



CERTARA

INAR

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Jaypirca® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OTAD.4131.4.2026.2.JK

Wykonawca:
Instytut Arcana
a CERTARA Company

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

Kraków, 26 marca 2026 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.

Uwagi zawarte w piśmie OTAD.4131.4.2026.2.JK i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Uwaga nr 1.

Analiza kliniczna, analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet nie zawierają porównania ze wszystkimi refundowanymi technologiami opcjonalnymi wskazanymi w programie lekowym B.79. oraz aktualnych wytycznych praktyki klinicznej PTHi i PALG-CLL 2025, ESMO 2024, NCCN 2026 (§ 4 ust. 3 pkt 1 oraz § 5. i § 6. Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

Analizy wnioskodawcy (analiza kliniczna i analiza ekonomiczna) nie uwzględniają terapii ibrutynib w monoterapii, akalabrutynib w monoterapii, zanubrutynib w monoterapii.

Odpowiedź INAR

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych **w docelowej populacji pacjentów**. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinien być zatem sposób postępowania, który w **warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony** przez badaną technologię medyczną.

Należy wyjaśnić, że wnioskowane wskazanie dla pirtobrutynibu dotyczy konkretnej sytuacji klinicznej – pacjentów doświadczających nawrotu choroby po **zastosowaniu inhibitora BTK**.

W Polsce obecnie w ramach programu lekowego B.79 pacjenci mają do dyspozycji **wyłącznie kowalencyjne** (nieodwracalne) inhibitory BTK (ibrutynib, zanubrutynib, akalabrutynib).

Zgodnie z zaproponowanym programem lekowym, **nieskuteczność leczenia którymś z nich stanowi kryterium umożliwiające rozpoczęcie terapii pirtobrutynibem**.

Należy również przypomnieć najczęściej pojawiający się mechanizm oporności na kowalencyjne inhibitory BTK. Ibrutynib, akalabrutynib i zanubrutynib działają przez **nieodwracalne (kowalencyjne) wiązanie z resztą cysteinową C481** w domenie kinazy BTK. To wiązanie blokuje aktywność enzymatyczną BTK i hamuje sygnalizację BCR (receptor antygenu B-komórkowego), co prowadzi do apoptozy komórek CLL. U nawet 80% przypadków oporności na wszystkie trzy kowalencyjne BTKi, pojawia się mutacja C481S w domenie kinazy BTK.

Mutacja polega na zamianie aminokwasu: cysteina (C) → seryna (S) w pozycji 481 domenie kinazy BTK. Miejsce wiązania kowalencyjnego zostaje zmienione — cysteina, która normalnie tworzy trwałe wiązanie kowalencyjne z inhibitorem, zostaje zastąpiona przez serynę, która tego wiązania nie tworzy. W konsekwencji, lek nie może się już nieodwracalnie przyłączyć do BTK, więc kinaza pozostaje aktywna, co skutkuje utratą skuteczności.

Jest to mechanizm tożsamy dla grupy kowalencyjnych inhibitorów BTK (ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib), co stanowi o głównej przewadze pirtobrutynibu, który **zachowuje pełną aktywność wobec mutantu C481S, ponieważ nie wymaga wiązania kowalencyjnego z pozycją 481**.

Należy również wyjaśnić, że zapisy programu lekowego umożliwiają zastosowanie kolejnej linii leczenia **wyłącznie w przypadku nawrotu choroby, a nie np. nietolerancji leczenia**. Oznacza to, że wymiana z jednego inhibitora BTK na inny niewynikająca z jego braku skuteczności nie jest obecnie w programie możliwa.

Tym samym pirtobrutynib nie stanowi komparatora wobec obecnych w programie kowalencyjnych inhibitorów BTKi – zgodnie z zapisami programu pirtobrutynib może być zastosowany wyłącznie po nieskuteczności inhibitora BTK zastosowanego uprzednio. W tej sytuacji stosowanie kowalencyjnego inhibitora po uprzedniej nieskuteczności kowalencyjnego inhibitora nie ma uzasadnienia klinicznego. Wyłącznie pirtobrutynib ze względu na odmienny mechanizm działania przełamuje oporność, która wytworzyła się na grupę inhibitorów kowalencyjnych (ibrutynib, zanubrutynib, akalabrutynib) i dlatego ma być stosowany po ich niepowodzeniu.

Powyższa argumentacja znajduje bezpośrednie odzwierciedlenie w obowiązujących polskich wytycznych grupy PALG-CLL 2025 [4], gdzie wskazano, iż w sytuacji konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia, u chorych stosujących w ramach poprzedniej terapii leki z grupy inhibitora BTK tj. akalabrutynib, ibrutynib oraz zanubrutynib jednoznacznie rekomendowaną strategią terapeutyczną jest zmiana mechanizmu działania i zastosowanie schematów opartych na wenetoklaksie (inhibitorze BCL-2). Zatem, cytowane wytyczne wskazują wprost, że właściwymi opcjami są:

- (i) wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem – niezależnie od obecności mutacji TP53 lub delecji 17p, oraz
- (ii) (ii) monoterapia wenetoklaksem w przypadku obecności mutacji TP53 i/lub delecji 17p [4].

Dodatkowo, potwierdza to opinia eksperta. W toku prac nad analizami zasięgnięto opinii eksperta klinicznego specjalizującego się w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce w celu ustalenia jakie technologie mogą zostać zastąpione w przypadku refundacji pirtobrutynibu w rzeczywistej praktyce klinicznej mając na względzie wnioskowane wskazanie refundacyjne. Ekspert potwierdził, iż obecnie w Polsce we wnioskowanej populacji chorych **najczęściej stosowane są terapie oparte na wenetoklaksie – u 40% pacjentów stosowany jest wenetoklaks w monoterapii, u kolejnych 40% pacjentów stosowane jest skojarzenie wenetoklaksu z rytuksymabem** [6]. Jednocześnie wskazując, iż w tym wskazaniu zarówno akalabrutynib jak i zanubrutynib w monoterapii stosowany jest u odpowiednio po 3% chorych [6].

Ten sam ekspert zapytany o udziały wskazuje, iż **wenetoklaks, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rytuksymabem, przejmie zdecydowaną większość udziałów terapeutycznych w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BTK w Polsce. Łącznie obie terapie odpowiadają za około 80–90% udziału w praktyce klinicznej, co sprawia, że schematy oparte na wenetoklaksie pełnią rolę fundamentalnego komparatora dla pirtobrutynibu** [6]. Inhibitory BTK (akalabrutynib; 3%, zanubrutynib; 3%) mają marginalny udział rynkowy, co w połączeniu z przedstawioną powyżej argumentacją o mechanizmach działania sprawia, że nie stanowią realnej praktyki klinicznej w tej grupie chorych [6].

Podsumowując:

- Wskazanie refundacyjne dla pirtobrutynibu wymaga uprzedniej nieskuteczności inhibitora BTK
- Obecnie refundowane są wyłącznie leki z grupy kowalencyjnych inhibitorów BTK (ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib)

- Pirtobrutynib charakteryzuje odmienny mechanizm działania – jest niekwalencyjnym (odwracalnym) inhibitorem BTK i jako jedyny przetamuje oporność, która wytworzyła się podczas terapii kwalencyjnymi BTKi
- Zastosowanie kolejnego kwalencyjnego inhibitora BTK w przypadku pojawienia się nieskuteczności uprzednio zastosowanego kwalencyjnego inhibitora BTK nie znajduje uzasadnienia klinicznego (co wyjaśnia dobrze poznany, dominujący mechanizm wytwarzania się oporności poprzez mutację C481S w domenie kinazy BTK, która uniemożliwia skuteczność innego kwalencyjnego BTKi)
- Dlatego też polskie wytyczne kliniczne w przypadku oporności na kwalencyjny BTKi zalecają zmianę mechanizmu działania – zastosowanie schematów opartych na inhibitorze BCL-2 – wenetoklaksie i potwierdza to także praktyka kliniczna wskazywana przez eksperta (80-90% przypadków).

W związku z tym, wybór komparatorów (wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem lub monoterapia) dokonany w oparciu o obowiązujące w Polsce zapisy programu lekowego, konsultacje z ekspertem, wytyczne kliniczne i odrębne mechanizmy działania inhibitorów kwalencyjnych i niekwalencyjnych — jest słuszny i wyczerpujący.

Uwaga nr 2.

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

Wyjaśnienie:

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

Odpowiedź INAR

W okresie prac nad odpowiedziami w sprawie uwag zawartych w piśmie OTAD.4131.4.2026.2.JK zaktualizowano analizę ekonomiczną oraz analizę wpływu na budżet według kosztów aktualnych na czas przygotowywania odpowiedzi. Wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet (Obwieszczenie MZ, komunikaty DGL, komunikaty NFZ) zostały zaprezentowane w niniejszym dokumencie w Załączniku.

Uwaga nr 3.

Nie podano informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniach BRUIN 1/2, Liu 2025, M14-032 (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).

Odpowiedź INAR

Brakujące dane dotyczące odsetka osób, które przerwały udział w badaniach BRUIN 1/2, Liu 2025 oraz M14-032 zostały uzupełnione i przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Utrata pacjentów z badania ogółem (BRUIN 1/2, Liu 2025, M14-032)

Badanie	n (%)
BRUIN 1/2	159 (50,1)
Liu 2025	14 (82,4)
M14-032	45 (49)

W ramach zidentyfikowanych niezgodności

Uwaga nr 4

Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. Rozporządzenia)
Wyjaśnienie:

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla porównania pirtobrutynibu z wenetoklaksem w monoterapii. W opinii Agencji przeprowadzone porównanie pośrednie nie pozwala na stwierdzenie równorzędności terapeutycznej obu interwencji we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki obarczone są dużą niepewnością. Ponadto nie wskazano oraz nie odniesiono się do progów równorzędności.

Powyższa uwaga dotyczy także wyboru techniki analitycznej dla porównania pirtobrutynibu z wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem.

Odpowiedź INAR

Porównanie pirtobrutynib vs wenetoklaks

W analizie klinicznej wskazano na porównywalną skuteczność pirtobrutynibu oraz wenetoklaksu w monoterapii w subpopulacji pacjentów nie leczonych uprzednio wenetoklaksem, w oparciu o wyniki analizy MAIC opublikowanej przez Al-Sawaf 2024 [35]. Wobec powyższego przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla porównania pirtobrutynib vs wenetoklaks w monoterapii.

