibitory BTK	11 (100)
	Przeciwciała anti-CD20	3 (27,3)
	Chemoterapia	10 (90,9)
	Inhibitor BCL2	3 (27,3)
	Inhibitor PI3K	1 (9,1)
	Terapia CAR-T	1 (9,1)
	IMiD (lenalidomid)	1 (9,1)
	Inne leczenie systemowe	2 (18,2)
Powód przerwania wcześniejszej terapii inhibitorem BTK, n (%)	Progresja choroby	9 (81,8)
	Działania niepożądane lub inny powód	2 (18,2)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie oraz okres leczenia	Pacjenci otrzymywali doustnie pirtobrutynib w dawce 200 mg raz na dobę jako monoterapię w 28-dniowych cyklach, aż do progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania się z leczenia. Pacjenci z progresją choroby mogli kontynuować leczenie, jeśli – zdaniem badacza – nadal odnosili kliniczną korzyść.	
Sposób podania leków	Doustnie	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR)	Odsetek odpowiedzi (ORR), oceniany przez niezależny komitet (IRC), zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź (CR) lub częściową odpowiedź (PR) w przypadku MCL albo CR, CR z niepełną regeneracją szpiku (CRI), sużkową PR lub PR w przypadku CLL/SLL. W CLL przeprowadzono dodatkową analizę oceniającą ORR z włączeniem PR z limfocytózą (PR-L), gdyż pacjenci z CLL, którzy osiągają PR-L, są również uznawani za respondentów.	% (95% CI)
Czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR)	Czas trwania odpowiedzi (DOR), definiowany jako okres od rozpoczęcia pierwszej odpowiedzi (PR lub lepszej) do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,	Mediana (95% CI)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS)	Przeżycie wolne od progresji (PFS), definiowane jako okres od pierwszej dawki pirtobrutynibu do progresji choroby lub zgonu.	Mediana (95% CI)
Całkowite przeżycie (ang. overall survival, OS)	Całkowite przeżycie (OS), definiowane jako czas od pierwszej dawki pirtobrutynibu do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Mediana (95% CI)
Bezpieczeństwo	Bezpieczeństwo, oceniane na podstawie częstości i nasilenia AE, w tym AE o szczególnym znaczeniu, czyli znanych działań niepożądanych związanych z klasą inhibitorów BTK.	n (%)

Badanie Liu 2025		
	Bezpieczeństwo było monitorowane na bieżąco przez cały czas trwania badania oraz do 28 dni (+7 dni) po ostatniej dawce pirtobrutynibu.	
	Zdarzenia niepożądane oceniono zgodnie z Kryteriami CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events), wersja 5.0. Związek zdarzeń niepożądanych z leczeniem został określony przez badacza.	

*Opisano podgrupę pacjentów z CLL/SLL leczonych wcześniej cBTK; *Na podstawie oceny badacza; #Na podstawie wszystkich zmian docelowych; \$Na podstawie lokalizacji zmian docelowych i niedocelowych.

