



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

[www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)

**Jaypirca (pirtobrutynib)**

**we wskazaniu:**

**w monoterapii 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).**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: **WS.425.18.2023**

Data ukończenia: 23.02.2024 r.

---

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>1</b>
<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	<b>4</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>6</b>
1.1 Przedmiot analizy .....	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	6
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	7
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	9
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	9
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>11</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	12
2.2.2. Diagnostyka .....	12
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	12
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>14</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	14
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	14
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	15
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	16
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	19
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	19
3.5 Horizon scanning.....	21
3.6 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	22
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna .....	22
3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	23
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>25</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	25
4.1.1. Opis metodyki .....	25
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	26
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	26
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>27</b>
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	27
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	27
5.3 Opis badań .....	28

5.4	Kryteria populacji docelowej.....	30
5.5	Ocena jakości badań.....	35
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	35
5.5.2.	Opis komparatora.....	35
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	35
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania .....	36
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	36
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	36
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	36
<b>6</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>38</b>
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	38
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	40
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	43
<b>7</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>45</b>
7.1	Dane wejściowe do modelu .....	45
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	45
7.2.1.	Założenia .....	45
7.2.2.	Dane wejściowe .....	45
7.2.3.	Wyniki .....	45
7.3.	Model farmakoekonomiczny .....	47
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	47
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	48
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	49
<b>8.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>	<b>50</b>
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	50
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ) .....	50
8.3.	Niepewność dodatkowych danych .....	50
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego .....	50
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	50
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	50
<b>9.</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>52</b>
9.1.	Populacja docelowa .....	52
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności .....	52
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	52
<b>10.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>53</b>
<b>11.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>55</b>
11.1.	Fragmenty EPAR .....	55
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	55
11.3.	Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich .....	58

---

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych .....	62
11.5. Strategia wyszukiwania .....	63
11.6. Diagram selekcji publikacji .....	64
11.7. Strategie wyszukiwania HTA.....	64
11.8. Diagram selekcji HTA.....	65

## WYKAZ SKRÓTÓW

<b>ADR</b>	zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem (ang. <i>adverse drug reaction</i> )
<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AESI</b>	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse events of special interest</i> )
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>ANC</b>	bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i> )
<b>aPTT</b>	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i> )
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginowa
<b>BCR</b>	sygnałowy receptor antygenowy limfocytów B (ang. <i>B-cell antigen receptor</i> )
<b>BOR</b>	najlepsza ogólna odpowiedź (ang. <i>best overall response</i> )
<b>BSH</b>	Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (ang. <i>British Society for Haematology</i> )
<b>BTKi</b>	inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase inhibitor</i> )
<b>CAR-T</b>	chimeryczne receptory antygenowe limfocytów T (ang. <i>chimeric antigen receptor T cell</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CLL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> )
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> )
<b>CTCAE</b>	(ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>DLBCL</b>	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> )
<b>DLT</b>	toksyczność ograniczająca dawkę (ang. <i>dose limiting toxicity</i> )
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i> )
<b>ECOG</b>	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	(ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FAERS</b>	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GVHD</b>	aktywna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i> )
<b>HCT</b>	allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>allogenic hematopoietic cell transplant</i> )
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
<b>IRC</b>	Niezależny Komitet Oceniający (ang. <i>Independent Review Committee</i> )
<b>ISRT</b>	radioterapia w miejscu leczenia (ang. <i>involved-site radiation therapy</i> )
<b>ITT</b>	(ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LoA</b>	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i> )

<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> )
<b>MCL</b>	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> )
<b>MedDRA</b>	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
<b>NCCN</b>	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NHL</b>	chłoniak nieziarniczny typu non-Hodgkin (ang. <i>non-Hodgkin's lymphoma</i> )
<b>NICE</b>	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>ORR</b>	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> )
<b>OS</b>	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PBL</b>	chłoniak plazmablastyczny (ang. <i>plasmablastic lymphoma</i> )
<b>PD</b>	choroba progresywna (ang. <i>progressive disease</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )
<b>PSURs</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kontrolne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RP2D</b>	zalecana dawka badanego leku w drugiej fazie (ang. <i>recommended phase 2 dose</i> )
<b>SAE</b>	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SCT</b>	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>stem cell transplantation</i> )
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> )
<b>SLL</b>	chłoniak z małych limfocytów (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i> )
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> )
<b>TLS</b>	zespół rozpadu guza (ang. <i>tumor lysis syndrome</i> )
<b>TTBR</b>	czas do najlepszej odpowiedzi (ang. <i>time to best response</i> )
<b>TTR</b>	czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i> )
<b>ULN</b>	górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Jaypirca w monoterapii jest wskazany 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).

Substancją czynną leku Jaypirca jest pirtobrutynib – inhibitor BTK - białka sygnałowego receptora antygenowego limfocytów B (ang. *B-cell antigen receptor*, BCR) i szlaków receptorowych cytokin. BTK aktywuje w limfocytach B szlaki niezbędne do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B. Pirtobrutynib wiąże się z BTK, prowadząc do zahamowania jego aktywności.

Zalecana dawka to 200 mg pirtobrutynibu podawanego raz na dobę do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Produkt leczniczy Jaypirca posiada statusu leku sierocego. Badania wymagane do diagnostyki przy kwalifikacji i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt jest niewielki i nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) jest rzadkim, agresywnym i nieuleczalnym, przy użyciu obecnych terapii, podtypem chłoniaka nieziarnicznego typu non-Hodgkin (ang. *non-Hodgkin's lymphoma*, NHL) z komórek B. W momencie rozpoznania pacjenci są zwykle w wieku od 60 do 70 lat. Typowy obraz kliniczny MCL jest agresywny i obejmuje klasyczną, blastoidalną lub pleomorficzną histologię, a u większości pacjentów wymagane jest leczenie w momencie rozpoznania.

Chociaż istnieją wyraźne korzyści w leczeniu pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka za pomocą inhibitorów BTK, gdy u pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, rokowania są złe, a dalsze opcje leczenia nie są dobrze zdefiniowane. Dostępne dane pokazują, że pacjenci z MCL, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu ibrutynibem prawdopodobnie nie zareagują na ratunkową chemioterapię i mają słabe wyniki leczenia, z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą zaledwie od 2,5 do 8,4 miesiąca.

Według wytycznych NCCN z 2024 roku i BSH z 2023 roku dla pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej zaleca się leczenie z zastosowaniem terapii CAR-T (breksukabtagenem autoleucelu) oraz niekwalencyjne BTKi (pirtobrutynib). Wśród innych zalecanych opcji terapeutycznych w przedmiotowym wskazaniu wytyczne wymieniają między innymi przeszczep komórek macierzystych szpiku, terapię rytuksymabem skojarzoną z lenalidomidem lub bendamustyną, schemat R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina) oraz kontynuację terapii z wykorzystaniem kowalencyjnych BTKi.

Substancja czynna pirtobrutynib nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu: leczenie chłoniaka z komórek płaszczka, było pięć innych substancji czynnych: oksaliplatyna, lenalidomid, lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib oraz breksukabtagen autoleucel. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją substancji czynnych lenalidomid i ibrutynib. Rada Przejrzystości zarekomendowała ponadto uwzględnienie w wykazie TLI w 2022 roku, w drugiej kolejności (kategoria A/B), substancji breksukabtagen autoleucel.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka stanowią chemioterapia oraz 2 terapie dostępne w programie lekowym B.12.FM: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10:C82, C83, C85)” – breksukabtagen autoleucel oraz ibrutynib. Spośród możliwych schematów leczenia, uwzględniając kryteria włączenia oraz przeanalizowane wytyczne kliniczne, za najbardziej odpowiedni komparator dla leku Jaypirca przyjęto substancję breksukabtagen autoleucel (Tecartus). Dodatkowo, dla grupy pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T jako potencjalny komparator przyjęto terapię skojarzoną lenalidomidu z rytuksymabem – opcję zalecaną dla pacjentów z nawrotowym MCL (ESMO 2017), jako jeden z preferowanych schematów leczenia w terapii drugiego i kolejnego rzutu (NCCN 2024).

W opinii Przewodniczącej Zarządu Stowarzyszenia „Przebiśnieg” – Pani Marii Szuby, główne obciążenie dla pacjenta, wynikające z obecnie stosowanych terapii, jest związane z możliwością pojawienia się działań niepożądanych, a wśród korzyści wynikających z zastosowania ocenianej technologii, tj. pirtobrutynib, wymienia się poprawę wyników leczenia i jakości życia pacjentów. Zwrócono uwagę na postać doustną leku, która może korzystanie wpłynąć na łatwość stosowania terapii i możliwość uniknięcia hospitalizacji. W opinii wskazano

---

również, że nie wszyscy pacjenci z MCL, którzy stosowali leczenie BTKi, mają dostęp do terapii CAR-T i mogliby wówczas skorzystać z innej opcji terapeutycznej, jaką byłby pirtobrutynib.

Oszacowane przez AOTMiT przewidywane lata życia (LY) dla populacji generalnej wyniosły 7,22. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 4,10, a w przypadku przyjętego komparatora (breksukabtagen autoleucel) 3,32. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby -0,78, co stanowi -11% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Oszacowane zyskane lata życia przyjęły wartość ujemną, co świadczy o wyższości komparatora (breksukabtagen autoleucel) nad ocenianą interwencją.

Dodatkowo, dla grupy pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T jako komparator przyjęto terapię skojarzoną lenalidomidu z rytuksymabem. W przypadku przyjętego komparatora (lenalidomid+rytuksymab) oszacowane utracone lata życia związane z chorobą wyniosłyby 4,03. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby -0,08, co stanowi -1% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Należy zwrócić uwagę na brak istotnych różnic w wynikach między dwoma ww. opcjami terapeutycznymi.

### 1.3 Wielkość populacji docelowej

Oszacowana liczba nowych przypadków wyniosła 70 (30–100) osób rocznie. Zgodnie z ChPL Jaypirca pacjentów należy leczyć do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Medianę PFS w badaniu rejestracyjnym osiągnięto w grupie PAS, w której pacjenci przyjmowali różne dawki pirtobrutynibu (zakres 25-300 mg) raz dziennie oraz podgrupie pacjentów PAS 200 mg, którzy przyjmowali 200 mg leku raz dziennie. W związku z powyższym oraz faktem, iż zalecana dawka leku Jaypirca to 200 mg raz dziennie, grupę PAS 200 mg uznano za najbardziej reprezentatywną dla docelowej populacji i w oparciu o uzyskane dla niej wyniki oszacowano oczekiwaną wartość PFS.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w badaniu rejestracyjnym wyniosła 7,4 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących mediany PFS przy założeniu rozkładu wykładniczego: ok. 10,6 miesiąca). Z tego powodu nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 40 (30–50) osobo-lat. W trakcie drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 60 (30–90) osobo-lat.

Wykonane oszacowanie obarczone jest jednak znaczną niepewnością związaną z szacowanym odsetkiem pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia, którzy w rzeczywistości otrzymają ocenianą technologię. W związku z brakiem dokładniejszych danych, powyższe oszacowania przyjęto jako najbardziej wiarygodne i możliwe do zastosowania dla analizowanej technologii medycznej.

### 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Jaypirca oceniano w wielośrodowym badaniu I/II fazy LOXO-BTK-18001, we wskazaniu: leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczki leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że protokół badania był wielokrotnie zmieniany, a duży odsetek pacjentów był cenzurowany, co znacząco wpływa na niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii. Dodatkowym ograniczeniem jest brak danych dotyczących jakości życia.

Ograniczeniem danych do modelowania, wynikającym z badania, jest brak grupy kontrolnej, co uniemożliwia wykonanie wiarygodnych oszacowań inkrementalnego efektu zdrowotnego. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

### 1.5 Ocena siły interwencji

#### Podsumowanie skuteczności

Na dzień odcięcia danych 29.07.2022 r. wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) były niedojrzałe oraz charakteryzowały się wysokim poziomem cenzurowania. Mediana OS w grupie PAS i podgrupie PAS 200 wyniosła ok. 23,5 miesiąca przy medianie czasu obserwacji wynoszącej w grupie PAS 23,5 miesiąca i 20,6 miesiąca w podgrupie PAS 200 mg. Z kolei mediana PFS, w ocenie IRC, w grupie PAS oraz podgrupie PAS 200 mg wyniosła PFS wyniosła ok. 7,4 miesiąca. Mediana czasu obserwacji dla PFS wyniosła ok. 13,7 miesiąca.



---

Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) w grupie PAS oraz podgrupie PAS 200 mg, w ocenie IRC, wyniósł kolejno 56,7% (95% CI: 45,8; 67,1) i 57,1% (95% CI: 45,4; 68,4). Odpowiedź całkowitą (CR) uzyskało 18,9% pacjentów w grupie PAS oraz 18,2% w grupie PAS 200 mg.

Wyniki czasu trwania odpowiedzi (DOR) dla obu grup pacjentów (PAS i PAS 200 mg) charakteryzowały się wysokim poziomem cenzurowania. Mediana DOR dla pacjentów w grupie PAS oraz podgrupie PAS 200 mg, w ocenie IRC, wyniosła ok. 17,6 miesiąca.

Analiza TTR wykazała, iż czas do pierwszej odpowiedzi, w ocenie IRC, był taki sam w obu grupach i wynosił ok. 1,8 miesiąca zarówno dla PAS, jak i PAS 200 mg. Podobnie w przypadku analizy czasu do najlepszej odpowiedzi (TTBR), który był zbliżony między grupami (1,87 miesiąca dla PAS oraz 1,86 miesiąca dla PAS 200 mg).

#### Podsumowanie bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania LOXO-BTK-18001 wykazała, że w momencie odcięcia danych (29.07.2022 r.) u niemal wszystkich pacjentów w grupie OMTSAS (95%) i MSAS (91%) wystąpiło co najmniej jedno TEAE, przy czym ok. 60% z nich zostało uznane za związane z pirtobrutynibem.

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs w grupach OMTSAS i MSAS, wśród pacjentów przyjmujących pirtobrutynib 200 mg, były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (47,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (45,8%), infekcje i zakażenia (44,7%) oraz zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (37,5%).

ADRs jakiegokolwiek stopnia, obserwowane w grupie OMTSAS wśród pacjentów, którzy przyjęli 200 mg pirtobrutynibu obejmowały najczęściej: zmęczenie (23,7%), neutropenię (22,1%), stłuczenia/siniaki (21,8%), biegunkę (19,9%) oraz krwotok (16,8%).

SAEs wystąpiły u ok. 40% pacjentów, z czego tylko u ok. 6% pacjentów uznano je za związane z podanym lekiem. Najczęściej obserwowanymi SAEs w grupie MSAS (N=164) były: zapalenie płuc (7,9%), zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (3%) oraz sepsa i niewydolność oddechowa (1,2%). Z kolei w całej grupie OMTSAS (N=725) były to: zapalenie płuc (4,7%), zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (3,9%), COVID-19 (2,3%) oraz gorączka neutropeniczna (1,8%).

Na dzień odcięcia danych (31.01.2022 r.) śmiertelne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6,2% i 6,7% pacjentów, odpowiednio w OMTSAS i MSAS. Śmiertelne zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z pirtobrutynibem zaobserwowano w grupie OMTSAS u 4 pacjentów i wszystkie były o charakterze zakaźnym.

## **1.6 Ocena ekonomiczna**

W związku z brakiem wykresów Kaplana-Meiera dla wyników OS i PFS w badaniu rejestracyjnym, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przeciętny roczny koszt terapii lekiem Jaypirca w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniósł około 1,1 mln PLN, natomiast koszt w oczekiwanym czasie PFS (10,6 miesiąca) około 940 tys. PLN. Oszacowano również różnicę rocznych kosztów pomiędzy ocenianą technologią a terapią z wykorzystaniem breksukabtagenu autoleucelu uznaną przez analityków Agencji za najbardziej odpowiedni komparator. Różnica ta wyniosła około 500 tys. PLN na korzyść ocenianej interwencji.

Na podstawie analizowanych danych dotyczących kosztów oraz skuteczności leku Jaypirca i wybranego komparatora, można wnioskować, że oceniana terapia jest słabsza i tańsza w porównaniu do breksukabtagenu autoleucelu. Należy jednak podkreślić, że ze względu na bardzo niską jakość danych oraz brak możliwości oceny jakości życia pacjentów, wnioskowanie obarczone jest dużą niepewnością.

Dodatkowo, dla grupy pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T jako potencjalny komparator przyjęto terapię skojarzoną lenalidomidu z rytuksymabem. Koszt tej terapii w oczekiwanym czasie PFS (10,6 miesiąca), oszacowanym dla ocenianej interwencji, wyniósł ok. 40 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją, a komparatorem wyniosła ok. 900 tys. PLN na korzyść komparatora.

#### Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono jedną informację o trwającym procesie refundacyjnym w Wielkiej Brytanii. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych w zagranicznych agencjach i organizacjach HTA.