W analizie klinicznej przeprowadzono zatem porównanie pośrednie w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa pirtobrutynibu oraz wenetoklaksu w monoterapii. W ramach oceny skuteczności przywołano wyniki analizy pośredniej z publikacji Al-Sawaf 2024, w której wykazano brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przeżycia bez progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy obiema porównywanymi terapiami w populacji dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, uprzednio leczonych inhibitorem BTK [35]. Przyjęcie wniosku o braku istotnych

statystycznie różnic oparto na wynikach wskazujących na brak stwierdzenia istotniej statystycznej różnicy, uwzględniając przedziały ufności (95% CI) wokół hazardów względnych dla PFS oraz OS oraz wartość p testów statystycznych. Na rzeczonej zasadzie statystycznej opiera się stwierdzenie prognozy równorzędności odnośnie do przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego.

W oparciu o powyższe przyjęto technikę analityczną w formie analizy minimalizacji kosztów.

Jednocześnie w Uwadze Agencji jest mowa, że „Wyniki obarczone są dużą niepewnością”, jednak nie podano informacji o tym jakich niepewności dotyczy uwaga. Ogólnie, w uwagach Agencji nie stwierdzono, która technika analityczna zdaniem Agencji byłaby właściwa.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących dane technologie medyczne, ogólnie akceptowaną metodą jest przeprowadzenie porównania pośredniego, m.in. poprzez wspólny komparator lub poprzez inne techniki szeroko opisywane w literaturze światowej i polskiej [27-34]. Przede wszystkim w przypadku, gdy charakterystyki populacji, w których badano poszczególne technologie medyczne lub definicje punktów końcowych w różnych badaniach różnią się zbyt znacząco należy odstąpić od przeprowadzania porównania pośredniego, gdyż np. populacje stanowią rozłączne grupy pacjentów lub punkty końcowe dotyczyły innych efektów zdrowotnych. W analizie klinicznej dla porównania pirtobrutynibu oraz wenetoklaksu w monoterapii szczegółowo przeanalizowano wszystkie aspekty badań klinicznych dla pirtobrutynibu oraz wenetoklaksu w monoterapii. Stwierdzono pewne różnice w charakterystykach populacji, jednak różnice te nie były na tyle znaczące, aby pozwalały stwierdzić, że porównanie skuteczności i bezpieczeństwa nie jest uprawnione. Do analogicznych wniosków o możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego doszli autorzy opublikowanej analizy *AI-Sawaf 2024* [35]. W analizie *AI-Sawaf 2024* zastosowano metodę skorygowania populacji badanej w taki sposób, aby przybliżyć do siebie charakterystyki populacji, dla których ocenione były punkty końcowe (taka korekta pozwala w istotnym zakresie odwzorować warunki randomizacji); taka technika jest ogólnie akceptowana na świecie i w Polsce [27-34].

Porównanie pirtobrutynib vs wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem

W uwagach Agencji nie stwierdzono, która technika analityczna zdaniem Agencji byłaby właściwa, dlatego trudno jest wprost odnieść się do argumentacji Agencji.

W analizie klinicznej przeprowadzono przegląd literatury, w ramach którego nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie pośrednie. Nie odnaleziono badań klinicznych, w których wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zostałyby ocenione w populacji zgodnej wnioskowanymi warunkami refundacji dla pirtobrutynibu. W sytuacji, gdy nie było możliwe jakiejkolwiek porównanie czy nawet zestawienie skuteczności lub bezpieczeństwa dla pirtobrutynibu oraz wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem, nie było możliwe przeprowadzenie analizy ekonomicznej ani w formie analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów ani minimalizacji kosztów. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [33] możliwe jest przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów w ramach, której przedstawiane są składowe koszty zdefiniowanych w analizie (w podziale na poszczególne kategorie kosztowe: koszt leku, koszt podania leku, leczenia po progresji). Wobec uwagi Agencji, **dla porównania pirtobrutynib vs wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem przedstawiono analizę konsekwencji kosztów (analizę przedstawiono w niniejszym dokumencie w Załączniku)** W związku z brakiem danych o skuteczności wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w populacji wskazanej we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Jaypirca, nie było zasadne ani możliwe przedstawienie wyników zdrowotnych dla wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem. Koszty oszacowano zgodnie z metodyką opisaną w analizie ekonomicznej pierwotnie załączonej do wniosku.

Uwaga nr 5

W oszacowaniach analizy wpływu na budżet wnioskodawcy nie wyszczególniono składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6 ust. 1 pkt 3-6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

Proszę o wyszczególnienie poszczególnych kategorii kosztów, w tym składową wydatków stanowiącą refundację ceny wnioskowanej technologii, w przedstawionych wynikach analizy wpływu na budżet w formie tabelarycznej.

Odpowiedź INAR

W analizie wpływu na budżet załączonej do wniosku składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii przedstawiono w tekście w ramach opisu wyników. Wszystkie wartości w formie tabelarycznej zostały ponadto przedstawione w kalkulatorze, załączonym do wniosku. W kalkulatorze przeprowadzono wszystkie obliczenia na potrzeby analizy wpływu na budżet.

W niniejszym dokumencie w Załączniku przedstawiono wyniki zaktualizowanych analiz ekonomicznej oraz wpływu na budżet. W Załączniku przedstawiono składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii w formie tabelarycznej, w szczególności: Tabela 20 (str. 41.) przedstawia składową wydatków w ramach analizy podstawowej, natomiast Tabela 22 (str. 44.) przedstawia składową wydatków w ramach analizy wrażliwości.

W ramach wskazania dodatkowych źródeł danych

Uwaga nr 6.

Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać źródła informacji, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

Nie przedstawiono danych ekspertów wykorzystanych w ramach badania ankietowego. Z uwagi na wykorzystanie w analizach opinii ekspertów oraz danych niepublikowanych, konieczne jest przedstawienie pełnej dokumentacji tych źródeł, w tym: imion i nazwisk autorów opinii, daty ich pozyskania, pełnej treści opinii oraz dokładnych źródeł wykorzystanych danych.

Odpowiedź INAR

Wyniki konsultacji z ekspertem klinicznym (uwzględniające jego dane osobowe) zaprezentowane w osobnym pliku zostały przekazane Agencji razem z bieżącym dokumentem. Informuję, że dane te mają charakter poufny i zostały przekazane wyłącznie do AOTMiT w celu weryfikacji przyjętych założeń.

Uwaga nr 7.

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

1. Coombs CC, Woyach JA, Brown JR, et al. Patient-reported outcomes among patients with mantle cell lymphoma or chronic lymphocytic leukemia receiving pirtobrutinib in the BRUIN phase 1/2 study: final

analysis. Curr Med Res Opin. 2026 Jan 30;1-16. doi: 10.1080/03007995.2025.2607542. Epub ahead of print. PMID: 41612863

Odpowiedź INAR

W Załączniku zaprezentowano wyniki publikacji *Coombs 2026*.

Uwagi ogólne dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji

Aktualizacja komunikatów DGL, NFZ oraz Obwieszczenia MZ

Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych. Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnych komunikatów DGL, komunikatów NFZ oraz Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązujących w momencie składania uzupełnień, a także aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów

Odpowiedź INAR

W okresie prac nad odpowiedziami w sprawie uwag zawartych w piśmie OTAD.4131.4.2026.2.JK zaktualizowano analizy ekonomiczną oraz wpływu na budżet według kosztów aktualnych na czas przygotowywanie odpowiedzi. Wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet (Obwieszczenie MZ, komunikaty DGL, komunikaty NFZ) zostały zaprezentowane w niniejszym dokumencie w Załączniku.

1. Piśmiennictwo

1. 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.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 r. Dostęp http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf, data dostępu 12.06.2024.
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dziennik Ustaw 2011/122/poz. 696 z późniejszymi zmianami. Opracowano na podstawie: t.j. Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z 2025 r. poz. 129.
4. Hus I, Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2025 roku — Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL, Acta Haematol Pol 2025, https://journals.viamedica.pl/hematologia_educacja/article/view/106710
7. Kittai AS, Skarbnik A, Miranda M, et al. A matching-adjusted indirect comparison of acalabrutinib versus zanubrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2023;1–4.
8. Roberts, A.W., Ma, S., Kipps, T.J., et al., 2019. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables. *Blood Journal* 134, 111–122.. <https://doi.org/10.1182/blood.2018882555>
9. Scarfo et al, An Observational Study on Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Venetoclax-Based Regimens Outside Clinical Trials in Italy (GIMEMA CLL1920) (<https://doi.org/10.1182/blood-2021-148696>)
10. Hampel et al (2023) - Clinical Outcomes with Venetoclax-Based Treatment Regimens in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (<https://doi.org/10.1182/blood-2023-183007>).
11. Coombs, C. C., Woyach, J. A., Brown, J. R., Ghia, P., Roeker, L. E., Patel, K., ... & Lamanna, N. (2026). Patient-reported outcomes among patients with mantle cell lymphoma or chronic lymphocytic leukemia receiving pirtobrutinib in the BRUIN phase 1/2 study: final analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 1-16.
12. Załącznik IV.3.2 do Uchwały Nr 6/2025/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv.6694.html>, 18.03.2026.
13. Raport refundacyjny. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8738.html>, dostęp dnia 18.03.2026.
14. Załącznik IV.3.2 do Uchwały Nr 5/2025/V w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52025v.6724.html>, dostęp dnia 18.03.2026.