14.3.2. Badania dla komparatora

Tabela 48. Charakterystyka badania M14-032

Badanie M14-032	
Rodzaj badania	Jednoramiennie, wieloośrodkowe, otwarte (ang. open-label) badanie fazy 2.
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II D
Ocena w skali NICE	8/8 pkt.
Liczba ośrodków	15 ośrodków w Stanach Zjednoczonych
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	- Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu. - Wiek ≥ 18 lat. - Diagnoza CLL zgodnie z kryteriami iwCLL 2008. - Nawrót lub progresja choroby zgodnie z kryteriami iwCLL 2008. - Pacjent musi mieć chorobę oporną lub nawrót po leczeniu ibrutynibem lub idelalizybem, spełniając przynajmniej jeden z poniższych warunków: - Niepowodzenie leczenia jednym z tych leków. - Postęp choroby podczas leczenia lub po jego przerwaniu. - Stan sprawności ogólnej wg ECOG 0–2. - Odpowiednie funkcjonowanie szpiku kostnego (bezwzględna liczba neutrofilii $>1000/\mu\text{l}$; płytki krwi $>30,000/\mu\text{l}$; hemoglobina $\geq 8 \text{ g/dl}$). - Odpowiednie czynności nerek, wątroby i profil koagulacji (aPTT i PT $<1,5 \times \text{GGN}$, AST, ALT i bilirubina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, klirens kreatyniny $\geq 50 \text{ ml/min}$). - Opisane protokołem stosowanie antykoncepcji przez mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym.
Kryteria wyłączenia	- Wcześniejsze otrzymanie wenetoklaksu. - Przebyte aH-HSCT w ciągu ostatniego roku. - Transformacja Richtera potwierdzona biopsją. - Aktywna i niekontrolowana autoimmunologiczna cytopenia. - HIV lub przewlekłe zapalenia wątroby typu B lub C wymagające leczenia. - Inne niż inhibitory BCR leczenie przeciwnowotworowe w ciągu ostatnich 30 dni przed pierwszą dawką wenetoklaksu (chemioterapia, immunoterapia, radioterapia, terapia eksperymentalna, sterydoterapia). - Leczenie silnymi i umiarkowanymi inhibitorami cytochromu P450 w ciągu ostatnich 7 dni przed pierwszą dawką wenetoklaksu. - Spożycie inhibitorów BCR, grejpfrutów, pomarańczy sewilskich, karamboli lub produktów je zawierających w ciągu 3 dni przed pierwszą dawką wenetoklaksu. - Przeciwwskazania do stosowania lub nadwrażliwość na inhibitory oksydazy ksantynowej i rasbunykazę.

Badanie M14-032				
		10. Zespół złego wchłaniania lub inny stan wykluczający dojelitową drogę podania leku. 11. Choroba sercowo-naczyniowa NYHA ≥2 lub inna, klinicznie istotna w opinii badacza choroba uniemożliwiająca udział pacjenta w badaniu lub interpretację wyników badania. 12. Trwająca toksyczność niehematologiczna ≥2. stopnia związana ze stosowaniem wcześniejszej terapii (z wyj. ciśnienia). 13. Inna niestabilna choroba o istotnym znaczeniu medycznym, w tym uogólniona infekcja lub gorączka neutropeniczna. 14. Inne nowotwory złośliwe w wywiadzie w ciągu ostatnich dwóch lat (za wyjątkiem odpowiednio leczonego raka szyjki macicy in situ, raka podstawnokomórkowego skóry, lokalizowanego raka kolczystokomórkowego skóry, lub innego wyleczonego nowotworu złośliwego). 15. Ciąża lub karmienie piersią.		
Analiza skuteczności	Obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę wenetoklaksu.			
Analiza bezpieczeństwa	Obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę wenetoklaksu.			
Analiza eksploracyjna	Analiza minimalnej choroby resztkowej oraz mutacji oporności przeprowadzono u pacjentów, dla których dostępne były dane.			
Źródła finansowania	Badanie było finansowane przez AbbVie			
Publikacje do badania, inne źródła	Jones 2018, Woyach 2023(1)a (poster konferencyjny)			
Identyfikatory badania	NCT02141282			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów, data odcięcia 30 czerwca 2017				
Cecha populacji		Główna kohorta (ang. main cohort)	Rozszerzona kohorta (ang. expansion cohort)	Łącznie
		VEN	VEN	VEN
Liczebność populacji, N		43	48	91
Odsetek mężczyzn, n (%)		33 (77)	31 (65)	64 (70)
Wiek, w latach, mediana (zakres)		66 (48-80)	66 (28-81)	66 (28-81)
Rasa, n (%)	Biała	40 (93)	44 (92)	84 (92)
Stan ogólny wg klasyfikacji ECOG, n (%) ^a	0	13 (30)	16 (33)	29 (32)
	1	27 (63)	27 (56)	54 (59)
	2	3 (7)	5 (10)	8 (9)
Liczba limfocytów (x10 ⁹ /l) ^a	mediana (zakres)	19 (0,2 - 263)	6,6 (0,3 - 230)	10,1 (0,2 - 263)
	≥25, n (%)	17 (40)	10 (22)	27 (30)
	≥100, n (%)	7 (16)	5 (11)	12 (13)
Liczba neutrofilii (x10 ⁹ /l), mediana (zakres) ^a		3,7 (0,53 - 24)	3,4 (0,3 - 18)	4,2 (0,53 - 24)
Liczba trombocytów (x10 ⁹ /l), mediana (zakres) ^a		116 (15 - 446)	106 (26 - 336)	110 (15 - 446)
Hemoglobina, g/dl, mediana (zakres) ^a		11,3 (6,9 - 15,3)	12,2 (8,6 - 16,5)	11,7 (6,9 - 16,5)
Kreatynina w moczu, ml/min ^a		78,2 (39,5 - 119)	75,7 (34,3 - 188)	76 (34,3 - 188)

