



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Jaypirca (pirtobrutynib)**
w ramach programu lekowego B.79.
„Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową
(ICD-10: C91.1)”
Analiza weryfikacyjna

OTAD.4131.4.2026

Data ukończenia: 9 kwietnia 2026 roku

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: AbbVie Sp. z o.o., Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o., Roche Polska sp. z o.o., AstraZeneca AB, BeOne Medicines Poland sp. z o. o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem: AbbVie Sp. z o.o., Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o., Roche Polska sp. z o.o., AstraZeneca AB, BeOne Medicines Poland sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Sp. z o.o., Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o., Roche Polska sp. z o.o., AstraZeneca AB, BeOne Medicines Poland sp. z o. o.

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AlloHSCT/ allo-HCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
AMSTAR II	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BCL2i	Inhibitor białka antyapoptotycznego BCL-2 (ang. B-cell lymphoma 2)
BCR	Receptor antygenowy limfocytów B (ang. B-cell Antigen Receptor)
BR	Bendamustyna + rytuksymab
BSH	British Society for Haematology
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase)
CAR-T	Terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T (ang. chimeric antigen receptor T cell therapy)
CDA-AMC	Canadian Drugs Agency
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. Chronic Lymphocytic Leukemia, pol. skrót: PBL)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
CRi	CR z niepełną regeneracją szpiku kostnego (ang. CR with incomplete bone marrow recovery)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
EFS	Przeżycie bez zdarzeń (ang. event free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, 10. rewizja (ang. International Classification of Diseases 10th Revision)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IGHV	Gen zmiennej części łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (ang. Immunoglobulin Heavy Chain Variable region gene)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Idelalizyb + rytuksymab
IRC	Niezależny komitet oceniający (ang. independent review committee)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MAIC	Porównanie pośrednie z dopasowaniem (ang. Matching Adjusted Indirect Comparison)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nPR	Częściowa odpowiedź na leczenie dotycząca zmian guzkowych (ang. nodular Partial Response)

OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	Odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PALG-CLL	Polish Adult Leukemia Group - Chronic Lymphocytic Leukemia
PD	Progresja choroby (ang. progression disease)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PIRTO	Pirtobrutynib
PK	Punkt końcowy
PL	Program lekowy
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
PR-L	Częściowa odpowiedź z limfocytozą (ang. PR with lymphocytosis)
PRO	Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	Jakość życia (ang. quality of life)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. Randomized Controlled Trial)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowej
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
SD	Stabilna choroba (ang. stable disease)
SLL	Chłoniak z małych limfocytów (ang. small lymphocytic lymphoma)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAEs	Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Related Adverse Events)
TTNT	Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska (ang. European Union)
UE	Unia Europejska (ang. European Union)
Ustawa refundacji	o ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
VEN/ Ven	Wenetoklaks
VENR / VenR	Wenetoklaks + rytuksumab
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMIT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN (ZIN)	Holenderski Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej (ang. Care Institute Netherlands, hol. Zorginstituut Nederland)
IS	Wynik istotny statystycznie
BSC	Najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.1.2. Ocena badań	24
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
5. Ocena analizy ekonomicznej	34
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	34
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	35
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	36
5.2.2. Wyniki analizy progowej	37
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	37
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	39
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	40
6. Ocena analizy wpływu na budżet	41
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	41
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	41
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	41
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	42
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	42
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	43
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	44
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	45

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	46
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	47
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	49
10.	Źródła	50

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.01.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2436.2025.18.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Jaypirca, Pirtobrutinibum, tabletki powlekane, 100 mg, 28 szt., GTIN: 5999885490226
- Wnioskowane wskazanie:
Program lekowy B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly Nederland B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Holandia

Wnioskodawca

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Polska, 02-092, Warszawa,

ul. Żwirki i Wigury, 18A

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Jaypirca, (pirtobrutynib) w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie pirtobrutynibu w leczenie pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową po wcześniejszym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK) niezależnie od linii leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka

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

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Jaypirca, (pirtobrutynibum)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]
Bez RSS	100 mg, 28 szt.				
Z RSS					

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

Problem zdrowotny

Kod ICD-10 C91.1 – Przewlekła białaczka limfocytowa.

Definicja

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) to indolentna choroba nowotworowa morfologicznie dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Etiologia nieznana. Najczęstsza postać białaczki u dorosłych w Europie i Ameryce Północnej. Mediana wieku zachorowania 72 lata; może występować rodzinnie.

Źródło: Analiza weryfikacyjna OT.423.1.39.2024

Epidemiologia

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazały na 1,1 tys. do 1,4 tys. nowych zachorowań na CLL (kod ICD-10 C91) w latach 2003-2012. Zapadalność kształtowała się na poziomie od 1,4 do 2,4 na 100 tys. Aktualniejsze dane z KRN informują o liczbie zachorowań na białaczki limfatyczne łącznie (kod ICD-10 C91) bez wyszczególnienia CLL. Dostępne dane na lata 2021-2022 raportują o niemal 2,5 tys. nowych zachorowań na białaczki limfatyczne. Szacuje się, że CLL stanowi około 72% przypadków zachorowań na białaczki limfatyczne, co oznacza ponad 1,9 tys. nowych zachorowań na CLL. Prognozuje się, że do 2028 roku liczba zachorowań na CLL osiągnie poziom 1,9 tys. przypadków w skali roku.

Dane NFZ wskazują, że w Polsce liczba chorych z rozpoznaniem C91.1 systematycznie wzrastała. W 2012 r. liczba chorych wynosiła 12,6 tys. natomiast w 2022 r. wynosiła 21 tys. Chorobowość w 2022 roku szacuje się zatem na poziomie 55,4 chorych na 100 tys. mieszkańców.

Źródło: AKL Wnioskodawcy

Zgodnie z danymi NFZ w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” w 2023 r. leczonych było 3 494 pacjentów, w 2024 r. 4 556 pacjentów, natomiast w 2025 r. 5 206 pacjentów (stan na grudzień 2025 r.).

Źródło: dane NFZ

Rokowanie

Mediana czasu od rozpoznania do pierwszego leczenia wynosi 5–7 lat, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia 3–8 lat i zależy od wielu czynników. Są to jednak dane z okresu stosowania immunochemioterapii, przed wprowadzeniem PI. Obecnie preferuje się leczenie PI, które znacznie poprawiło rokowanie. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego (guzów litych lub chorób rozrostowych układu krwiotwórczego) jest 2–7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Obecność del(17p) i/lub mutacji genu TP53 świadczy o niekorzystnym rokowaniu i oporności na standardową immunochemioterapię. Brak mutacji IGHV również świadczy o gorszym rokowaniu.

Źródło: Analiza weryfikacyjna OT.423.1.39.2024

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową” refundowane są w 2. lub kolejnych liniach leczenia:

- w populacji pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53):
 - wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem,
 - wenetoklaks w monoterapii,
 - ibrutynib w monoterapii,
 - akalabrutynib w monoterapii,
 - zanubrutynib w monoterapii;
- w populacji pacjentów bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53):
 - wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem,
 - ibrutynib w monoterapii,
 - akalabrutynib w monoterapii,
 - zanubrutynib w monoterapii.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, technologiami opcjonalnymi względem ocenianej technologii są leki dostępne w ramach programu lekowego B.79.: wenetoklaks + rytuksymab, wenetoklaks w monoterapii oraz inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTK - ang. Bruton's tyrosine kinase): akalabrutynib, zanubrutynib, ibrutynib. Wskazano także inne schematy takie jak: chemioterapia, idelalizyb + rytuksymab (IR), bendamustyna + rytuksymab (BR). Należy jednocześnie zauważyć, że idelalizyb wchodzący w skład schematu IR był do tej pory dostępny jedynie w ramach procedury RDTL, natomiast schemat BR jest finansowany w ramach katalogu chemioterapii. Prof. Jan Walewski wskazał również allo-HCT (o ile możliwe), z jednoczesnym zaznaczeniem, że nie zmieni się odsetek pacjentów stosujących tą procedurę po objęciu refundacją ocenianej technologii (brak przejęcia udziałów w rynku).

Ponadto należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z opinią prof. Wojciecha Jurczaka, w obecnej praktyce klinicznej u pacjentów, którzy w ramach programu lekowego B.79. we wcześniejszych liniach leczenia otrzymywali kowalencyjny inhibitor BTK, możliwa jest zmiana w kolejnych liniach leczenia na inne inhibitory BTK, ale *zmiana ibrutynibu na akalabrutynib czy zanubrytynib nie zwiększa skuteczności leczenia, nie przełamuje oporności, a jedynie pozwala je kontynuować u chorych z zaznaczonymi efektami działań niepożądanych*. Natomiast *zmiana kowalencyjnego na niekowalencyjny inhibitor (pirtobrutynib), poza większą selektywnością (czyli mniejszą toksycznością) – pozwala na przełamanie oporności*. Również zgodnie z opinią [REDACTED], w przypadku oporności lub nawrotu w praktyce klinicznej zmiana z jednego kowalencyjnego inhibitora BTK na inny dostępny w programie lekowym kowalencyjny inhibitor BTK jest możliwa ale nie ma to uzasadnienia.

U chorych z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową, u których uprzednio zastosowano leczenie inhibitorami BTK polskie wytyczne PTHiT i PALG-CLL 2025 wskazują na możliwość terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem oraz rekomendują rozważenie zastosowanie innego inhibitora BTK, szczególnie w przypadku wystąpienia nietolerancji. Jednocześnie wytyczne te podkreślają, że skuteczność kolejnego inhibitora BTK u chorych, u których wystąpiła oporność na poprzednio stosowany inhibitor BTK, jest mniejsza niż u chorych wcześniej nieleczonych tymi lekami oraz wskazują na brak porównań head-to-head wspierających wybór optymalnej terapii w przypadku oporności na inhibitor BTK. Wytyczne amerykańskie NCCN 2026 również wskazują na możliwość zastosowania innego kowalencyjnego inhibitora BTK w przypadku nietolerancji na poprzedni lub schematu opartego na antagoniście BCL2 (wenetoklaks). W przypadku progresji podczas leczenia kowalencyjnym inhibitorem BTK wskazywane są jednak schematy oparte na antagoniście BCL2 lub niekowalencyjny inhibitor BTK (pirtobrutynib). Podobnie brytyjskie wytyczne BHS 2025 rekomendują pacjentom, u których CLL postępuje podczas leczenia kowalencyjnym inhibitorem BTK, schemat oparty na wenetoklaksie (niezależnie od statusu TP53) lub pirtobrutynib.

Znacznie rzadziej stosowaną alternatywą jest terapia idelalizybem w połączeniu z rytuksymabem lub ponowne zastosowanie immunochemioterapii, gdy inne opcje leczenia są niedostępne.

Wnioskodawca jako komparatory wskazał następujące technologie medyczne:

- finansowane w ramach programu lekowego B.79 terapię opartą na wenetoklaksie tj.
 - wenetoklaks w monoterapii (VEN);

- wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (leczenie skojarzone, VENR);
- finansowane i zalecane przez wytyczne, lecz rzadziej stosowane schematy leczenia:
 - idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem (IR) oraz, u części chorych mających przeciwwskazania do ww. leczenia - immunochemioterapia (BR).

Mając na uwadze powyższe w opinii analityków Agencji, wnioskodawca dokonał prawidłowego wyboru komparatorów. Należy jednocześnie podkreślić, że IR oraz BR są schematami rzadziej stosowanymi i nie odzwierciedlają aktualnej praktyki klinicznej w Polsce dla wskazania zgodnego z przedmiotem oceny. Idelalizyb wchodzący w skład schematu IR był do tej pory finansowany jedynie w ramach RDTL, natomiast schemat BR jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii. Mając na uwadze powyższe, wyniki analiz dla porównania PIRTO vs IR/BR należy traktować jako dodatkowe, niemające wpływu na wnioskowanie.

Należy również zaznaczyć, iż biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję oraz zapisy wnioskowanego projektu programu lekowego B.79., w którym wskazano, iż do leczenia pirtobrutynibem kwalifikowani są pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu; a także wskazano warunek wcześniejszego leczenia inhibitorem BTK, należy uznać, iż kowalencyjne inhibitory BTK nie stanowią komparatora względem ocenianej technologii.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie:

- [REDAKTOWANE]
- Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak – kierownik Pododdziału Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego, Kliniki Onkologii Klinicznej, Narodowego Instytutu Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy.
- Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski – Narodowy Instytut Onkologii Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy.

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

Ekspert kliniczny [REDAKTOWANE] wskazuje na problem związany ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w postaci ograniczonego dostępu do nich, ze względu na refundację terapii celowanych wyłącznie w ramach programu lekowego. Potencjalnym proponowanym rozwiązaniem mogłoby być włączenia kowalencyjnych inhibitorów BTK i wenetoklaksu do katalogu chemioterapii lub zwiększenie liczby ośrodków mających mogących prowadzić terapię tymi lekami.

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak w swojej opinii podkreśla potencjalną rolę pirtobrutynibu w leczeniu pacjentów, u których zastosowano zarówno kowalencyjny inhibitor BTK, jak i inhibitor BCL-2 (wenetoklaks) oraz pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia wenetoklaksem, opornych na BTKi I i II generacji. Dla tych grup chorych brakuje obecnie skutecznych alternatyw leczenia. U pozostałych pacjentów, przy wyborze terapii należałoby wziąć pod uwagę efektywność kosztową dostępnych opcji. Prof. Jurczak wskazuje także na niedawne zmiany w dostępności opcji terapeutycznych dla pacjentów z CLL, które długofalowo mogą prowadzić do zwiększenia potrzeby na leczenie pirtobrutynibem, w szczególności zwiększania się odsetka pacjentów, u których w pierwszej linii leczenia zastosowano skojarzenie kowalencyjnych inhibitorów BTK z wenetoklaksem.

Ekspert kliniczny prof. dr hab. n. med. Jan Walewski wskazuje natomiast na działania niepożądane i ograniczoną w czasie skuteczność aktualnie dostępnych opcji leczenia, podkreślając, że udostępnienie pacjentom inhibitora BTK nowej generacji, niepodlegającego oporności zależnej od mutacji C481S istotnie poprawiłoby ich sytuację.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak wykazania przewagi PIRTO względem komparatorów aktualnie refundowanych w programie lekowym B.79. tj. wenetoklaks w monoterapii (VEN) oraz wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem (VENR).