15. Raport refundacyjny. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2025 r., <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8820.html>, dostęp dnia 18.03.2026.
16. Zarządzenia nr 17/2026/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 lutego 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
17. Zarządzenie nr 16/2026/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 lutego 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
18. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8900.html>, dostęp dnia 16.03.2026.
19. Narodowy Fundusz Zdrowia. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>, dostęp dnia 29.10.2025.
20. Statystyki NFZ. Grupa JGP: S22 Przeszczepienie allogenicznym komórkom krwiotwórczym od rodzeństwa identycznego w HLA. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=&S.Name=S22+PRZESZCZEPNIENIE+ALLOGENICZNYCH+KOM% C3%93REK+KRWIOTW%C3%93RCZYCH+OD+RODZE%C5%83STWA+IDENTYCZNEGO+W+HLA+*&S.Catalog=1a&S. Year=0&S.SelectedTab=CrossSectionalAnalysis&search=true#, dostęp dnia 16.03.2026.
21. Statystyki NFZ. Grupa JGP: S23 Przeszczepienie allogenicznym komórkom krwiotwórczym od dawcy alternatywnego. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=&S.Name=S23+PRZESZCZEPNIENIE+ALLOGENICZNYCH+KOM% C3%93REK+KRWIOTW%C3%93RCZYCH+OD+DAWCY+ALTERNATYWNEGO+*&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.Selected Tab=CrossSectionalAnalysis&search=true, dostęp dnia 16.03.2026.
22. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. Dostęp dnia 16.03.2026.
23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-marca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r>, dostęp dnia 18.03.2026.
24. POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny. Nr 1 (34). 2025. https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2025_www.pdf, dostęp dnia 29.10.2025.
25. Liu Y, Lin N, Yi S, Huang H, Guo Y, Zhang Q, Yang H, Zhang H, Zhang L, Feng R, Qian Y, Zhu J, Song Y, Zhu J. Pirtobrutinib in Chinese patients with relapsed or refractory B-cell malignancies: A single-arm, open-label, phase 2, multicenter trial. Int J Cancer. 2025 Jun 1;156(11):2158-2168. doi: 10.1002/ijc.35339. Epub 2025 Feb 28.
26. NFZ. Statystyki dotyczące programów lekowych za 2024 rok. <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2024-01&S.DateTo=2024-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM+-+LECZENIE+CHORYCH+NA+PRZEWLEK%C5%81%C4%84+BIA%C5%81ACZK%C4%98+LIMFOCYTOW%C4%84&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=>, data dostępu 18.03.2026.
27. NICE. Population-adjusted indirect comparisons (MAIC and STC). <https://sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/population-adjusted>, data dostępu 18.03.2026.
28. Gonçalves-Bradley et al. Indirect Comparisons of Clinical Effectiveness in NICE HTA Submissions: Software Use Trends, 2000-2022. https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/isporeu22langfordhta240-pdf.pdf?sfvrsn=ca49ecb6_0, data dostępu 18.03.2026.
29. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. Med Decis Making. 2018 Feb;38(2):200-211. doi: 10.1177/0272989X17725740. .
30. HTA CG. Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons. Adopted on 8 March 2024 by the HTA CG pursuant to Article 3(7), point (d), of Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology

Assessmen. https://health.ec.europa.eu/document/download/4ec8288e-6d15-49c5-a490-d8ad7748578f_en?filename=hta_methodological-guideline_direct-indirect-comparisons_en.pdf.

31. Guo JD, Gehchan A, Hartzema A. Selection of indirect treatment comparisons for health technology assessments: a practical guide for health economics and outcomes research scientists and clinicians. *BMJ Open*. 2025 Mar 25;15(3):e091961. doi: 10.1136/bmjopen-2024-091961.
32. Jansen J, Trikalinos T, Cappelleri J, et al. Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis Study Questionnaire to Assess Relevance and Credibility to Inform Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force Report. *Value in Health*, 17, 157-173.
33. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf, dostęp dnia 18.03.2026.
34. Tanaka S, Igarashi A, De Moor R, Li N, Hirozane M, Hong LW, Wu DB, Yu DY, Hashim M, Hutton B, Tantakoun K, Olsen C, Mirzayeh Fashami F, Samjoo IA, Cameron C. A Targeted Review of Worldwide Indirect Treatment Comparison Guidelines and Best Practices. *Value Health*. 2024 Sep;27(9):1179-1190. doi: 10.1016/j.jval.2024.05.015. Epub 2024 Jun 4.
35. 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.

2. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Utrata pacjentów z badania ogółem (<i>BRUIN 1/2, Liu 2025, M14-032</i>)	5
Tabela 2. Kategorie klinicznie istotnych zmian względem wartości wyjściowej w zakresie funkcjonowania fizycznego w zależności od cyklu leczenia.....	15
Tabela 3. Kategorie klinicznie istotnych zmian względem wartości wyjściowej w zakresie nasilenia objawów CLL/SLL w zależności od cyklu leczenia.....	16
Tabela 4. Kategorie klinicznie istotnych zmian względem wartości wyjściowej w zakresie zmęczenia w zależności od cyklu leczenia	16
Tabela 5. Kategorie klinicznie istotnych zmian względem wartości wyjściowej w zakresie globalnego stanu zdrowia/jakości życia w zależności od cyklu leczenia	17
Tabela 6. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej PRO w zależności od odpowiedzi na leczenie u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL)	18
Tabela 7. Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w terapii chorych na CLL: koszty zaktualizowane	21
Tabela 8. Kwoty refundacji za substancje czynne według danych NFZ: koszty zaktualizowane	22
Tabela 9. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z podaniem leków: koszty zaktualizowane.....	23
Tabela 10. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z monitorowaniem i diagnostyką w przebiegu terapii chorych na CLL: koszty zaktualizowane.....	24
Tabela 11. Koszt jednostkowy: przeszczep allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych – część diagnostyczna - procedura przeszczepienia: koszty zaktualizowane	24
Tabela 12. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych i kosztów; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; aktualizacja analizy...25	
Tabela 13. Wyniki analizy ekonomicznej; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; aktualizacja analizy	27
Tabela 14. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant z uwzględnieniem RSS dla pirtobrutynibu; aktualizacja analizy	29
Tabela 15. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu; aktualizacja analizy	31
Tabela 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; aktualizacja analizy	35
Tabela 17. Analiza konsekwencji kosztów dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie; aktualizacja analizy	36
Tabela 18. Wyniki analizy ekonomicznej dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie; aktualizacja analizy	38
Tabela 19. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie; aktualizacja analizy	40
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza podstawowa; analiza zaktualizowana.....	41
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości, koszty całkowite scenariuszy oraz wyniki inkrementalne; analiza zaktualizowana	43

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości, kwoty refundacji produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib); analiza zaktualizowana.....	44
--	----

Spis rysunków

Rysunek 1. Analiza MMRM zmian w zakresie funkcjonowania fizycznego w danym cyklu leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi.....	19
Rysunek 2. Analiza MMRM zmian w zakresie nasilenia objawów CLL/SLL w danym cyklu leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi.....	19
Rysunek 3. Analiza MMRM zmian w zakresie zmęczenia w danym cyklu leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi.	20
Rysunek 4. Analiza MMRM zmian w zakresie globalnego stanu zdrowia/jakości życia w danym cyklu leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi.	20

Spis wykresów

Wykres 1. Diagram tornado: wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant z uwzględnieniem RSS dla pirtobrutynibu; aktualizacja analizy	28
Wykres 2. Diagram tornado: wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu; aktualizacja analizy	28
Wykres 3. Krzywa akceptowalności: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant z uwzględnieniem RSS dla pirtobrutynibu; aktualizacja analizy	35
Wykres 4. Krzywa akceptowalności: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu; aktualizacja analizy.....	36
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie RSS	42
Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie bez RSS	42

3. Załączniki

3.1. Analiza w zakresie punktów końcowych zorientowanych na pacjenta u chorych z badania BRUIN 1/2 - wyniki publikacji Coombs 2026

Autorzy badania *BRUIN 1/2* dokonali oceny jakości życia poprzez analizę punktów końcowych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PRO). Dane wykorzystane w analizie pochodziły z publikacji *Coombs 2025* [11] (data odcięcia dla danych: 27 stycznia 2025 r.).

Oceny w zakresie punktów końcowych zorientowanych na pacjenta (PRO) przeprowadzano przy użyciu kwestionariusza *EORTC QLQ-C30* oraz zestawów pytań *EORTC* dotyczących objawów związanych z CLL/SLL, a także rozszerzonej skali zmęczenia (ang. *Expanded Fatigue measure*). Kwestionariusze wypełniano w formie papierowej podczas wizyt w ośrodku badawczym, poczynawszy od pierwszego dnia 1 cyklu (wartość wyjściowa), a następnie w kolejnych cyklach leczenia, które trwały około 28 dni.

W analizie końcowej uwzględniono dane dla 263 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową uprzednio leczonych inhibitorami BTK. Mediana obserwacji wynosiła 46,5 miesiąca, natomiast wskaźnik *compliance* (tj. odsetek wypełnionych kwestionariuszy PRO) wynosił 82,1%.

Wyniki PRO

Analiza opisowa wykazała, że u większości pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych pirtobrutynibem obserwowano utrzymanie lub poprawę jakości życia oraz funkcjonowania fizycznego w trakcie leczenia. Odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę lub stabilizację wyników względem wartości wyjściowych do 31 cyklu leczenia wynosił:

- 83,1% – 94,1% dla domeny funkcjonowanie fizyczne (*physical function*) (Tabela 2),
- 88,0% – 94,7% dla domeny nasilenie objawów CLL/SLL (Tabela 3),
- 82,3% – 90,5% dla domeny zmęczenie (*fatigue*) (Tabela 4),
- 85,6% – 92,0% dla domeny globalny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL) (Tabela 5).

Wyniki przedstawione na poniższych tabelach (Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5) zmian względem wartości wyjściowej wskazują, że większość pacjentów w kolejnych cyklach leczenia doświadczała stabilizacji lub klinicznie istotnej poprawy w ocenianych domenach PRO, przy niewielkim odsetku pogorszeń.