Badanie M14-032				
Choroba węzłowa, n (%)	≥6 cm	15 (35)	21 (44)	36 (40)
	≥10 cm	7 (16)	2 (4)	9 (10)
Ryzyko zespołu rozpadu guza, n (%)#	Niskie	15 (35)	21 (44)	34 (37)
	Pośrednie	11 (26)	20 (41)	31 (34)
	Wysokie	17 (39)	9 (19)	26 (29)
Niezmutowany status IGHV, n/N (%)\$		25/29 (86)	26/38 (68)	50/67 (75)
Delecja 17p, n/N (%)\$		21/43 (49)	21/47 (40)	42/90 (47)
Delecja 11q, n/N (%)\$		13/43 (30)	17/48 (33)	30/91 (33)
mTP63, n/N (%)\$		15/41 (37)	14/46 (30)	29/87 (33)
CD38+, n/N (%)\$		21/42 (50)	16/44 (36)	37/86 (43)
ZAP-70+, n/N (%)\$		12/24 (50)	17/40 (43)	29/64 (45)
Wcześniejsze linie leczenia, mediana (zakres)		5 (1 – 12)	4 (1 – 15)	4 (1 – 15)
Wcześniejsze leczenie ibrutynibem, n (%)		43 (100)	48 (100)	91 (100)
Czas trwania terapii ibrutynibem, w miesiącach, mediana (zakres)		18 (1 – 56)	21 (1 – 61)	20 (1 – 61)
Nawrót w trakcie lub po leczeniu ibrutynibem, n (%)&		11 (26)	17 (36)	28 (31)
Oporność na ibrutynib, n (%)&		32 (74)	30 (63)	62 (68)
Wcześniejsze leczenie idelalizybem, n (%)†		4 (9)	7 (15)	11 (12)
Czas trwania terapii idelalizybem w miesiącach, mediana (zakres)		16 (2 – 31)	9 (2 – 33)	9 (2 – 33)
Charakterystyka interwencji - VEN				
Dawkowanie oraz okres leczenia	Tydzień 1: 20 mg/dzień. Następnie stopniowe zwiększanie dawki (ang. ramp up) co tydzień: 50 mg → 100 mg → 200 mg → 400 mg (ostateczna dawka dzienna w 5. tygodniu) W kohorcie rozszerzonej: przyspieszony wzrost dawki w ciągu 3 tygodni był możliwy dla pacjentów z wysoką masą guza i klinicznymi oznakami progresji w trakcie screeningu. Dla pacjentów, którzy po 12 tygodniach nie osiągnęli odpowiedzi, dopuszczalne było zwiększenie dawki do 600 mg. Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub przerwania z innych powodów.			
Sposób podania leków	Doustnie, raz dziennie.			
Schemat badania				
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych				