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie pirtobrutynibu (PIRTO) vs. VEN. Należy przy tym podkreślić, iż przedstawione przez wnioskodawcę wyniki porównania pośredniego PIRTO vs VEN pochodzą z przeglądu systematycznego AI-Sawaf 2024, którego jakość została określona przez wnioskodawcę jako „krytycznie niska” (ocena w skali AMSTAR-2).

Nie przedstawiono natomiast porównania PIRTO vs VENR ze względu na brak identyfikacji przez wnioskodawcę badań klinicznych oceniających skuteczność tej terapii w populacji pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami BTK.

Dodatkowo przedstawiono wyniki badania BRUIN CLL 321, porównującego PIRTO vs. wybór badacza – idelalizyb z rytuksymabem (IR) lub bendamustynę z rytuksymabem (BR) oraz analizę skuteczności w oparciu o wyniki badań jednoramiennych. Należy przy tym zaznaczyć, że ze względu na niewielką istotność zastosowania IR oraz BR w obecnej praktyce klinicznej oraz dostępność leczenia IR wyłącznie w ramach procedury RDTL, omówienie wyników badania BRUIN CLL 321 należy traktować jako analizę dodatkową, mającą niewielki wpływ na wnioskowanie.

PIRTO vs VEN - porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie PIRTO vs VEN na podstawie badań BRUIN 1/2 oraz M14-032 przeprowadzono w zakresie punktów końcowych PFS i OS. Wyniki nie wykazały IS różnic pomiędzy ocenianą interwencją a monoterapią wenetoklaksem.

Analiza skuteczności w oparciu o wyniki badań jednoramiennych

Wyniki analizy skuteczności w oparciu o badania jednoramienne są spójne z wynikami badania randomizowanego BRUIN CLL 321. Odsetek pacjentów osiągających ORR, w tym PR-L w badaniach BRUIN 1/2 i Liu 2025 jest zbliżony do odsetka odnotowanego w ramieniu ocenianej interwencji w badaniu BRUIN CLL 321 (81,6%, 72,7% vs 78%). Mediana PFS wyniosła 19,4 miesiąca w badaniu BRUIN 1/2 i 18,3 miesiąca w badaniu Liu 2025.

Analiza bezpieczeństwa

PIRTO vs VEN - porównanie pośrednie

Wyniki analizy pośredniej w zakresie bezpieczeństwa stosowania terapii pirtobrutynibem vs wenetoklaksem w monoterapii wskazują na IS przewagę PIRTO pod względem częstości występowania anemii, gorączki neutropenicznej, neutropenii oraz trombocytopenii w ≥ 3 stopnia nasilenia.

Analiza ekonomiczna

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest brak wykazania przewagi PIRTO względem komparatorów aktualnie refundowanych w programie lekowym B.79. tj. VEN ora VENR.

W ramach AE wnioskodawcy dla porównania PIRTO względem VEN przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W opinii analityków Agencji przyjęta technika analityczna nie jest właściwa, gdyż wyniki porównania pośredniego przedstawione w AKL wnioskodawcy nie pozwalają na stwierdzenie o równorzędności terapeutycznej obu interwencji. Należy przy tym podkreślić, iż przedstawione przez wnioskodawcę wyniki porównania pośredniego PIRTO vs VEN pochodzą z przeglądu systematycznego Al-Sawaf 2024, którego jakość została określona przez wnioskodawcę jako „krytycznie niska” (ocena w skali AMSTAR-2).

Ponadto dla porównania PIRTO vs VENR z uwagi na nieodnalezienie badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego wnioskodawca zaprezentował wyłącznie zestawienie kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pirtobrutynibu w miejsce wenetoklaksu w monoterapii w wariantcie z RSS jest droższe o [REDAKTOWANE], natomiast w wariantcie bez RSS o 210 248 zł.

Całkowity koszt stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w wariantcie z RSS wyniósł [REDAKTOWANE], podczas gdy dla pirtobrutynibu wyniósł [REDAKTOWANE].

Dodatkowo w ramach AE wnioskodawcy dla porównania PIRTO vs IR/BR przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności. Należy jednocześnie podkreślić, że IR oraz BR są schematami rzadziej stosowanymi i nie odzwierciedlają aktualnej praktyki klinicznej w Polsce dla wskazania zgodnego z przedmiotem oceny. Idelalizyb wchodzący w skład schematu IR był do tej pory finansowany jedynie w ramach RDTL, natomiast schemat BR jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii. Mając na uwadze powyższe, wyniki AE dla porównania PIRTO vs IR/BR należy traktować jako dodatkowe, niemające wpływu na wnioskowanie.

W związku z przedstawionymi przez wnioskodawcę badaniami RCT (BRUIN CLL 321) wykazującymi przewagę PIRTO nad IR/BR w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet wnioskodawcy przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego, uwzględniając perspektywę płatnika publicznego, równą przez przyjęte założenia perspektywie wspólnej.

Ograniczeniem AWB jest niepewność co do wielkości przejęcia udziałów w rynku przez PIRTO. W ramach AWB wnioskodawcy udziały w rynku określono na podstawie opinii jednego eksperta. Wnioskodawca nie testował tego parametru w ramach analizy wrażliwości. Niemniej jednak należy zauważyć, że wartość założona przez wnioskodawcę przejęcia udziałów w rynku przez PIRTO na poziomie [REDAKTOWANE] w drugim roku AWB jest zbliżona do wartości oszacowanej na podstawie opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję prof. Jurczaka, wynoszącej 64%.

W analizie założono, że oceniana interwencja będzie zastępowała następujące terapie: wenetoklaks w monoterapii oraz wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, stosowane w ramach programu lekowego, leczenie bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem refundowane w ramach katalogu chemioterapii, a także leczenie idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem finansowane z środków publicznych jedynie w ramach procedury RDTL.

Oszacowania liczebności populacji docelowej w scenariuszu nowym w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy wskazują na liczbę pacjentów, stosujących pirtobrutynib wynoszącą [REDAKTOWANO] w 1. roku oraz [REDAKTOWANO] w 2. roku. Wielkości populacji docelowej dla leku Jaypirca oszacowana na podstawie opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję są zbliżone do wielkości populacji docelowej oszacowanej w ramach analiz Wnioskodawcy (według obliczeń własnych Agencji na podstawie poszczególnych opinii, populacja docelowa dla wnioskowanej interwencji, szacowana na podstawie liczby nowych zachorowań wyniesie 200 do 400 osób).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, całkowite wydatki płatnika publicznego po wprowadzeniu leku Jaypirca do refundacji [REDAKTOWANO] w pierwszych dwóch latach refundacji w wariancie z RSS oraz o 123,8 mln zł oraz 223,6 mln zł w wariancie bez RSS.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję nie zgłosili uwag do projektu programu lekowego B.79.

W opinii analityków Agencji do ewentualnego rozważenia jest wprowadzenie zapisu umożliwiającego zmianę w ramach tej samej linii leczenia z jednego kowalencyjnego inhibitora BTK na inny kowalencyjny inhibitor BTK w przypadku jego nietolerancji. Wydaje się, że zapisy projektu programu lekowego, w przypadku wyłączenia pacjenta z powodu toksyczności czy nietolerancji kowalencyjnego inhibitora BTK nie umożliwiają zastosowania u niego innego kowalencyjnego inhibitora BTK gdyż formalnie, w tym przypadku pacjent nie spełnia kryteriów włączenia do kolejnej linii leczenia, które uwzględniają oporność na leczenie lub nawrót po leczeniu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono niemiecki dokument G-BA 2025, w ramach którego stwierdzono, że dodatkowa korzyść dla wskazania leczenia pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BTK nie została udowodniona. Przesłankę do wnioskowania o niewielkiej dodatkowej korzyści odnotowano natomiast dla subpopulacji pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni zarówno inhibitorem BTK, jak i antagonistą BCL2. Podobnego rozróżnienia dokonała także francuska agencja HAS rekomendując refundację wyłącznie dla pacjentów podwójnie opornych na inhibitory BTK oraz na wenetoklaks (HAS 2025). Dodatkowo odnaleziono informację o 2 ocenach w toku (NICE, ZIN).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Jaypirca, Pirtobrutinibum, tabletki powlekane., 100 mg, 28 szt., GTIN: 5999885490226
Kod ATC	L01EL05
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pirtobrutynib jest odwracalnym, niekowalencyjnym inhibitorem BTK. BTK jest białkiem sygnałowym receptora antygenowego limfocytów B (ang. B-cell antigen receptor, BCR) i szlaków receptorowych cytokin. W limfocytach B sygnalizacja BTK powoduje aktywację szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B. Pirtobrutynib wiąże się z BTK typu dzikiego, a także z BTK z obecnością mutacji C481, prowadząc do zahamowania aktywności BTK.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji - wiek 18 lat i powyżej; - stan sprawności 0-2 według skali ECOG; - rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej; - obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL); - brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; - brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; - zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego - nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; - nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. 1.3 Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 2. lub kolejnych liniach leczenia 1.3.6. pirtobrutynib w monoterapii - przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu; - stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53); - wcześniejsze leczenie inhibitorem BTK (niezależnie od linii leczenia).
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/23/1738/004 Pozwolenie warunkowe Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.10.2023 r. (UE) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.09.2025 r. Data rejestracji produktu Jaypirca we wnioskowanym wskazaniu: 02.2025 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Jaypirca w monoterapii jest przeznaczony do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK). Produkt leczniczy Jaypirca w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) leczonych wcześniej inhibitorem BTK.
Status leku sierocego	Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports PSURs) oraz podejmowanie wymaganych działań i interwencji z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP (ang. Risk Management Plan) Wymagania do przedłożenia PSUR tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
---------------------------------------	---

Źródło: ChPL Jaypirca, projekt PL B.79 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1).

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): <https://asco.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- National Cancer Institute (NIH): <https://www.cancer.gov/>;
- Guidelines International Network (GIN): <https://guidelines.ebmportal.com/>;
- Guideline Central: <https://www.guidelinecentral.com/>;

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.03.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *przewlekła białaczka limfocytowa/chronic lymphocytic leukaemia/chronic lymphocytic leukemia*. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 02.2025 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty wytycznych: PTHiT i PALG-CLL 2025, BSH 2025 oraz NCCN 2026.

W odniesieniu do pirtobrutynibu, polskie wytyczne PTHiT i PALG-CLL 2025 wskazują, iż aktualnie może być stosowany w ramach RDTL dla pacjentów „podwójnie opornych”, którzy stanowią podgrupę pacjentów „podwójnie ekspozowanych” (double exposed) z niekorzystnym rokowaniem. Wytyczne brytyjskie BSH 2025 wskazują, że pirtobrutynib rekomendowany jest jako opcja terapeutyczna od 3. linii leczenia. Ponadto zaznaczono, iż lek ten należy zaproponować pacjentom, u których CLL postępuje podczas leczenia kowalencyjnym inhibitorem BTK. Wytyczne amerykańskie NCCN 2026, wskazują że pirtobrutynib rekomendowany jest jako opcja terapeutyczna w 2. linii leczenia lub kolejnej u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie kowalencyjnym inhibitorem BTK oraz u pacjentów z nawrotową lub oporną CLL leczonych uprzednio zarówno kowalencyjnym inhibitorem BTK, jak i antagonistą BCL2.

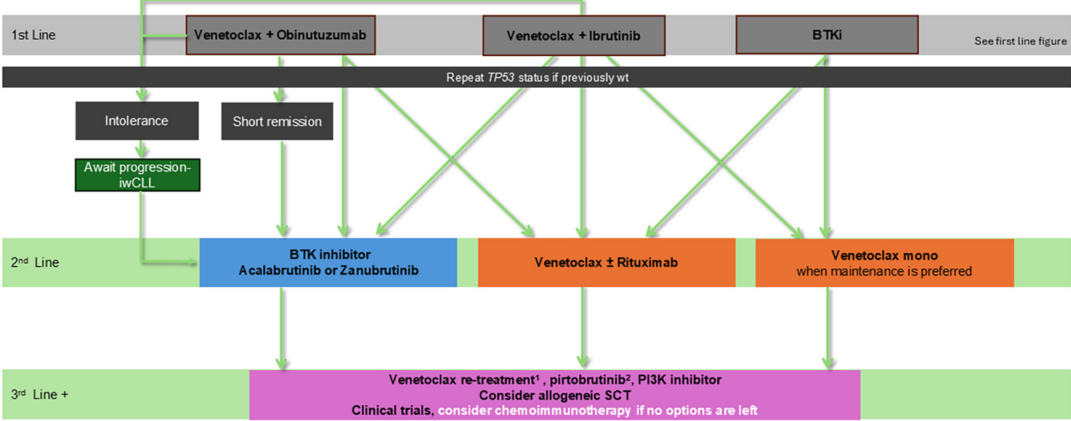
Według odnalezionych wytycznych klinicznych, u chorych z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową oprócz pirtobrutynibu rekomenduje się zastosowanie również inhibitorów BTK oraz terapii opartych na wenetoklaksie. Dodatkowo polskie wytyczne PTHiT i PALG-CLL 2025 wskazują, iż znacznie rzadziej stosowaną alternatywą jest terapia idelalibem w połączeniu z rytuksymabem lub ponowne zastosowanie immunochemioterapii, gdy inne opcje leczenia są niedostępne.