Tabela 2. Kategorie klinicznie istotnych zmian względem wartości wyjściowej w zakresie funkcjonowania fizycznego w zależności od cyklu leczenia

Numer cyklu leczenia	Liczba pacjentów	Utrata pacjentów	Funkcjonowanie fizyczne		
			Pogorszenie (%)	Bez zmian (%)	Poprawa (%)
3	168	77	11,9%	59,5%	28,6%
5	164	74	6,1%	63,4%	30,5%
7	152	75	5,9%	62,5%	31,6%
9	145	71	11,0%	59,3%	29,7%
11	138	65	10,9%	58,0%	31,2%

13	142	48	10,6%	58,5%	31,0%
16	125	48	8,0%	61,6%	30,4%
19	108	47	10,2%	64,8%	25,0%
22	101	33	16,8%	56,4%	26,7%
25	76	35	15,8%	60,5%	23,7%
28	70	31	12,9%	64,3%	22,9%
31	63	32	12,5%	47,5%	40,0%

Tabela 3. Kategorie klinicznie istotnych zmian względem wartości wyjściowej w zakresie nasilenia objawów CLL/SLL w zależności od cyklu leczenia

Numer cyklu leczenia	Liczba pacjentów	Utrata pacjentów	Objawy CLL/SLL		
			Pogorszenie (%)	Bez zmian (%)	Poprawa (%)
3	169	76	8,9%	62,7%	28,4%
5	164	74	6,1%	64,6%	29,3%
7	152	75	5,3%	62,5%	32,2%
9	145	71	7,6%	62,1%	30,3%
11	138	65	8,0%	57,2%	34,8%
13	141	45	9,2%	60,3%	30,5%
16	125	48	5,6%	57,6%	36,8%
19	108	47	12,0%	55,6%	32,4%
22	101	33	8,9%	65,3%	25,7%
25	76	35	7,9%	63,2%	28,9%
28	70	31	10%	64,3%	25,7%
31	63	32	11,1%	63,5%	25,4%

Tabela 4. Kategorie klinicznie istotnych zmian względem wartości wyjściowej w zakresie zmęczenia w zależności od cyklu leczenia

Numer cyklu leczenia	Liczba pacjentów	Utrata pacjentów	Zmęczenie		
			Pogorszenie (%)	Bez zmian (%)	Poprawa (%)
3	171	74	17,0%	49,7%	33,3%
5	165	73	13,3%	49,7%	37,0%
7	157	70	9,6%	49,7%	40,8%
9	153	63	15,7%	48,4%	35,9%
11	144	59	13,2%	45,8%	41,0%
13	140	50	17,1%	48,6%	34,3%
16	127	46	15,0%	44,1%	40,9%
19	110	45	14,5%	47,3%	38,2%
22	101	33	14,9%	51,5%	33,7%
25	79	32	17,7%	44,3%	38,0%
28	72	29	15,3%	45,8%	38,9%
31	64	31	14,1%	48,4%	37,5%

Tabela 5. Kategorie klinicznie istotnych zmian względem wartości wyjściowej w zakresie globalnego stanu zdrowia/jakości życia w zależności od cyklu leczenia

Numer cyklu leczenia	Liczba pacjentów	Utrata pacjentów	Globalny stan zdrowia/jakość życia		
			Pogorszenie (%)	Bez zmian (%)	Poprawa (%)
3	164	81	9,8%	43,9%	46,3%
5	168	76	9,3%	40,7%	50,0%
7	150	77	9,3%	44,0%	46,7%
9	141	75	10,6%	44,0%	45,4%
11	137	66	11,7%	39,4%	48,9%
13	137	53	12,4%	42,3%	45,3%
16	123	50	13,8%	46,3%	39,8%
19	104	51	14,4%	44,2%	41,3%
22	99	35	13,1%	49,5%	37,4%
25	75	36	8,0%	52,0%	40,0%
28	69	32	11,6%	50,7%	37,7%
31	62	33	9,7%	44,4%	45,8%

Zmiana wyników PRO w zależności od odpowiedzi na leczenie

Analiza przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 6) dotyczącej zmian wyników PRO w zależności od odpowiedzi na leczenie wykazała, że klinicznie istotna poprawa parametrów zgłaszanych przez pacjentów była częściej obserwowana u chorych osiągających odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową) niż u pacjentów z chorobą stabilną lub progresją.

Ocena PRO dokonana w momencie wystąpienia odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa) poprawę w zakresie domeny:

- 30,5% pacjentów wykazało poprawę w domenie funkcjonowanie fizyczne,
- 32,1% pacjentów wykazało poprawę w domenie nasilenie objawów CLL/SLL,
- 43,1% pacjentów wykazało poprawę w domenie zmęczenie.

W analizie obejmującej cały okres obserwacji odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą był wyższy i wynosił:

- 49,1% pacjentów dla domeny funkcjonowanie fizyczne,
- 49,7% pacjentów dla domeny nasilenie objawów CLL/SLL,
- 61,9% pacjentów dla domeny zmęczenie.

Autorzy wskazali również, że ze względu na niewielką liczebność grup pacjentów z chorobą stabilną lub progresją nie obserwowano wyraźnego wzorca zależności pomiędzy odpowiedzią kliniczną a poprawą wyników PRO, co ogranicza możliwość jednoznacznej interpretacji tej zależności.

Tabela 6. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej PRO w zależności od odpowiedzi na leczenie u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL)

Domena	Odpowiedź	Całkowita / Częściowa odpowiedź na leczenie	Stabilna choroba	Progresja choroby	Nieocenione
		N=200	N=47	N=8	N=8
Ocena PRO w momencie odpowiedzi na leczenie					
Funkcjonowanie fizyczne	Poprawa	40 (30,5%)	6 (16,7%)	0 (0,0%)	0
	Brak poprawy	91 (69,5%)	30 (83,3%)	3 (100,0%)	0
	Brak danych	69	11	5	8
Nasilenie objawów związanych z CLL/SLL	Poprawa	42 (32,1%)	7 (19,4%)	0 (0,0%)	0
	Brak poprawy	89 (67,9%)	29 (80,6%)	3 (100,0%)	0
	Brak danych	69	11	5	8
Zmęczenie	Poprawa	59 (43,1%)	8 (22,2%)	0 (0,0%)	0
	Brak poprawy	78 (56,9%)	28 (77,8%)	3 (100,0%)	0
	Brak danych	63	11	5	8
Ocena PRO w trakcie okresu obserwacji*					
Funkcjonowanie fizyczne	Poprawa	78 (49,1%)	15 (38,5%)	1 (25,0%)	0
	Brak poprawy	81 (50,9%)	24 (61,5%)	3 (75,0%)	0
	Brak danych	41	8	4	8
Nasilenie objawów związanych z CLL/SLL	Poprawa	79 (49,7%)	15 (38,5%)	1 (25,0%)	0
	Brak poprawy	80 (50,3%)	24 (61,5%)	3 (75,0%)	0
	Brak danych	41	8	4	8
Zmęczenie	Poprawa	99 (61,9%)	15 (38,5%)	1 (20,0%)	0
	Brak poprawy	61 (38,1%)	24 (61,5%)	4 (80,0%)	0
	Brak danych	40	8	3	8

*Klinicznie istotną poprawę definiowano jako osiągnięcie progu klinicznie istotnej poprawy w co najmniej jednym pomiarze PRO w dowolnym momencie w trakcie badania.

Analizy MMRM

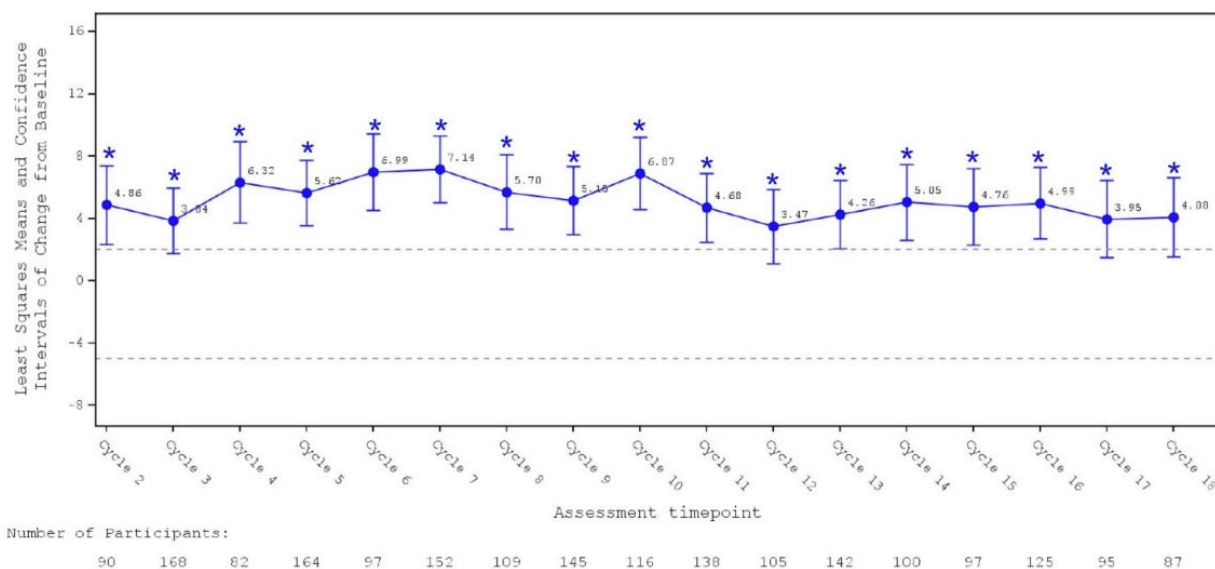
Przeprowadzone analizy mieszanego modelu dla wielokrotnych pomiarów (ang. *Mixed Model for Repeated Measurements*, MMRM) wykazały statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie następujących domen:

- funkcjonowanie fizyczne (Rysunek 1),
- nasilenie objawów związanych z CLL/SLL (Rysunek 2),
- zmęczenie (Rysunek 3),
- globalny stan zdrowia/jakość życia (Rysunek 4).

Poprawa ta utrzymywała się w wielu punktach czasowych obserwacji, wskazując na trwały korzystny wpływ leczenia pirtobrutynibem na jakość życia pacjentów

Rysunek 1. Analiza MMRM zmian w zakresie funkcjonowania fizycznego w danym cyklu leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

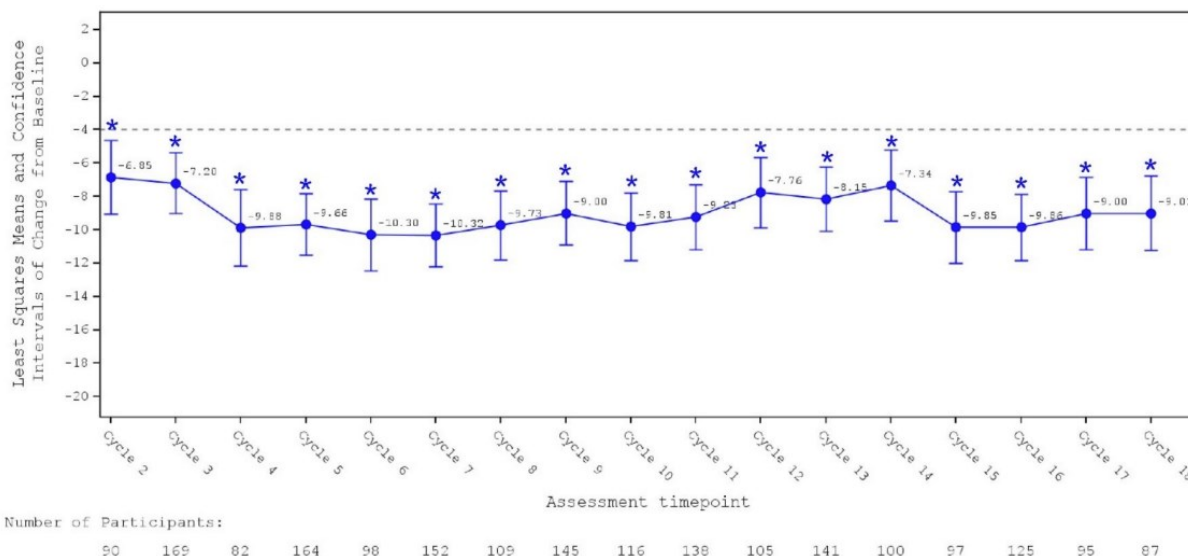
CLL



Górna przerywana linia oznacza klinicznie istotną poprawę na poziomie grupy; dolna przerywana linia oznacza klinicznie istotne pogorszenie na poziomie grupy; *p < 0,05 w porównaniu z wartością wyjściową.