Badanie M14-032		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate, ORR</i>)	Definiowany jako odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą na podstawie oceny badacza. Odpowiedź była oceniana przez badacza na podstawie badania fizykalnego, wyników laboratoryjnych, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego oraz badania szpiku kostnego zgodnie z kryteriami iwCLL.	n (%), % (95% CI)
Drugorzędowe punkty końcowe		
Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response, DOR</i>)	Definiowany jako liczba dni od daty pierwszej odpowiedzi do najwcześniejszego nawrotu lub progresji choroby. Jeśli pacjent nadal odpowiadał na leczenie, dane były cenzurowane w dniu ostatniej dostępnej oceny choroby. U pacjentów, którzy nigdy nie uzyskali odpowiedzi, dane były cenzurowane w dniu włączenia do badania.	Mediana (95% CI)
Czas do progresji (ang. <i>time to progression, TTP</i>)	Definiowany jako liczba dni od daty pierwszej dawki (lub od daty włączenia, jeśli pacjent nie otrzymał dawki) do daty najwcześniejszej progresji choroby. Uwzględniano wszystkie zdarzenia progresji choroby, niezależnie od tego, czy wystąpiły w trakcie przyjmowania wenetoklaksu, czy po zakończeniu leczenia. Jeśli pacjent nie doświadczył progresji, dane były cenzurowane w dniu ostatniej dostępnej oceny choroby.	Mediana (95% CI)
Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival, PFS</i>)	Definiowane jako liczba dni od daty pierwszej dawki do daty najwcześniejszej progresji choroby lub zgonu. Dane były cenzurowane w momencie ostatniej oceny guza u pacjentów bez zdarzenia lub w dniu odłączenia danych, jeśli ocena została przeprowadzona po tej dacie.	Mediana (95% CI)
Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>)	Definiowane jako liczba dni od daty pierwszej dawki do daty zgonu u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie. W przypadku pacjentów, którzy nie zmarli, dane były cenzurowane w dniu ostatniej wizyty w badaniu lub w ostatniej znanej dacie potwierdzającej, że pacjent żył – w zależności od tego, co nastąpiło później.	Mediana (95% CI)
Eksploacyjny punkt końcowy		
Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease, MRD</i>)	Do oceny MRD w krwi obwodowej zastosowano szesnastokolorową cytometrię przepływową (czułość: 10^{-4}) zgodnie z protokołem ERIC. Badania te wykonywano u wszystkich pacjentów od 24 tygodnia oraz co 12 tygodni u osób, które osiągnęły częściową remisję (PR) lub lepszą odpowiedź.	Odsetek (%), statystyka opisowa

Badanie M14-032		
Identyfikacja mutacji BTK, PLCG2	Przeprowadzono u wszystkich pacjentów włączonych do głównej kohorty zgodnie z opublikowanymi metodami.	n (%)
Jakość życia	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-CLL16 [ocena jakości życia związanej ze zdrowiem specyficzna dla CLL], a także EQ-5D-5L [ocena ogólnego stanu zdrowia z wizualną skalą analogową] również stanowiły element oceny eksploracyjnej i zostaną przedstawione w odrębnej publikacji.	bd
Bezpieczeństwo		
Bezpieczeństwo (ang. safety)	Poszczególne zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia, zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia TEAE 3/4 stopnia, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia niepożądanego stopnia 3/4, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania podawania leku lub zmniejszenia dawki, zgony z powodu zdarzeń niepożądanych, wystąpienie zespołu rozpadu guza (ang. tumor lysis syndrome, TLS), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE). AE oceniano zgodnie z kryteriami NCI CTCAE v4.0.	n (%), mediana (95% CI)

*Status sprawności ECOG ocenia sprawność pacjenta od 0 do 5, gdzie wyższe liczby oznaczają większą niepełnosprawność; *Oceny wyjściowe przeprowadzono po screeningu, ale przed podaniem pierwszej dawki wenetoklaksu; #Niżki: wszystkie węzły chłonne ≤ 5 cm i liczba limfocytów $<25 \times 10^9/L$, średni: dowolny węzeł ≥ 5 cm i <10 cm lub liczba limfocytów $\geq 25 \times 10^9/L$, wysoki: dowolny węzeł ≥ 10 cm lub węzeł ≥ 5 cm i liczba limfocytów $\geq 25 \times 10^9/L$; \$Prezentowane są dla wszystkich pacjentów, dla których dane były dostępne; &Definicja nawrotu i choroby opornej oparte na kryteriach iwCLL 2008. Jeden pacjent nie został zakwalifikowany jako oporny lub w nawrocie po ibrutynibie, ponieważ brakowało danych dotyczących odpowiedzi. Lek został przerwany z powodu działania niepożądanego, a następnie nastąpiła progresja choroby; 111 pacjentów otrzymało wcześniej idelalizyb, a następnie ibrutynib w ramach wcześniejszej terapii.