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (brak RCT oraz komparatora w badaniu, wysoki stopień cenzury pacjentów oraz wielokrotne zmiany w protokole) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

## 1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
  - breksukabtagen autoleucel, ibrutynib, przeszczep komórek macierzystych szpiku, rytuksymab + lenalidomid/bendamustyna, R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina).
- Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto breksukabtagen autoleucel.
- Oszacowane, przewidywane lata życia (LY) dla populacji generalnej wyniosły 7,22. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii, tj. pirtobrutynib 4,10, a oszacowane utracone lata życia w przypadku zastosowania komparatora, tj. breksukabtagen autoleucel wyniosłyby 3,32. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby -0,78, co stanowi -11% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Oszacowane zyskane lata życia przyjęły wartość ujemną, co świadczy o wyższości komparatora (breksukabtagen autoleucel) nad ocenianą interwencją.
- Dla grupy pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T jako komparator przyjęto terapię skojarzoną lenalidomidu z rytuksymabem. W przypadku przyjętego komparatora (lenalidomid+rytuksymab) oszacowane utracone lata życia związane z chorobą wyniosłyby 4,03. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby -0,08, co stanowi -1% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Należy zwrócić uwagę na brak istotnych różnic w wynikach między dwoma ww. opcjami terapeutycznymi.

### 2. Siła interwencji

- Skuteczność (przedstawione poniżej dane dotyczą subpopulacji PAS 200 mg):
  - dane dotyczące OS i PFS są niedojrzałe oraz wysoce cenzurowane;
  - mediana OS [miesiące]: 23,46 (95%: 14,72; NE), mediana PFS [miesiące]: 7,36 (95% CI: 5,49; 13,34);
  - ORR [%]: 57,1 (95% CI: 45,4; 68,4), CR [%]: 18,2;
  - DOR [miesiące]: 17,61 (95% CI: 6,93; 27,24).
- Bezpieczeństwo:
  - TEAE prowadzące do zgonu: 6,1% (45 pacjentów), z czego u 0,6% (4 pacjentów) uznano za związane z podawanym lekiem. Wszystkie TEAE prowadzące do zgonu związane z pirtobrutynibem były o charakterze zakaźnym.
  - SAE: u ok. 40% pacjentów, z czego u ok. 6% pacjentów SAE uznano za związane z podanym lekiem. Najczęstsze SAEs: zapalenie płuc oraz zapalenie płuc wywołane przez COVID-19.
  - Najczęstsze ADRs: zmęczenie (23,7%), neutropenie (22,1%), stłuczenia/siniaki (21,8%), biegunkę (19,9%).

### 3. Jakość dowodów naukowych

- Jednoramienne badanie I/II fazy, ocenione na 8/8 pkt. wg narzędzia NICE.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
  - brak komparatora;
  - nieliczna populacja w analizie skuteczności;
  - brak danych dotyczących jakości życia;
  - krótki czas obserwacji – mocno niedojrzałe i cenzurowane dane OS i PFS oraz brak możliwości oceny bezpieczeństwa stosowania leku w dłuższej perspektywie.

### 4. Wielkość populacji docelowej

- 
- Nowe przypadki rocznie: 70 (30–100).
  - Szacowana populacja w pierwszym roku: 40 (30–50) osobo lat.
  - Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 60 (30–90) osobo-lat.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Jaypirca 50 mg, tabletki powlekane; opakowanie: 28, 30 lub 84 tabletek powlekanych; GTIN: brak Jaypirca 100 mg, tabletki powlekane; opakowanie: 28, 30, 56, 60, 84 lub 168 tabletek powlekanych; GTIN: brak
<b>Substancja czynna</b>	Pirtobrutynib
<b>Oceniane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Jaypirca w monoterapii jest przeznaczony do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , MCL) leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i> , BTK). <u>Kod ICD-10:</u> C85.7 – Inne nieokreślone postacie chłoniaka niezziarniczego <u>Kod ICD-11:</u> 2A85.5 – Chłoniak z komórek płaszczka <u>Kod ORPHA:</u> 52416 - Chłoniak z komórek płaszczka
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	brak
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka to 200 mg pirtobrutynibu raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Mechanizm działania</b>	Pirtobrutynib jest odwracalnym, niekowalencyjnym inhibitorem BTK – białka sygnałowego receptora antygenowego limfocytów B (ang. <i>B-cell antigen receptor</i> , 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 jego aktywności.
<b>Grupa ATC</b>	Wg ChPL: grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej; kod ATC: jeszcze nie przydzielony
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Jaypirca jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs): Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	<u>Data dopuszczenia do obrotu:</u> 30/10/2023 <u>Opakowania zawierające tabletki 50 mg:</u> EU/1/23/1738/001 (28 tabletek powlekanych) EU/1/23/1738/002 (30 tabletek powlekanych) EU/1/23/1738/003 (84 tabletki powlekane) <u>Opakowania zawierające tabletki 100 mg:</u> EU/1/23/1738/004 (28 tabletek powlekanych) EU/1/23/1738/005 (30 tabletek powlekanych) EU/1/23/1738/006 (56 tabletek powlekanych) EU/1/23/1738/007 (60 tabletek powlekanych) EU/1/23/1738/008 (84 tabletki powlekane) EU/1/23/1738/009 (168 tabletek powlekanych)
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Eli Lilly Nederland B.V. Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht Holandia

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Jaypirca [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 21.11.2023]; EPAR Jaypirca [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 21.11.2023].

---

Substancja czynna leku Jaypirca (pirtobrutynib) jest niekowalencyjnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Burtona (BTK) – białka sygnałowego receptora antygenowego limfocytów B i szlaków receptorowych cytokin. Refundowane aktualnie w Polsce opcje terapeutyczne dla pacjentów chorych na chłoniaka z komórek płaszczka obejmują chemioterapię oraz dostępne w programie lekowym terapię CAR-T i terapię z wykorzystaniem kowalencyjnego inhibitora BTK (ibrutynib), którego mechanizm działania jest podobny do ocenianej technologii.

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą: octanoburszynian hydroksypropylometylocelulozy, celulozę mikrokrystaliczną, laktozę jednowodną, kroskarmelozę sodową, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną uwodnioną, hypromelozę (hydroksypropylometylocelulozę), tytanu dwutlenek, triacetynę, indygokarmin (E132).

Brak danych dotyczących stosowania pirtobrutynibu u kobiet w ciąży. Produktu leczniczego Jaypirca nie należy stosować w okresie ciąży.

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

### 2.2.2. Diagnostyka

#### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Jaypirca, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia pirtobrutynibem powinna obejmować:

- pełną morfologię krwi,
- wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.

*Komentarz analityków:*

*Zgodnie z kryteriami wykluczenia w badaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Jaypirca, w opinii analityków należałoby dodatkowo rozważyć (po konsultacji z ekspertami klinicznymi):*

- *test na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV).*

#### 2.2.1.2 Monitorowanie

- Należy obserwować pacjentów pod kątem występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów krwawienia. U pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne ryzyko krwotoku może być zwiększone.
- W trakcie leczenia należy kontrolować u pacjentów morfologię krwi, zależnie od wskazań medycznych.
- U pacjentów należy monitorować przedmiotowe i podmiotowe objawy migotania i trzepotania przedsionków oraz wykonywać badania elektrokardiograficzne zależnie od wskazań medycznych.
- Należy obserwować czy u pacjentów nie występują nowotwory skóry oraz zalecić pacjentom ochronę przed narażeniem na promienie słoneczne.
- Pacjentów należy ocenić pod kątem możliwego ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*, TLS) i ściśle monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

## 2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Jaypirca w monoterapii jest wskazany 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).

Substancją czynną leku Jaypirca jest pirtobrutynib – inhibitor BTK - białka sygnałowego receptora antygenowego limfocytów B (ang. *B-cell antigen receptor*, BCR) i szlaków receptorowych cytokin. BTK aktywuje w limfocytach B szlaki niezbędne do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B. Pirtobrutynib wiąże się z BTK, prowadząc do zahamowania jego aktywności.

---

Zalecana dawka to 200 mg pirtobrutynibu podawanego raz na dobę do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Produkt leczniczy Jaypirca nie posiada statusu leku sierociego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 30.10.2023 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Badania wymagane do diagnostyki przy kwalifikacji i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt jest niewielki i nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

---

## 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

#### 3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne<sup>1</sup>

**Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL)**

**Kod ICD-10:**

C85.7 – Inne nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego

**Kod ICD-11:**

2A85.5 – Chłoniak z komórek płaszczka

**Kod ORPHA:**

52416 - Chłoniak z komórek płaszczka

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) jest rzadkim, agresywnym i nieuleczalnym, przy użyciu obecnych terapii, podtypem chłoniaka nieziarniczego typu non-Hodgkin (ang. *non-Hodgkin's lymphoma*, NHL) z komórek B. MCL stanowi od 3% do 10% wszystkich nowych przypadków NHL rocznie z typową częstością występowania wynoszącą około 1 do 2 na 100 000 w Europie i Stanach Zjednoczonych. MCL występuje częściej u mężczyzn, niż u kobiet (3:1), a w momencie rozpoznania pacjenci są zwykle w wieku od 60 do 70 lat.

Większość przypadków chłoniaka z komórek płaszczka ma immunofenotyp, który jest dodatni dla antygenów komórek B (CD5, BCL2 i cyklinyD1), a ujemny dla CD23 i antygenów związanych z komórkami centrum pęcherzykowego, takich jak CD10 BCL-6. Typowy obraz kliniczny MCL jest agresywny i obejmuje klasyczną, blastoidalną lub pleomorficzną histologię, a u większości pacjentów wymagane jest leczenie w momencie rozpoznania.

Wybór leczenia pierwszego rzutu opiera się na charakterystyce pacjenta i możliwości jego zakwalifikowania do intensywnej chemioimmunoterapii. Młodzi i sprawni pacjenci zazwyczaj otrzymują intensywną chemioimmunoterapię z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych w pierwszej linii leczenia. Zgodnie z informacjami podanymi w EPAR, wyleczenie przy takim podejściu jest rzadkie, a nawrót choroby bardzo powszechny. Korzyści z leczenia stają się coraz krótsze z każdą kolejną linią terapii po nawrocie choroby.

W oparciu o dane dotyczące skuteczności, kowalencyjne inhibitory kinazy Burtona (ang. *Bruton's tyrosine kinase inhibitor*, BTKi), na przykład ibrutinib, są najbardziej ugruntowaną terapią dla pacjentów z MCL i wyraźnie przewyższają inne zatwierdzone terapie ratunkowe, takie jak bortezomib, lenalidomid lub temsirolimus. Chociaż istnieją korzyści w leczeniu pacjentów z chłoniakiem komórek płaszczka za pomocą inhibitorów BTK, gdy u pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, rokowania są złe, a dalsze opcje leczenia nie są dobrze zdefiniowane. Dostępne dane pokazują, że pacjenci z MCL, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu ibrutinibem prawdopodobnie nie zareagują na ratunkową chemioterapię i mają słabe wyniki leczenia, z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą zaledwie od 2,5 do 8,4 miesiąca<sup>2</sup>. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, jedynym dopuszczonym lekiem po inhibitorze BTK jest autoleucel breksukabtagenu. Pacjenci mogą również stosować schematy z poprzednich linii leczenia (np. schemat rytuksymab-bendamustyna-cytarabina (R-BAC)).

---

<sup>1</sup> EPAR Jaypirca [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 21.11.2023].

<sup>2</sup> Cheah et. al. *Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes*, Annals of Oncology Volume 26, Issue 6, June 2015, Pages 1175-1179 [dostęp 16.02.2024].

---

## 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>);
- British Society for Haematology, BSH (<https://b-s-h.org.uk/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.11 i 20.12.2023 r., a aktualizację przeprowadzono w dniu 9 i 19.01.2024 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. 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). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

### Podsumowanie

Substancja czynna pirtobrutynib, stosowana w ramach leczenia dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, została uwzględniona w wytycznych NCCN (kat. 2A) oraz BSH (kat. 2B) z 2023 r. Wytyczne NCCN wymieniają terapię z wykorzystaniem pirtobrutynibu dla pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem BTK. Z kolei w wytycznych przedstawionych przez BSH pirtobrutynib jest zalecaną opcją dla pacjentów, u których nie powiodło się leczenie z wykorzystaniem BTKi i którzy nie kwalifikują się lub już otrzymali terapię CAR-T. Pozostałe wytyczne przedstawione w przeglądzie zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Jaypirca na terenie Unii Europejskiej.

Według wytycznych NCCN z 2024 roku i BSH z 2023 roku pacjenci po wcześniejszym leczeniu obejmującym BTKi powinni stosować terapię CAR-T z wykorzystaniem breksukabtagenu autoleucelu (kat. 2A wg NCCN; kat. 1A wg BSH). Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne wymienia ponadto kontynuację leczenia z wykorzystaniem kowalencyjnych inhibitorów BTK jako jedną z metod terapii pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie mogą otrzymać CAR-T (kat. 2C wg BSH). Wśród innych zalecanych opcji terapeutycznych wytyczne wymieniają przeszczep komórek macierzystych szpiku (allo-HCT i auto-HCT), terapię rytuksymabem skojarzonym z lenalidomidem lub bendamustyną, schemat R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina), miejscową radioterapię oraz udział w badaniach klinicznych.

### Wnioski

Według większości odnalezionych wytycznych alternatywną opcję leczenia dla leku Jaypirca w ocenianym wskazaniu może stanowić terapia CAR-T (breksukabtagenem autoleucelu).



### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących stosowania ocenianej technologii 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) zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Produkt leczniczy Jaypirca i substancja czynna pirtobrutynib nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak pięć innych substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka.

**Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C83.1, C83.8, C85.7)**

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem</b>				
148/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 14/2023 z dnia 13 lutego 2023 roku.	Dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, (kody ICD-10: – C85.7 - inne określone postaci chłoniaka niezłośliwego).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/ORP/U_7_31_1302_2023_o_14_lenalidomid_off%20tabel_zacz_REO_PTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/ORP/U_7_31_1302_2023_o_14_lenalidomid_off%20tabel_zacz_REO_PTR.pdf</a>	„Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną lenalidomidum w skojarzeniu z rytuksymabem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, (kody ICD-10: – C85.7 - inne określone postaci chłoniaka niezłośliwego).”  Odnaleziono publikacje zaleceń klinicznych, w których wskazuje się na indywidualny dobór terapii dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. W przypadku nawrotów, jako jedną z opcji, zaleca się stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem.
<b>Tecartus (breksukabtagen autoleucel)</b>				
Wykaz TLI 2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku.	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i> , BTK).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf</a>	„Rada Przejrzystości <b>rekomenduje</b> uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady - w drugiej kolejności (kategoria A/B): Tecartus (autologiczne transdukowane anti-CD19 komórki CD3-dodatnie) we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i> , BTK).”
Wykaz TLK 2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku.	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>rekomenduje</b> rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej niżej wymienionych technologii lekowych - w pierwszej kolejności: CAR-T (terapia adoptywna komórkami CART) w ostrej białaczce limfoblastycznej i w niektórych typach chłoniaka [Produkty lecznicze <b>Tecartus</b> , Kymriah, Yescarta].
<b>Imbruvica (ibrutynib)</b>				
207/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 319/2019 z dnia 7 października 2019 roku.	Chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/ORP/u_40_408_191_007_o_319_imbruvica_ibrutynib_rdtl_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/ORP/u_40_408_191_007_o_319_imbruvica_ibrutynib_rdtl_zacz.pdf</a>	„Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde, 140 mg, we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7).”