Rysunek 2. Analiza MMRM zmian w zakresie nasilenia objawów CLL/SLL w danym cyklu leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

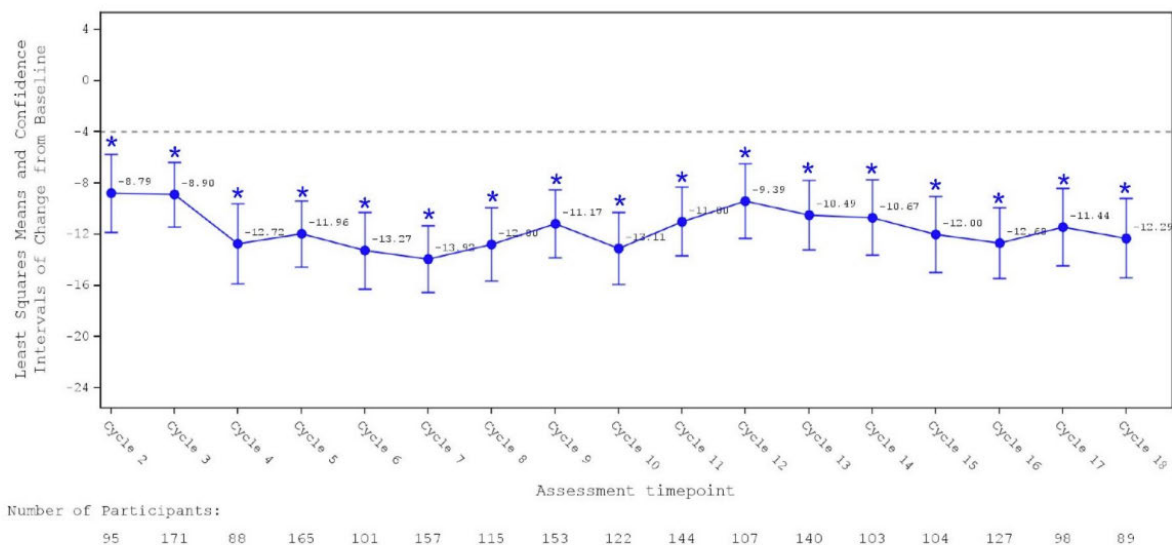
CLL/SLL-related symptoms



Przerywana linia oznacza klinicznie istotną poprawę na poziomie grupy; *p < 0,05 w porównaniu z wartością wyjściową.

Rysunek 3. Analiza MMRM zmian w zakresie zmęczenia w danym cyklu leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

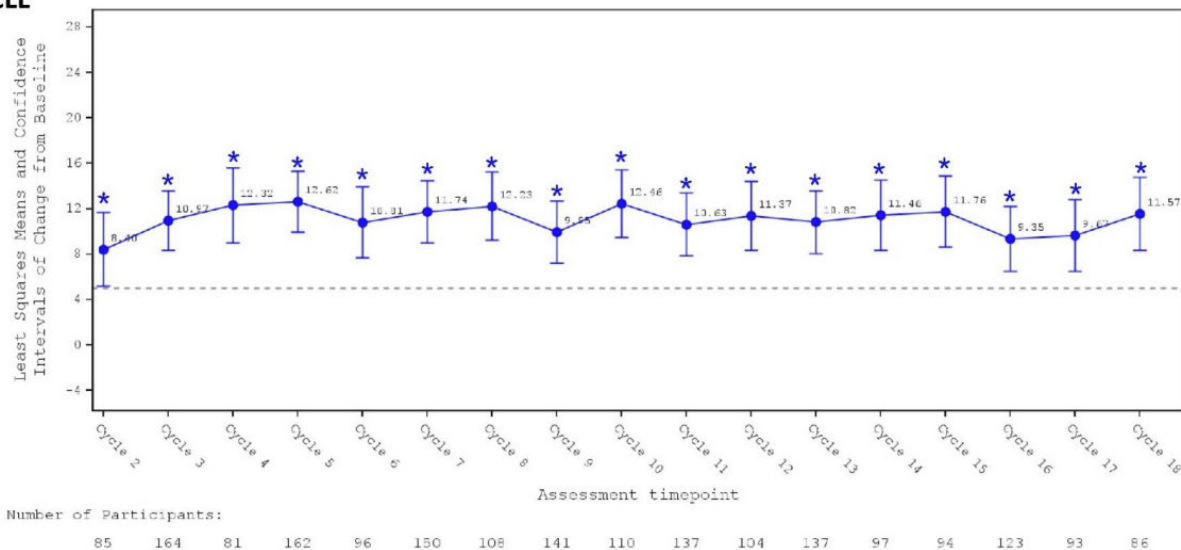
CLI



Przerywana linia oznacza klinicznie istotną poprawę na poziomie grupy; *p < 0,05 w porównaniu z wartością wyjściową.

Rysunek 4. Analiza MMRM zmian w zakresie globalnego stanu zdrowia/jakości życia w danym cyklu leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

CLL



Przerywana linia oznacza klinicznie istotną poprawę na poziomie grupy; *p < 0,05 w porównaniu z wartością wyjściową.

Wnioski

Wyniki końcowej analizy badania *BRUIN 1/2* wskazują, że leczenie pirtobrutynibem u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową wiązało się z utrzymaniem lub poprawą jakości życia w trakcie terapii. W większości

analizowanych domen obserwowano stabilizację lub klinicznie istotną poprawę wyników w stosunku do wartości wyjściowych, natomiast pogorszenie zgłaszanych przez pacjentów parametrów występowało stosunkowo rzadko. Uzyskane wyniki sugerują korzystny wpływ leczenia pirtobrutynibem na jakość życia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w trakcie terapii.

3.2. Aktualizacja wyników analizy ekonomicznej i analizy wpływu na system ochrony zdrowia

3.2.1. Aktualizacja kosztów jednostkowych

Tabela 7 przedstawia zaktualizowane koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w terapii chorych na CLL. W przypadku leków refundowanych w ramach programu lekowego leczenia chorych na CLL, analizowano następujące trzy źródła danych dotyczących kosztów: dane przetargowe za 2025 rok, raporty i komunikaty NFZ za okres od stycznia do czerwca 2025 roku oraz wysokości limitów finansowania według aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. Ostatecznie, w analizie uwzględniono najniższe spośród tych trzech kosztów, co umożliwia ujęcie realnego kosztu z potencjalnymi instrumentami dzielenia ryzyka.

W przypadku idelalizybu refundowanego w ramach procedury RDTL (ratunkowy dostęp do technologii lekowych) uwzględniono dane przetargowe za 2025 r.

W przypadku leków stosowanych w ramach chemioterapii uwzględniono Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [18].

Tabela 7. Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w terapii chorych na CLL: koszty zaktualizowane

Substancja	Koszt jednostkowy za 1 mg			
	Ceny według danych przetargowych z 2025 roku	Koszty według danych NFZ za okres 1-6 2025 roku	Ceny według Obwieszczenia Ministra Zdrowia ws wykazu leków refundowanych	Koszt jednostkowy uwzględniony w analizie
Leki stosowane w ramach programu lekowego				
Akalabrutynib	1,507 zł ¹	1,547 zł ²	4,388 zł ⁶	1,507 zł
Ibrutynib	0,680 zł ¹	0,680 zł ²	1,963 zł ⁶	0,680 zł
Venetoclax	1,241 zł ¹	1,241 zł ²	1,955 zł ⁶	1,241 zł
Zanubrutynib	2,534 zł ¹	1,008 zł ²	2,559 zł ⁶	1,008 zł
Lek stosowany w ramach procedury RDTL				
Idelalizyb	2,357 zł ¹	Substancja nie została wyszczególniona w danych NFZ ³	Lek nie jest obecny w wykazie leków refundowanych	2,357 zł
Pirtobrutynib		-	-	
Leki stosowane w ramach chemioterapii				
Bendamustyna	Nie wyszukiwano ⁵	1,10164 zł ³	Nie kalkulowano ⁵	1,10164 zł ³
Cyklofosfamid	Nie wyszukiwano ⁵	0,04257 zł ³	Nie kalkulowano ⁵	0,04257 zł ³

Substancja	Koszt jednostkowy za 1 mg			
	Ceny według danych przetargowych z 2025 roku	Koszty według danych NFZ za okres 1-6 2025 roku	Ceny według Obwieszczenia Ministra Zdrowia ws wykazu leków refundowanych	Koszt jednostkowy uwzględniony w analizie
Fludarabina	Nie wyszukiwano	Substancja nie została wyszczególniona w danych NFZ ³	8,23685 zł ⁶	8,23685 zł ⁶
Rytuksymab	Nie wyszukiwano ⁵	1,82 zł ⁴	Nie kalkulowano ⁵	1,82 zł ⁴

⁰ Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji.

¹ Przetargi rozstrzygnięte z 2025 roku, raportowane na stronie internetowej <https://platformazakupowa.pl>.

² Oszacowania własne w oparciu o raport refundacyjny z okresu styczeń-czerwiec 2025 roku [13] oraz Uchwałę Rady NFZ za II kwartał 2025 roku [14]. Szczegółowe dane NFZ przedstawia Tabela 8.

³ Dane NFZ: Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2025 r. [18]

⁴ Kod produktu rozliczeniowego: 5.08.10.0000055 Dane NFZ (Komunikat DGL) Dane NFZ: Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2025 r. [18]

⁵ W związku z publikowaniem przez NFZ dokładnych kwot refundacji za 1 mg nie analizowano innych źródeł cen ani kosztów.

⁶ Uwzględniono limity finansowania według aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [23].