U chorych z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową, u których uprzednio zastosowano leczenie inhibitorami BTK polskie wytyczne PTHiT i PALG-CLL 2025 wskazują na możliwość terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem oraz rekomendują rozważenie zastosowania innego inhibitora BTK, szczególnie w przypadku wystąpienia nietolerancji. Jednocześnie wytyczne te podkreślają, że skuteczność kolejnego inhibitora BTK u chorych, u których wystąpiła oporność na poprzednio stosowany inhibitor BTK, jest mniejsza niż u chorych wcześniej nieleczonych tymi lekami oraz wskazują na brak porównań head-to-head wspierających wybór optymalnej terapii w przypadku oporności na inhibitor BTK. Wytyczne amerykańskie NCCN 2026 również wskazują na możliwość zastosowania innego kowalencyjnego inhibitora BTK w przypadku nietolerancji na poprzedni lub schematu opartego na antagoniście BCL2 (wenetoklaks). W przypadku progresji podczas leczenia inhibitora cBTK wskazywane są jednak schematy oparte na antagoniście BCL2 lub niekowalencyjny inhibitor BTK (pirtobrutynib). Podobnie brytyjskie wytyczne BSH 2025 rekomendują pacjentom, u których CLL postępuje

podczas leczenia kowalencyjnym inhibitorem BTK, schemat oparty na wenetoklaksie (niezależnie od statusu TP53) lub pirtobrutynib.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTHiT i PALG-CLL 2025 (Polska)	Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji: Pirtobrutynib w ramach RDTL może być wnioskowany dla pacjentów „podwójnie opornych”, którzy stanowią podgrupę pacjentów „podwójnie ekspozowanych” (double exposed) z niekorzystnym rokowaniem. Alternatywą dla tej podgrupy pacjentów jest kwalifikacja do badań klinicznych z na przykład innymi niekowalencyjnymi inhibitorami BTK, degradatorami BTK, CAR-T lub przeciwciałami bispecyficznymi. Rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych z nawrotową lub oporną CLL: - Decyzja terapeutyczna w przypadku drugiej i kolejnych linii leczenia zależy od czasu trwania remisji, rodzaju i tolerancji wcześniejszej terapii, obecności del17p i/lub mutacji TP53, stanu ogólnego chorego, chorób współistniejących, preferencji chorego oraz dostępności leków. - Zgodnie z aktualną dostępnością leków w Polsce, u chorych opornych/nawrotowych powinno się zastosować jedną z trzech opcji leczenia: - wenetoklaks + rytuksymab (24 cykle). - inhibitory BTK (jako leczenie ciągłe). - wenetoklaks w monoterapii (jako leczenie ciągłe). - W przypadku nawrotu wymagającego terapii po leczeniu pierwszego rzutu według schematu wenetoklaks + obinutuzumab można rozważyć ponowne leczenie wenetoklaks + rytuksymab w przypadkach remisji utrzymujących się dłużej niż 3 lata lub zmienić terapię na leczenie inhibitorem BTK. - Jeśli czas do objawowego nawrotu był krótszy i brak jest przeciwwskazań do terapii inhibitorami BTK, preferowany będzie inhibitor BTK. - Przy wyborze kolejnej terapii po inhibitorze BTK można rozważyć inny inhibitor BTK, szczególnie w sytuacji nietolerancji dotychczasowego leczenia, choć jego skuteczność będzie mniejsza. Inną opcją będzie terapia według schematu wenetoklaks + rytuksymab - Znacznie rzadziej stosowaną alternatywą jest terapia <u>idelalizybem w połączeniu z rytuksymabem</u> (leczenie ciągłe) lub <u>ponowne zastosowanie immunochemioterapii</u> u chorych bez del17p i/lub mutacji TP53, ze zmutowanym statusem genów <i>IGVH</i> oraz w sytuacji, gdy inne opcje leczenia są niedostępne. Decyzja terapeutyczna zależy od: rodzaju wcześniejszego leczenia, czasu trwania remisji, obecności del17p/mutacji TP53, stanu ogólnego chorego, chorób współistniejących, preferencji chorego oraz dostępności leków <pre> graph TD A[Bez Ven/bez BTKi] --> B[VenR BTKi] C[Ven/bez BTKi] --> D[Oporność/nietolerancja] C --> E[Nawrót] D --> F[BTKi] E --> G[BTKi, VenR*] H[BTKi/bez Ven] --> I[Oporność] H --> J[Nietolerancja] I --> K["VenR, Ven (w przypadkach del17p/mutacji TP53)"] J --> L["VenR, Ven (w przypadkach del17p/mutacji TP53), Inny BTKi (w przypadkach del17p/mutacji TP53)"] M[Ven i BTKi] --> N[Oporność/nietolerancja] M --> O[Nawrót] N --> P[Badanie kliniczne] O --> Q[BTKi, VenR] R[AlloHSCT] </pre> VenR (wenetoklaks + rytuksymab) Ven (wenetoklaks) BTKi (ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib) *Nawrót po 36 miesiącach <i>Rys. 1. Schemat postępowania terapeutycznego u chorych z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową</i> <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: brak informacji.</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
BSH 2025 (Wielka Brytania)	Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji: - Pirtobrutynib rekomendowany jako opcja terapeutyczna od III linii leczenia. - Pacjentom, u których CLL postępuje podczas leczenia kowalencyjnym inhibitorem BTK, należy zaproponować albo pirtobrutynib (GRADE 1B) albo schemat oparty na wenetoklaksie – niezależnie od statusu TP53 (GRADE 1B). Optymalna kolejność stosowania BTKi, BCL2i oraz pirtobrutynibu pozostaje przedmiotem badań. Rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych z nawrotową lub oporną CLL:  <i>Rys. 1. Schemat postępowania terapeutycznego u chorych z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową</i> <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: GRADE 1B – silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów</i>
NCCN 2026 (USA)	Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji: - pirtobrutynib rekomendowany jako opcja terapeutyczna: - w II linii leczenia lub kolejnej u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie kowalencyjnym inhibitorem BTK (kategoria 2a) - u pacjentów z nawrotową lub oporną CLL leczonych uprzednio zarówno kowalencyjnym inhibitorem BTK, jak i antagonistą BCL2 (kategoria 1) Rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych z nawrotową lub oporną CLL: <u>Preferowane opcje terapeutycznie w II linii leczenia lub kolejnej:</u> - wenetoklaks + obinutuzumab (kategoria 2a) - akalabrutynib (leczenie ciągłe) (kategoria 1) - zanubrutynib (leczenie ciągłe) (kategoria 1) - pirtobrutynib (u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie kowalencyjnym inhibitorem BTK) (kategoria 2a) <u>Inne rekomendowane terapeutycznie w II linii leczenia lub kolejnej:</u> - wenetoklaks + rytuksymab (kategoria 1) - wenetoklaks w monoterapii (kategoria 2a) - wenetoklaks / ibrutinib (kategoria 2b) - ibrutinib (kategoria 1) <i><u>Siła rekomendacji:</u> kategoria 1 – w oparciu o wysokiej jakości dowody naukowe (co najmniej 1 RCT, trzeciej fazy lub metaanaliza wysokiej jakości); kategoria 2A - w oparciu o dowody o niższym poziomie wiarygodności, istnieje jednomyślny konsensus NCCN co do zasadności interwencji; kategoria 2b - oparte na dowodach niższej jakości, istnieje konsensus NCCN co do zasadności interwencji.</i>

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
- wenetoklaks w monoterapii - wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem - idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem - immunochemioterapia (bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem)	Nie. W AKL Wnioskodawcy porównano pirtobrutynib z - idelalizybem + rytuksymab lub bendamustyną + rytuksymab oraz - wenetoklaksem w monoterapii. W AE Wnioskodawcy porównano pirtobrutynib dodatkowo z - wenetoklasem + rytuksymab. W AWB Wnioskodawcy uwzględniono natomiast udziały w rynku dla następujących technologii medycznych: - wenetoklaks w monoterapii, - wenetoklaks + rytuksymab, - idelalizyb + rytuksymab, - bendamustyna + rytuksymab, - akalabrutynib (brak przejęcia udziałów), - zanubrutynib (brak przejęcia udziałów), - ibrutynib (uwzględniony ale udziały oszacowane jako 0%)	Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów wskazano w APD Wnioskodawcy w rodz. 7. Powołano się na: - zgodność z wytycznymi klinicznymi Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) oraz grupy PALG-CLL (2025), a także innymi odnalezionymi zaleceniami, - zróżnicowanie mechanizmu działania pirtobrutynibu oraz kowalencyjnych inhibitorów BTK (brak równoważności terapeutycznej), - przeprowadzoną analizę opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, leczonej wcześniej inhibitorem BTK, - konsultacje z ekspertem klinicznym.	Mając na uwadze opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję oraz wytyczne kliniczne, w analizach Wnioskodawcy dokonano prawidłowego wyboru komparatorów.

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, Wnioskodawca dokonał prawidłowego wyboru komparatorów.

Należy jednocześnie podkreślić, że IR oraz BR są schematami rzadziej stosowanymi i nie odzwierciedlają aktualnej praktyki klinicznej w Polsce dla wskazania zgodnego z przedmiotem oceny. Idelalizyb wchodzący w skład schematu IR był do tej pory finansowany jedynie w ramach RDTL, natomiast schemat BR jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii. W związku z powyższym, wyniki analiz dla porównania PIRTO vs IR/BR należy traktować jako dodatkowe, niemające wpływu na wnioskowanie.

Należy również zaznaczyć, iż biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję oraz zapisy wnioskowanego projektu programu lekowego B.79., w którym wskazano, iż do leczenia pirtobrutynibem kwalifikowani są pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu; a także wskazano warunek wcześniejszego leczenia inhibitorem BTK, należy uznać, iż kowalencyjne inhibitory BTK nie stanowią komparatora względem ocenianej technologii.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL Wnioskodawcy było porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) względem terapii opartych na wenetoklaksie - wenetoklaksie w monoterapii (VEN) oraz wenetoklaksie w połączeniu z rytuksymabem (VENR) oraz względem rzadziej stosowanych schematów leczenia dostępnych w przypadku wyczerpania się opcji terapeutycznych dostępnych w Programie Lekowym B.79. tj. idelalizybu w połączeniu z rytuksymabem (IR) oraz immunochemioterapii (bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem, BR) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Zgodnie z zapisami proponowanego PL	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	-
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.	Inne niż definiowane w kryteriach włączenia	-
Komparatory	- wenetoklaks w monoterapii (VEN 400 mg) - leczenie skojarzone wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (VEN 400mg + R) - idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem (IR) - immunochemioterapia (bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem, BR)	Inne niż definiowane w kryteriach włączenia	Schematy VEN oraz VENR są aktualnie finansowane w ramach PL B.79. Natomiast schematy IR oraz BR są rzadziej stosowane i nie odzwierciedlają aktualnej praktyki klinicznej w Polsce dla wskazania zgodnego z przedmiotem oceny. Idelalizyb wchodzący w skład schematu IR był do tej pory finansowany jedynie w ramach RDTL, natomiast schemat BR jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii. W związku z powyższym, wyniki analiz dla porównania PIRTO vs IR/BR należy traktować jako dodatkowe, niemające wpływu na wnioskowanie.
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;	Inne niż definiowane w kryteriach włączenia	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• 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); • 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.		
Typ badań	• Przeglądy systematyczne (z lub bez metaanalizy) spełniające kryteria PICOS co najmniej w zakresie populacji i interwencji oraz komparatora • Randomizowane badania kliniczne, • Inne badania kliniczne bez grupy kontrolnej – w przypadku konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych, • Prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne (w ramach oceny efektywności praktycznej / bezpieczeństwa)	Inne niż definiowane w kryteriach włączenia	-
Inne kryteria	Status publikacji: Badania/prace opublikowane w formie pełnotekstowej* w języku polskim lub angielskim * w przypadku dostępności nowszych danych z badania posiadającego pełną tekstową publikację, zaprezentowanych w formie streszczeń/ posterów konferencyjnych źródła te były włączone do analizy	Badania opublikowane w innych niż wskazane językach	-

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 3 badania pierwotne, w tym 1 badanie z randomizacją – BRUIN CLL 321, porównujące terapię pirtobrutynibem z terapią według wyboru badacza (idelalizyb + rytuksymab lub bendamustyna + rytuksymab) oraz 2 badania jednoramienne BRUIN 1/2 i Liu 2025.

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

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
BRUIN CLL 321 <u>Sharman 2025</u> Źródło finansowania: Eli Lilly & Company	<u>Badanie III fazy:</u> Wieloośrodkowe (232 ośrodki w 24 krajach, w tym ośrodki z Polski), randomizowane, otwarte (badanie w toku). <u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> Dla PFS: 7,5 miesiąca Dla OS: 17,2 miesiąca	<u>Interwencje:</u> Ramię A - 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 Ramię B (IC) - Idelalizyb + rytuksymab (IR): idelalizyb doustnie w dawce 150 mg, BID w cyklu trwającym 28 dni, rytuksymab IV - 375 mg/m² C1D1, następnie 500 mg/m² Q2W - 4 dawki, a później Q4W - 3 dawki - Bendamustyna + rytuksymab (BR): bendamustyna IV 70 mg/m², dzień 1 i 2 każdego cyklu trwającego 28 dni, cykle od 1 do 6, rytuksymab IV - 375 mg/m² C1D1, następnie 500 mg/m² Q2W - 4 dawki, a później Q4W - 3 dawki 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	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> - Wiek 18 lat lub więcej, zgodnie z lokalnymi przepisami w momencie włączenia do badania. - Potwierdzona diagnoza CLL/SLL na podstawie lokalnego badania laboratoryjnego, zgodnie z kryteriami iwCLL z 2018 roku: - Komórki B wykazujące ekspresję: CD5 i przynajmniej jednego markera komórek B (CD19, CD20, CD23), oraz ograniczoną ekspresją łańcuchów lekkich κ lub λ. $\geq 5 \times 10^9$ limfocytów B/L (czyli $\geq 5000/\mu\text{L}$) we krwi obwodowej. W przypadku SLL dopuszcza się takie wartości w wywiadzie. - Prolimfocyty $\leq 55\%$ wszystkich limfocytów we krwi. - Rozpoczęcia leczenia, zgodnie z kryteriami iwCLL z 2018 roku. Pacjent musi spełniać przynajmniej jeden z poniższych warunków: - Pogarszająca się anemia (Hb < 10 g/dL) lub małopłytkowość (PLT $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$). - Znaczne (tj. krawędź śledziony ≥ 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub postępujące lub objawowe powiększenie śledziony (≥ 13 cm) - Znaczne (>10 cm), postępujące lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych. - Postępująca limfocytoza ze wzrostem wynoszącym > 50% w ciągu 2 miesięcy lub podwojenie limfocytów w czasie < 6 miesięcy. - Powikłania autoimmunologiczne, w tym anemia lub małopłytkowość, słabo reagujące na sterydy. - Objawowe zajęcie narządów pozawęzłowych (np. skóra, nerki, płuca, kręgosłup). - Objawy ogólne (znane jako objawy B) takie jak niezamierzona utrata masy ciała, znaczące zmęczenie, gorączka, nocne poty - Znany status delecji 17p: typ dziki (ang. <i>wild type</i>) dla 17p lub pozytywny dla delecji 17p, wykryta za pomocą badania FISH - Wcześniejsze leczenie inhibitorami BTK wiążącymi kowalencyjnie, zarówno badanymi jak i zatwierdzonymi, zarówno samodzielnie, jak i w połączeniu z innymi lekami. Pacjenci mogli otrzymać nieograniczoną liczbę wcześniejszych terapii. - Skala wydolności ECOG: 0 do 2	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> - Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez zaślepiiony IRC zgodnie z kryteriami iwCLL z roku 2018 <u>II-rzędowe punkty końcowe:</u> - 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. - Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), Czas trwania odpowiedzi (DOR).