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
	Opinia Prezesa AOTMiT nr 82/2019 z dnia 10 października 2019 roku.	Chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/REK/rdtl_82_2019_i_mbruvica_mkp_zaczerniona.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/REK/rdtl_82_2019_i_mbruvica_mkp_zaczerniona.pdf</a>	„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, <b>uważa za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, ibrutynibu we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7).”  „Powyższe wnioskowanie znajduje odzwierciedlenie w odnalezionych wytycznych klinicznych (NCCN 2019), w których zaznaczono, że stosowanie ibrutynibu w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem jest jedną z preferowanych opcji II linii leczenia chłoniaka z komórek płaszczka u pacjentów z krótkim czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię obok acalabrutynibu, lenalidomidu ± rytuksymab oraz wenetoklaksu. U pacjentów z dłuższym czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię ibrutynib został wymieniony pośród innych zalecanych schematów.”
42/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 70/2019 z dnia 18 marca 2019 roku.	Chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: 83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/042/ORP/U_11_88_1903_18_o_70_Imbruvica_ibrutynib_chl_z_kom_płaszczka_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/042/ORP/U_11_88_1903_18_o_70_Imbruvica_ibrutynib_chl_z_kom_płaszczka_RDTL.pdf</a>	„Rada przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde 140 mg we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8), pod warunkiem wyczerpania u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych.”
	Opinia Prezesa AOTMiT nr 24/2019 z dnia 21 marca 2019 roku.	Chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: 83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych .	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/042/REK/Rdtl_24_2019_Imbruvica_ch_ko_morek_płaszczka.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/042/REK/Rdtl_24_2019_Imbruvica_ch_ko_morek_płaszczka.pdf</a>	„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, <b>uważa za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, ibrutynibu we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8) (nawracającego i opornego chłoniaka z komórek płaszczka).”
193/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 317/2018 z dnia 3 grudnia 2018 roku.	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C 85.7, C 83.1).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/193/ORP/U_45_455_181_203_opinia_317_ibrutynib_chloniak_31s.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/193/ORP/U_45_455_181_203_opinia_317_ibrutynib_chloniak_31s.pdf</a>	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadną zmianę uprzedniego stanowiska Rady dotyczącego leku Imbruvica, zawierającego substancję czynną ibrutynib, kaps. twarde, 140 mg, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C 85.7, C 83.1)”, w oparciu o aktualnie dostępne dowody, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka RSS obniżającego koszty stosowania leku do poziomu efektywności kosztowej.”  „Wyniki badań naukowych oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują na korzyści i bezpieczeństwo stosowania Ibrutynibu w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka. Program lekowy wymaga jednak modyfikacji uwzględniających wyniki badań.”
204/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku.	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka ((ICD-10 C85.7, C83.1).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/SRP/U_1_1_170109_stanowisko_1_Imbruvica_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/SRP/U_1_1_170109_stanowisko_1_Imbruvica_w_ref.pdf</a>	„Rada przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde 140 mg w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka ((ICD-10 C85.7, C83.1).”

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
				„W większości rekomendacji refundacyjnych wydanych przez agencje HTA innych krajów pojawia się odniesienie do niskiej efektywności kosztowej leku w porównaniu do efektów zdrowotnych. Lek nie jest również efektywny kosztowo wg przyjętych w Polsce warunków jego oceny.”
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 1/2017 z dnia 13 stycznia 2017 roku.	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka ((ICD-10 C85.7, C83.1).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/REK/RP_1_2017_lm_bruvica_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/REK/RP_1_2017_lm_bruvica_MKP.pdf</a>	„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją leku Imbruvica (ibrutinib), kapsułki twarde 140 mg w ramach programu lekowego: „ibrutinib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka ((ICD-10 C85.7, C83.1).”  Brak jest badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z refundowanym komparatorem, a badana populacja była szersza od wnioskowanej. Lek uznano za nieefektywny kosztowo.
<b>Revlimid (lenalidomid)</b>				
200/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2020 z dnia 7 września 2019 roku.	Chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: 83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/ERP/U_36_285_070_92020_o_220_Revlimid_lenalidomid_RDTL_prop_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/ERP/U_36_285_070_92020_o_220_Revlimid_lenalidomid_RDTL_prop_zacz.pdf</a>	„Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8).”  „Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne (SRP 56/2019), natomiast Prezes Agencji za niezasadne (RP 54/2019). Lek jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu.”
	Opinia Prezesa AOTMiT nr 110/2020 z dnia 19 września 2020 roku	Chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/REK/RDTL_nr_110_Revlimid.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/REK/RDTL_nr_110_Revlimid.pdf</a>	„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, <b>uważa za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.”  „Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że nie ma złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Wybór terapii po nawrocie zależy od wieku i stanu sprawności pacjenta oraz leczenia stosowanego w pierwszej linii. Lenalidomid stanowi jedną z wymienianych opcji terapeutycznych.”
106/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku.	Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/SRP/U_27_268_190_715_s_56_Revlimid_lenalidomid_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/SRP/U_27_268_190_715_s_56_Revlimid_lenalidomid_w_ref.pdf</a>	„Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086696; Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 10 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086702; Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 15 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086764; Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 25 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086771, w ramach programu lekowego Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.”
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr	Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/</a>	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe,

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
	54/2019 z dnia 16 lipca 2019 roku	lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/REK/RP_54_2019_R_evlimid_MKP.pdf">files/zlecenia_mz/2019/106/REK/RP_54_2019_R_evlimid_MKP.pdf</a>	wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego: Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7).”
Oksaliplatyna				
198/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku.	Chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/198/ORP/U_2_11_opinia_2_oksaliplatyna_off-label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/198/ORP/U_2_11_opinia_2_oksaliplatyna_off-label.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: (...) chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7).  „Żadne z wytycznych nie wskazują możliwości stosowania oksaliplatyny u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. Wskazuje się przede wszystkim terapie oparte na rytuksymabie.”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### Podsumowanie:

Przedmiotem oceny AOTMiT było pięć substancji czynnych: oksaliplatyna, lenalidomid, lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib oraz breksukabtagen autoleucel. Oceny odnalezionych leków dotyczyły przeważnie bardziej ogólnej, poszerzonej w stosunku do ocenianej, populacji, tj. m.in. dorośli na chłoniaka z komórek płaszczka. W przypadku breksukabtagenu autoleucelelu we wskazaniu ujęto wcześniejszą terapię inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona.

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją substancji czynnych lenalidomid i ibrutynib. Ponadto, Rada Przejrzystości zarekomendowała uwzględnienie breksukabtagenu autoleucelu w wykazie TLI w 2022 roku w drugiej kolejności (kategoria A/B). Substancja czynna lenalidomid jest obecnie refundowana w Polsce w ramach chemioterapii, natomiast ibrutynib oraz breksukabtagen autoleucel jest dostępny dla pacjentów w ramach programu lekowego: B.12.FM: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10:C82, C83, C85)”.

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
  - breksukabtagen autoleucel (jedyna zatwierdzona opcja po zastosowaniu BTKi),
  - bortezomib,
  - lenalidomid,
  - temsirolimus,
  - kowalencyjne inhibitory BTK (ibrutynib),
  - rytuksymab-bendamustyna-cytarabina (R-BAC).
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
  - niekowalencyjne inhibitory BTK (**pirtobrutynib**);

- breksukabtagen autoleucel;
  - kowalencyjne inhibitory BTK, tj. ibrutynib;
  - lenalidomid lub bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem;
  - temsirolimus lub bortezomib w połączeniu z chemioterapią;
  - rytuksymab-bendamustyna-cytarabina (R-BAC);
  - przeszczep komórek macierzystych szpiku (allo-HCT i auto-HCT),
  - miejscowa radioterapia.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia<sup>3</sup> z dnia 11.12.2023 r. we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.1, C85.7) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak
- w ramach programu lekowego B.12.FM: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10:C82, C83, C85)”:
  - część IV.A.: „Leczenie chorych na chłoniaki z komórek płaszczka (MCL) (ICD-10: C85.7)” – terapia wskazana dla pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL, którzy stosowali wcześniej co najmniej 1 linię leczenia:
    - ibrutynib.
  - część IV.B.: „Leczenie chorych na chłoniaki z komórek płaszczka (MCL) (ICD-10: C85.7)” – terapia CAR-T, wskazana dla pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (inhibitor BTK):
    - breksukabtagen autoleucel.
- W ramach chemioterapii:
  - chlorowodorek bendamustyny – leczenie chłoniaków z komórek płaszczka w przypadku wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii;
  - lenalidomid – w przypadku leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem;
  - cytarabina, rytuksymab.

Dodatkowo, w przedmiotowym wskazaniu refundowane są również w ramach chemioterapii:

- bleomycyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksyplatyna, pegaspargaza, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor.

#### Komentarz analityków:

*Alternatywą dla badanej technologii lekowej jest terapia, z której można skorzystać w ramach programu lekowego B.12.FM: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10:C82, C83, C85)”. Terapia z wykorzystaniem breksukabtagenu autoleucelu (CAR-T) jest dostępna dla pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem komórek płaszczka, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (inhibitor BTK). Uwzględniając przeanalizowane wytyczne kliniczne za komparator dla ocenianego leku przyjęto breksukabtagen autoleucel, który jest stosowany w najbardziej zbliżonym do ocenianego wskazania.*

*Dodatkowo, dla grupy pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T jako komparator przyjęto terapię skojarzoną lenalidomidu z rytuksymabem – opcję zalecaną dla pacjentów z nawrotowym MCL, jako jeden z preferowanych schematów leczenia w terapii drugiego i kolejnego rzutu. Wyżej wymieniona terapia refundowana jest w Polsce dla dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym MCL w ramach chemioterapii.*

<sup>3</sup> Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl \(www.gov.pl\)](https://www.gov.pl/web/ministerstwo-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wyказu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2024-r) [dostęp: 10.01.2024 r.].

### 3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 27.11.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Mantle Cell Lymphoma”. Zastosowano ograniczenie wyszukiwania do linii leczenia – wykluczono pierwszą. Dodatkowo z tabelarycznego zestawienia wykluczono leki nad którymi badania zostały zawieszono lub wycofane, jak również te nad którymi badania zostały już zakończone i są dostępne na rynku. Odnaleziono 9 produktów leczniczych. Informacje dotyczące leków we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (MCL), o najwyższym prawdopodobieństwie zatwierdzenia (LoA  $\geq 10\%$ ), zawarte w bazie Biomedtracker zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (MCL)**

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
Venclexta	wenetoklaks	AbbVie Inc.	Chłoniak z komórek B	Mała cząsteczka	III	48%	72%	-	Doustnie
Zynlonta	lonkastuksymabu tezyryna	ADC Therapeutics SA	Klaster różnicowania (CD19)	Przeciwciało monoklonalne	I/II	11%	40%	-	Dożylnie
Truqap	capivasertib	AstraZeneca PLC	Szlak PI3K/AKT	Mała cząsteczka	II	11%	16%	-	Doustnie
Kymirah	tisagenlecleucel	Novartis AG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Układ odpornościowy</li> <li>• Klaster różnicowania 19 (CD19)</li> <li>• Limfocyty T</li> <li>• Komórki macierzyste/inne terapie komórkowe</li> <li>• Autologiczne chimeryczne receptory antygenowe komórek T (CAR-T)</li> </ul>	Komórka	II	11%	16%	-	Dożylnie
Kyprolis	carfilzomib	Amgen, Inc.	Proteasom	Mała cząsteczka	II	11%	16%	-	Dożylnie
Columvi	glofitamab	Roche Holding AG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klaster różnicowania 20 (CD20)</li> <li>• Klaster różnicowania 3 (CD3)</li> </ul>	Przeciwciało monoklonalne	I/II	11%	16%	-	Dożylnie
Gazyva	obinutuzumab	Roche Holding AG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Układ odpornościowy</li> <li>• Klaster różnicowania 20 (CD20)</li> </ul>	Przeciwciało monoklonalne	II	11%	16%	-	Dożylnie
Abexinostat	abexinostat	Xynomic Pharmaceuticals Holdings, Inc.	• Deacetylaza histonowa (HDAC)	Mała cząsteczka	I/II	11%	1%	-	Dożylnie, doustnie
NVG-111	-	NovalGen Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Układ odpornościowy</li> <li>• ROR-1/NTRKR1</li> </ul>	Przeciwciało monoklonalne	I/II	11%	1%	12.09.2023 r.	Dożylnie

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/>, [dostęp: 27.11.2023].

### Podsumowanie:

W powyższym zestawieniu przedstawiono 9 produktów leczniczych o najwyższym prawdopodobieństwie zatwierdzenia we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (MCL), po pierwszej linii leczenia. Pominięto leki o niskim LoA <10% (9 pozycji) oraz te, których badania znajdują się w fazie przedklinicznej lub są zawieszono.

## 3.6 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź od Stowarzyszenia Przyjaciół Chorych na chłoniaki „Przebiśnięg”, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej podsumowano otrzymane informacje oraz najważniejsze wnioski z otrzymanej opinii.

### Podsumowanie

Według Przewodniczącej Zarządu Stowarzyszenia „Przebiśnięg” - Pani Marii Szuby, pacjenci chorzy na chłoniaki doświadczają szeregu objawów, które mogą wpływać na ich codzienne życie, w tym m.in. stanów podgorączkowych i gorączki, osłabienia, bólów kości oraz częstych infekcji dróg oddechowych. Zaznaczono, że u większości pacjentów chłoniak MCL rozpoznawany jest w późnym stadium zaawansowania.

W opinii wskazano, iż w trakcie leczenia stosuje się jedną lub kilka metod terapeutycznych jednocześnie, a na wybór odpowiedniego schematu ma wpływ szereg czynników. Chłoniak z komórek płaszczka charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem i szybko postępującą opornością na leczenie. Za główne obciążenie dla pacjenta, wynikające z obecnie stosowanych terapii, wskazano obawy związane z pojawieniem się możliwych działań niepożądanych.

Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem pirtobrutynibu wymieniono poprawę wyników leczenia i jakości życia pacjentów. Zwrócono także uwagę na fakt, że oceniana technologia ma postać doustną, co może korzystnie wpływać na łatwość stosowania terapii oraz możliwość uniknięcia hospitalizacji. W opinii zaznaczono ponadto, że w ostatnich miesiącach pacjenci z MCL, w przypadku niepowodzenia leczenia, braku odpowiedzi na leczenie BTKi lub nawrotu choroby, uzyskali dostęp do terapii CAR-T. Nie jest to jednak technologia dostępna dla wszystkich pacjentów z tej grupy. W związku z powyższym, Przewodnicząca Zarządu Stowarzyszenia podkreśla, iż istotne jest udostępnienie innej opcji terapeutycznej, tj. pirtobrutynibu, dla niewielkiej grupy pacjentów po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem BTKi.

## 3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

W Tabeli 4 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 7,22. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 4,10, a w przypadku przyjętego komparatora (breksukabtagen autoleucel) 3,32. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby -0,78, co stanowi -11% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Oszacowane zyskane lata życia przyjęły wartość ujemną, co świadczy o wyższości komparatora (breksukabtagen autoleucel) nad ocenianą interwencją.

**Tabela 4. Wynik analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) – breksukabtagen autoleucel**

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	7,22	3,12	3,90
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	4,10	3,32
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	-0,78	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	-11%	ND

ND – nie dotyczy.

Źródło: opracowanie własne.

Dodatkowo, dla grupy pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T jako komparator przyjęto terapię skojarzoną lenalidomidu z rytuksymabem. W przypadku przyjętego komparatora (lenalidomid+rytuksymab) oszacowane utracone lata życia związane z chorobą wyniosłyby 4,03. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby -0,08, co stanowi -1% zyskanych lat życia w stosunku do

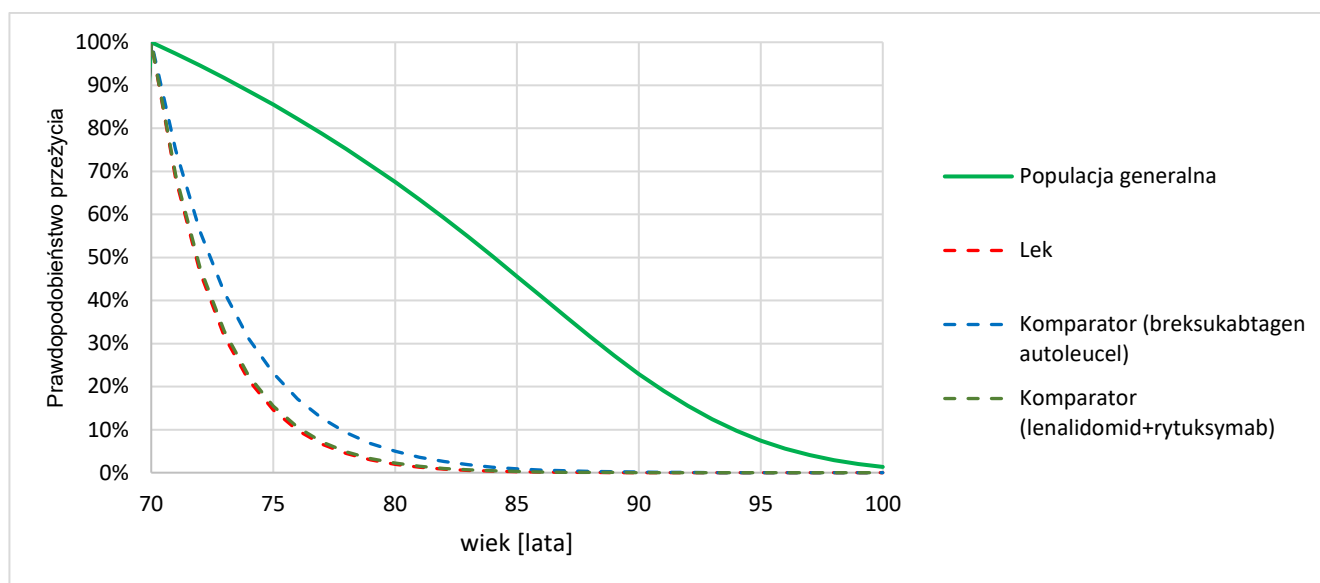
przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Należy zwrócić uwagę na brak istotnych różnic w wynikach między dwoma ww. opcjami terapeutycznymi.