Zarówno w analizie ekonomicznej załączonej do wniosku, jak i w zaktualizowanych analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet, uwzględniono dawkę względną pirtobrutynibu, oznaczającą jaki procent pełnej zalecanej dawki pirtobrutynibu został podany w trakcie terapii. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Jaypirca, podawanie pirtobrutynibu należy przerwać w przypadku wystąpienia u pacjenta wymienionych niżej objawów toksyczności:

- neutropenia stopnia 3 z gorączką i (lub) zakażeniem;
- neutropenia stopnia 4 trwająca przez co najmniej 7 dni;
- trombocytopenia stopnia 3 z krwawieniem;
- trombocytopenia stopnia 4;
- niehematologiczne objawy toksyczności stopnia 3 lub 4.

Dawka względna uwzględnia przypadki przerywania terapii. Wartość dawki względnej przyjęto na poziomie 98,6% w oparciu o wyniki badania *Liu 2025* [25].

Tabela 8 przedstawia kwoty refundacji za substancje czynne według danych NFZ w 2024 roku oraz w okresie od stycznia do czerwca 2025 roku. Uwzględniono dane za pierwsze półrocze 2025 roku, gdyż najaktualniejsze dane o liczbie zrefundowanych jednostek substancji są dostępne w załączniku IV.3.2 do Uchwały Rady NFZ za pierwsze półrocze 2025 roku.

Tabela 8. Kwoty refundacji za substancje czynne według danych NFZ: koszty zaktualizowane

Substancja czynna	01-12.2024 rok ⁰			01-06.2025 rok ^A		
	Kwota refundacji ¹	Liczba rozliczonych jednostek ²	Kwota refundacji za jednostkę ³	Kwota refundacji ⁴	Liczba rozliczonych jednostek ⁵	Kwota refundacji za jednostkę ³
Akalabrutynib	74 256 613,17 zł	47 999 820	1,547 zł	41 637 549,28 zł	26 906 600	1,547 zł

Substancja czynna	01-12.2024 rok ⁰			01-06.2025 rok ^A		
	Kwota refundacji ¹	Liczba rozliczonych jednostek ²	Kwota refundacji za jednostkę ³	Kwota refundacji ⁴	Liczba rozliczonych jednostek ⁵	Kwota refundacji za jednostkę ³
Ibrutinib	105 625 272,06 zł	158 273 068	0,667 zł	51 542 892,47 zł	75 777 540	0,680 zł
Wenetoklaks	169 267 966,32 zł	140 972 550	1,201 zł	71 231 126,15 zł	57 398 819	1,241 zł
Zanubrutynib	36 884 273,92 zł	39 201 840	0,941 zł	32 860 427,01 zł	32 599 519	1,008 zł

⁰ Dane uwzględnione w analizach załączonych do wniosku.

^A Dane zaktualizowane na etapie odpowiedzi w sprawie wymagań minimalnych.

¹ Łączna kwota refundacji wszystkich prezentacji produktów leczniczych zawierających daną substancję w okresie 12 miesięcy w 2024 roku [13].

² Łączna liczba rozliczonych jednostek we wszystkich wskazaniach klinicznych, w których stosowana i refundowana była dana substancja czynna w okresie 12 miesięcy w 2024 roku [12].

³ Obliczenia własne: iloraz kwoty refundacji oraz liczby rozliczonych jednostek.

⁴ Łączna kwota refundacji wszystkich prezentacji produktów leczniczych zawierających daną substancję [13].

⁵ Łączna liczba rozliczonych jednostek we wszystkich wskazaniach klinicznych, w których stosowana i refundowana była dana substancja czynna [14].

Tabela 9 przedstawia zaktualizowane koszty jednostkowe świadczeń związanych z podaniem leków.

Tabela 9. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z podaniem leków: koszty zaktualizowane

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia	Komentarz / źródło danych
Świadczenia w ramach programów lekowych				
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu / Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	479,90 / 486,72	1,87 zł/punkt	931,07 zł / 910,17 zł	Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [16]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,87 zł/punkt	202,26 zł	
Świadczenia w ramach chemioterapii				
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	697,18	1,87 zł/punkt	1 303,73 zł	Katalog świadczeń podstawowych [17]
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,87 zł/punkt	729,30 zł	
Hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach	322	1,87 zł/punkt	602,14 zł	
Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181	1,87 zł/punkt	338,47 zł	

Tabela 10 przedstawia zaktualizowane koszty jednostkowe świadczeń związanych z monitorowaniem i diagnostyką w przebiegu terapii chorych na CLL.

Tabela 10. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z monitorowaniem i diagnostyką w przebiegu terapii chorych na CLL: koszty zaktualizowane

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia	Komentarz / źródło danych
Świadczenia w ramach programów lekowych				
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 1 rok terapii	4 016,40	1,87 zł/punkt	7 510,67 zł	Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [16]
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 2 i kolejny rok terapii	3 407,40	1,87 zł/punkt	6 371,84 zł	
Świadczenia w ramach chemioterapii				
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,87 zł/punkt	505,65 zł	Świadczenie rozliczane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. Katalog świadczeń wspomagających [17]

Koszty opieki w stanie terminalnym nie wymagają aktualizacji, z powodu braku aktualniejszego stosowanego Zarządzenia Prezesa NFZ.

Tabela 11 przedstawia zaktualizowany przeszczep allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Tabela 11. Koszt jednostkowy: przeszczep allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych – część diagnostyczna - procedura przeszczepienia: koszty zaktualizowane

Kod grupy ¹	Liczba hospitalizacji	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wycena monetarna punktu ²	Średni koszt procedury [PLN] ³
Oszacowania w analizie załączonej do wniosku				
S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	129 (19,5%) ¹	167 129,74 ¹	1,78 zł/punkt	535 335,19 zł
S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	531 (80,5%) ¹	333 211,55 ¹		
Oszacowania zaktualizowane				
S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	139 (18,9%) ⁴	171 679,21 ⁴	1,78 zł/punkt	527 929,97 zł
S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	596 (81,1%) ⁴	325 721,72 ⁴		

¹ Zgodnie z dostępnymi statystykami NFZ za 2023 rok [19].

² Zgodnie z informatorem o umowach NFZ [22].

³ Obliczenia własne: iloczyn wartości punktowej świadczenia oraz wyceny monetarnej punktu. Uwzględniono ponadto rozkład hospitalizacji pomiędzy grupy S22 i S23.

⁴ Zgodnie z najnowszymi dostępnymi statystykami NFZ za 2024 rok [19].

3.2.2. Aktualizacja wyników analizy ekonomicznej; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR

3.2.2.1. Wyniki: porównanie pirtobrutynib vs IR/BR

3.2.2.1.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Tabela 12 przedstawia koszty i efekty zdrowotne stosowania porównywanych technologii, obliczone w modelu.

Tabela 12. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych i kosztów; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; aktualizacja analizy

Parametr	Pirtobrutynib	IR/BR	Różnica
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych; wartości zdyskontowane			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]			
QALY w stanie „Przeżycie bez progresji”, w tym:			
QALY przed progresją lub zgonem			
QALY wynikające z obniżenia jakości życia związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych			
QALY w stanie „Przeżycie po progresji”			
QALY łącznie			
Liczba lat życia			
Lata życia w stanie „Przeżycie bez progresji			
Lata życia w stanie „Przeżycie po progresji”			
Lata życia łącznie			
Zestawienie kosztów, wariant z RSS dla pirtobrutynibu; wartości zdyskontowane			
Stan „Przeżycie bez progresji”			
Koszt leków			
Koszty podania leków			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty monitorowania			
Koszty łącznie			
Stan „Przeżycie po progresji”			
Koszt leków			
Koszty podania leków			
Koszty monitorowania			
Koszty łącznie			

[illegible]

3.2.2.1.2. Wyniki analizy ekonomicznej

Tabela 13 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania pirtobrutynib vs IR/BR.

Tabela 13. Wyniki analizy ekonomicznej; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; aktualizacja analizy

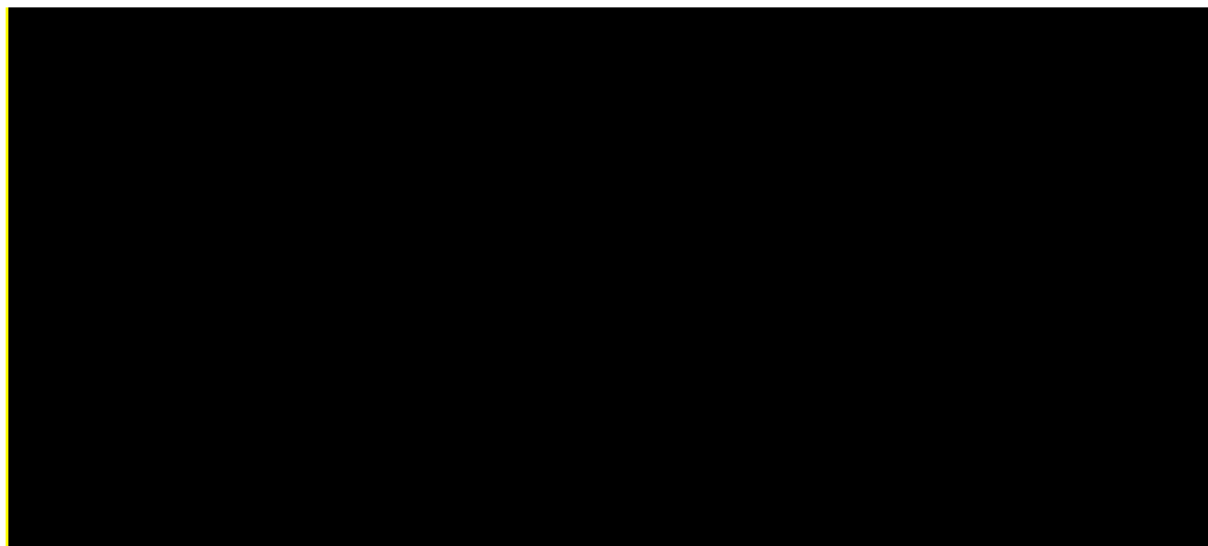
Parametr	Koszty całkowite [PLN]	Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	Lata życia [LY]
Wariant z RSS dla pirtobrutynibu			
Pirtobrutynib			
IR/BR			
Różnica			
ICUR / ICER			
Cena progowa: cena hurtowa brutto			
Cena progowa: cena zbytu netto			
Wariant bez RSS dla pirtobrutynibu			
Pirtobrutynib			
IR/BR			
Różnica			
ICUR / ICER		680 526 zł/QALY	495 822 zł/LY
Cena progowa: cena hurtowa brutto			
Cena progowa: cena zbytu netto			

W wariantcie bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu, końcowe wyniki inkrementalne wyniosły 680 526 zł/QALY oraz 495 822 zł/LY.