		• pirtobrutynib (n = 119) • terapia według wyboru badacza (IC): IR (n = 82) lub BR (n=37).	7. Wymagana odpowiednia funkcja narządów 8. Przed planowanym rozpoczęciem leczenia w dniu 1. cyklu 1 (C1D1), pacjenci muszą mieć zachowane odpowiednie przerwy od wcześniejszego leczenia 9. Wszystkie objawy niepożądane muszą ustąpić do stopnia ≤ 1 , wrócić do wartości sprzed leczenia lub być kontrolowane lekami. Wyjątek: łysienie. 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.	
BRUIN 1/2 <u>Mato 2023</u> Źródło finansowania: Loxo Oncology, należące do Eli Lilly & Company	<u>Badanie I/II fazy:</u> Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte Okres obserwacji: 19,4 miesiąca 29,3 miesiąca	<u>Interwencje:</u> 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 <u>Liczba pacjentów:</u> N =247	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> 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 5. Prawidłowa czynność wątroby 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	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> • całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) <u>II-rzędowe punkty końcowe:</u> • czas trwania odpowiedzi (DOR) • czas wolny od progresji choroby (PFS) • całkowite przeżycie (OS) • bezpieczeństwo • farmakokinetyka (PK).
<u>Liu 2025</u> Źródło finansowania: Eli Lilly & Company	<u>Badanie II fazy:</u> Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte	<u>Interwencje:</u> Pirtobrutynib w dawce 200 mg raz na dobę jako monoterapia w 28-dniowych cyklach, aż do progresji choroby, wystąpienia	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> 1. Pacjenci w stanie wymagającym leczenia. 2. Udokumentowane niepowodzenie, nietolerancja lub nawrót po ostatniej linii leczenia przed włączeniem do badania.	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> • całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) <u>II-rzędowe punkty końcowe:</u>

	Okres obserwacji: bd	niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania się z leczenia <u>Liczba pacjentów:</u> N = 11	3. W kohortach 1 i 2 wymagane jest, aby choroba była oporna/nawrotowa lub wykazywała nietolerancję na wcześniejsze leczenie inhibitorem BTK. 4. Pacjenci z CLL/SLL muszą mieć co najmniej 1 wskazanie do leczenia zgodnie z iwCLL 2018. 5. Wskaźnik sprawności ECOG 0–2. 6. Wiek ≥ 18 lat. 7. Potwierdzona dostępność próbki guza wraz z raportem patologicznym do centralnej oceny histopatologicznej (kohorta 1). 8. Wystarczająca wydolność hematologiczna na dzień C1D1 lub w ciągu 7 dni przed leczeniem 9. Prawidłowa krzepliwość: aPTT i PT/INR $\leq 1,5 \times$ GGN. 10. Wystarczająca wydolność wątroby 11. Wydolność nerek: klirens kreatyniny ≥ 30 mL/min (Cockcroft–Gault). 12. Możliwość polykania tabletek i uczestnictwa w badaniach kontrolnych. 13. Zdolność do stosowania skutecznej antykoncepcji (metody o skuteczności $<1\%$ niepowodzeń) w trakcie leczenia i 6 miesięcy po nim; zakaz oddawania nasienia.	• czas trwania odpowiedzi (DOR) • czas wolny od progresji choroby (PFS) • całkowite przeżycie (OS) • bezpieczeństwo
M14-032 <u>Jones 2018</u> Źródło finansowania: AbbVie	<u>Badanie II fazy:</u> Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte Okres obserwacji: bd	<u>Interwencje:</u> Wenetoklaks w dawce: 20 mg/dzień w 1 tygodniu. Następnie stopniowe zwiększanie dawki (ang. ramp up) co tydzień: 50 mg $\rightarrow$ 100 mg $\rightarrow$ 200 mg $\rightarrow$ 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 <u>Liczba pacjentów:</u> N = 91	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> 1. Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu. 2. Wiek ≥ 18 lat. 3. Diagnoza CLL zgodnie z kryteriami iwCLL 2008. 4. Nawrót lub progresja choroby zgodnie z kryteriami iwCLL 2008. 5. Pacjent musi mieć chorobę oporną lub nawrót po leczeniu ibrutinibem lub idelalizybem, spełniając przynajmniej jeden z poniższych warunków: a) Niepowodzenie leczenia jednym z tych leków. b) Postęp choroby podczas leczenia lub po jego przerwaniu. 6. Stan sprawności ogólnej wg ECOG 0–2. 7. Odpowiednie funkcjonowanie szpiku kostnego (bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1000/\mu\text{l}$; płytki krwi $\geq 30,000/\mu\text{l}$; hemoglobina ≥ 8 g/dl). 8. Odpowiednie czynności nerek, wątroby i profil koagulacji (aPTT i PT $<1,5 \times$ GGN, AST, ALT i bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN, klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min). 9. Opisane protokołem stosowanie antykoncepcji przez mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym.	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> • całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) <u>II-rzędowe punkty końcowe:</u> • czas trwania odpowiedzi (DOR) • czas do progresji choroby (TTP) • czas wolny od progresji choroby (PFS) • całkowite przeżycie (OS) • bezpieczeństwo

Ponadto do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono badanie M14-032, oceniające skuteczność wenetoklaksu w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej leczonych ibrutynibem (BTKi).

Wnioskodawca włączył także 1 badanie wtórne, będące przeglądem systematycznym, zawierającym porównanie pośrednie z dopasowaniem (MAIC) (Al-Sawaf 2024), którego celem było przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem wenetoklaksu stosowanych w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie CLL leczonych wcześniej inhibitorem BTK. Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej pirtobrutynibu w ocenianej populacji pacjentów.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3 i załączniku 14.3.1 do AKL Wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 2 i załączniku 14.3.2 do AKL Wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Systematyczne wyszukiwanie

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane. Jako datę wyszukiwania podano 03.10.2025 r. W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- raportów HTA,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukane źródła są zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena: wykorzystanych haseł, sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne dnia 03.03.2026 roku. W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli jedną publikację Coombs 2026 opublikowaną po dacie złożenia wniosku o refundację. Publikacja została opisana w ramach odpowiedzi na pismo ws. minimalnych w części dodatkowych próśb.

Ocena jakości

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawca zastosował procedurę oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. Risk of Bias version 2, RoB2) zaproponowaną w opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions przez The Cochrane Collaboration. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność.

Tabela 7. Ocena wnioskodawcy dotycząca wiarygodności badań RCT wg skali Cochrane (RoB2) dla pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS)

Ocena w skali Cochrane (RoB2)	BRUIN 321
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie ryzyko
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie ryzyko
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie ryzyko
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie ryzyko
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach skali AMSTAR II (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews II*), a jakość włączonego do analizy przeglądu systematycznego Al.-Sawaf 2024 została oceniona jako krytycznie niska.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona w skali NICE, składającej się z ośmiu domen oceniających różne aspekty badania, w której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartość od 0 do 8 punktów, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Zarówno badanie BRUIN 1/2, Liu 2025 jak i M14-032 zostały ocenione przez wnioskodawcę na 8 punktów.

Ocena została zweryfikowana przez analityków Agencji i została przeprowadzona prawidłowo.

Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- „Wyniki porównawczej oceny efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem wenetoklaksu opierają się na wynikach porównania pośredniego z dostosowaniem.”
- „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.”
- „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)."

- „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."

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

- Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki porównania pośredniego PIRTO vs VEN pochodzą z publikacji Al-Sawaf 2024, opierającej się na przeglądzie systematycznym, którego jakość została oceniona przez wnioskodawcę jako „krytycznie niska” (ocena w skali AMSTAR-2). Ponadto przedstawione w publikacji wyniki porównania opierają się wyłącznie na danych pochodzących z badań jednoramiennych BRUIN 1/2 oraz M14-032, nie wykorzystano natomiast wyników pochodzących z badania BRUIN CLL 321. Należy również zauważyć, iż pacjenci w badaniu M14-032 dla komparatora cechowali się wyższą medianą liczby wcześniejszych linii leczenia w porównaniu do pacjentów w badaniu BRUIN 1/2 (4 vs 3) co wpływa na niepewność, co wyników przeprowadzonego porównania.
- Komparatorem badaniu w BRUIN 321 była jedna z dwóch terapii, której wyboru dokonywał badacz - idelalizyb z rytuksymabem (IR) lub bendamustyna z rytuksymabem (BR). Idelalizyb z rytuksymabem, którym w ramieniu kontrolnym badania była leczona większość pacjentów (IR n=82 vs BR n=37), finansowany jest ze środków publicznych w Polsce jedynie w ramach procedury RDTL i jest stosowany u niewielkiego odsetka pacjentów, z związku z czym projekt badania nie odzwierciedla aktualnej praktyki klinicznej.
- Wnioskowanie w zakresie przeżycia całkowitego (OS) na podstawie wyników z badania BRUIN CLL 321 jest ograniczone ze względu na wysoki odsetek pacjentów zmieniających terapię na pirtobrutynib (ang. cross-over) wynoszący 76%.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- „Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną produktu pirtobrutynib ze wszystkimi wskazanymi w analizie komparatorami."
- „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."

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

- Brak badań dotyczących efektywności praktycznej pirtobrutynibu w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych wcześniej inhibitorem BTK.
- Wyniki analizy danych dotyczących jakości życia pacjentów w badaniu BRUIN CLL 321, na dzień przeprowadzenia wyszukiwania weryfikacyjnego, nie zostały opublikowane w formie publikacji pełno tekstowej. Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki pochodzą z abstraktu oraz nie zawierają oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie pirtobrutynibu (PIRTO) vs. wenetoklaks w monoterapii (Al-Sawaf 2024), porównanie bezpośrednie pirtobrutynibu (PIRTO) vs. wybór badacza – idelalizyb z rytuksymabem (IR) lub bendamustyna z rytuksymabem (BR), oraz dodatkową analizę skuteczności w oparciu o wyniki badań jednoramiennych.

Nie dokonano natomiast porównania PIRTO vs wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem (VENR) ze względu na brak identyfikacji przez wnioskodawcę badań klinicznych oceniających skuteczność tej terapii w populacji pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami BTK.

Ponadto ze względu na niewielką istotność zastosowania IR oraz BR w obecnej praktyce klinicznej oraz dostępność leczenia IR wyłącznie w ramach procedury RDTL, omówienie wyników badania BRUIN CLL 321 traktowane jest przez Agencję również wyłącznie jako dodatkowa analiza, mająca niewielki wpływ na wnioskowanie.

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Szczegóły przedstawiono w tabelach i na rysunkach poniżej.

Porównanie pośrednie PIRTO vs VEN

W ramach porównania pośredniego PIRTO vs. VEN wnioskodawca przedstawił wyniki analizy porównawczej z dopasowaniem (MAIC) opublikowane w Al-Sawaf 2024. Autorzy publikacji dokonali dopasowania w zakresie wieku pacjentów, liczby wcześniejszych linii leczenia oraz pierwotnej przyczyny przerwania leczenia inhibitorem BTK, przy czym danymi z poziomu pacjenta dysponowano tylko dla badania BRUIN 1 /2.

Zarówno dla PK przeżycia wolnego od progresji, jak i przeżycia całkowitego nie wykazano IS różnic.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna pirtobrutynib vs. wenetoklaks (porównanie pośrednie)

Punkt końcowy	PIRTO	VEN	HR (95% CI)
	BRUIN 1 /2, N =147	M14-032, N = 91	
ORR, % (95%CI)	84 (78; 90)**	65 (53; 74)***	Nie przedstawiono ze względu na inne dane wejściowe po stronie pirtobrutynibu
PFS, miesiące, mediana (95% CI)	22,1 (19,6; 27,4)	24,7 (19,2 – nie osiągnięto)	1,01 (0,58; 1,72)
OS, miesiące mediana (95% CI)	nie osiągnięto (33,9; nie osiągnięto)*	nie osiągnięto (27,8; nie osiągnięto)	0,64 (0,25; 1,67)

*ze 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, której autorzy mieli dostęp do danych z poziomu pacjenta z badaniem 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.