**Tabela 5. Wynik analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) – lenalidomid+rytuksymab**

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	7,22	3,12	3,20
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	4,10	4,03
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	-0,08	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	-1%	ND

ND – nie dotyczy.

Źródło: opracowanie własne.



**Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji i komparatorów**

Źródło: opracowanie własne.

### 3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) jest rzadkim, agresywnym i nieuleczalnym, przy użyciu obecnych terapii, podtypem chłoniaka nieziarniczego typu non-Hodgkin (ang. *non-Hodgkin's lymphoma*, NHL) z komórek B. W momencie rozpoznania pacjenci są zwykle w wieku od 60 do 70 lat. Typowy obraz kliniczny MCL jest agresywny i obejmuje klasyczną, blastoidalną lub pleomorficzną histologię, a u większości pacjentów wymagane jest leczenie w momencie rozpoznania.

Chociaż istnieją wyraźne korzyści w leczeniu pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka za pomocą inhibitorów BTK, to samo hamowanie BTK nie jest leczeniem, a gdy u pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, rokowania są złe, a dalsze opcje leczenia nie są dobrze zdefiniowane. Dostępne dane pokazują, że przeżycie pacjentów z MCL, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu BTKi, jest bardzo niskie, a dalsze leczenie często opiera się na ponownym stosowaniu schematów z poprzednich linii.

Według wytycznych NCCN i BSH z 2023 roku dla pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej zaleca się leczenie z zastosowaniem terapii CAR-T (breksukabtagenem autoleucelu) oraz niekwalencyjne BTKi (pirtobrutynib). Wśród innych zalecanych opcji terapeutycznych w przedmiotowym wskazaniu wytyczne wymieniają między innymi przeszczep komórek macierzystych szpiku, terapię rytuksymabem skojarzoną z lenalidomidem lub bendamustyną, schemat R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina) oraz kontynuację terapii z wykorzystaniem kowalencyjnych BTKi.

Substancja czynna pirtobrutynib nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu: leczenie chłoniaka z komórek płaszczka, było pięć innych substancji czynnych: oksaliplatyna, lenalidomid, lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib oraz breksukabtagen autoleucel. Prezes



---

Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją dla substancji czynnych lenalidomid i ibrutinib. Rada Przejrzystości zarekomendowała ponadto uwzględnienie w wykazie TLI w 2022 roku, w drugiej kolejności (kategoria A/B), substancji breksukabtagen autoleucel.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka stanowi chemioterapia oraz 2 terapie dostępne w programie lekowym B.12.FM: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10:C82, C83, C85)” – breksukabtagen autoleucel oraz ibrutinib. Spośród możliwych schematów leczenia, uwzględniając kryteria włączenia oraz przeanalizowane wytyczne kliniczne, za najbardziej odpowiedni komparator dla leku Jaypirca przyjęto substancję breksukabtagen autoleucel (Tecartus). Dodatkowo, dla grupy pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T jako komparator przyjęto terapię skojarzoną lenalidomidu z rytuksymabem – opcję zalecaną dla pacjentów z nawrotowym MCL (ESMO 2017), jako jeden z preferowanych schematów leczenia w terapii drugiego i kolejnego rzutu (NCCN 2024). Wyżej wymieniona terapia refundowana jest w Polsce dla dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym MCL w ramach chemioterapii.

W opinii Przewodniczącej Zarządu Stowarzyszenia „Przebiśnięg” - Pani Marii Szuby, główne obciążenie dla pacjenta, wynikające z obecnie stosowanych terapii, jest związane z możliwością pojawienia się działań niepożądanych, a wśród korzyści wynikających z zastosowania ocenianej technologii, tj. pirtobrutynibu, wymienia się poprawę wyników leczenia i jakości życia pacjentów. Zwrócono uwagę na postać doustną leku, która może korzystanie wpłynąć na łatwość stosowania terapii i możliwość uniknięcia hospitalizacji. W opinii wskazano również, że nie wszyscy pacjenci z MCL, którzy stosowali leczenie BTKi, mają dostęp do terapii CAR-T i mogliby wówczas skorzystać z innej opcji terapeutycznej, jaką byłby pirtobrutynib.

Oszacowane przez AOTMiT przewidywane lata życia (LY) dla populacji generalnej wyniosły 7,22. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 4,10, a w przypadku przyjętego komparatora (breksukabtagen autoleucel) 3,32. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby -0,78, co stanowi -11% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Oszacowane zyskane lata życia przyjęły wartość ujemną, co świadczy o wyższości komparatora (breksukabtagen autoleucel) nad ocenianą interwencją.

Dodatkowo, dla grupy pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T jako komparator przyjęto terapię skojarzoną lenalidomidu z rytuksymabem. W przypadku przyjętego komparatora (lenalidomid+rytuksymab) oszacowane utracone lata życia związane z chorobą wyniosłyby 4,03. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby -0,08, co stanowi -1% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Należy zwrócić uwagę na brak istotnych różnic w wynikach między dwoma ww. opcjami terapeutycznymi.

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Oceniane wskazanie dotyczy osób dorosłych z opornym lub nawracającym chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona. Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na chłoniaki nieziarnicze (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL) z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025 – 2040 z bazy Globocan<sup>4</sup> oraz danych dotyczących zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10: C83) w latach 2010 – 2020 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów)<sup>5</sup>, które następnie odpowiednio ekstrapolowano oraz interpolowano. W poniższej tabeli zestawiono otrzymane liczby zachorowań.

**Tabela 6. Przewidywana liczba nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze na podstawie danych z KRN oraz Globocan**

Lata	KRN	Globocan
2022	1563	4399
2023	1559	4456
2024	1556	4512
2025	1552	4569

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Ze względu na duże rozbieżności danych, liczbę zachorowań otrzymaną na podstawie KRN przyjęto za dolną granicę, a na podstawie Globocan za górną granicę. Następnie na podstawie informacji zawartych w EPAR Jaypirca przyjęto założenie, że chłoniak z komórek płaszczka stanowi ok. 7% wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL).

Należy wziąć pod uwagę fakt, że powyższe oszacowania nie są precyzyjne ze względu na brak szczegółowych danych dla Polski dotyczących częstości występowania chłoniaka z komórek płaszczka wśród wszystkich rozpoznań chłoniaków nieziarniczych. Opierano się jedynie na danych z EPAR dotyczących występowania choroby w Europie oraz Stanach Zjednoczonych. Dodatkowo, podane przedziały liczebności z danych KRN nie uwzględniają pacjentów nawrotowym/opornym przebiegiem choroby.

W Polsce pacjenci z nawrotowym lub opornym MCL, którzy stosowali wcześniej co najmniej 1 linię leczenia, mogą skorzystać z 2 opcji terapeutycznych dostępnych w ramach programu lekowego B.12.FM: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10:C82, C83, C85)”. Na podstawie tych informacji, liczbę pacjentów po co najmniej jednej linii leczenia podzielono na 3, zakładając, że część chorych weźmie udział w jednym z 2 programów lekowych, a 1/3 pacjentów przyjmie lek Jaypirca. Poniżej przedstawiono liczbę nowych zachorowań w latach 2022-2025 z uwzględnieniem powyższych założeń.

**Tabela 7. Oszacowana liczba pacjentów po co najmniej jednej linii leczenia**

Lata	Dolna granica	Górna granica	Średnia
2022	30	100	70
2023	30	100	70
2024	30	100	70
2025	30	100	70

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Na podstawie powyższych obliczeń, oszacowano, że liczba pacjentów kwalifikujących się do przyjęcia leku Jaypirca w 2024 i 2025 roku to 70 (min. 30; max. 100).

<sup>4</sup> Opracowanie własne na podstawie danych z Globocan: <https://gco.iarc.fr/> [dostęp: 8.12.2023 r.].

<sup>5</sup> Opracowanie własne na podstawie danych z KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 8.12.2023 r.].

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 70 (30–100; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 70 (30–100; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku (w okresie stabilnym): 60 (30–90; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 40 (30–50; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 60 (30–90; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

## 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Oszacowana liczba nowych przypadków wyniosła 70 (30–100) osób rocznie. Zgodnie z ChPL Jaypirca pacjentów należy leczyć do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Medianę PFS w badaniu rejestracyjnym osiągnięto w grupie PAS, w której pacjenci przyjmowali różne dawki pirtobrutynibu (zakres 25-300 mg) raz dziennie oraz podgrupie pacjentów PAS 200 mg, którzy przyjmowali 200 mg leku raz dziennie. W związku z powyższym oraz faktem, iż zalecana dawka leku Jaypirca to 200 mg raz dziennie, grupę PAS 200 mg uznano za najbardziej reprezentatywną dla docelowej populacji i w oparciu o uzyskane dla niej wyniki oszacowano oczekiwaną wartość PFS.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w badaniu rejestracyjnym wyniosła 7,4 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących mediany PFS przy założeniu rozkładu wykładniczego: ok. 10,6 miesiąca). Z tego powodu nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 40 (30–50) osobo-lat. W trakcie drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 60 (30–90) osobo-lat.

Wykonane oszacowanie obarczone jest jednak znaczną niepewnością związaną z odsetkiem pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia, którzy w rzeczywistości otrzymają ocenianą technologię. W związku z brakiem dokładniejszych danych, powyższe oszacowania przyjęto jako najbardziej wiarygodne i możliwe do zastosowania dla analizowanej technologii medycznej.

#### *Komentarz analityków:*

*W opracowaniu przygotowanym w związku z utworzeniem wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności za rok 2022 przedmiotem oceny Agencji był lek Tecartus<sup>6</sup>, oceniany w wskazaniu zbliżonym do wskazania dla leku Jaypirca.*

*Do określenia populacji docelowej w raporcie dotyczącym leku Tecartus wykorzystano dane z analizy weryfikacyjnej Agencji dla leku Revlimid (lenalidomid) nr OT.4331.29.2019<sup>7</sup> dotyczące liczebności populacji docelowej, zdefiniowanej w raporcie jako dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, oszacowane przez eksperta. Liczba chorych w Polsce w opinii eksperta wynosi 300, natomiast liczba nowych zachorowań w ciągu roku ok. 140 osób (stan na rok 2019). W podanych przez eksperta szacunkach nie odniesiono się do tego, po której linii leczenia jest szacowana populacja oraz nie uwzględniono podziału rynku wynikającego z dostępności innych opcji terapeutycznych stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu. Uwzględniając podział rynku przedstawiony powyżej, liczba nowych przypadków rocznie wg eksperta wyniosłaby ok. 50 osób, a więc byłaby zbliżona to przedstawionej w niniejszym opracowaniu.*

<sup>6</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie Analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Tecartus [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2022/Tecartus\\_24\\_2022\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Tecartus_24_2022_BIP.pdf) [dostęp: 14.12.2023 r.].

<sup>7</sup> Analiza Weryfikacyjna Agencji „Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego: Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7)”. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/106/AWA/106\\_AWA\\_OT.4331.29.2019\\_Revlimid\\_MCL\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/AWA/106_AWA_OT.4331.29.2019_Revlimid_MCL_BIP.pdf) [dostęp: 8.12.2023 r.].

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji pirtobrutynib przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.3.

#### Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Jaypirca (pirtobrutynib), w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, odnaleziono 3 badania: NCT03740529, NCT04662255 oraz NCT04849416, w tym pierwsze badanie jest badaniem rejestracyjnym (LOXO-BTK-18001). Badania NCT04662255 i NCT04849416 są badaniami interwencyjnymi. Badanie NCT04849416 dotyczy szerszej niż we wskazaniu populacji i zostało przeprowadzone jedynie w Chinach. Wyniki wszystkich powyższych badań nie zostały jeszcze opublikowane. Badanie rejestracyjne oraz badanie NCT04662255 były przeprowadzane również w Polsce.

### 5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Jaypirca (pirtobrutynib) we wskazaniu: w monoterapii 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), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 1.12.2023 roku, a aktualizację przeprowadzono 10.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka leczeni wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Burtona (BTK)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	pirtobrutynib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

### 5.3 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Jaypirca.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><b>LOXO-BTK-18001</b> (NCT03740529)</p> <p><b>Typ badania:</b> Interwencyjne</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Loxo Oncology, Inc.</p>	<p><b>Badanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fazy I/II;</li> <li>Wieloośrodkowe;</li> <li>Jednoramienne;</li> <li>Przeprowadzone metodą otwartej próby.</li> </ul> <p><b>Hipoteza:</b> <u>Pacjenci z MCL leczeni wcześniej inhibitorem BTK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rzeczywisty ORR wynosi <math>\geq 40\%</math>, gdy pirtobrutynib jest podawany pacjentom z MCL, którzy otrzymali wcześniej inhibitor BTK.</li> <li>Oszacowano wielkość próby na 65 pacjentów by zapewnić około 92% mocy statystycznej do osiągnięcia dolnej granicy 2-stronnego 95% dokładnego dwumianowego przedziału ufności [CI] dla szacowanego ORR, który przekracza 20%</li> <li>Wykluczenie dolnej granicy 20% dla ORR jest uważane za klinicznie istotne dla pacjentów z MCL, którzy przerwali wcześniejszą terapię inhibitorem BTK.</li> <li>Wybrano datę odcięcia na 31 stycznia 2022 r., przy wielkości próby w głównym zestawie analitycznym (ang. <i>primary analysis set</i>, PAS) wynoszącej 90 pacjentów, aby zapewnić, że zdecydowana większość pacjentów z odpowiedzią w PAS będzie obserwowana przez co najmniej 9 miesięcy od wystąpienia odpowiedzi.</li> </ul>	<p>Do badania włączono dorosłych pacjentów z leczonymi wcześniej: przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, CLL), chłoniakiem z małych limfocytów (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>, SLL) lub chłoniakiem typu non-Hodgkin (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>, NHL), w tym z chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>, MCL), u których nie powiodła się standardowa terapia lub nie była ona przez nich tolerowana.</p> <p>Faza pierwsza badania służyła ustaleniu maksymalnej tolerowanej dawki (ang. <i>maximum tolerated dose</i>, MTD) i zalecanej dawki badanego leku w drugiej fazie (ang. <i>recommended phase 2 dose</i>, RP2D). W fazie II pacjentów podzielono na 7 kohort. W opisie skuteczności skupiono się jednak tylko na kohorcie 1 oraz 7, które obejmowały pacjentów z MCL. Do kohorty 1 przydzielono osoby z nieblastoidalnym MCL, które otrzymywały wcześniej terapię obejmującą inhibitor BTK. Z kolei w kohorcie 7 znajdowali się pacjenci z CLL/SLL lub NHL nieokreślonymi inaczej w kohortach od 1 do 6 (w tym blastoidalny MCL).</p> <p>Charakterystyka pacjentów z MCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety stanowiły 22%, a mężczyźni 78%;</li> <li>78,7% stanowiła rasa biała;</li> <li>średnia wieku wynosiła 69,5 lat (mediana 70 lat).</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b> <b>Skuteczność</b> Łącznie: N=90</p> <p>W analizie skuteczności uwzględniono jedynie pacjentów z MCL z fazy I i II badania: zestaw pierwotnej analizy (ang. <i>primary analysis set</i>, PAS). Pacjenci zakwalifikowani do zestawu PAS otrzymywali wcześniej terapię z wykorzystaniem inhibitora BTK oraz co najmniej jedną dawkę (od 25 mg do 300 mg)</p>	<p><b>Interwencja:</b> Pirtobrutynib 200 mg doustnie raz dziennie.</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>, ORR).</li> </ul> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>, OS);</li> <li>przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS);</li> <li>najlepsza ogólna odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>, BOR);</li> <li>czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR);</li> <li>czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>, TTR);</li> <li>czas do najlepszej odpowiedzi (ang. <i>time to best response</i>, TTBR).</li> <li>liczba zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p><b>Okres obserwacji:</b> 15.03.2019 – obecnie Daty odcięcia danych – 31.01.2022 r. i 29.07.2022 r.</p>	<p>pirtobrutynibu. Z grupy PAS wyodrębniono grupę pacjentów PAS 200 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS: (faza I: n=36; faza II n=56) N=90;</li> <li>• Podgrupa PAS 200 mg: N=77 (podgrupa PAS obejmująca jedynie pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg pirtobutynibu dziennie).</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo</b> Łącznie: N=725</p> <p>W analizie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali 1 lub więcej dawek pirtobrutynibu do dnia odcięcia danych. Ogólny zestaw do analizy bezpieczeństwa w monoterapii (ang. <i>overall monotherapy safety analysis set</i>, OMTSAS) obejmował wszystkich pacjentów z MCL, CLL/SLL oraz innymi NHL z fazy I i II. Dodatkowe zestawy analiz specyficzne dla MCL (ang. <i>MCL safety analysis set</i>, MSAS) i CLL/SLL (ang. <i>CLL/SLL safety analysis set</i>, CSAS) zostały uwzględnione w celu oceny wszelkich potencjalnych różnic w bezpieczeństwie i specyficznych dla choroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OMTSAS: N=725;</li> <li>• MSAS: N= 164;</li> <li>• CSAS: N=311.</li> </ul>		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 30.11.23], <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03740529?term=NCT03740529&draw=1&rank=1>, [dostęp: 30.11.23].