3.2.2.1.3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Tabela 14 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, tj. jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy. Wykres 1 przedstawia diagram tornado obrazujący wyniki dla dziesięciu parametrów o największym wpływie na koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wykres 1. Diagram tornado: wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant z uwzględnieniem RSS dla pirtobrutynibu; aktualizacja analizy



Wykres 2. Diagram tornado: wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu; aktualizacja analizy

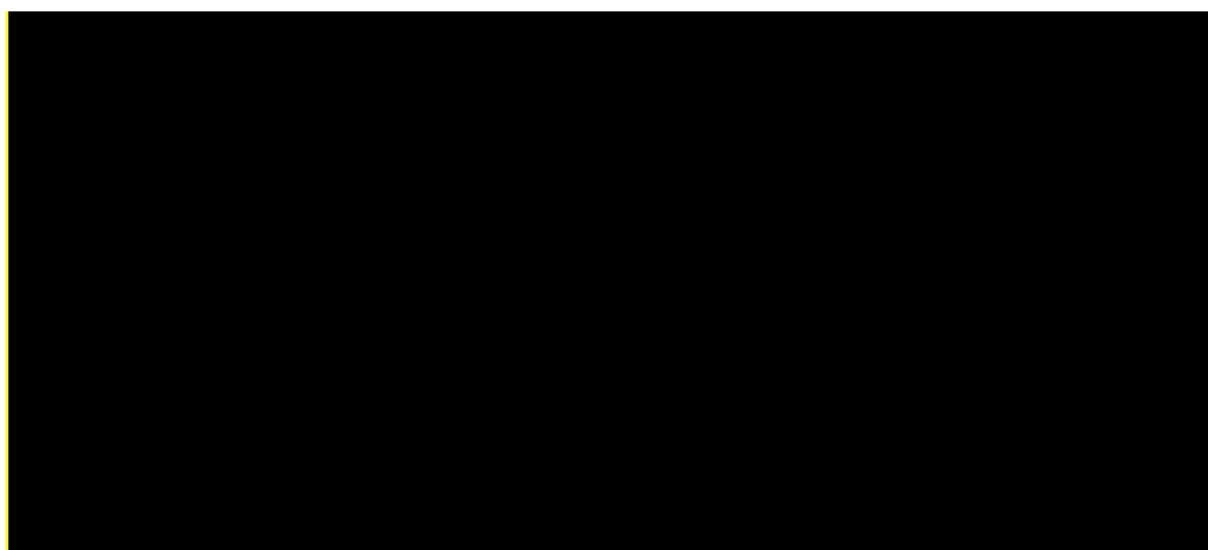


Tabela 14 oraz Tabela 15 przedstawiają wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania pirtobrutynib vs IR/BR, w wariancie, odpowiednio z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS dla pirtobrutynibu.

[illegible]

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

Wariant analizy	Wyniki przy minimalnej wartości parametru						Wyniki przy maksymalnej wartości parametru					
	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Cena progowa CZN [PLN]	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Cena progowa CZN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						

Tabela 15. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu; aktualizacja analizy

Wariant analizy	Wyniki przy minimalnej wartości parametru						Wyniki przy maksymalnej wartości parametru					
	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Cena progowa CZN [PLN]	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Cena progowa CZN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 526	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 526	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	358 112	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1 002 941	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	901 678	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	459 375	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	578 018	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	783 035	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	715 483	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	645 570	[REDACTED]

Wariant analizy	Wyniki przy minimalnej wartości parametru						Wyniki przy maksymalnej wartości parametru					
	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Cena progowa CZN [PLN]	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Cena progowa CZN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 526	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 526	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	651 636	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	709 416	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	728 113	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	640 429	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	555 465	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	814 350	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	700 337	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	661 806	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	683 458	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	677 595	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	677 622	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	683 431	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	678 050	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	683 003	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	678 893	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	682 160	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	682 058	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	678 995	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	681 464	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	679 589	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	681 448	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	679 605	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	681 427	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	679 626	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	681 306	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	679 747	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	681 236	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	679 817	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	681 175	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	679 878	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 049	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	681 004	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 997	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 056	[REDACTED]

Wariant analizy	Wyniki przy minimalnej wartości parametru						Wyniki przy maksymalnej wartości parametru					
	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Cena progowa CZN [PLN]	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Cena progowa CZN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 526	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 526	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	679 880	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	681 174	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	681 130	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	679 924	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 879	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 173	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 714	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 338	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 714	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 339	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 415	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 638	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 454	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 599	[REDACTED]
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	643 907	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	713 668	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	336 287	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	766 153	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	554 706	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 964	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	700 684	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	776 781	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	659 365	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	571 095	[REDACTED]						

Wariant analizy	Wyniki przy minimalnej wartości parametru						Wyniki przy maksymalnej wartości parametru					
	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Cena progowa CZN [PLN]	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Cena progowa CZN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 526	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	680 526	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	727 528	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	553 336	[REDACTED]						

3.2.2.1.4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

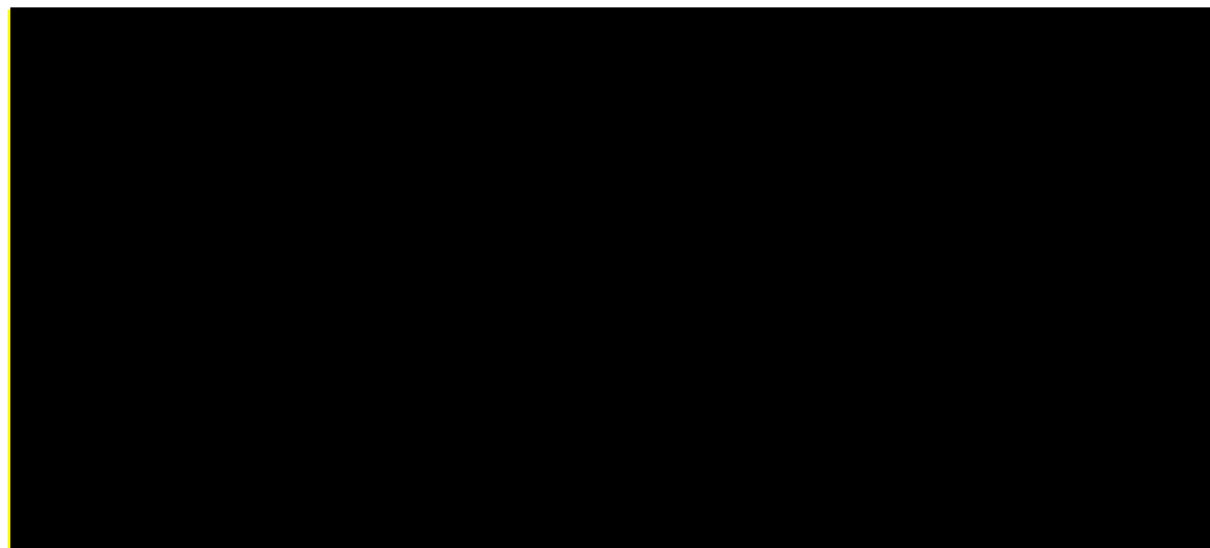
Tabela 16, Wykres 3 oraz Wykres 4 przedstawiają wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.



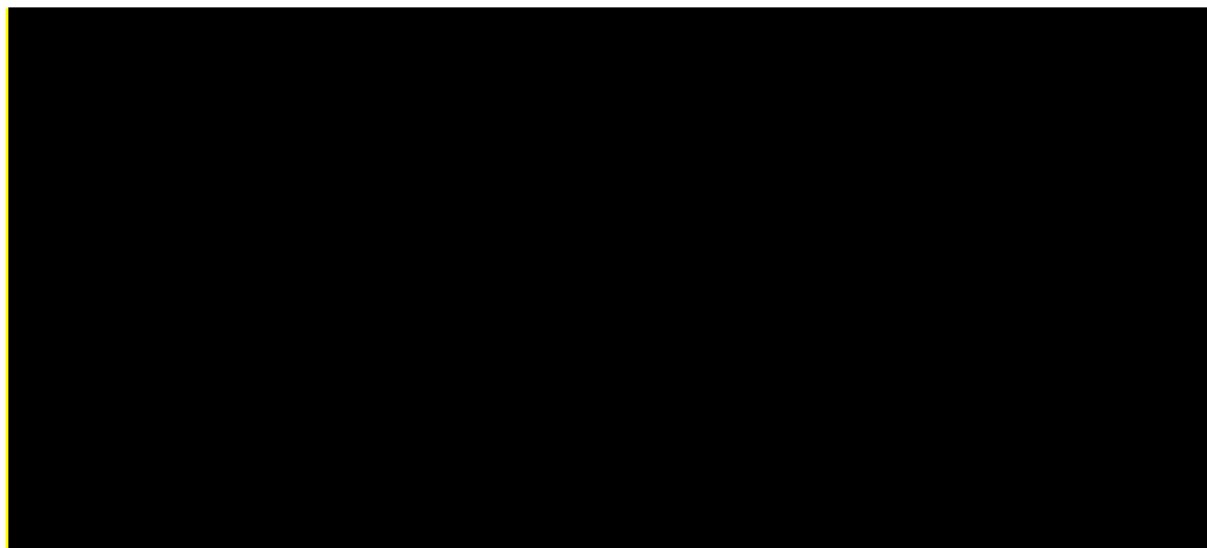
Tabela 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; aktualizacja analizy

Parametr	Koszty całkowite [PLN]	Lata życia skorygowane o jakość [QALY]
Wariant z RSS dla pirtobrutynibu		
Pirtobrutynib		
IR/BR		
Różnica		
ICUR / ICER		
Prawdopodobieństwo, że pirtobrutynib jest kosztowo-efektywny przy progu opłacalności 244 821 zł/QALY		
Wariant z RSS dla pirtobrutynibu		
Pirtobrutynib		
IR/BR		
Różnica		
ICUR / ICER		
Prawdopodobieństwo, że pirtobrutynib jest kosztowo-efektywny przy progu opłacalności 244 821 zł/QALY		

Wykres 3. Krzywa akceptowalności: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant z uwzględnieniem RSS dla pirtobrutynibu; aktualizacja analizy



Wykres 4. Krzywa akceptowalności: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu; aktualizacja analizy



3.2.2.2. Wyniki: pirtobrutynib oraz schematy oparte na wenetoklaksie

3.2.2.2.1. Analiza konsekwencji kosztów

Tabela 17 przedstawia zaktualizowane koszty i efekty zdrowotne stosowania porównywanych technologii, obliczone w modelu.