Analiza dodatkowa - porównanie bezpośrednie PIRTO vs IR/BR (badanie BRUIN CLL 321)

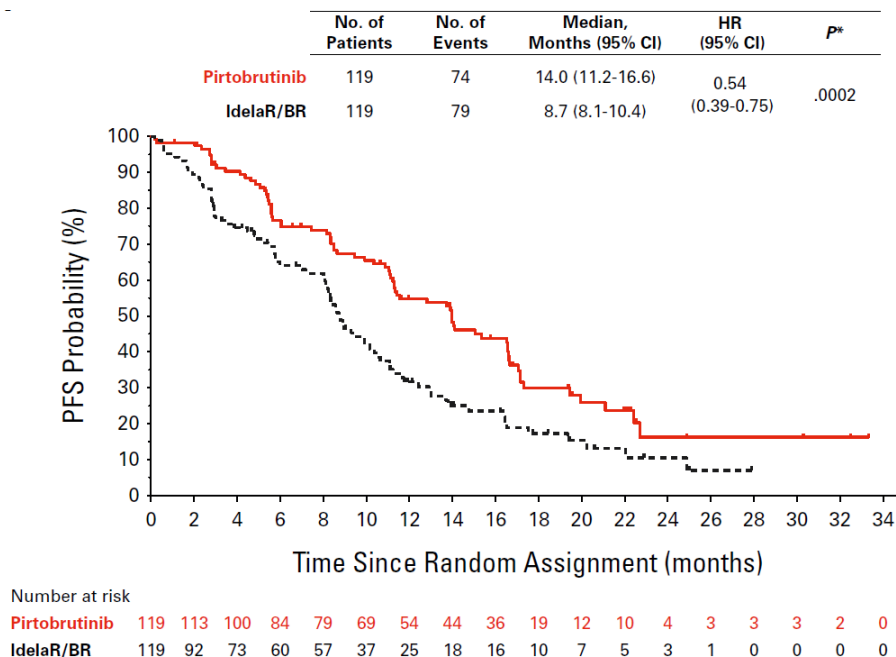
Projekt badania BRUIN CLL 321 zakładał porównanie skuteczności stosowania pirtobrutynibu vs wyboru badacza (idealizyb w skojarzeniu z rytuksymabem lub bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem). Przy czym należy mieć na uwadze, iż w toku badania, spośród 119 pacjentów z ramienia komparatora, 82 poddano leczeniu idelalizybem z rytuksymabem (IR), który w Polsce finansowany jest wyłącznie w procedurze RDTL, a tylko 37 leczeniu bendamustyną z rytuksymabem (BR) refundowanymi w ramach katalogu chemioterapii.

PFS – oceniane przez niezależny komitet oceniający (IRC)

PFS oceniany przez IRC stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu BRUIN CLL 321. W grupie ocenianej interwencji wykazano IS mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby o 46% w porównaniu z grupą

kontrolną [HR=0,54 (95%CI: 0,39; 0,75), p=0,0002]. Mediana PFS została osiągnięta w obu grupach i wyniosła odpowiednio 14 i 8,7 miesięcy.

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



PFS – oceniane przez badacza

Wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianego przez badacza były spójne z wynikami szacowanymi przez niezależny komitet oceniający. Redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby szacowana tą metodą wyniosła 52% dla grupy ocenianej interwencji [HR=0,48 (95%CI: 0,34; 0,67), p<0,0001] względem grupy kontrolnej.

EFS

Przeżycie wolne od zdarzeń niekorzystnych w badaniu BRUIN CLL 321 zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: progresja choroby, rozpoczęcie nowego leczenia lub przerwanie leczenia z powodu toksyczności lub zgonu. Dla tego punktu końcowego odnotowano w grupie ocenianej interwencji IS redukcję ryzyka o 61% w porównaniu z IR/BR.

TTNT

Również w zakresie PK czasu do następnej terapii lub zgonu wykazano IS różnicę na korzyść ocenianej interwencji. Redukcja ryzyka konieczności rozpoczęcia nowej terapii lub zgonu wyniosła 63% względem grupy kontrolnej.

OS

Dla PK przeżycie całkowite nie wykazano IS różnicy. Mediana OS wyniosła 29,7 mies. dla grupy ocenianej interwencji, a w grupie kontrolnej nie została osiągnięta. Interpretując wyniki dla przeżycia całkowitego należy wziąć pod uwagę jednak wysoki odsetek pacjentów w badaniu zmieniających terapię na PIRTO (cross-over), który wyniósł 76%.

Wykres 2. Przeżycie całkowite (BRUIN CLL 321)

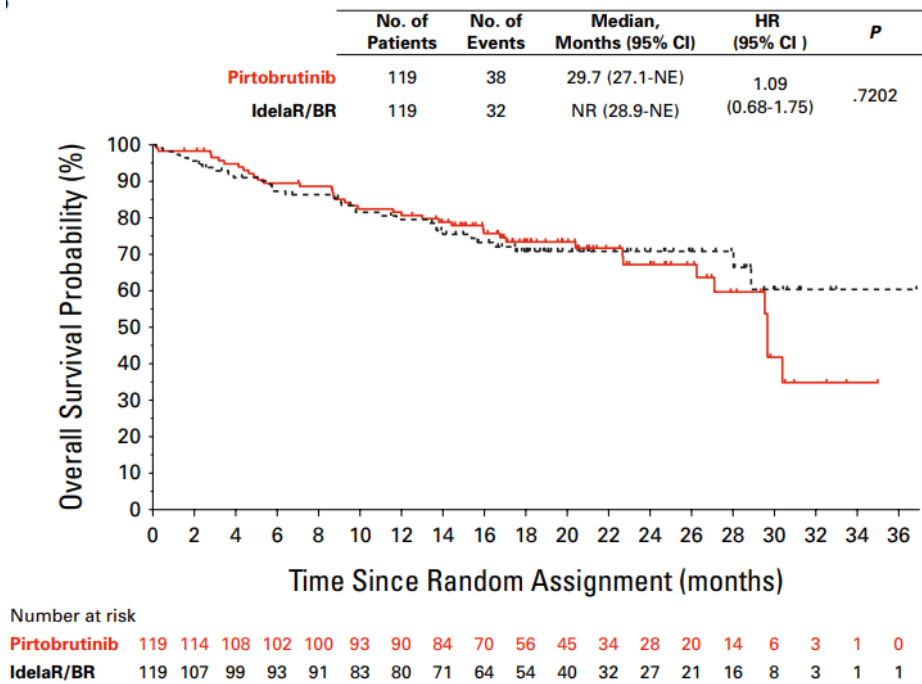


Tabela 9. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS); oraz czas do następnej terapii lub zgonu (TTNT) w badaniu BRUIN CLL 321

Punkt końcowy (mediana okr. obs. [mies.])	Mediana [95% CI]		PIRTO vs IC (IR/BR)	
	PIRTO (N=119)	IC (IR/BR) (N=119)	HR [95% CI]	Wartość p
PFS ocena IRC (17,2*)	14 mies. (11,2; 16,6)	8,7 mies. (8,1; 10,4)	0,54 [0,39; 0,75]	0,0002
PFS ocena badacza (bd)	15,3 mies. (12,8; 19,9)	9,2 mies. (7,3; 10,6)	0,48 [0,34; 0,67]	<0,0001
EFS	14,1 mies. (11,4; 17)	7,6 mies. (4,8; 8,8)	0,39 [0,28; 0,53]	<0,0001
TTNT	24,0 mies. (17,8; 29,7)	10,9 mies. (8,7; 12,5)	0,37 [0,25; 0,52]	<0,0001
OS (17,2)	29,7 mies. (27,1; nie oszacowano)	Nie osiągnięto (28,9; nie oszacowano)	1,09 [0,68; 1,75]	0,7202

*dane uzupełnione przez analityka Agencji na podstawie publikacji Sharman 2025.

Odpowiedź na leczenie

Dla PK oceniających odpowiedź na leczenie IS różnicę wykazano wyłącznie dla progresji choroby (PD). Pacjenci leczeni PIRTO mieli IS niższą szansę na progresję choroby [OR=0,30 (95%CI: 0,11; 0,78), p=0,014] względem grupy kontrolnej.

Tabela 10. Odpowiedź na leczenie w badaniu BRUIN CLL 321

Punkt końcowy**	n (%)		PIRTO vs IC (IR/BR)	
	PIRTO (N=119)	IC (IR/BR) (N=119)	OR (95%CI)	wartość p*, NNT (95%CI)
ORR, w tym PR-L	78* (65)	64* (53)	1,64 [0,97; 1,76]	p = 0,065
CR, w tym CRi	3* (2)	5* (4)	0,59 [0,14; 2,53]	p = 0,477
PR, w tym nPR	71* (59)	58* (48)	1,50 [0,90; 2,51]	p = 0,119
PR-L	5* (4)	2* (1)	2,57 [0,49; 12,49]	p = 0,266
SD***	28* (23)	16* (13)	1,98 [1,01; 3,89]	10 (6; 572), p = 0,047
PD	6* (5)	18* (15)	0,30 [0,11; 0,78]	10 (6; 42), p = 0,014

*wartości obliczone przez wnioskodawcę 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.

Jakość życia

Jakość życia w badaniu BRUIN CLL 321 oceniono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. W odniesieniu do tego punktu końcowego nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

Wśród pacjentów leczonych PIRTO numeryczną poprawę odnotowano we wszystkich trzech analizowanych domenach, podczas gdy poprawę w grupie kontrolnej odnotowano dla dwóch domen – sprawności fizycznej i poziomu zmęczenia.

Tabela 11. Jakość życia w badaniu BRUIN CLL 321

Domena	Średnia zmiana LSM [zakres]*	
	PIRTO (N=119)	IC (IR/BR) (N=119)
PF (sprawność fizyczna)	[od +5,4 do +8,9]	[od +0,8 do +4,2]
Nasilenie objawów CLL/SLL	[od -7,0 do -11,8]	[od -0,3 do 5,0]
Poziom zmęczenia	[od -7,0 do -12,7]	[-0,3 do -5,8]

*Średni ogólny wskaźnik wypełnienia kwestionariuszy PRO na początku badania wynosił 82,1%.

Dodatkowa analiza skuteczności w oparciu o wyniki badań jednoramiennych

Wyniki analizy skuteczności w oparciu o badania jednoramienne są spójne z wynikami badania randomizowanego BRUIN CLL 321. Odsetek pacjentów osiągających ORR, w tym PR-L w badaniach BRUIN 1/2 i Liu 2025 jest zbliżony do odsetka odnotowanego w ramieniu ocenianej interwencji w badaniu BRUIN CLL 321 (81,6%, 72,7% vs 78%). Mediana PFS wyniosła 19,4 miesiąca w badaniu BRUIN 1/2 i 18,3 miesiąca w badaniu Liu 2025.

Tabela 12. Skuteczność kliniczna pirtobrutynibu w badaniach BRUIN 1/2, Liu 2025

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

Punkt końcowy	Parametr	BRUIN 1 /2		Liu 2025	
		N	Wynik	N	Wynik
Roczny wskaźnik OS		247^^	86,0 (81,0; 89,8)	11	81,8 (44,7; 95,1)
18-miesięczny wskaźnik OS		247^^	80,5 (74,8; 85,0)	-	bd
2-letni wskaźnik OS		282^	73,2 (67,4; 78,2)	-	bd

*wartości obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

^dane pochodzące z publikacji Woyach 2023 i 2024

^^dane pochodzące z publikacji Mato 2023

Jakość życia

W badaniu BRUIN 1/2 sprawność fizyczną pacjentów oceniono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, a nasilenie objawów CLL/SLL i poziom zmęczenia przy użyciu EORTC Item Library (IL) 13 i 6. Wyniki analizy dla danych z datą odcięcia 22 lipca 2022 wskazują na poprawę lub stabilizację w zakresie analizowanych domen u większości pacjentów biorących udział w badaniu.

Tabela 13. Jakość życia w badaniu BRUIN 1/2 (data odcięcia dla danych: 22 lipca 2022)

Domena*	PIRTO	
	N	Odsetek pacjentów stabilnych/z poprawą (%)
PF (sprawność fizyczna)	263	72,5% – 95,5%
QoL (jakość życia)	263	80,4% – 95,0%
Nasilenie objawów CLL/SLL	263	77,8% – 96,3%
Poziom zmęczenia	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.

W ramach uzupełnień Wnioskodawcy do raportu HTA na prośbę Agencji omówiono także wyniki z zakresu jakości życia w badaniu BRUIN 1/2 opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (Coombs 2026). Wyniki pochodzą z analizy końcowej (data odcięcia dla danych: 27 stycznia 2025 r.), w której uwzględniono dane dla 263 pacjentów z CLL uprzednio leczonych inhibitorami BTK, a mediana okresu obserwacji wynosiła 46,5 miesiąca. Wyniki te są spójne z wynikami pochodzącymi z wcześniejszej analizy.

Tabela 14. Jakość życia w badaniu BRUIN 1/2 (data odcięcia dla danych: 27 stycznia 2025)

Domena*	PIRTO	
	N	Odsetek pacjentów stabilnych/z poprawą (%)
PF (sprawność fizyczna)	263	83,1% – 94,1%
QoL (jakość życia)	263	85,6% – 92,0%
Nasilenie objawów CLL/SLL	263	88,0% – 94,7%
Poziom zmęczenia	263	82,3% – 90,5%

*Odsetek wypełnionych kwestionariuszy PRO) wynosił 82,1%

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszej AWA przedstawiono wybrane wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa. Pozostałe wyniki przedstawiono w rozdz. 4.5, 5.1.3 i 6.1.3 AKL Wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie PIRTO vs VEN

Wyniki analizy pośredniej z dopasowaniem (MAIC) dokonanej przez autorów publikacji Al-Sawaf 2024 w zakresie bezpieczeństwa stosowania terapii pirtobrutynibem vs wenetoklaks w monoterapii wskazują na IS przewagę PIRTO pod względem częstości występowania anemii, gorączki neutropenicznej, neutropenii oraz trombocytopenii w ≥ 3 stopnia nasilenia.

Tabela 15. Bezpieczeństwo pirtobrutynib vs. wenetoklaks (porównanie pośrednie)

Punkt końcowy	PIRTO (BRUIN 1 /2*)	VEN (M14-032)	OR (95% CI)***
	%	%	
Przerwanie leczenia z powodu AE	7,5/2,9**	6,6	0,44 (0,09; 1,92)
Anemia ≥ 3 stopnia nasilenia	5,5/1,3**	28,6	0,04 (0,004; 0,16)
Gorączka neutropeniczna ≥ 3 stopnia nasilenia	1,4/1,4**	13,2	0,10 (0,01; 0,47)
Neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia	19,9/20,3**	50,5	0,25 (0,13; 0,47)
Trombocytopenia ≥ 3 stopnia nasilenia	1,4/1,1**	28,6	0,02 (0,00; 0,12)
Zapalenie płuc ≥ 3 stopnia nasilenia	5,5/1,2**	6,6	0,22 (0,02; 1,25)

*ze 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 przedstawione przez wnioskodawcę zaczerpnięto z publikacji Al-Sawaf 2024;
** wartość skorygowana wobec efektywnej wielkości próby wynoszącej N = 61;
***przedstawiono jako wynik analizy porównawczej z dopasowaniem opublikowanych przez Al-Sawaf 2024.