## 5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 10. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Jaypirca

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat.	<b>4.1 Wskazania do stosowania</b> „Produkt leczniczy Jaypirca w monoterapii jest przeznaczony do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , MCL) (...)”.
Stan sprawności ECOG 0-2.	Brak odniesienia w ChPL.
Odpowiednia krzepliwość, zdefiniowana jako czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i> , aPTT) i czas protrombinowy lub (INR) nie większe niż $1,5 \times$ ULN (ang. <i>upper limit of normal</i> ).	<b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b> <u>Krwotok</u> „(...) U pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne ryzyko krwotoku może być zwiększone. Należy wziąć pod uwagę ryzyko i korzyści związane z leczeniem przeciwzakrzepowym lub przeciwplatekowym w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Jaypirca oraz rozważyć dodatkową obserwację pod kątem występowania objawów krwawienia.”
Odpowiednia czynność wątroby, definiowana jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>ALT lub AST <math>\leq 2,5 \times</math> ULN lub <math>\leq 5 \times</math> ULN z udokumentowanymi przerzutami do wątroby;</li> <li>Bilirubina całkowita <math>\leq 1,5 \times</math> ULN lub <math>\leq 3 \times</math> ULN z udokumentowanymi przerzutami do wątroby i/lub Chorobą Gilberta. Jeśli stężenie bilirubiny całkowitej wynosi <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN, należy wykonać badania stężenia bilirubiny bezpośredniej/pośredniej lub bilirubiny sprzężonej/niesprzężonej i spełnić określone parametry. Pacjenci z hemolizą i/lub zespołem Gilberta mogą zostać włączeni do badania, jeśli ich stężenie bilirubiny niesprzężonej/bezpośredniej wynosi <math>&lt; 3 \times</math> ULN.</li> </ul>	<b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b> <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> „Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.”
Odpowiednia czynność nerek zdefiniowana jako klirens kreatyniny $\geq 30$ ml/min przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta.	<b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b> <u>Zaburzenia czynności nerek</u> „Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Brak jest danych dotyczących pacjentów dializowanych.”
<u>Specyficzne dla fazy I (eskalacji dawki) i fazy II (ekspansji dawki)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z histologicznie potwierdzonym nowotworem złośliwym z komórek B (np. CLL/SLL, WM, NHL), u których nie powiodło się leczenie lub którzy nie tolerują <math>\geq 2</math> wcześniejszych standardowych schematów leczenia, podawanych w skojarzeniu lub sekwencyjnie lub otrzymali 1 wcześniejszy schemat zawierający inhibitor BTK, gdy inhibitor BTK jest zatwierdzony jako terapia pierwszego rzutu.</li> <li>Podczas eskalacji dawki i oceny toksyczności ograniczającej dawkę (ang. <i>dose limiting toxicity</i>, DLT): Odpowiedni stan hematologiczny, zdefiniowany w dniu lub w ciągu 7 dni od C1D1 przed rozpoczęciem leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Faza 1 eskalacji i zwiększania dawki: ANC <math>\geq 0,75 \times 10^9/L</math>; Faza 1 i Faza 2: pacjent może zapisać się poniżej tego progu, jeśli udokumentowano zajęcie szpiku kostnego uważane za upośledzające hematopoezę.</li> <li>Eskalacja i rozszerzenie dawki w fazie 1: Liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9 / l</math> niewymagająca</li> </ul> </li> </ul>	<b>4.1 Wskazania do stosowania</b> „Produkt leczniczy Jaypirca w monoterapii jest przeznaczony do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , MCL) leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i> , BTK).” <b>4.1 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b> „U pacjentów leczonych produktem Jaypirca występowały cytopenie stopnia 3 lub 4, w tym neutropenia, niedokrwistość i trombocytopenia. W trakcie leczenia należy kontrolować u pacjentów morfologię krwi, zależnie od wskazań medycznych. W zależności od stopnia ciężkości cytopenii, może być wymagane przerwanie dawkowania.”

Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>transfuzji; Faza 1 i Faza 2: pacjent może zostać włączony do leczenia poniżej tego progu, jeśli występuje udokumentowane zajęcie szpiku kostnego uznawane za upośledzające hematopoezę.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Faza 1: eskalacja i rozszerzenie dawki: Hb <math>\geq</math> 8 g/dL niewymagające wsparcia transfuzją lub czynników wzrostu; Faza 1 i Faza 2: pacjent może zostać włączony do leczenia poniżej tego progu, jeśli występuje udokumentowane zajęcie szpiku kostnego uznawane za upośledzające hematopoezę.</li> <li>o Faza 1 i Faza 2: Pacjent musi odpowiadać na wsparcie transfuzją.</li> </ul>	
<p><u>Specyficzne dla kohorty 1 w fazie II (MCL):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z potwierdzoną diagnozą nieblastoidalnego MCL, z udokumentowaną nadekspresją cykliny D1 i/lub t(11;14) i leczeni wcześniejszym schematem zawierającym inhibitor BTK.</li> </ul>	<p><b>4.1 Wskazania do stosowania</b></p> <p>„Produkt leczniczy Jaypirca w monoterapii jest przeznaczony do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>, MCL) leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i>, BTK).”</p>
<p><u>Specyficzne dla kohorty 7 w fazie II:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z CLL/SLL lub NHL nieokreślonym inaczej w kohortach od 1 do 6, w tym CLL/SLL. transformacja Richtera lub NHL o niskim stopniu złośliwości z transformacją, blastoidalnym MCL i/lub pacjenci z zajęciem OUN (ośrodkowy układ nerwowy) lub pierwotnym chłoniakiem OUN w wywiadzie.</li> <li>• Pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL) oraz z MCL bez wcześniejszego leczenia inhibitorem BTK są wykluczeni.</li> <li>• Pacjenci włączeni do kohorty 7 muszą otrzymać jedną lub więcej wcześniejszych terapii, lub nie mają dostępnej zatwierdzonej terapii z wykazanymi korzyściami klinicznymi, z wyjątkiem nieleczzonej transformacji Richtera, która jest dozwolona.</li> </ul>	<p><b>4.1 Wskazania do stosowania</b></p> <p>„Produkt leczniczy Jaypirca w monoterapii jest przeznaczony do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>, MCL) leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i>, BTK).”</p>
<p>Możliwość doustnego otrzymywania badanej terapii lekowej.</p>	<p><b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b></p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>„Produkt leczniczy Jaypirca należy przyjmować doustnie.”</p>
<p>Gotowość mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym (zdefiniowanym jako okres po menarche, a nie po menopauzie [i 2 lata braku miesiączki wywołanego brakiem terapii]) do przestrzegania konwencjonalnej i skutecznej kontroli urodzeń.</p>	<p><b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p> <p><u>Stosowanie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym oraz u mężczyzn</u></p> <p>„(...) Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu Jaypirca. Mężczyznom zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji i unikanie poczęcia dziecka w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Jaypirca.”</p>
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
<p>Uczestnicy nie powinni otrzymywać badanych leków ani terapii przeciwnowotworowych w określonych ramach czasowych (5 okresów półtrwania lub 14 dni, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy) przed rozpoczęciem badania. W przypadku leczenia przeciwnowotworowego i immunosupresyjnego przeciwciałami monoklonalnymi, uczestnicy muszą zaprzestać otrzymywania tej terapii co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania pirtobrutynibu.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Nie jest dozwolone jednoczesne stosowanie ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej (kontynuacja niektórych standardowych terapii przeciwnowotworowych, w tym terapii hormonalnej dla miejscowego raka piersi i prostaty, jest dozwolona pod warunkiem, że nie znajdują się one na liście zabronionych leków towarzyszących)</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>



Badanie rejestracyjne	ChPL
Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed planowanym rozpoczęciem określonej, badanej terapii.	<b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b> <u>Krwotok</u> „(...) Należy rozważyć korzyści i ryzyko związane ze wstrzymaniem podawania produktu Jaypirca na 3 do 5 dni przed zabiegiem i po zabiegu chirurgicznym, zależnie od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia.”
Radioterapia z ograniczonym polem napromieniowania w celach paliatywnych w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku, z wyjątkiem pacjentów otrzymujących radioterapię obejmującą ponad 30% szpiku kostnego lub radioterapię całego mózgu, która musi zostać zakończona co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leczenia.	Brak odniesienia w ChPL.
Historia allogenicznego lub autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ang. <i>stem cell transplantation</i> , SCT) lub terapii CAR-T w ciągu 60 dni przed planowanym rozpoczęciem badanej terapii lub z którymkolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i>, GVHD);</li> <li>• cytopenie wynikające z niepełnego odzyskania liczby krwinek po przeszczepie;</li> <li>• potrzeba terapii antycytokinowej w związku z toksycznością terapii CAR-T; resztkowe objawy neurotoksyczności &gt; stopnia 1 po terapii CAR-T;</li> <li>• trwająca terapia immunosupresyjna.</li> </ul>	Brak odniesienia w ChPL.
Znane zajęcia OUN przez chłoniaka układowego. Pacjenci z wcześniejszym leczeniem zajęcia OUN, którzy są stabilni neurologicznie i bez objawów choroby, mogą zostać zakwalifikowani do kohorty 7 fazy II, jeśli badacz przedstawi przekonujące uzasadnienie kliniczne i za udokumentowaną zgodą Sponsora.	Brak odniesienia w ChPL.
Aktywna, niekontrolowana cytopenia autoimmunologiczna (np. AIHA, ITP), w przypadku której wprowadzono nową terapię lub w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania wymagana jest nowa terapia lub eskalacja terapii towarzyszącej w celu utrzymania odpowiedniego poziomu morfologii krwi.	<b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b> <u>Cytopenie</u> „U pacjentów leczonych produktem Jaypirca występowały cytopenie stopnia 3 lub 4, w tym neutropenia, niedokrwistość i trombocytopenia. W trakcie leczenia należy kontrolować u pacjentów morfologię krwi, zależnie od wskazań medycznych. W zależności od stopnia ciężkości cytopenii, może być wymagane przerwanie dawkowania.”
Znacząca choroba układu sercowo-naczyniowego zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed planowanym rozpoczęciem stosowania pirtobrutynibu.</li> <li>• Wcześniej udokumentowana dowolną metodą frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>, LVEF) na poziomie <math>\leq 45\%</math> w ciągu 12 miesięcy przed planowanym rozpoczęciem stosowania pirtobrutynibu. Ocenę LVEF za pomocą echokardiogramu lub skanu MUGA podczas badania przesiewowego należy przeprowadzić u wybranych pacjentów zgodnie ze wskazaniami medycznymi.</li> <li>• Jakakolwiek choroba serca klasy 3 lub 4 zgodnie z definicją w klasyfikacji czynnościowej Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. <i>New York Heart Association</i>).</li> <li>• Niekontrolowane lub objawowe zaburzenia rytmu serca.</li> </ul>	<b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b> <u>Migotanie/ trzepotanie przedsionków</u> „U pacjentów leczonych produktem Jaypirca obserwowano występowanie migotania i trzepotania przedsionków, zwłaszcza u osób z migotaniem przedsionków i (lub) licznymi współistniejącymi chorobami układu krążenia w wywiadzie. U pacjentów należy kontrolować przedmiotowe i podmiotowe objawy migotania i trzepotania przedsionków oraz wykonywać badania elektrokardiograficzne zależnie od wskazań medycznych. W zależności od stopnia ciężkości migotania/trzepotania przedsionków, może być wymagane przerwanie dawkowania.”
Pacjenci, u których wystąpiło poważne krwawienie podczas stosowania inhibitora BTK. Uwaga: Poważne krwawienie definiuje się jako krwawienie mające jedną lub więcej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>• potencjalnie zagrażające życiu krwawienie;</li> </ul>	<b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b> <u>Krwotok</u> U pacjentów leczonych produktem Jaypirca występowały incydenty krwawienia, włącznie z przypadkami śmiertelnymi, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości.

Badanie rejestracyjne	ChPL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• krwawienie z oznakami lub objawami zaburzeń hemodynamicznych;</li> <li>• krwawienie związane z ze spadkiem poziomu hemoglobiny o co najmniej 2 g/dl;</li> <li>• krwawieniem w krytycznym obszarze lub narządzie (np. krwawienie zaotrzewnowe, śródstawowe, osierdziowe, zewnątrzoponowe, wewnątrzczaszkowe lub krwawienie domięśniowe z zespołem ciasnoty przedziałów powięziowych).</li> </ul>	<p>Obserwowano przypadki poważnego krwawienia co najmniej stopnia 3, w tym krwawienie z przewodu pokarmowego i krwotok wewnątrzczaszkowy. Należy obserwować pacjentów pod kątem występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów krwawienia. (...)”</p>
<p>Obecne leczenie niektórymi silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 i/lub silnymi inhibitorami P-gp.</p>	<p><b>4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b>  <u>Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę pirtobrutynibu</u>  Inhibitory CYP3A  „(...) nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu leczniczego Jaypirca w przypadku stosowania z inhibitorami CYP3A.  Induktory CYP3A  (...) należy w miarę możliwości unikać stosowania silnych induktorów CYP3A (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenytoiny).</p>
<p>Ciąża lub laktacja.</p>	<p><b>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację</b>  <u>Ciąża</u>  „Brak jest danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jaypirca u kobiet w ciąży. (...). Produktu Jaypirca nie należy stosować w okresie ciąży.  <u>Karmienie piersią</u>  Nie wiadomo, czy pirtobrutynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem Jaypirca i podtrzymywać tę przerwę do upływu tygodnia po przyjęciu ostatniej dawki produktu Jaypirca.”</p>
<p>Aktywny drugi nowotwór złośliwy, chyba że będący w remisji, z oczekiwaną długością życia &gt; 2 lat i z udokumentowaną zgodą Sponsora.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Wcześniejsze leczenie pirtobrutynibem.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Pacjenci wymagający terapeutycznej antykoagulacji warfaryną.</p>	<p><b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>  <u>Krwotok</u>  „(...) Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Jaypirca z warfaryną lub innymi antagonistami witaminy K. W przypadku wystąpienia krwawienia stopnia 3 lub 4 może być wymagane przerwanie dawkowania.”</p>
<p>Wszelkie nierozwiązane objawy toksyczności wynikające z wcześniejszego leczenia, większe niż stopnia 2. w momencie rozpoczęcia badanego leczenia, z wyjątkiem łysienia, wg. powszechnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE</i>) (wersja 5.0).</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Aktywna niekontrolowana, ogólnoustrojowa infekcja bakteryjna, wirusowa, grzybicza lub pasożytnicza.</p>	<p><b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>  <u>Zakażenia</u>  „(...) U pacjentów, u których ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych jest zwiększone, należy rozważyć profilaktyczną antybiotykoterapię. W zależności od stopnia ciężkości zakażenia i tego, czy towarzyszy mu neutropenia, może być wymagane przerwanie dawkowania.”</p>
<p>Pacjenci, u których wynik testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) był dodatni są wykluczani. W przypadku pacjentów z nieznanym statusem HIV, test na obecność tego wirusa zostanie przeprowadzony podczas badania przesiewowego, a wynik powinien być negatywny.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
Klinicznie istotny zespół aktywnego zespołu złego wchłaniania.	<b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b> <u>Laktoza</u> „Pacjenci z (...), zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.”
Znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik lub substancję pomocniczą pirtobrutynibu.	<b>4.3 Przeciwwskazania</b> „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...).”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 29.11.23], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 28.11.23] i ChPL [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_pl.pdf), [dostęp: 29.11.23].

#### Podsumowanie:

Do udziału w badaniu rejestracyjnym LOXO-BTK-18001 zakwalifikowano dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym CLL, SLL lub NHL, w tym MCL. Natomiast podane w ChPL produktu leczniczego Jaypirca wskazanie terapeutyczne nie obejmuje CLL, SLL oraz innych niż MCL typów NHL.

Zarówno w badaniu rejestracyjnym, jak i w ChPL kryterium rozpoczęcia terapii było zastosowanie przynajmniej jednej, wcześniejszej linii leczenia. W ChPL Jaypirca populacja została zawężona jedynie do osób leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona. Ponadto w ChPL nie odniesiono się do szczegółowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z leczenia podanych w opisie badania rejestracyjnego.

## 5.5 Ocena jakości badań

### 5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z wykorzystaniem skali NICE. Poniżej przedstawiono ocenę głównego badania rejestracyjnego LOXO-BTK-18001.

Tabela 11. Ocena jakości badań wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

#### Podsumowanie:

Jakość badania rejestracyjnego LOXO-BTK-18001 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 8/8 pkt.