Tabela 17. Analiza konsekwencji kosztów dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie; aktualizacja analizy

Parametr	Pirtobrutynib	Wenetoklaks w monoterapii	Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych; wartości zdyskontowane			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]			
QALY w stanie „Przeżycie bez progresji”, w tym:			
QALY przed progresją lub zgonem			
QALY wynikające z obniżenia jakości życia związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych			
QALY w stanie „Przeżycie po progresji”			
QALY łącznie			
Liczba lat życia			
Lata życia w stanie „Przeżycie bez progresji			
Lata życia w stanie „Przeżycie po progresji”			
Lata życia łącznie			

Parametr	Pirtobrutynib	Wenetoklaks w monoterapii	Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem
Zestawienie kosztów, wariant z RSS dla pirtobrutynibu; wartości zdyskontowane			
Stan „Przeżycie bez progresji”			
Koszt leków	██████	██████	██████
Koszty podania leków	██	██	██
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████
Koszty monitorowania	██████	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████	██████
Stan „Przeżycie po progresji”			
Koszt leków	██████	██████	██████
Koszty podania leków	██████	██████	██████
Koszty monitorowania	██████	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████	██████
Stan „Zgon”			
Koszty związane z opieką terminalną	██████	██████	██████
Koszty łącznie			
Całkowite koszty	██████	██████	██████
Zestawienie kosztów, wariant bez RSS dla pirtobrutynibu			
Stan „Przeżycie bez progresji”			
Koszt leków	██████	██████	██████
Koszty podania leków	██	██	██
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████
Koszty monitorowania	██████	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████	██████
Stan „Przeżycie po progresji”			
Koszt leków	██████	██████	██████
Koszty podania leków	██████	██████	██████
Koszty monitorowania	██████	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████	██████
Stan „Zgon”			
Koszty związane z opieką terminalną	██████	██████	██████
Koszty łącznie			
Całkowite koszty	██████	██████	██████

3.2.2.2.3. Deterministyczna analiza wrażliwości dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie

Tabela 19 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie.

[illegible][illegible]

3.2.3. Aktualizacja wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia

3.2.3.1. Analiza wpływu na budżet: analiza podstawowa

Tabela 20, Wykres 5 oraz Wykres 6 przedstawiają wyniki analizy wpływu na budżet.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza podstawowa; analiza zaktualizowana

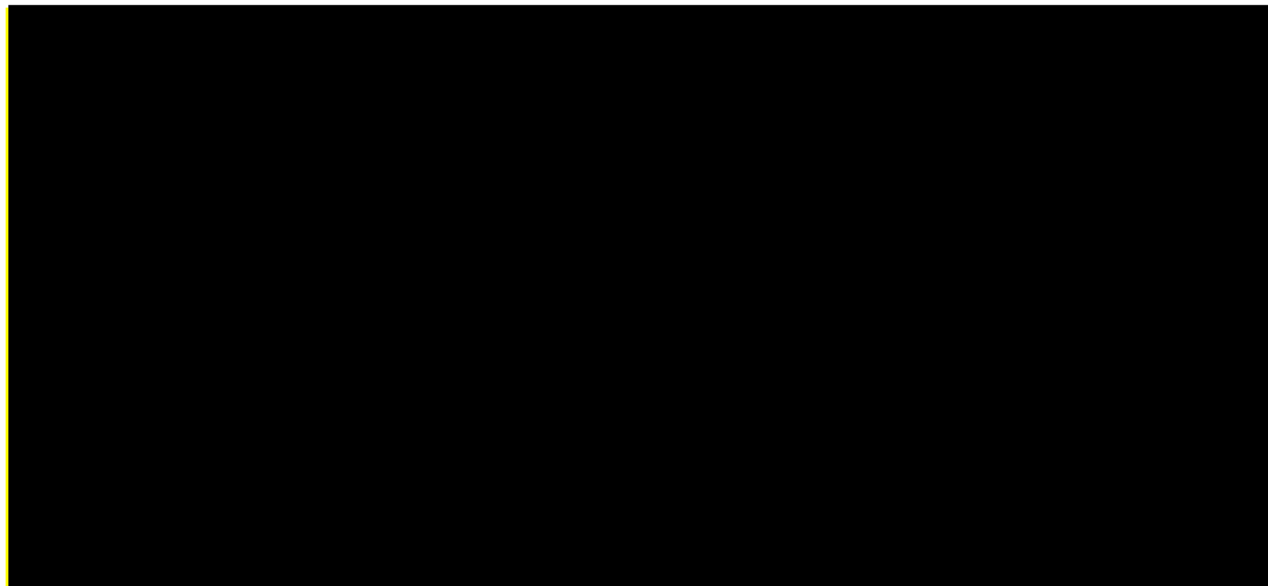
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wynik inkrementalny (różnica)
Koszty całkowite oraz wyniki inkrementalne			
Wariant z RSS			
Rok 0 (2026)			
Rok 1.			
Rok 2.			
Wariant bez RSS			
Rok 0 (2026)			0 zł
Rok 1.			123 847 250 zł
Rok 2.			223 550 262 zł
Kwoty refundacji na produkt leczniczy Jaypirca (pirtobrutynib)			
Wariant z RSS			
Rok 0 (2026)			
Rok 1.			
Rok 2.			
Wariant bez RSS			
Rok 0 (2026)			
Rok 1.			
Rok 2.			

Koszty inkrementalne oszacowano na:

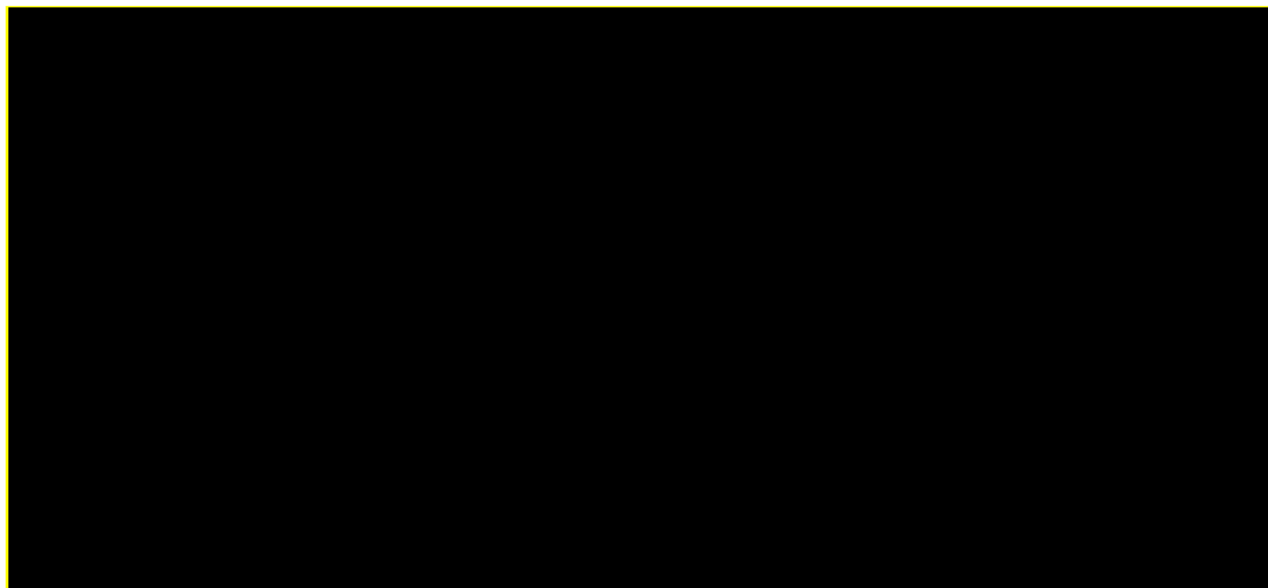


- 124 mln zł w I roku i 224 mln zł w II roku w wariantcie bez RSS.

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie RSS



Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie bez RSS



3.2.3.2. Aktualne wydatki na terapię w populacji docelowej

Dostępne dane sprawozdawane przez NFZ nie przedstawiają informacji o wielkości finansowania terapii dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

Pełne roczne statystyki NFZ za 2024 rok, wskazują, że na refundację leków stosowanych w programie lekowym leczenia chorych na CLL (świadczenie „LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CHORYCH NA

PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ”) płatnik publiczny wydał 388 mln zł [26]. Największą część wydatków stanowiła refundacja wenetoklaksu (153 mln zł), ibrutynibu (96 mln zł) oraz akalabrutynibu (85 mln zł); pozostałe leki generowały względnie mniejsze wydatki – 35 mln zł na zanubrutynib oraz 21 mln zł na omalizumab [26]. Powyższe kwoty obejmują całą populację leczoną w programie lekowym B.79, tj. obejmują populację szerszą od będącej przedmiotem niniejszej analizy.

3.2.3.3. Analiza wpływu na budżet: analiza wrażliwości

Tabela 21 oraz Tabela 22 przedstawiają wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości, koszty całkowite scenariuszy oraz wyniki inkrementalne; analiza zaktualizowana

	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wynik inkrementalny (różnica)
Wariant minimalny (prognozowana liczba pacjentów leczonych pirtobrutynibem -10% w stosunku do prognozy podstawowej)			
Wariant z RSS			
Rok 0 (2026)			
Rok 1.			
Rok 2.			
Wariant bez RSS			
Rok 0 (2026)			
Rok 1.			
Rok 2.			
Wariant maksymalny (prognozowana liczba pacjentów leczonych pirtobrutynibem +10% w stosunku do prognozy podstawowej)			
Wariant z RSS			
Rok 0 (2026)			
Rok 1.			
Rok 2.			
Wariant bez RSS			
Rok 0 (2026)			
Rok 1.			
Rok 2.			

Koszty inkrementalne w analizie wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla pirtobrutynibu oszacowano na poziomie:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości, kwoty refundacji produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib); analiza zaktualizowana

	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Kwoty inkrementalne (różnica)
Wariant minimalny (prognozowana liczba pacjentów leczonych pirtobrutynibem -10% w stosunku do prognozy podstawowej)			
Wariant z RSS			
Rok 0 (2026)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 1.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant bez RSS			
Rok 0 (2026)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 1.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant maksymalny (prognozowana liczba pacjentów leczonych pirtobrutynibem +10% w stosunku do prognozy podstawowej)			
Wariant z RSS			
Rok 0 (2026)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 1.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant bez RSS			
Rok 0 (2026)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 1.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]