Dodatkowa analiza - porównanie bezpośrednie PIRTO vs IR/BR (badanie BRUIN CLL 321)

W ogólnym profilu bezpieczeństwa odnotowano IS różnice na korzyść ocenianej interwencji, względem grupy kontrolnej, w zakresie częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych: utrata z badania ogółem [OR=0,36 (95%CI: 0,20; 0,65), p<0,001], TEAE prowadzących do przerwania leczenia [OR=0,39 (95%CI: 0,21; 0,73), p=0,003] oraz TRAE prowadzących do przerwania leczenia [OR=0,20 (95%CI: 0,08; 0,52), p=0,0009].

Tabela 16. Ogólne bezpieczeństwo terapii w badaniu BRUIN CLL 321

Punkt końcowy	PIRTO	IC (IR/BR)	PIRTO vs IC (IR/BR)	
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)*	Wartość p* NNT (95% CI)
Utrata z badania ogółem	73/119 (61,3)*	97/119 (81,5)*	0,36 [0,20; 0,65]	p <0,001 5 [4; 12]
Utrata z badania z powodu AE	19/116 (16,4)	25/109 (22,9)	0,66 [0,34; 1,28]	p = 0,217
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	20/116 (17,2)	38/109 (34,9)	0,39 [0,21; 0,73]	p = 0,003 6 [4; 16]
TRAE prowadzące do przerwania leczenia**	6/116 (5,2)	23/109 (21,1)	0,20 [0,08; 0,52]	p = 0,0009 7 [5; 14]
AE prowadzące do zgonu	12/116 (10,3)	10/109 (9,2)	1,14 [0,47; 2,76]	p = 0,768
TEAE ogółem	108/116 (93,1)	107/109 (98,2)	0,25 [0,05; 1,22]	p = 0,086
Transformacja Richtera	0/116 (0)	3/109 (2,8)*	0,14 [0,01; 2,55]	p = 0,182

*wartości obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.
**infekcje i intestacje stanowiły najczęstszy powód przerwania leczenia w grupie pirtobrutynibu oraz w ramieniu terapii standardowej.

Jedyną wykazaną IS różnicą w częstości występowania AE pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia w 3-4 stopniu nasilenia była mniejsza częstości występowania podwyższonej aktywności ALAT w grupie ocenianej interwencji względem grupy kontrolnej [OR=0,09 (95%CI: 0,01; 0,68), p=0,02].

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia w 3-4 stopniu nasilenia w badaniu BRUIN CLL 321

Punkt końcowy	PIRTO	IC (IR/BR)	PIRTO vs IC (IR/BR)	
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)*	Wartość p* NNT (95% CI)
Anemia	13/116 (11,2)	8/109 (7,3)	1,59 [0,63; 4,01]	p= 0,322
Zapalenie płuc	18/116 (15,5)	9/109 (8,3)	0,87 [0,43; 1,76]	p =0,699
Neutropenia	17/116 (14,7)	13/109 (11,9)	1,27 [0,58; 2,75]	p = 0,548

Punkt końcowy	PIRTO	IC (IR/BR)	PIRTO vs IC (IR/BR)	
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)*	Wartość p* NNT (95% CI)
Biegunka	0/116 (0)	6/109 (5,5)	0,07 [0,00; 1,22]	p = 0,68
Infekcja COVID-19	0/116 (0)	4/109 (3,7)	0,10 [0,01; 1,88]	p = 0,125
Gorączka	1/116 (0,9)	1/109 (0,9)	0,94 [0,06; 15,20]	p = 0,965
Zmęczenie	2/116 (1,7)	1/109 (0,9)	1,89 [0,17; 21,20]	p = 0,604
Nudności	1/116 (0,9)	0/109 (0)	2,97 [0,12; 76,12]	p = 0,512
Wymioty	1/116 (0,9)	0/109 (0)	2,97 [0,12; 76,12]	p = 0,512
Podwyższona aktywność ALAT	1/116 (0,9)	10/109 (9,2)	0,09 [0,01; 0,68]	p = 0,02 13 [7; 38]
Reakcje związane z infuzją leku	0/116 (0)	3/109 (2,8)	0,14 [0,01; 2,55]	p = 0,182

*wartości obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

Wśród 3 AE specjalnego zainteresowania, bez względu na stopień nasilenia, odnotowano natomiast IS różnice w częstości występowania na niekorzyść ocenianej interwencji dla krwawień [OR=2,44 (95%CI: 1,14; 5,26)], infekcji [OR = 1,69 (95%CI: 1,05; 23,06), p=0,02] oraz infekcji niezwiązanych z COVID-19 [OR = 1,80 (95% CI: 1,06; 3,06), p=0,029].

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, bez względu na stopień nasilenia w badaniu BRUIN CLL 321

Punkt końcowy	PIRTO	IC (IR/BR)	PIRTO vs IC (IR/BR)	
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)*	Wartość p* NNT (95% CI)
Anemia	24/116 (20,7)	19/109 (17,4)	1,24 [0,63; 2,41]	p = 0,53
Migotanie/trzepotanie przedsionków	3/116 (2,6)	1/109 (0,9)	2,87 [0,29; 27,99]	p = 0,365
Krwawienia	25/116 (21,6)	11/109 (10,1)	2,44 [1,14; 5,26]	p = 0,02 9 (5; 55)
Siniaki	9/116 (7,8)	3/109 (2,8)	2,97 [0,78; 11,28]	p = 0,110
Wybroczyny i plamica	6/116 (5,2)	1/109 (0,9)	5,89 [0,70; 49,75]	p = 0,103
Krwotok	18/116 (15,5)	8/109 (7,3)	2,32 [0,96; 5,58]	p = 0,060
Nadciśnienie	8/116 (6,9)	4/109 (3,7)	1,94 [0,57; 6,65]	p = 0,289
Infekcje	74/116 (63,8)	54/109 (49,5)	1,69 [1,05; 3,06]	p = 0,032 7 (4; 77)
Infekcje (niezwiązane z COVID 19)	67/116 (57,8)	47/109 (43,1)	1,80 [1,06; 3,06]	p=0,029 7 (4; 64)
Neutropenia	31/116 (26,7)	37/109 (33,9)	0,71 [0,40; 1,26]	p = 0,239
Trombocytopenia	11/116 (9,5)	17/109 (15,6)	0,57 [0,23; 1,27]	p = 0,169

*wartości obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

Wśród zdarzeń niepożądanych pojawiających się lub nasilających w trakcie leczenia, bez względu na stopień nasilenia, występujących u co najmniej 15% chorych w którejkolwiek z grup w badaniu, IS różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano dla AE takich jak biegunka (16,4% vs 31,2%), gorączka (12,9% vs 26,6%), wymioty (6,9% vs 17,4%), podwyższona aktywność ALAT (3,4% vs 17,4%), reakcje związane z infuzją leku (0% vs 17,4%) oraz obniżenie masy ciała (3,4% vs 16,5%).

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia, bez względu na stopień nasilenia, występujące u co najmniej 15% chorych w którejkolwiek z grup w badaniu BRUIN CLL 321

Punkt końcowy*	PIRTO	IC (IR/BR)	PIRTO vs IC (IR/BR)	
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)**	Wartość p** NNT (95% CI)
Biegunka	19/116 (16,4)	34/109 (31,2)	0,43 [0,23; 0,82]	p= 0,010 7 [4; 28]
Gorączka	15/116 (12,9)	29/109 (26,6)	0,41 [0,21; 0,82]	p= 0,011 8 [5; 31]
Wymioty	8/116 (6,9)	19/109 (17,4)	0,35 [0,15; 0,84]	p= 0,019 10 [6; 51]
Podwyższona aktywność ALAT	4/116 (3,4)	19/109 (17,4)	0,17 [0,06; 0,52]	p=0,002 8 [5; 17]
Reakcje związane z infuzją leku	0/116 (0)	19/109 (17,4)	0,02 [0,0; 0,33]	p= 0,006 6 [4; 10]
Obniżenie masy ciała	4/116 (3,4)	18/109 (16,5)	0,18 [0,06; 0,55]	p =0,003 8 [5; 19]

*przedstawiono wyłącznie punkty końcowe dla których odnotowano IS różnice

**wartości obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badań jednoramiennych

Analiza bezpieczeństwa w badaniu BRUIN 1/2 została przeprowadzona u wszystkich pacjentów z CLL/SLL niezależnie od wcześniejszego leczenia inhibitorami BTK, a w badaniu Liu 2025 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w całej populacji, obejmującej nie tylko pacjentów z CLL/SLL, lecz wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pirtobrutynibu.

W porównaniu do ramienia ocenianej interwencji w badaniu BRUIN CLL 321, w badaniu BRUIN 1/2 odnotowano niższą częstość wystąpienia utraty z badania ogółem (50,2% vs 61,3%), a w badaniu Liu 2025 wyższą (82,4% vs 61,3%).

Odsetek TEAE prowadzących do przerwania leczenia oraz TRAE prowadzące do przerwania leczenia był niższy w obu badaniach jednoramiennych względem grupy pacjentów leczonych PIRTO w badaniu BRUIN CLL 321.

Zarówno w badaniu BRUIN 1/2, jak i Liu 2025 dwoma najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania w stopniu nasilenia ≥ 3 , pojawiającymi się lub nasilającymi w trakcie leczenia były neutropenia i infekcje, które wystąpiły odpowiednio u 28,4% i 28,1% pacjentów w badaniu BRUIN 1/2 oraz 25,3% i 20,7% pacjentów w badaniu Liu 2025.

Pełne wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badań jednoramiennych BRUIN 1 /2 oraz Liu 2025 przedstawiono w rozdz. 6.1.3 AKL Wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną Wnioskodawcy przeprowadzono z użyciem różnych technik, dla trzech różnych porównań:

- pirtobrutynib vs idelalizyb + rytuksymab (IR) lub bendamustyna + rytuksymab (BR) - analiza kosztów-użyteczności,
- pirtobrutynib vs wenetoklaks w monoterapii - analiza minimalizacji kosztów,
- pirtobrutynib vs wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem - zestawienie kosztów.

Porównywane interwencje

W ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawcy przeprowadzono porównanie stosowania pirtobrutynibu z:

- idelalizybem + rytuksymab (IR) lub bendamustyną + rytuksymab (BR)
- wenetoklaksem w monoterapii (VEN),
- wenetoklaksem + rytuksymab (VEN+R).

Populacja docelowa

Wnioskowaną populacją docelową są pacjenci dorośli z nawrotową lub oporną na leczenie CLL leczeni wcześniej inhibitorem BTK.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Jako że płatnik publiczny ponosi całość kosztów uwzględnionych w analizie, perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna płatnika (NFZ + pacjent) są sobie równe.

Horyzont czasowy

AE wnioskodawcy przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego. W ramach analizy wrażliwości przetestowano również dwa inne warianty dla tego parametru tj. horyzont czasowy 15 lat i 10 lat.

Model

Model wykorzystany w AE Wnioskodawcy jest modelem globalnym zaadaptowanym do warunków polskich. Model opracowano przy wykorzystaniu techniki podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*, PSM). W modelu PSM wyszczególniono trzy stany zdrowia: przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie po progresji choroby oraz zgon.

Czas przebywania w poszczególnych stanach zdrowia określono na podstawie krzywych przeżycia. Krzywych PFS użyto do określenia odsetka pacjentów znajdujących się w stanie przeżycia wolnego od progresji choroby dla każdego cyklu. Krzywą OS wykorzystano do obliczenia odsetka pacjentów w stanie przeżycia po progresji, poprzez odjęcie odsetka pacjentów w stanie przeżycia bez progresji od odsetka pacjentów wyznaczonego z przeżycia całkowitego oraz do określenia odsetka pacjentów przebywającego w stanie „zgon”.

W modelu założono również, że pacjenci po progresji choroby mogą otrzymać kolejną terapię lub BSC oraz zastosowano korektę połowy cyklu. Długość cyklu wynosiła 28 dni.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wykorzystane w AE Wnioskodawcy dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania PIRTO vs IR/BR pochodziły z badania BRUIN CLL 321.

Dopasowanie krzywych PFS i OS zostało przeprowadzone przez autorów pierwotnego modelu zgodnie z wytycznymi NICE.

W ramach analizy przeżycia uwzględniono parametryczne krzywe przeżycia oraz modele Coxa. Wśród testowanych rozkładów parametrycznych znalazły się następujące krzywe przeżycia: wykładnicza, Weibulla, Gompertza, log-normalna, log-logistyczna, gamma, uogólniona gamma oraz modele Weibulla typu flexible-spline.

Wybór modelu przebiegał etapowo. W pierwszej kolejności dokonano analizy wiarygodności długoterminowych ekstrapolacji parametrycznych krzywych przeżycia, następnie dokonano oceny wizualnej. W wyborze optymalnych krzywych oparto się także na kryterium informacyjnym Akaike (ang. Akaike Information Criterion, AIC) i bayesowskim kryterium informacyjnym Schwarza (ang. Bayesian Information Criterion, BIC).

Ze względu na projekt badania zakładający możliwość zmiany leczenia na pirtobrutynib (ang. crossover), z której skorzystało 50 z 66 kwalifikujących się pacjentów (~76%), przeżycie całkowite (OS) w ramieniu kontrolnym oszacowano jako OS dla pirtobrutynibu, skorygowane o ryzyko względne (HR) obliczone z wykorzystaniem metody dwuetapowej (TSE; ang. two-stage estimation): opisanej w wytycznych NICE.

W analizie podstawowej przyjęto dopasowane krzywe OS ekstrapolowane przy użyciu rozkładu gamma, a w ramach analizy wrażliwości zastosowano rozkład Weibulla i log-logistyczny. Natomiast dla krzywych PFS w analizie podstawowej modelowania dokonano w oparciu o krzywą Weibulla, a w analizie wrażliwości o krzywe Gompertza i gamma.