### 5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora.

### 5.5.3. Opis punktów końcowych

#### **Badanie LOXO-BTK-18001:**

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
  - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – drugorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako liczba miesięcy od daty podania pierwszej dawki pirtobrutynibu do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Jakości życia:
  - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia.
- Wyleczenia:
  - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia.
- Zastępczych punktów końcowych:
  - Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) – pierwszorzędowy punkt końcowy, definiowany jako odsetek pacjentów z BOR, odpowiedzią całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub odpowiedzią częściową (ang. *partial response*, PR) w oparciu o ocenę IRC i badacza, na podstawie kryteriów odpowiedzi na leczenie Lugano dla chłoniaka złośliwego.
  - Najlepsza całkowita odpowiedź (ang. *best overall response*, BOR) - zdefiniowana jako oznaczenie najlepszej odpowiedzi dla każdego pacjenta zarejestrowanego między pierwszą dawką pirtobrutynibu, a najwcześniejszą z następujących dat: datą udokumentowanej progresji choroby zgodnie z kryteriami Lugano, datą kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub datą odcięcia danych, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej.
  - Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) – zdefiniowany jako liczba miesięcy od daty rozpoczęcia pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do wcześniejszej, z następujących dat udokumentowania, progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) – zdefiniowany jako liczba miesięcy od daty podania pierwszej dawki pirtobrutynibu do wcześniejszego z następujących zdarzeń: udokumentowania progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Czas do odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) – zdefiniowany jako liczba miesięcy, które upłynęły między datą podania pierwszej dawki pirtobrutynibu, a pierwszą dokumentacją ogólnej odpowiedzi CR lub PR, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Czas do najlepszej odpowiedzi (ang. *time to best response*, TTBR) – zdefiniowany jako liczba miesięcy, które upłynęły między datą podania pierwszej dawki pirtobrutynibu, a pierwszym udokumentowaniem CR (jeśli BOR pacjenta to CR) lub PR.
- Bezpieczeństwa:
  - Liczba uczestników ze zdarzeniami niepożądanymi (ang. *adverse events*, AEs).
  - Liczba uczestników z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *serious adverse events*, SAEs).

#### 5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Jaypirca.
- Niepewność co do możliwości uogólnienia wyników dla populacji docelowej określonej we wskazaniu – w zbiorczej analizie bezpieczeństwa zostali uwzględnieni pacjenci z fazy I, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem BTK (kryterium włączenia do badania opisujące otrzymanie przez pacjentów inhibitora BTK dotyczyło jedynie uczestników zakwalifikowanych do zestawu analizy skuteczności (PAS)).
- Protokół badania był wielokrotnie zmieniany przed datą odcięcia danych 31.01.2022 r. W zestawie do analizy skuteczności zgłoszono poważne odstępstwa od protokołu u 7 pacjentów w Kohorcie 1. Były one związane z błędami proceduralnymi, badanym lekiem i raportowaniem bezpieczeństwa.

#### 5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie I/II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Nieliczna populacja w analizie skuteczności (<100).
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) są wysoce cenzurowane. Badanie ciągle trwa i jego zakończenie zaplanowane jest na 2024 rok.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.

#### 5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym, co uniemożliwia dokonanie wiarygodnych oszacowań.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Duża liczba pacjentów cenzurowanych.
- Brak wykresów Kaplana-Meiera dla OS i PFS.

## 5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Jaypirca oceniano w wieloośrodkowym badaniu I/II fazy LOXO-BTK-18001, we wskazaniu: leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że protokół badania był wielokrotnie zmieniany, a duży odsetek pacjentów był cenzurowany, co znacząco wpływa na niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii. Dodatkowym ograniczeniem jest brak danych dotyczących jakości życia.

---

Ograniczeniem danych do modelowania, wynikającym z badania, jest brak grupy kontrolnej, co uniemożliwia wykonanie wiarygodnych oszacowań inkrementalnego efektu zdrowotnego. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

---

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych głównego badania rejestracyjnego LOXO-BTK-18001. Wyniki analizy skuteczności przedstawiono w oparciu o populację pacjentów z fazy I i II, którzy otrzymywali doustnie pirtobrutynib w dawkach 25-300 mg raz dziennie (PAS) (N=90). Z populacji PAS wyszczególniono subpopulację, w której znajdowali się pacjenci przyjmujący pirtobrutynib w dawce 200 mg raz dziennie (PAS 200 mg) (N=77).

Wyniki poniższych punktów końcowych zostały przedstawione dla daty odcięcia danych 29.07.2022 r.

#### **Przeżycie całkowite (OS)**

Wyniki dla OS dla obu grup pacjentów, PAS i PAS 200 mg, były niedojrzałe oraz charakteryzowały się wysokim poziomem cenzurowania – odpowiednio 57,1% i 58,9%. Cenzurze podlegali pacjenci, którzy żyli lub z którymi utracono kontakt w dniu odcięcia danych. Do daty odcięcia danych w grupie PAS umarło 37 (41,1%) pacjentów, w tym w samej podgrupie PAS 200 mg umarło 33 (42,9%) pacjentów.

Mediana OS w grupie PAS i podgrupie PAS 200 mg była podobna i wyniosła odpowiednio 23,49 miesiąca (95%: 15,90; NE) i 23,46 miesiąca (95%: 14,72; NE). Mediana czasu obserwacji w grupie PAS wyniosła 23,52 miesiąca, natomiast w podgrupie PAS 200 mg 20,60 miesiąca.

#### **Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR)**

Ogólny wskaźnik odpowiedzi w grupie PAS oraz podgrupie PAS 200 mg, w ocenie IRC, wyniósł kolejno 56,7% (95% CI: 45,8; 67,1) i 57,1% (95% CI: 45,4; 68,4). Z kolei wyniki analizy tego wskaźnika dla tych samych grup w ocenie badacza były nieco niższe i wyniosły odpowiednio 52,2% (95% CI: 41,4; 62,9%) i 53,2% (95% CI: 41,5; 64,7).

W obu grupach pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej inhibitor BTK, osiągnięto założony w hipotezie wynik. Zarówno w grupie PAS, jak i PAS 200 mg rzeczywisty ORR wyniósł  $\geq 40\%$ .

#### **Przeżycie wolne od progresji (PFS)**

Wyniki PFS dla obu grup pacjentów, PAS i PAS 200 mg, charakteryzowały się wysokim poziomem cenzurowania – odpowiednio 44,4% i 45,5% wg oceny IRC. Cenzurze podlegali żyjący pacjenci bez udokumentowanej progresji choroby w dniu odcięcia danych, pacjenci, którzy przyjęli kolejną terapię przeciwnowotworową bez udokumentowanej progresji, udokumentowana progresja lub zgon po kolejnej terapii przeciwnowotworowej, przerwanie udziału w badaniu bez udokumentowanej progresji lub zgonu oraz śmierć lub progresja choroby po pominiętych 2 lub więcej wizyt oceniających chorobę.

W ocenie IRC w grupie PAS oraz podgrupie PAS 200 mg mediana PFS wyniosła 7,36 miesiąca, przy przedziałach ufności wynoszących odpowiednio (95% CI: 5,32; 13,34) oraz (95% CI: 5,49; 13,34). Wyniki uzyskane przez badacza były niższe oraz osiągnęły bardzo zbliżoną wartość, tj. 5,32 miesiąca (95% CI: 3,71; 7,62) dla grupy PAS i 5,39 miesiąca (95% CI: 3,71; 7,62) w podgrupie PAS 200 mg. Mediana czasu obserwacji wg IRC wyniosła ok. 13,7 miesiąca, natomiast mediana czasu obserwacji wg badacza wyniosła kolejno 19,5 miesiąca dla grupy PAS oraz 13,8 miesiąca podgrupy PAS 200 mg.

#### **Najlepsza ogólna odpowiedź (BOR)**

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników drugorzędowego punktu końcowego (BOR) dla grupy PAS oraz podgrupy PAS 200 mg.

**Tabela 12. Podsumowanie najlepszej ogólnej odpowiedzi (BOR) na podstawie oceny IRC (ang. *independent review committee*) i badacza**

Data odcięcia danych: 29.07.2022 r.				
	Ocena IRC		Ocena badacza	
	Podgrupa PAS 200 mg	PAS	Podgrupa PAS 200 mg	PAS
Liczba pacjentów	77	90	77	90
Kategoria odpowiedzi				
Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> , CR) n, (%)	14 (18,2)	17 (18,9)	21 (27,3)	25 (27,8)
Częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> , PR) n, (%)	30 (39,0)	34 (37,8)	20 (26,0)	22 (24,4)
Choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> , SD) n, (%)	15 (19,5)	16 (17,8)	12 (15,6)	13 (14,4)
Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD) n, (%)	9 (11,7)	14 (15,6)	15 (19,5)	21 (23,3)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Jaypirca [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 76 [dostęp: 6.12.2023].

### **Czas trwania odpowiedzi (DOR)**

Wyniki DOR dla obu grup pacjentów, PAS i PAS 200 mg, charakteryzowały się wysokim poziomem cenzurowania – odpowiednio 54,9% i 52,3% wg oceny IRC.

Mediana DOR dla pacjentów w grupie PAS oraz podgrupie PAS 200 mg, w ocenie IRC, wyniosła 17,61 miesiąca, przy przedziałach ufności wynoszących odpowiednio (95% CI: 7,29; 27,24) oraz (95% CI: 6,93; 27,24). Z kolei w ocenie badacza mediana DOR dla tych grup wyniosła odpowiednio 11,93 miesiąca (95% CI: 5,55; NE) i 7,46 miesiąca (95% CI: 3,71; NE). Mediana czasu obserwacji dla tego punktu końcowego w ocenie IRC wyniosła w obu grupach ok. 12,3 miesiąca, z kolei wg oceny badacza w grupie PAS wyniosła ona 18 miesięcy, a w podgrupie PAS 200 mg 23,3 miesiąca.

### **Czas do odpowiedzi (TTR) i czas do najlepszej odpowiedzi (TTBR)**

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników drugorzędowych punktów końcowych (TTR i TTBR) dla grupy PAS oraz podgrupy PAS 200 mg.

**Tabela 13. Podsumowanie czasu do odpowiedzi oraz czasu do najlepszej odpowiedzi na podstawie oceny IRC (ang. *independent review committee*) i badacza**

Data odcięcia danych: 29.07.2022 r.				
	Ocena IRC		Ocena badacza	
	Podgrupa PAS 200 mg	PAS	Podgrupa PAS 200 mg	PAS
Liczba pacjentów	77	90	77	90
Liczba pacjentów z odpowiedzią (CR + PR)	44	51	41	47
Kategoria odpowiedzi				
Czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i> , TTR)				
Mediana (miesiące)	1,84	1,84	1,87	1,87
Zakres (miesiące)	1,0; 4,8	1,0; 7,5	0,7; 6,0	0,4; 6,0
Czas do najlepszej odpowiedzi (ang. <i>time to best response</i> , TTBR)				
Mediana (miesiące)	1,86	1,87	1,87	1,87
Zakres (miesiące)	1,0; 9,2	1,0; 16,4	1,4; 9,2	0,4; 38,4

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Jaypirca [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 79 [dostęp: 7.12.2023].



Wyniki powyższych punktów końcowych zostały przedstawione dla daty odcięcia danych 31.01.2022 r.

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

### Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Dane dotyczące bezpieczeństwa w badaniu LOXO-BTK-18001 zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów z fazy I i II, którzy otrzymali 1 lub więcej dawek pirtobrutynibu w monoterapii na dzień odcięcia danych (31.01.2022 r. lub 29.07.2022 r.).

Do analizy włączono grupę MSAS (N=164), obejmującą populację pacjentów z MCL. Wyniki zestawiono z całą badaną populacją łącznie - OMTSAS (N=725), w której znajdowali się pacjenci z MCL, CLL/SLL oraz innymi NHL z fazy I i II. Wśród osób badanych co najmniej jedną dawkę pirtobrutynibu 200 mg (doustnie) lub wyższą otrzymało 96% pacjentów w grupie OMTSAS i 97% pacjentów w MSAS, podczas gdy pozostali pacjenci otrzymywali niższą dawkę (od 25 mg do 150 mg).

### Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W momencie odcięcia danych (29.07.2022 r.) u niemal wszystkich pacjentów w grupie OMTSAS (95%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment - Emergent Adverse Event*, TEAE). W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów z grup MSAS oraz OMTAS, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia

**Tabela 14. Podsumowanie TEAEs w zestawach analizy bezpieczeństwa w badaniu LOXO-BTK-18001 na dzień odcięcia danych 29.07.2022**

	MSAS	OMTSAS
Liczba pacjentów	N=166	N=773
Pacjenci z jakimkolwiek TEAE	151 (91,0%)	734 (95,0%)
Pacjenci z jakimkolwiek TEAE związanym z leczeniem	111 (66,9%)	484 (62,6%)
Pacjenci z TEAE $\geq 3$ stopnia	82 (48,8%)	441 (57,1%)
Pacjenci z TEAE prowadzącym do zmniejszenia dawki leku	9 (5,4%)	42 (5,4%)
Pacjenci z TEAE prowadzącym do przerwania leczenia (ang. <i>interruption</i> )	54 (32,5%)	299 (38,7%)
Pacjenci z TEAE prowadzącym do zakończenia leczenia (ang. <i>discontinuation</i> )	16 (9,6%)	58 (7,5%)
Pacjenci z poważnym TEAE	62 (37,3%)	314 (40,6%)
Pacjenci z poważnym TEAE związanym z leczeniem	9 (5,4%)	49 (6,3%)
Pacjenci z TEAE prowadzącymi do zgonu	11 (6,6%)	47 (6,1%)
Pacjenci z TEAE prowadzącymi do zgonu związanym z leczeniem	0	5 (0,6%)

Źródło: EPAR Jaypirca [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 100 [dostęp: 4.12.23].

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs w grupach OMTSAS i MSAS, wśród pacjentów przyjmujących pirtobrutynib 200 mg, były kolejno: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (47,8% vs. 46,3%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (45,8% vs. 46,3%), infekcje i zakażenia (44,7% vs. 50,0%) oraz zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (37,5% vs. 32,0%).

W ocenie niepożądanych reakcji na przyjmowany lek (ang. *adverse drug reaction*, ADR) uwzględniono wszystkich uczestników z grupy OMTSAS, którzy przyjęli dawkę 200 mg pirtobrutynibu. Najczęściej występujące ADRs jakiegokolwiek stopnia obejmowały: zmęczenie (23,7%), neutropenię (22,1%), stłuczenia/siniaki (21,8%), biegunkę (19,9%) oraz krwotok (16,8%). Z kolei ADRs stopnia 3. lub wyższego obejmowały: neutropenię (19,2%), anemię (8,2%), trombocytopenię (7%) oraz zapalenie płuc (5,1%).

### Poważne zdarzenia niepożądane/zgonu/inne zdarzenia (data odcięcia danych: 31.01.2022 r.)

Najczęściej obserwowanymi, poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *serious adverse events*, SAE) w grupie MSAS (N=164) były: zapalenie płuc (7,9%), zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (3,0%) oraz sepsa i wysięk w jamie opłucnej (1,8%). Z kolei w całej grupie OMTSAS (N=725) były to: zapalenie płuc (4,7%), zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (3,9%), COVID-19 (2,3%) oraz gorączka neutropeniczna (1,8%).

W grupie OMTSAS u 6,2% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs), które doprowadziły do trwałego przerwania leczenia. Najczęściej były to: zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (0,6%), COVID-19 i zespół mielodysplastyczny (0,4%) oraz zapalenie płuc, posocznica i rak płaskonabłonkowy (po 0,3% każdy). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym leczeniem, które doprowadziły do przerwania leczenia, była ogólnie podobna we wszystkich zestawach analiz: MSAS (3%), CSAS (2,6%) i OMTSAS (2%).

Na dzień odcięcia danych (31.01.2022 r.) 6,2% (45) pacjentów w grupie OMTSAS zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych. Śmiertelne zdarzenia niepożądane uznane za związane z lekiem zaobserwowano u 4/45 pacjentów i wszystkie były o charakterze zakaźnym (w tym: zapalenie płuc wywołane przez COVID-19, martwicze zapalenie płuc, niewydolność oddechową oraz wstrząs septyczny związany z zakażeniem *Enterococcus faecium*).

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) obejmowały: cytopenię (w szczególności neutropenię, niedokrwistość i małopłytkowość), zakażenia, krwawienia (w tym siniaki i krwotoki) oraz migotanie i trzepotanie przedsionków.

## Informacje z ChPL

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia to: zmęczenie (26,3%), neutropenia (22,8%), biegunka (22,1%) oraz stłuczenie (19,0%).

Najczęstszym, ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: neutropenia (19,7%), niedokrwistość (7,9%) i trombocytopenia (6,6%).