14.4. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

14.4.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

14.4.1.1. Opis skali RoB2

Poniżej zamieszczono formularz oceny ryzyka błędu systematycznego wg skali *Risk of Bias 2* (RoB2) zalecanej przez *Cochrane Collaboration* [4].

Tabela 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	
Projekt badania	☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☒ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
		☐ ☒ Badanie typu cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:		
Interwencja		
Komparator		
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź		
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,82; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź		
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☒ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ ☒ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ ☒ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☐ ☒ Artykuły w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ ☒ Protokół badania ☐ ☒ Plan analizy statystycznej (SAP) ☐ ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) ☐ ☒ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, GSK Clinical Study Register) ☐ ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ ☒ Wniosek do komisji etyki badań ☐ ☒ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ ☒ Osobista komunikacja z badaczem ☐ ☒ Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / Bl)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / Bl

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<i>Opcjonalnie:</i> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, które z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<i>Opcjonalnie:</i> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<u>Opcjonalnie:</u> Jakle jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

14.4.1.2. Wyniki RoB2 dla badania *BRUIN CLL-321* [19]

Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie *BRUIN CLL-321* [19]

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	<i>BRUIN CLL-321: Sharma 2025</i> [19]
Projekt badania	☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	Pirtobrutynib
Komparator	Idelaliszib + Rytuksymab (IR) lub Bendamustyna + Rytuksymab (BR)
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez zasłепiony IRC zgodnie z kryteriami iwCLL z roku 2018.

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienia (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź:	HR dla PFS wyniósł 0,54 (95% CI: 0,39; 0,75; p = 0,0002). Mediana PFS w grupie pirtobrutynibu wyniosła 14 miesięcy (95% CI: 11,2; 16,6), a w grupie IC — 8,7 miesiąca (95% CI: 8,1; 10,4).	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☒ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuły w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / B)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy.	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja była przeprowadzona centralnie.	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa pacjentów była zrównoważona pomiędzy 2 grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie ryzyko
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		-
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie miało charakter otwarty (open-label), co oznacza, że uczestnicy byli świadomi przypisanego leczenia	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Z uwagi na otwarty charakter badania, również osoby dostarczające leczenie znały przydział uczestnika	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/B:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Dopuszczono elastyczne podejście w wyjątkowych okolicznościach (np. COVID-19), ale nie były to systemowe odstępstwa od protokołu; zostały one odpowiednio udokumentowane i zatwierdzone przez sponsora.	N
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była I/PT/B</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Wszystkie analizy skuteczności miały być przeprowadzone w populacji ITT zgodnie z protokołem.	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/B</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		-
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Dane dla PFS były dostępne dla 46/116 uczestników w ramieniu A oraz 5/77 – IR oraz 15/32 – BR w ramieniu B.	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/B</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak informacji o przeprowadzeniu analiz wrażliwości w publikacji.	BI
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Utrata danych była związana z pogorszeniem stanu zdrowia.	PN
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była I/PT/B</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie ryzyko
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		-
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	PFS oceniany przez IRC zgodnie z IWCLL z roku 2018 – uznane, wiarygodne kryteria.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	IRC była zaslepiona i centralna – nie było różnic między grupami w sposobie pomiaru.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 4.1. i 4.2. była N/PN/B</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	IRC była zaslepiona (blinded independent review committee).	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była I/PT/B</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była I/PT/B</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		Niskie ryzyko
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		-
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaskłane dane?	SAP miał zostać ukończony przed „database lock”, a wszelkie zmiany po tym etapie będą udokumentowane w CSR	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dla każdego punktu końcowego (w tym PFS) użyto predefiniowanych kryteriów IWCLL 2018.	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?	Plan analizy został określony wcześniej w SAP; zmiany wymagają uzasadnienia w raporcie końcowym.	PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie ryzyko
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		-
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		-

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

14.4.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

14.4.2.1. Opis skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono formularz oceny jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 [7].