W zakresie zdarzeń niepożądanych uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) ≥ 3 . stopnia występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którymkolwiek z ramion badania BRUIN CLL 321.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegółowe informacje w rozdz. 3.7 AE wnioskodawcy):

- koszty jednostkowe substancji,
- koszty jednostkowe podania leków,
- koszty jednostkowe diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty po progresji choroby,
- koszty opieki w stanie terminalnym.

Użyteczności stanów zdrowia

W AE Wnioskodawcy uwzględniono wartości użyteczności dla stanu zdrowia bez progresji z badania BRUIN CLL-321, uzyskane przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L. Użyteczności w stanie po progresji natomiast nie mogły zostać oszacowane na podstawie tego badania, w związku z czym wnioskodawca odwołał się do odnalezionych analizy ekonomicznych z 2023 roku, opublikowanych na stronie Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT, zawierających przeglądy systematyczne użyteczności (*Venclyxto 2023*, *Ibrutynib 2023*). Na podstawie odnalezionych informacji, przyjęto wartość użyteczności w stanie po progresji choroby równą 0,60.

W modelu uwzględniono również obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem AE, którego wartość zaczerpnięto z [redacted]. Czas trwania zdarzeń niepożądanych użyty do kalkulacji pochodził z kolei z odnalezionych analiz ekonomicznych NICE.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego, równej perspektywie wspólnej.

PIRTO vs VEN i VENR – analiza minimalizacji kosztów / zestawienie kosztów

W ramach AE Wnioskodawcy dla porównania PIRTO vs VEN założono takie same efekty zdrowotne (założenie w oparciu o wyniki porównania pośredniego). Natomiast dla porównania PIRTO vs VENR, ze względu na brak danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obu interwencji, wnioskodawca w ramach AE przedstawił wyłącznie zestawienie kosztów.

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej dla porównania PIRTO vs VEN i VENR – perspektywa NFZ, z RSS

Kategoria	PIRTO	VEN	VENR
Stan „przeżycie bez progresji”			
Koszty leków [zł]	■	■	■
Koszty podania leków [zł]	■	■	■
Koszty leczenia AE [zł]	■	■	■
Koszty monitorowania [zł]	■	■	■
Stan „Przeżycie po progresji”			
Koszty leków [zł]	■	■	■
Koszty podania leków [zł]	■	■	■
Koszty monitorowania [zł]	■	■	■
Stan „Zgon”			
Koszty związane z opieką terminalną [zł]	■	■	■
Koszty całkowite [zł]	■	■	■
Różnica PIRTO vs VEN	■	■	■

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej dla porównania PIRTO vs VEN i VENR – perspektywa NFZ, bez RSS

Kategoria	PIRTO	VEN	VENR
Stan „przeżycie bez progresji”			
Koszty leków [zł]	■	■	■
Koszty podania leków [zł]	■	■	■
Koszty leczenia AE [zł]	■	■	■
Koszty monitorowania [zł]	■	■	■
Stan „Przeżycie po progresji”			
Koszty leków [zł]	■	■	■
Koszty podania leków [zł]	■	■	■
Koszty monitorowania [zł]	■	■	■
Stan „Zgon”			
Koszty związane z opieką terminalną [zł]	■	■	■
Koszty całkowite [zł]	■	■	■
Różnica PIRTO vs VEN	■	210 248	■

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie pirtobrutynibu w miejsce wenetoklaksu w monoterapii w wariantcie z RSS jest droższe o [REDACTED] natomiast w wariantcie bez RSS o 210 248 zł.

Ze względu na brak danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pirtobrutynibu vs wenetoklaksu w skojarzeniu rytuksymabem, wnioskodawca w AE przedstawił wyłącznie zestawienie kosztów dla tego komparatora. Całkowity koszt stosowania VENR w wariantcie z RSS wyniósł [REDACTED], podczas gdy dla pirtobrutynibu było to [REDACTED].

Analiza dodatkowa: PIRTO vs IR/BR – analiza kosztów-użyteczności

Należy mieć na uwadze, że IR oraz BR są schematami rzadziej stosowanymi i nie odzwierciedlają aktualnej praktyki klinicznej w Polsce dla wskazania zgodnego z przedmiotem oceny. Idealizyby wchodzący w skład schematu IR był do tej pory finansowany jedynie w ramach RDTL, natomiast schemat BR jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii. Mając na uwadze powyższe, wyniki AE dla porównania PIRTO vs IR/BR należy traktować jako dodatkowe, niemające wpływu na wnioskowanie.

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej dla porównania PIRTO vs IR/BR – perspektywa NFZ, z RSS

Kategoria	PIRTO	IR/BR	PIRTO vs IR/BR
Koszty całkowite [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej dla porównania PIRTO vs IR/BR – perspektywa NFZ, bez RSS

Kategoria	PIRTO	IR/BR	PIRTO vs IR/BR
Koszty całkowite [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]	-	-	680 526

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Oszacowana cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica między kosztem stosowania PIRTO a kosztem stosowania VEN jest równa zero wynosi:

- dla porównania PIRTO vs VEN: [REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla porównania PIRTO vs IR/BR: [REDACTED]

Oszacowane wartości progowe ceny zbytu netto są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z odnalezieniem przez Wnioskodawcę badania RCT wykazującego przewagę pirtobrutynibu nad IR/BR w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy wykonano deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości dla porównania PIRTO vs IR/BR oraz deterministyczną analizę wrażliwości dla porównania PIRTO vs VEN. Założenia analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 3.9. AE Wnioskodawcy.

Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy deterministycznej i analizy probabilistycznej dla porównania PIRTO vs IR/BR przedstawiono w uzupełnieniach do raportu HTA w Tabeli 14, Tabeli 15 oraz Tabeli 16.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania PIRTO vs VEN przedstawiono natomiast w uzupełnieniach do raportu HTA w Tabeli 19.

³244 821 zł/QALY

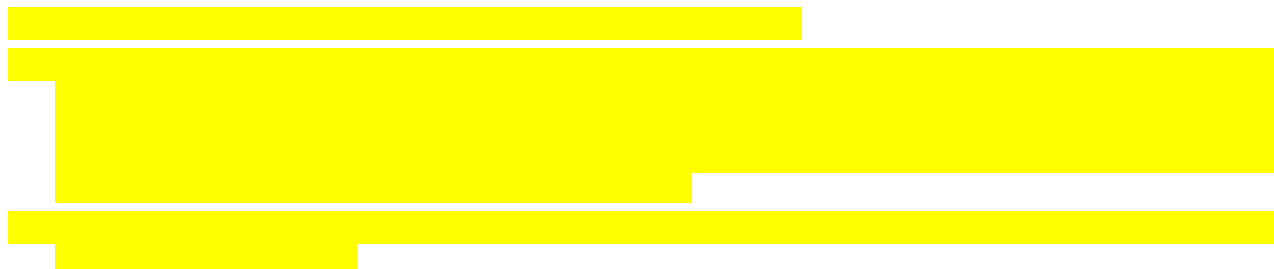
Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego w wariancie z RSS, równej perspektywie wspólnej.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Dla porównania PIRTO vs VEN w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany na wyniki analizy dla 9 parametrów. Największy wpływ na wyniki analizy dla wariantu z RSS wykazano:



Dla porównania PIRTO vs IR/BR w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany na wyniki analizy dla 16 parametrów oraz 5 scenariuszy. Dla wariantu z RSS w większości przypadków wnioskowanie nie uległo zmianie względem analizy podstawowej tj. wartości ICUR znajdowały się powyżej progu opłacalności (244 821 zł/QALY). Natomiast zmianę wnioskowania (tj. wartość ICUR znajdująca się poniżej progu opłacalności) dla wariantu z RSS uzyskano w następujących przypadkach:



Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania PIRTO vs IR/BR wygenerowano przeprowadzając 1000 niezależnych iteracji. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej PIRTO w wariancie z RSS wyniosło [redacted] oraz [redacted] w wariancie bez RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Schematy VEN oraz VENR są aktualnie refundowane w ramach programu lekowego B.79. Schematy IR oraz BR są rzadziej stosowane i nie odzwierciedlają aktualnej praktyki klinicznej w Polsce dla wskazania zgodnego z przedmiotem oceny. Schemat IR był do tej pory finansowany jedynie w ramach RDTL, natomiast schemat BR jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii. Mając na uwadze powyższe, wyniki AE dla porównania PIRTO vs IR/BR należy traktować jako dodatkowe, niemające wpływu na wnioskowanie.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK/NIE	Dla porównania pirtobrutynibu z IR/BR wykonano analizę kosztów użyteczności. W opinii Agencji wybór techniki analitycznej należy uznać za prawidłowy. Dla porównania pirtobrutynibu z wenetoklaksem w monoterapii przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W opinii Agencji przeprowadzone porównanie pośrednie nie pozwala na stwierdzenie równorzędności terapeutycznej obu interwencji we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto nie wskazano oraz nie odniesiono się do progów równorzędności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywności
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości dla porównania PIRTO vs IR/BR oraz deterministyczną analizę wrażliwości dla porównania PIRTO vs VEN.

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

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Wnioskodawca w AE wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną i ocenę konwergencji.

W ramach walidacji wewnętrznej w AE Wnioskodawcy wprowadzono skrajne wartości parametrów oraz przeprowadzono analizę powtarzalności wyników, jak również sprawdzono poprawności formuł obliczeniowych. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej była analiza wrażliwości, mająca na celu potwierdzenie przewidywalności wpływu zmian parametrów na wyniki końcowe poprzez sprawdzenie, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych zmiennych w zdefiniowanym zakresie uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów. Wnioskodawca wskazał, że walidacja wewnętrzna nie wykazała żadnych błędów w modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej AE Wnioskodawcy przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi w celu określenia wiarygodności prognoz. Prognozy obejmowały przeżycie całkowite w okresie długoterminowym. Należy zauważyć, że Wnioskodawca nie przedstawił wyników walidacji zewnętrznej.

W ramach walidacji konwergencji AE Wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego, przy czym nie odnaleziono żadnej publikacji zgodnej z przedmiotem oceny. Wobec powyższego nie było możliwe porównanie wyników AE Wnioskodawcy z innymi opublikowanymi analizami ekonomicznymi.

Analitycy Agencji także nie odnaleźli analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W opinii analityków przedstawione dane są prawidłowe.

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

Porównanie pirtobrutynib vs schematy leczenia oparte na wenetoklaksie

Ograniczeniem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej dla pirtobrutynibu w porównaniu ze schematami opartymi na wenetoklaksie, refundowanymi aktualnie w ramach programu lekowego B.79. Ograniczenie to wynika z braku badań oceniających schematy oparte na wenetoklaksie w populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

Z uwagi na brak badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem leczonych wcześniej inhibitorem BTK, w ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawcy przedstawiono jedynie zestawienie kosztów pirtobrutynibu oraz wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem.

W odniesieniu do porównania pirtobrutynibu z wenetoklaksem w monoterapii, wnioskodawca na podstawie wyników porównania pośredniego przyjął założenie dotyczące braku różnic w skuteczności pomiędzy tymi technologiami, w związku z czym w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W opinii Agencji przeprowadzone porównanie pośrednie nie pozwala na stwierdzenie równorzędności terapeutycznej obu interwencji we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto nie wskazano oraz nie odniesiono się do progów równorzędności. Dodatkowo istotnym ograniczeniem przedstawionego w ramach AKL porównania pośredniego PIRTO vs VEN, pochodzącego z przeglądu systematycznego Al-Sawaf 2024, jest jego „krytycznie niska” jakość (ocena wnioskodawcy na podstawie skali AMSTAR-2).

W związku z powyższym wybór techniki analitycznej dla porównania pirtobrutynibu ze schematami leczenia opartymi na wenetoklaksie należy uznać za niewłaściwy.

Porównanie pirtobrutynib vs terapia standardowa (IR/BR)

Dla porównania pirtobrutynibu z IR/BR wykonano analizę kosztów użyteczności. W opinii Agencji wybór techniki analitycznej należy uznać za prawidłowy.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej pirtobrutynibu oraz komparatora (schematy IR/BR) pochodziły z badania BRUIN-CLL-321. Analiza punktu końcowego dotyczące przeżycia całkowitego (OS) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami [HR= 1,09 (95% CI: 0,68; 1,75)]. Mediana przeżycia całkowitego w ramieniu pirtobrutynibu wyniosła 29,67 miesiąca (95% CI: 27,10; brak możliwości kalkulacji) natomiast dla ramienia komparatora nie została osiągnięta. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do parametru OS należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników analizy ekonomicznej.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z powyższym odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), która ze względu na kategorie kosztów uwzględnione w analizie wnioskodawcy jest równa perspektywie wspólnej.

Horyzont czasowy

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

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja



Udziały w rynku



Uwzględnione koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry kosztowe:

- koszty jednostkowe substancji,
- koszty jednostkowe podania leków,
- koszty jednostkowe diagnostyki i monitorowania,

Koszty jednostkowe przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Szczegółowy opis przyjętych w analizie kosztów został opisany w rozdziale 5 AWB wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

*dotyczy liczby pacjentów stosujących pirtobrutynibu w ramach procedury RDTL.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	123,8	223,6	■	■

*dotyczy kwoty refundacji pirtobrutynibu w ramach procedury RDTL.

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

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

W scenariuszu nowym bez RSS koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą ■ odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Jaypirca we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 123,8 mln zł i 223,6 mln zł odpowiednio w I i II roku.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono oszacowania dla wariantów skrajnych ().