Wśród działań niepożądanych, które doprowadziły do przerwania leczenia wymieniono: neutropenię (0,4%) i zapalenie płuc (0,3%). Działania niepożądane prowadzące do zgonu obejmowały zapalenie płuc (0,3%) i krwotok (0,1%).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych przedstawiono poniżej wg kategorii częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ),
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 15. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem Jaypirca stosowanym w monoterapii<sup>a</sup> w dawce 200 mg raz na dobę**

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości występowania (%) (Wszystkie stopnie)	Stopień $\geq 3^c$ (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc	Często (8,2)	5,1
	Zakażenie dróg moczowych	Często (6,9)	0,7
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często (5,0)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia <sup>b</sup>	Bardzo często (22,1)	19,2
	Trombocytopenia <sup>b</sup>	Bardzo często (12,9)	7,0
	Niedokrwistość <sup>b</sup>	Bardzo często (14,4)	8,2
	Limfocytoza <sup>b</sup>	Często (5,1)	3,1
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (9,8)	0,3
Zaburzenia serca	Migotanie/ trzepotanie przedsionków	Często (2,7)	1,0
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok <sup>b</sup>	Bardzo często (16,8)	2,4
	Krwimocz	Często (3,1)	–
	Krwawienie z nosa	Często (3,8)	0,2
	Krwiak	Często (1,9)	0,2

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości występowania (%) (Wszystkie stopnie)	Stopień $\geq 3^c$ (%)
	Wylewy podskórne (siniaki)	Bardzo często (21,8)	–
	Stłuczenie	Bardzo często (18,2)	–
	Wybroczyny	Często (4,6)	–
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (19,9)	0,9
	Ból brzucha	Bardzo często (10,3)	1,0
	Nudności	Bardzo często (14,1)	–
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>b</sup>	Bardzo często (11,7)	0,3
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często (12,2)	0,5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często (23,7)	1,2

<sup>a</sup>Częstość występowania określono na podstawie ekspozycji na produkt Jaypirca u pacjentów z nowotworami z limfocytów B.

<sup>b</sup>Obejmuje wiele terminów działań niepożądanych.

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

Źródło: ChPL Jaypirca [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 5.12.23], s. 8.

### **Alerty dotyczące bezpieczeństwa**

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>8</sup>, na dzień 12.01.2024 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Jaypirca (pirtobrutynib).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<sup>9</sup> na dzień 12.01.2024 r. zidentyfikowano 14 przypadków działań niepożądanych, z czego 8 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 5 zgonów). Wyszukiwanie ograniczono jedynie do badanego wskazania: leczenie pacjentów cierpiących na chłoniaka z komórek płaszczka. Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (12),
- procedur chirurgicznych i medycznych (2),
- zaburzeń oczu (1),
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (1),
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) (1),
- zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (1).

W bazie EudraVigilance<sup>10</sup> do dnia 12.01.2024 r. odnotowano 50 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem pirtobrutynibu i dotyczyły one najczęściej:

- infekcji i zakażeń (19),
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (16),
- zaburzeń w badaniach diagnostycznych (7),
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) (7),
- zaburzeń układu krwionośnego i limfatycznego (6),
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (6).

W bazie VigiAccess<sup>11</sup> prowadzonej przez WHO, w dniu 12.01.2024 r. odnotowano 100 przypadków działań niepożądanych leku Jaypirca (pirtobrutynib). Najczęściej odnotowywano:

- infekcje i zakażenia (34),

<sup>8</sup> <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 12.01.2024].

<sup>9</sup> <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 12.01.2024].

<sup>10</sup> <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 12.01.2024].

<sup>11</sup> <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 12.01.2024].

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (33),
- zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (14),
- urazy, zatrucia oraz komplikacje proceduralne (10),
- zaburzenia układu nerwowego (10),
- zaburzenia w badaniach diagnostycznych (7),
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (7),
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (5).

### 6.3 Podsumowanie siły interwencji

#### Podsumowanie skuteczności

Na dzień odcięcia danych 29.07.2022 r. wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) były niedojrzałe oraz charakteryzowały się wysokim poziomem cenzurowania. Mediana OS w grupie PAS i podgrupie PAS 200 wyniosła ok. 23,5 miesiąca przy medianie czasu obserwacji wynoszącej w grupie PAS 23,5 miesiąca i 20,6 miesiąca w podgrupie PAS 200 mg. Z kolei mediana PFS, w ocenie IRC, w grupie PAS oraz podgrupie PAS 200 mg wyniosła ok. 7,4 miesiąca. Mediana czasu obserwacji dla PFS wyniosła ok. 13,7 miesiąca.

Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) w grupie PAS oraz podgrupie PAS 200 mg, w ocenie IRC, wyniósł kolejno 56,7% (95% CI: 45,8; 67,1) i 57,1% (95% CI: 45,4; 68,4). Odpowiedź całkowitą (CR) uzyskało 18,9% pacjentów w grupie PAS oraz 18,2% w grupie PAS 200 mg.

Wyniki czasu trwania odpowiedzi (DOR) dla obu grup pacjentów (PAS i PAS 200 mg) charakteryzowały się wysokim poziomem cenzurowania. Mediana DOR dla pacjentów w grupie PAS oraz podgrupie PAS 200 mg, w ocenie IRC, wyniosła ok. 17,6 miesiąca.

Analiza TTR wykazała, iż czas do pierwszej odpowiedzi, w ocenie IRC, był taki sam w obu grupach i wynosił ok. 1,8 miesiąca zarówno dla PAS, jak i PAS 200 mg. Podobnie w przypadku analizy czasu do najlepszej odpowiedzi (TTBR), który był zbliżony między grupami (1,87 miesiąca dla PAS oraz 1,86 miesiąca dla PAS 200 mg).

#### Komentarz analityków

Zgodnie z analizą opcji terapeutycznych zaleczanych przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu oraz analizą dostępności opcji refundowanych w Polsce za najbardziej odpowiedni komparator dla chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka, którzy byli leczeni wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), uznano breksukabtagen autoleucel). Dodatkowo, dla grupy pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T jako komparator przyjęto terapię skojarzoną lenalidomidu z rytuksymabem.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów. Za najbardziej reprezentatywną w stosunku do badanej populacji grupę uznano PAS 200 mg. Odniesiono się jedynie do wyników przedłożonych przez IRC. Wybrane wyniki związane z terapią breksukabtagenem autoleucelu uzyskano z opracowania analitycznego, dotyczącego oceny technologii o wysokiej innowacyjności dla leku Tecartus nr 24/2022<sup>12</sup>, natomiast dane dotyczące skuteczności terapii skojarzonej lenalidomidu z rytuksymabem z publikacji Wang 2012<sup>13</sup>.

**Tabela 16. Wybrane wyniki związane ze skutecznością leczenia pirtobrutynibem, breksukabtagenem autoleucelu oraz schematem lenalidomid+rytuksymab.**

Punkt końcowy	Parametry	ITT – breksukabtagen autoleucel	PAS 200 mg – pirtobrutynib	Lenalidomid+rytuksymab
Badanie		ZUMA-2	LOXO-BTK-18001	NCT00294632
Liczba pacjentów		74	77	44
OS	Okres obserwacji [mies.]	Mediana 11,6	Mediana 20,6	Mediana 23,1
	Mediana [mies.] (95% CI)	n/o (21,1; n/o)	23,5 (14,7; n/o)	24,3 (19,8; n/o)

<sup>12</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie Analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Tecartus [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2022/Tecartus\\_24\\_2022\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Tecartus_24_2022_BIP.pdf) [dostęp: 15.12.2023].

<sup>13</sup> Wang M. et al., Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial, Lancet Oncol 2012; 13: 716–23 [dostęp 16.02.2024].

Punkt końcowy	Parametry	ITT – breksukabtagen autoleucel	PAS 200 mg – pirtobrutynib	Lenalidomid+rytuksymab
PFS	Okres obserwacji [mies.]	Mediana 11,6	Mediana 13,7	Mediana 23,1
	Mediana [mies.] (95% CI)	16,2 (9,9; n/o)	7,4 (5,3; 13,3)	11,1 (8,3; 24,9)
ORR	Okres obserwacji [mies.]	Mediana 11,6	Data odcięcia danych 31.01.2022 r.	Mediana 23,1
	[%] (95% CI)	84 (73,4; 91,3)	57,1 (45,4; 68,4)	57%

n/o – nie osiągnięto

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Przedstawione powyżej dane sugerują, iż skuteczność ocenianej technologii jest mniejsza niż skuteczność breksukabtagenu autoleucelu i nieco mniejsza niż schematu lenalidomid+rytuksymab. W zestawieniu wyników terapii pirtobrutynibem z terapią skojarzoną lenalidomidu i rytuksymabu różnica wyników skuteczności wynosi zaledwie ok. 1 miesiąca w analizie OS i ok. 3,5 miesiąca w PFS, na korzyść potencjalnego komparatora. Należy jednak zwrócić uwagę na niepewność wnioskowania związaną z ograniczeniami powyższego zestawienia wyników, takimi jak różny czas obserwacji, oraz różne kryteria włączenia do badań, a także na fakt, że badanie rejestracyjne nie było badaniem RCT, co uniemożliwia wiarygodnie oszacowanie wartości klinicznej ocenianej technologii.

### Podsumowanie bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania LOXO-BTK-18001 wykazała, że w momencie odcięcia danych (29.07.2022 r.) u niemal wszystkich pacjentów w grupie OMTSAS (95%) i MSAS (91%) wystąpiło co najmniej jedno TEAE, przy czym ok. 60% z nich zostało uznane za związane z pirtobrutynibem.

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs w grupach OMTSAS i MSAS, wśród pacjentów przyjmujących pirtobrutynib 200 mg, były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (47,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (45,8%), infekcje i zakażenia (44,7%) oraz zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (37,5%).

ADRs jakiegokolwiek stopnia, obserwowane w grupie OMTSAS wśród pacjentów, którzy przyjęli 200 mg pirtobrutynibu obejmowały najczęściej: zmęczenie (23,7%), neutropenię (22,1%), stłuczenia/siniaki (21,8%), biegunkę (19,9%) oraz krwotok (16,8%).

SAEs wystąpiły u ok. 40% pacjentów, z czego tylko u ok. 6% pacjentów uznano je za związane z podanym lekiem. Najczęściej obserwowanymi SAEs w grupie MSAS (N=164) były: zapalenie płuc (7,9%), zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (3%) oraz sepsa i niewydolność oddechowa (1,2%). Z kolei w całej grupie OMTSAS (N=725) były to: zapalenie płuc (4,7%), zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (3,9%), COVID-19 (2,3%) oraz gorączka neutropeniczna (1,8%).

Na dzień odcięcia danych (31.01.2022 r.) śmiertelne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6,2% i 6,7% pacjentów, odpowiednio w OMTSAS i MSAS. Śmiertelne zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z pirtobrutynibem zaobserwowano w grupie OMTSAS u 4 pacjentów i wszystkie były o charakterze zakaźnym.

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

### 7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.2.1. Założenia

- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL ocenianej technologii: „Zalecana dawka produktu Jaypirca to 200 mg pirtobrutynibu doustnie raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.”
- Oszacowano roczny koszt terapii lekiem Jaypirca oraz koszt w oczekiwanym czasie PFS wynoszącym 10,6 miesiąca.
- Na czas pobierania danych ze strony Drugs.com tj. 14.12.2023 r., dane o cenie leku Jaypirca były dostępne dla 2 wariantów dawek. Zgodnie z ChPL Jaypirca przyjęto cenę dla dawki większej tj. 100 mg.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli dolary amerykańskie na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z dnia 14.12.2023 roku.

#### 7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 17. Dane wejściowe dla interwencji

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	3,9484	Tabela nr 242/A/NBP/2023 z dnia 2023-12-14
Dawka zalecana leku Jaypirca na podanie [mg]	200	ChPL Jaypirca
Cena pirtobrutynibu za mg [PLN]	14,56	<a href="https://www.drugs.com/price-guide/jaypirca">https://www.drugs.com/price-guide/jaypirca</a>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### 7.2.3. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Jaypirca, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL.

Tabela 18. Oszacowanie rocznych kosztów terapii

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2×4×5×6
Jaypirca						
pirtobrutynib	200	1	1	365	14,56	1 062 716

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej przedstawiono także koszt leczenia ocenianą technologią w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS.

Tabela 19. Oszacowanie kosztów interwencji w oczekiwanym czasie PFS [10,6 miesiąca]

Wariant	Koszt w czasie oczekiwanym PFS [PLN]
Wartość oczekiwana PFS = 0,88	935 190

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### Komentarz analityków

1. Ze względu na brak komparatora w głównym badaniu rejestracyjnym LOXO-BTK-18001, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia kosztów leczenia ocenianą interwencją oraz opcją terapeutyczną wybraną jako jej najbardziej odpowiedni komparator w warunkach polskich.

Po przeanalizowaniu wytycznych klinicznych oraz skuteczności dostępnych w Polsce schematów leczenia pacjentów chorych na chłoniaka z komórek płaszczą, za właściwy komparator do ocenianej technologii w warunkach polskich uznano terapię z wykorzystaniem breksukabtagenu autoleucelu. Oszacowano roczny koszt terapii komparatorem i porównano go z kosztem ocenianej technologii.

Założenia dla komparatora:

- Oszacowanie kosztów breksukabtagenu autoleucelu wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Tecartus<sup>14</sup> i ceną zawartą w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r.<sup>15</sup>.
- Ze względu na fakt, że lek podaje się jednorazowo przyjęto, że roczny koszt terapii komparatorem jest równy kosztowi terapii w oczekiwanym czasie PFS wynoszącym 10,6 miesiąca.
- Terapia jest refundowana w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10:C82, C83, C85)”.
- W obliczeniach nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty terapii wstępnej i premedykacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowanych kosztów leczenia ocenianą technologią i wybranym komparatorem.

**Tabela 20. Oszacowanie kosztów komparatora**

Substancja czynna	Koszt na rok [PLN]
Breksukabtagen autoleucel	1 431 000

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 21. Oszacowanie różnicy kosztów interwencji i wyłonionego w warunkach polskich komparatora w oczekiwanym czasie PFS [10,6 miesiąca]**

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Jaypirca)	748 152	1 431 000	-682 848
Średni	935 190	1 431 000	-495 810
Maksymalny (+20% ceny Jaypirca)	1 122 228	1 431 000	-308 772

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Koszt roczny oraz koszt w oczekiwanym czasie PFS (oszacowanym dla produktu leczniczego Jaypirca) dla wyłonionego w warunkach polskich komparatora jest taki sam, ze względu na to, że lek podaje się jednorazowo. Koszt jednorazowego podania komparatora wyniósł ok. 1,4 mln PLN, podczas gdy koszt terapii pirtobrutynibem w horyzoncie dożywotnym oszacowany został na ok. 940 tys. PLN, czyli ok. 500 tys. PLN mniej.

2. Dodatkowo, dla grupy pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T jako potencjalny komparator przyjęto terapię skojarzoną lenalidomidu z rytuksymabem, refundowana w Polsce w ramach chemioterapii. Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów ocenianej interwencji i wybranej terapii skojarzonej.

Założenia dla komparatora:

- Szacowanie kosztów wykonano zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w publikacji Wang 2012<sup>16</sup>. Przyjęto, że terapię stosuje się do progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
- Obliczono koszt terapii z zastosowaniem przyjętego komparatora w oczekiwanym czasie PFS dla ocenianej interwencji, wynoszącym 10,6 miesiąca.
- Dawkę substancji czynnej rytuksymab wyznacza się w oparciu o powierzchnię ciała pacjenta.

<sup>14</sup> ChPL Tecartus [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecartus-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 15.12.2023].

<sup>15</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp 15.12.2023].

<sup>16</sup> Wang M. et al., Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial, *Lancet Oncol* 2012; 13: 716–23 [dostęp 16.02.2024].

- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Powierzchnię ciała wyliczono zgodnie ze wzorem Haycocka ( $\approx 1,82$  dla średniego wzrostu 170 cm i masy ciała 70 kg).
- Cenę lenalidomidu i rytuksymabu zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r.<sup>17</sup>

**Tabela 22. Oszacowanie kosztów komparatora**

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2x4x5x6
<b>Lenalidomid + rytuksymab</b>						
Lenalidomid	20	28	21	13	5,27	28 774
Rytuksymab	682,5	7	1	4	5,49	14 989
					SUMA	43 762

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 23. Oszacowanie kosztów komparatora w oczekiwanym czasie PFS interwencji [10,6 miesiąca]**

Wariant	Koszt w czasie oczekiwanym PFS [PLN]
Wartość oczekiwana PFS = 0,88	38 511

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 24. Oszacowanie różnicy kosztów interwencji i wyłonionego w warunkach polskich komparatora w oczekiwanym czasie PFS interwencji [10,6 miesiąca]**

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Jaypirca)	748 152	38 511	709 641
Średni	935 190	38 511	896 679
Maksymalny (+20% ceny Jaypirca)	1 122 228	38 511	1 083 717

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Koszt terapii skojarzonej lenalidomidem i rytuksymabem w oczekiwanym czasie PFS (10,6 miesiąca), oszacowanym dla ocenianej interwencji, wyniósł ok. 39 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją, a komparatorem wyniosła ok. 897 tys. PLN na korzyść komparatora.