Tabela 61. Ocena jakości przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR 2

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	☐ Tak ☒ Nie
Jeśli „tak”: • Populacja • Interwencja • Komparator • Punkty końcowe • Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)	
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	☐ Tak ☒ Częściowo tak ☒ Nie
Jeśli „częściowo tak”:	Jeśli „tak”:

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
Autorzy stwierdzają, że istnieje pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: - Pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć - Strategia wyszukiwania - Kryteria włączenia i wykluczenia - Ocena ryzyka błędu systematycznego	Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo protokół powinien być zarejestrowany i mieć sprecyzowane: - Plan metaanalizy/syntezy oraz - Plan badania przyczyn heterogeniczności - Wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	☐ Tak ☐ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): - wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT - lub wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) - lub wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT	
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
Jeśli „częściowo tak” (wszystkie poniższe): - przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) - podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania - wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz wszystkie poniższe: - przeszukano listę referencji / bibliografię badań włączonych - przeszukano rejestry badań / prób klinicznych - zawarto bądź konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie - przeszukano szarą literaturę w danym temacie - przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwoje analityków?	☐ Tak ☐ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): - co najmniej dwoje analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji kompromisowej - lub co najmniej dwoje analityków dokonało wyboru próbek badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka	
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwoje analityków?	☐ Tak ☐ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): - co najmniej dwoje analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych - lub co najmniej dwoje analityków dokonało ekstrakcji danych z próbek badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka	
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
Jeśli „częściowo tak” (wszystkie poniższe): przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo: wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu? ☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie	
Jeśli „częściowo tak” (wszystkie poniżej): • opis populacji • opis interwencji • opis komparatorów • opis punktów końcowych • opis metodyki badań	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo: • szczegółowy opis populacji • szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) • opis ośrodków badania • zakres czasowy okresu obserwacji
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego? ☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie	
RCTs Jeśli „częściowo tak”, musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniżej): • z nieukrytej alokacji pacjentów do grup • z braku zasłepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, tj. zgony z dowolnej przyczyny)	RCTs Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniżej): • z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup • z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego
nRCTs Jeśli „częściowo tak”, musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniżej): • z czynników zakłócających • z błędów selekcji	nRCTs Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniżej): • z metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników • z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych? ☐ Tak ☐ Nie	
Jeśli „tak”, wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego).	
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne? ☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie dotyczy (brak metaanalizy)	
RCTs Jeśli „tak” (wszystkie poniżej): • autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych • autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność (jeśli obecna)	nRCTs Jeśli „tak” (wszystkie poniżej): • autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych • autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność (jeśli obecna)

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
• autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności	• autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych • autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie dotyczy (brak metaanalizy)
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu • jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu	
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	☐ Tak ☐ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu • jeśli włączono badania RCT z pośrednim lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki	
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	☐ Tak ☐ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach • jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu	
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie dotyczy (brak metaanalizy)
Jeśli „tak”, przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu.	
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	☐ Tak ☐ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • autorzy raportowali brak konfliktu interesów • autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów	

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:
zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. risk of bias) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);

ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. publication bias) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 62. Interpretacja oceny wiarygodności przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Węcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Węcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada więcej niż jedną wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

Wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z pośredniej na niską.

14.4.2.2. Wyniki oceny jakości przeglądów systematycznych

Tabela 63. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2 (krytyczne domeny zostały pogrubione)

Domeny	Al-Se waf 2024
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	TAK
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	Brak danych
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	Brak danych
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	NIE
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE

Domeny	AI-Sawaf 2024
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	Nie dotyczy
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	Nie dotyczy
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	Nie dotyczy
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK
Podsumowanie oceny – jakość przeglądu systematycznego	Krytycznie niska

14.4.3. Ocena jakości badań w skali NICE

Tabela 64. Ocena jakości badań w skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt, nie – 0 punktów)	BRUIN 1/2	LiU 2025	M14-032
Czy badanie było wielośrodkowe?	1 punkt	1 punkt	1 punkt
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1 punkt	1 punkt	1 punkt
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1 punkt	1 punkt	1 punkt
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1 punkt	1 punkt	1 punkt
Czy badanie było prospektywne?	1 punkt	1 punkt	1 punkt
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1 punkt	1 punkt	1 punkt
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1 punkt	1 punkt	1 punkt
Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1 punkt	1 punkt	1 punkt
Suma punktów	8/8 punktów	8/8 punktów	8/8 punktów