Tabela 27. Całkowite koszty inkrementalne (z RSS) dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego

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

W wariantcie minimalnym z RSS koszty inkrementalne wyniosły w I roku analizy i w II roku, natomiast w wariantcie maksymalnym z RSS całkowite koszty inkrementalne wyniosły odpowiednio w I i II roku analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca szacując odsetek pacjentów z CLL oraz odsetki pacjentów leczonych w poszczególnych liniach powołuje się na oszacowania własne nie podając uzasadnienia oraz nie zapewniając dostępu do materiałów źródłowych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	W analizach Wnioskodawcy wybrano 2. letni horyzont czasowy, przy czym może on być zbyt krótki do osiągnięcia równowagi w rynku leków stosowanych w ramach programu lekowego B.79. Jak wskazuje w swojej opinii prof. Wojciech Jurczak, dostępność opcji terapeutycznych dla pacjentów z CLL uległa znacznym zmianą na przestrzeni ostatnich 3 lat. Obecnie znaczny odsetek pacjentów wymagających leczenia w ramach drugiej linii będą stanowić pacjenci z progresją po immunochemioterapii, u których można zastosować aktualnie refundowane terapie celowane. Z czasem wzrośnie jednak odsetek pacjentów, u których w pierwszej linii leczenia zastosowano skojarzenie kowalencyjnych inhibitorów BTK z wenetoklaksem, w związku z czym należy spodziewać się stopniowego wzrostu zapotrzebowania na leczenie pirtobrutynibem w drugiej i kolejnych liniach leczenia.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W ramach uzupełnienia analiz Wnioskodawca zaktualizował ceny leków oraz wyceny punktowe, wyniki zostały przedstawione w dokumencie stanowiącym uzupełnienie do analiz.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Rozpowszechnienie stosowania wnioskowanej technologii lekowej zostało oszacowane na podstawie opinii jednego eksperta klinicznego skonsultowanego przez wnioskodawcę. Oszacowanie to jest obarczone niepewnością.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	Aktualnie pirtobrutynib jest dostępny w ramach procedury RDTL, co Wnioskodawca uwzględnił w ramach scenariusza istniejącego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowane w treści wniosku refundacyjnego wielkości dostaw poszczególnych opakowań leku nie pokrywają zapotrzebowania wynikającego z oszacowań AWB wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	W AWB wnioskodawcy przeprowadzono oszacowania dla wariantów skrajnych, natomiast nie przeprowadzono analizy wrażliwości.

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

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

Brak.

Dodatkowe ograniczenia wskazane przez Agencję:

- Szacowania populacji docelowej dokonano w oparciu o liczbę nowych zachorowań, bez uwzględnienia odsetka pacjentów z obecnej populacji chorych z rozpoznaniem CLL, u których zastosowano terapię inhibitorami BTK, co może skutkować niedoszacowaniem liczby pacjentów, u których będzie można zastosować wnioskowaną interwencję. Ponadto, brak dostępu do danych źródłowych oraz brak szczegółowego uzasadnienia przyjętych założeń stanowią ograniczenie wiarygodności przedstawionych oszacowań liczebności populacji.
- Brak analizy wrażliwości ogranicza możliwość oceny wpływu niepewności parametrów na wyniki analizy.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o liczbę nowych zachorowań, bez uwzględnienia odsetka pacjentów z obecnej populacji chorych z rozpoznaniem CLL, u których zastosowano terapię inhibitorami BTK, co może skutkować niedoszacowaniem liczby pacjentów, u których będzie można zastosować wnioskowaną interwencję. Ponadto, brak dostępu do danych źródłowych oraz brak szczegółowego uzasadnienia przyjętych założeń stanowią ograniczenie wiarygodności przedstawionych oszacowań liczebności populacji.

Według obliczeń własnych Agencji na podstawie opinii poszczególnych ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, populacja docelowa dla wnioskowanej interwencji, szacowana na podstawie liczby nowych zachorowań wyniesie 200 do 400 osób. Szacunki te są zbliżone oszacowań wnioskodawcy.

Ograniczeniem AWB jest niepewność co do wielkości przejęcia udziałów w rynku przez PIRTO. W ramach AWB wnioskodawcy udziały w rynku określono na podstawie opinii jednego eksperta. Wnioskodawca nie testował tego parametru w ramach analizy wrażliwości. Niemniej jednak należy zauważyć, że wartość założona przez wnioskodawcę przejęcia rynku przez PIRTO na poziomie ████████ w drugim roku AWB jest zbliżona do wartości oszacowanej na podstawie opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję prof. Jurczaka, wynoszącej 64%.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

[Redacted]

W związku z powyższym odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję nie zgłosili uwag do projektu programu lekowego B.79.

W opinii analityków Agencji do ewentualnego rozważenia jest wprowadzenie zapisu umożliwiającego zmianę w ramach tej samej linii leczenia z jednego kowalencyjnego inhibitora BTK na inny kowalencyjny inhibitor BTK w przypadku jego nietolerancji. Wydaje się, że zapisy projektu programu lekowego, w przypadku wyłączenia pacjenta z powodu toksyczności czy nietolerancji kowalencyjnego inhibitora BTK nie umożliwiają zastosowania u niego innego kowalencyjnego inhibitora BTK gdyż formalnie, w tym przypadku pacjent nie spełnia kryteriów włączenia do kolejnej linii leczenia, które uwzględniają oporność na leczenie lub nawrót po leczeniu.

Tabela 29. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych dotyczące leczenie pacjentów z CLL w 2. lub kolejnych liniach leczenia.

Projekt programu B.79.	Obowiązujący program B.79.
pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53): – wenetoklaks w monoterapii,	pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53): – wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, – ibrutynib w monoterapii, – akalabrutynib w monoterapii, – wenetoklaks w monoterapii, – zanubrutynib w monoterapii
pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53): – wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, – ibrutynib w monoterapii, – akalabrutynib w monoterapii, – zanubrutynib w monoterapii. – pirtobrutynib w monoterapii.	pacjentom bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53): – wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, – ibrutynib w monoterapii, – akalabrutynib w monoterapii, – zanubrutynib w monoterapii.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BTK, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.03.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Jaypirca, pirtobrutynib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokument G-BA 2025, w ramach którego stwierdzono, że dodatkowa korzyść dla wskazania leczenia pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BTK nie została udowodniona. Przesłankę do wnioskowania o niewielkiej dodatkowej korzyści odnotowano natomiast dla subpopulacji pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni zarówno inhibitorem BTK, jak i antagonistą BCL2. Podobnego rozróżnienia dokonała także francuska agencja HAS rekomendując refundację wyłącznie dla pacjentów podwójnie opornych (na iBTK i na wenetoklaks). Dodatkowo odnaleziono informację o 2 ocenach w toku (NICE, ZIN). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne dla Jaypirca (pirtobrutynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja*
G-BA 2025	Leczenie pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BTK	Przesłanka do wnioskowania o niewielkiej dodatkowej korzyści w subpopulacji dorosłych pacjentów chorujących na nawrotową lub oporną CLL leczonych uprzednio inhibitorem BTK i antagonistą BCL2, dla których idelalizyb + rytuksymab lub bendamustyna + rytuksymab są odpowiednią zindywidualizowaną terapią. Decyzja argumentowana jest przewagą pirtobrutynibu nad komparatorem w zakresie częstości występowania poszczególnych AE oraz brakiem IS różnic dla PK przeżycia całkowitego oraz brakiem możliwości prawidłowej interpretacji wyników w zakresie jakości życia. Nie udowodniono natomiast dodatkowej korzyści dla następujących subpopulacji: • dorosłych pacjentów chorujących na nawrotową lub oporną CLL leczonych uprzednio inhibitorem BTK, ale nieleczonych antagonistą BCL2; Uzasadnienie: w związku z uznaniem przez G-BA wyłącznie terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem za odpowiedni komparator w tej populacji, dodatkowa korzyść nie została udowodniona. Wnioskodawca nie przedłożył danych pozwalających na ocenę; • dorosłych pacjentów chorujących na nawrotową lub oporną CLL leczonych uprzednio inhibitorem BTK i antagonistą BCL2, dla których wenetoklaks + rytuksymab są odpowiednią zindywidualizowaną terapią; Uzasadnienie: brak danych z badania BRUIN CLL 321 dla pacjentów, dla których wenetoklaks + rytuksymab byłby odpowiednią terapią, przez co nie można udowodnić dodatkowej korzyści.
HAS 2025	Leczenie pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BTK	Pozytywna jedynie w przypadku pacjentów podwójnie opornych (na inhibitory BTK i na wenetoklaks) HAS wykazuje na umiarkowaną (moderate) korzyść kliniczną w tej subpopulacji. Decyzja argumentowana jest faktem, że efekt terapeutyczny leku w zakresie wydłużenia czasu wolnego od progresji był istotny statystycznie, lecz o ograniczonym znaczeniu klinicznym. HAS podkreśliła jednocześnie brak dowodów na poprawę w zakresie całkowitego czasu przeżycia, co znacząco ogranicza pewność co do długoterminowej skuteczności terapii. Profil bezpieczeństwa pirtobrutynibu okazał się porównywalny ze stosowaniem idelalizybu lub bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem, przy jednoczesnej obserwacji większego odsetka zgonów w ramieniu ocenianej interwencji.
NICE	Pirtobrutynib w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej lub chłoniaka limfocytowego z małych komórek B po wcześniejszym zastosowaniu jednego lub więcej inhibitorów BTK	Ocena w toku

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja*
ZIN (Holandia)	Leczenie pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BTK	Ocena w toku

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Jaypirca jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym jednym, w Niemczech, we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (stan na dzień 31.10.2025 r.). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
APD Wnioskodawcy	Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową leczonych wcześniej inhibitorem BTK – Analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana, Kraków, październik 2025 r.
AKL Wnioskodawcy	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, Instytut Arcana, Kraków, październik 2025 r.
AE Wnioskodawcy	Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową leczonych wcześniej inhibitorem BTK – Analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków, październik 2025 r.
AWB Wnioskodawcy	Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową leczonych wcześniej inhibitorem BTK – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków, październik 2025 r.
Uzupełnienia Wnioskodawcy	Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Jaypirca w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OTAD.4131.4.2026.2.JK, Instytut Arcana, Kraków, 26 marca 2026 r.
Badania pierwotne i wtórne	
Al-Sawaf 2023	Al-Sawaf O., Jen M. H., Hess L. M., et al. 2023 Pirtobrutinib versus venetoclax in covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor-pretreated chronic lymphocytic leukemia: a matching-adjusted indirect comparison. <i>Haematologica</i> 2024;109(6):1866-1873; doi.org/10.3324/haematol.2023.284150
Barr 2025	Barr P. M., Rossi D., Ferrant E., et al. 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. <i>Value in Health</i> , 28(6), S327
Coombs 2023	Coombs C. C., Woyach J. A., Brown J. R., et al. 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. <i>Blood</i> (2023) 142 (Supplement 1): 6535. https://doi.org/10.1182/blood-2023-186145
Coombs 2025	Coombs C. C., Woyach J. A., Brown J. R., et al. 2025 Patient-reported outcomes among patients with mantle cell lymphoma or chronic lymphocytic leukemia receiving pirtobrutinib in the BRUIN phase 1/2 study: final analysis. <i>Current Medical Research and Opinion</i> , 41(12), 2323–2338. https://doi.org/10.1080/03007995.2025.2607542
Liu 2025	Liu Y., Lin N., Yi S., et al. 2025 Pirtobrutinib in Chinese patients with relapsed or refractory B-cell malignancies: A single-arm, open-label, phase 2, multicenter trial. <i>International Journal of Cancer</i> , 156(11), 2158-2168. https://doi: 10.1002/ijc.35339
Mato 2023	Mato A. R., Woyach J. A., Brown J. R., et al. 2023 Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>N Engl J Med</i> 2023;389:33-44. https://doi.10.1056/NEJMoa2300696
Sharman 2025	Sharman J.P., Munir T., Grosicki S., et al. 2025 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). <i>J Clin Oncol.</i> 2025 Aug;43(22):2538-2549. doi: 10.1200/JCO-25-00166. Epub 2025 Jun 6. Erratum in: <i>J Clin Oncol.</i> 2025 Jun 27;JCO2501356. doi: 10.1200/JCO-25-01356. Erratum in: <i>J Clin Oncol.</i> 2025 Jul 29;JCO2501700. doi: 10.1200/JCO-25-01700.
Woyach 2023	Woyach, J. A., Brown, J. R., Ghia, P. et al. 2023 Pirtobrutinib in Post-cBTKi CLL/SLL: ~30 Months Follow-up and Subgroup Analysis With/Without Prior BCL2i from the Phase 1/2 BRUIN Study. <i>Blood</i> . 2023. 142(Supplement 1)(325. https://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-185852
Woyach 2024	Woyach, J. A., Brown, J. R., Ghia, P. et al. Efficacy of Pirtobrutinib in BTK-Inhibitor Pre-treated Relapsed/ Refractory CLL/SLL: Phase 1/2 BRUIN Study Results by Prior BCL2-Inhibitor Therapy. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2024. 47(Supplement 1)(118-119. https://dx.doi.org/10.1159/000535363

Rekomendacje kliniczne i finansowe

BSH 2025	Walewska R., Eyre T.A., Bloor A, et al. 2025 British Society for Haematology Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2025; 207(6): 2296–2313. https://doi.org/10.1111/bjh.70100
HAS 2025	HAS (2025) pirtobrutynib JAYPIRCA 100 mg, film-coated tablet, Inclusion on list. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3686205/fr/jaypirca-pirtobrutinib-leucemie-lymphoide-chronique-llc [data dostępu 02.04.2026].
G-BA 2025	G-BA (2025) Benefit assessment method for the active ingredient pirtobrutinib (new indication: chronic lymphocytic leukemia (CLL), relapsed or refractory, monotherapy). Dostęp: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1199/#english [data dostępu 02.04.2026].
NCCN 2025	NCCN. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2026 – December 22, 2025. Dostęp: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478 [data dostępu 02.04.2026].
PTHiT i PALG-CLL 2025	Hus I., Giannopoulos K., Jamroziak K. i wsp., Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2025. Acta Haematol Pol. 2025; 56(3): 143–172. DOI: 10.5603/ahp.106584.

Pozostałe publikacje

ChPL Jaypirca	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jaypirca, pirtobrutynib, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu 02.04.2026].
EMA Jaypirca	EMA (2025) Assessment report on variation of extension of indication Procedure No. EMEA/H/C/005863/II/0002. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jaypirca-h-c-005863-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf [data dostępu 02.04.2026].