### 7.3. Model farmakoekonomiczny

Z związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego (brak wykresów Kaplana-Meiera dla punktów końcowych OS i PFS), analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### 7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Jaypirca we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 12.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Jaypirca, pirtobrutynib w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>

<sup>17</sup> Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl \(www.gov.pl\)](https://www.gov.pl/web/ministerstwo-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wyказu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2024-r) [dostęp: 16.02.2024].



- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Jaypirca.

#### 7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Jaypirca/pirtobrutynib we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.12.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Jaypirca i pirtobrutynib. Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono 12.01.2024 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną, trwającą rekomendację refundacyjną. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Jaypirca**

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<b>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2023</b> <b>Wielka Brytania</b>  <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10858">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10858</a>  [dostęp: 6.12.2023 r.]	Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka.	W trakcie	Przewiduje się, że temat będzie ważny dla pacjentów, opiekunów, specjalistów i zdrowia publicznego, aby zapewnić korzyści kliniczne, wyeliminować nierówności w stosowaniu i pomóc im w jak najlepszym wykorzystaniu zasobów NHS.  Oczekiwana data publikacji oceny: brak danych.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

#### Podsumowanie:

---

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną w trakcie oceny w Wielkiej Brytanii. Ocena dotyczy zastosowania substancji czynnej pirtobrutynib u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka.

## **7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej**

W związku z brakiem wykresów Kaplana-Meiera dla wyników OS i PFS w badaniu rejestracyjnym, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przeciętny roczny koszt terapii lekiem Jaypirca w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniósł około 1,1 mln PLN, natomiast koszt w oczekiwanym czasie PFS (10,6 miesiąca) około 940 tys. PLN. Oszacowano również różnicę rocznych kosztów pomiędzy ocenianą technologią a terapią z wykorzystaniem breksukabtagenu autoleucelu, uznaną przez analityków Agencji za najbardziej odpowiedni komparator. Różnica ta wyniosła około 500 tys. PLN na korzyść ocenianej interwencji.

Dodatkowo, dla grupy pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T jako potencjalny komparator przyjęto terapię skojarzoną lenalidomidu z rytuksymabem. Koszt tej terapii w oczekiwanym czasie PFS (10,6 miesiąca), oszacowanym dla ocenianej interwencji, wyniósł ok. 40 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją, a komparatorem wyniosła ok. 900 tys. PLN na korzyść komparatora.

### **Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA**

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono jedną informację o trwającym procesie refundacyjnym w Wielkiej Brytanii. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych w zagranicznych agencjach i organizacjach HTA.

---

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie I/II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Nieliczna populacja w analizie skuteczności (<100).
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) są niedojrzałe i wysoce cenzurowane. Badanie ciągle trwa i jego zakończenie zaplanowane jest na 2024 rok.
- Brak danych dotyczących jakości życia.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

### 8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było przeprowadzane między innymi w warunkach polskich (pozostałe ośrodki badawcze znajdowały się w Stanach Zjednoczonych, Australii, Francji, Włoszech, Japonii, Republice Korei, Szwecji, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii).
- W grupie pacjentów z chłoniakiem komórek płaszczka rasa biała stanowiła ok. 79%.

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Jaypirca.
- Niepewność co do możliwości uogólnienia wyników dla populacji docelowej określonej we wskazaniu – w zbiorczej analizie bezpieczeństwa zostali uwzględnieni pacjenci z fazy I, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem BTK (kryterium włączenia do badania opisujące otrzymanie przez pacjentów inhibitora BTK dotyczyło jedynie uczestników zakwalifikowanych do zestawu analizy skuteczności (PAS)).
- Protokół badania był wielokrotnie zmieniany przed datą graniczną 31.01.2022 r. W zestawie do analizy skuteczności zgłoszono poważne odstępstwa od protokołu u 7 pacjentów w Kohorcie 1. Były one związane z błędami proceduralnymi, badanym lekiem i raportowaniem bezpieczeństwa.
- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

### 8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Badanie rejestracyjne LOXO-BTK-18001 jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- CER oszacowano na około 1 mln PLN.

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Ze względu na znaczne ograniczenia danych do modelowania tj. brak wykresów Kaplana-Meiera dla wartości OS i PFS w badaniu rejestracyjnym, odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej dla ocenianego produktu leczniczego.

### 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (brak RCT oraz komparatora w badaniu, wysoki stopień cenzury pacjentów oraz wielokrotne zmiany w protokole) zwiększają

---

niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

---

## 9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

### 9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka leczeni wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona.

### 9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS) – zdefiniowany jako liczba miesięcy od daty podania pierwszej dawki pirtobrutynibu do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Pacjenci, którzy żyli lub z którymi utracono kontakt w dniu odcięcia danych byli cenzurowani.
- Ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) – zdefiniowany jako odsetek uczestników z najlepszą odpowiedzią całkowitą (ang. *best overall response*, BOR), odpowiedzią całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub odpowiedzią częściową (ang. *partial response*, PR) w oparciu o ocenę IRC i badacza, na podstawie kryteriów odpowiedzi na leczenie Lugano dla chłoniaka złośliwego.
- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) – zdefiniowany jako liczba miesięcy od daty podania pierwszej dawki pirtobrutynibu do wcześniejszego z następujących zdarzeń: udokumentowania progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Żyjący pacjenci bez udokumentowanej progresji choroby w dniu odcięcia danych podlegali cenzurze.
- Najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response*, BOR) - zdefiniowana jako oznaczenie najlepszej odpowiedzi dla każdego pacjenta zarejestrowanego między pierwszą dawką pirtobrutynibu, a najwcześniejszą z następujących dat: datą udokumentowanej progresji choroby zgodnie z kryteriami Lugano, datą kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub datą odcięcia danych, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej.
- Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) – zdefiniowany jako liczba miesięcy od daty rozpoczęcia pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do wcześniejszej, z następujących dat udokumentowania, progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Czas do odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) – zdefiniowany jako liczba miesięcy, które upłynęły między datą podania pierwszej dawki pirtobrutynibu, a pierwszą dokumentacją ogólnej odpowiedzi CR lub PR, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Czas do najlepszej odpowiedzi (ang. *time to best response*, TTBR) - zdefiniowany jako liczba miesięcy, które upłynęły między datą podania pierwszej dawki pirtobrutynibu, a pierwszym udokumentowaniem CR (jeśli BOR pacjenta to CR) lub PR.

### 9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Zalecana dawka dobową wynosi 200 mg pirtobrutynibu (dwie tabletki zawierające 100 mg pirtobrutynibu). Tabletkę 50 mg jest dostępna w celu zmniejszenia dawki. Korzyści zdrowotne w populacji pacjentów z MCL (PAS 200 mg):

- przeżycie całkowite: oczekiwana mediana OS [miesiące]: 23,5;
- całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie: oczekiwany ORR [%]: 57;
- czas przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 7;
- najlepsza ogólna odpowiedź: oczekiwany BOR [%]:
  - odpowiedź całkowita: 18;
  - odpowiedź częściowa: 39.
- czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DOR [miesiące]: 17,5;
- czas do odpowiedzi: oczekiwana mediana TTR [miesiące]: 1,5;
- czas do najlepszej odpowiedzi: oczekiwana mediana TTBR [miesiące]: 1,5.

## 10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
LOXO-BTK-18001	Clinical Trials, <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03740529?term=NCT03740529&amp;draw=1&amp;rank=1">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03740529?term=NCT03740529&amp;draw=1&amp;rank=1</a> [dostęp: 30.11.2023]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
BSH 2023	British Society for Haematology, BSH Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline, 2023 <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.19131">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.19131</a> [dostęp: 20.12.2023]
ESMO 2017	European Society for Medical Oncology, Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2017, <a href="https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42151-0/pdf">https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42151-0/pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]
NCCN 2024	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Mantle Cell Lymphoma, 2024 <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf</a> [dostęp: 19.01.2024]
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2023, Wielka Brytania <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10858">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10858</a> [dostęp: 6.12.2023]
Pozostałe publikacje	
AOTMiT 14/2023	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 14/2023 z dnia 13.02.2023 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/ORP/U_7_31_13022023_o_14_lenalidomid_off%20label_zacz_R_EOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/ORP/U_7_31_13022023_o_14_lenalidomid_off%20label_zacz_R_EOPTR.pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]
AOTMiT Tecartus, 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie Analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Tecartus <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Tecartus_24_2022_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Tecartus_24_2022_BIP.pdf</a> [dostęp: 14.12.2023]
AOTMiT 25/2022	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21.02.2022 roku, Wykaz TLI 2022 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]
AOTMiT 119/2021	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23.08.2021 roku, Wykaz TLK 2021 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]
AOTMiT 319/2019	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 319/2019 z dnia 7.10.2019 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/ORP/u_40_408_191007_o_319_imbruvica_ibrutyni_b_rdtl_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/ORP/u_40_408_191007_o_319_imbruvica_ibrutyni_b_rdtl_zacz.pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]
AOTMiT 70/2019	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 70/2019 z dnia 18.03.2019 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/042/ORP/U_11_88_190318_o_70_Imbruvica_ibrutynib_chl_z_kom_plaszcz_a_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/042/ORP/U_11_88_190318_o_70_Imbruvica_ibrutynib_chl_z_kom_plaszcz_a_RDTL.pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]
AOTMiT 317/2018	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 317/2018 z dnia 3.12.2018 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/193/ORP/U_45_455_181203_opinia_317_ibrutynib_chl_oniak_31s.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/193/ORP/U_45_455_181203_opinia_317_ibrutynib_chl_oniak_31s.pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]
AOTMiT 1/2017	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 1/2017 z dnia 9.01.2017 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/SRP/U_1_1_170109_stanowisko_1_Imbruvica_w_r_ef.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/SRP/U_1_1_170109_stanowisko_1_Imbruvica_w_r_ef.pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]
AOTMiT 220/2020	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2020 z dnia 7.09.2019 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/ORP/U_36_285_07092020_o_220_Revlimid_lenalidomid_RDTL_prop_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/ORP/U_36_285_07092020_o_220_Revlimid_lenalidomid_RDTL_prop_zacz.pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]
AOTMiT 56/2019	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 56/2019 z dnia 15.07.2019 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/SRP/U_27_268_190715_s_56_Revlimid_lenalidomid_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/SRP/U_27_268_190715_s_56_Revlimid_lenalidomid_w_ref.pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]
AOTMiT 2/2018	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2018 z dnia 8.01.2018 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/198/ORP/U_2_11_opinia_2_oksalipiatyna_off-label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/198/ORP/U_2_11_opinia_2_oksalipiatyna_off-label.pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]
AOTMiT 82/2019	RP Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 82/2019 z dnia 10.10.2019 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/REK/rdtl_82_2019_imbruvica_mkp_zaczerniona.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/REK/rdtl_82_2019_imbruvica_mkp_zaczerniona.pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]
AOTMiT 24/2019	RP Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 24/2019 z dnia 21.03.2019 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/042/REK/Rdtl_24_2019_Imbruvica_ch_komorek_plaszcz_a.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/042/REK/Rdtl_24_2019_Imbruvica_ch_komorek_plaszcz_a.pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]
AOTMiT 1/2017	RP Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 1/2017 z dnia 13.01.2017 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/REK/RP_1_2017_Imbruvica_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/REK/RP_1_2017_Imbruvica_MKP.pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]
AOTMiT 110/2020	RP Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 110/2020 z dnia 19.09.2020 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/REK/RDTL_nr_110_Revlimid.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/REK/RDTL_nr_110_Revlimid.pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]
AOTMiT 54/2019	RP Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 54/2019 z dnia 16.07.2019 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/REK/RP_54_2019_Revlimid_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/REK/RP_54_2019_Revlimid_MKP.pdf</a> [dostęp: 23.11.2023]

<b>AOTMiT AWA Revlimid, 2019</b>	Analiza Weryfikacyjna Agencji „Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego: Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/AWA/106_AWA_OT.4331.29.2019_Revlimid_MCL_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/AWA/106_AWA_OT.4331.29.2019_Revlimid_MCL_BIP.pdf</a> [dostęp: 8.12.2023]
<b>Biomedtracker Cheah 2015</b>	<a href="https://www.biomedtracker.com/">https://www.biomedtracker.com/</a> [dostęp: 27.11.2023] Cheah et. al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes, Annals of Oncology Volume 26, Issue 6, June 2015, Pages 1175-1179 [dostęp 16.02.2024]
<b>ChPL Jaypirca</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jaypirca <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 21.11.2023]
<b>ChPL Tecartus</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecartus <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 15.12.2023]
<b>Clinical Trials EPAR Jaypirca</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a> [dostęp: 28.11.23] European Public Assessment Report Jaypirca <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [dostęp 21.11.2023]
<b>EudraVigilance</b>	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków, <a href="https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html">https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html</a> [dostęp: 12.01.2024]
<b>FDA FAERS</b>	FDA Adverse Event Reporting System, <a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis</a> [dostęp: 12.01.2024]
<b>Globocan</b>	<a href="https://gco.iarc.fr/">https://gco.iarc.fr/</a> [dostęp: 8.12.2023]
<b>KRN</b>	<a href="http://onkologia.org.pl/">http://onkologia.org.pl/</a> [dostęp: 8.12.2023]
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2023 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r</a> [dostęp: 27.11.2023]
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych</a> [dostęp: 10.01.2024]
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <a href="https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa">https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa</a> [dostęp: 12.01.2024]
<b>Wang 2012</b>	Wang M. et al., Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial, Lancet Oncol 2012; 13: 716–23 [dostęp 16.02.2024]
<b>WHO, VigiAccess</b>	WHO VigiAccess Database, <a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a> [dostęp: 12.01.2024]

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. Fragmenty EPAR

#### Epidemiology

MCL is a rare and aggressive subtype of B-cell NHL and is incurable with current therapies. MCL accounts for 3% to 10% of all new NHL cases per year with a typical incidence of approximately 1 to 2 per 100,000 in Europe and the US (Dreyling et al. 2017; Jain and Wang 2019). Prognosis for patients with MCL is poor, with OS of 3 to 5 years at diagnosis (Dreyling et al. 2018). MCL is more common in men (3:1; male:female) and patients are typically aged 60 to 70 years old at diagnosis.

#### Biologic features

The majority of MCL cases have an immunophenotype which is positive for B cell antigens (CD5, BCL2, and cyclinD1), and negative for CD23 and follicular centre cell-associated antigens, such as CD10 and BCL-6.

#### Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

While the indolent presentation of MCL is reported in a minority of patients with smoldering or leukaemic histology, the typical clinical presentation of MCL is aggressive and includes classic, blastoid, or pleomorphic histology with treatment at diagnosis required for most patients.

#### Management

Frontline treatment selection is based on patient characteristics and candidacy for intensive chemoimmunotherapy approaches, which yield high response rates including CRs but few long-term remissions (Lenz et al. 2005; Flinn et al. 2014). Young and fit patients typically receive intensive chemoimmunotherapy with autologous stem cell transplantation in the first-line setting (NCCN 2021b; Flinn et al. 2014; Lenz et al. 2005). Cure with this approach is rare and relapse is nearly universal. Treatment benefits become progressively shorter with each subsequent line of therapy after relapse (Kumar et al. 2019). Prior to the development of BTK inhibitors, salvage therapies such as bortezomib, lenalidomide, or temsirolimus were approved, yielding ORRs consistently less than 40%, CRs generally less than 10%, and median PFS consistently less than 9 months (Goy et al. 2009; Trněný et al. 2016; Hess et al. 2009). Covalent BTK inhibitors (for example, ibrutinib) are the most established therapy for relapsed MCL based on efficacy data that are clearly superior to other approved salvage therapies with EMA/308908/2023 Page 10/122 ORRs of 70% to 84% and a median PFS of 12 to 22 months (Rule et al. 2019; Wang et al. 2019; Song et al. 2020).

While there are clear benefits in treating patients with MCL with covalent BTK inhibitors, BTK inhibition is not curative and when patients relapse, outlook is poor and subsequent treatment options are not well defined (NCCN 2021b). Prospective studies evaluating therapy options in the post-BTK inhibitor setting of relapsed MCL are rare or not yet reported. Available data demonstrate that following progression on BTK inhibitors, survival of patients with MCL is very poor with median OS at only 2.5 to 8.4 months (Martin et al. 2016; Cheah et al. 2015; Epperla et al. 2017). Published data with bortezomib, lenalidomide, and temsirolimus predate use of BT inhibitors, but response rates to chemoimmunotherapy given as post-ibrutinib salvage therapy are as low as 27% (Martin et al. 2016; Jain et al. 2018). As per current guidelines, the only authorised drug after BTKi is brexucabtagene autoleucl. This CD19-targeted CAR-T treatment option is limited by the known production difficulties inherent to CART cells. The management of patients with relapsed/refractory MCL post BTKi represents a clinical challenge. Patients typically receive salvage use of treatment for r/r MCL prior to the arrival of BTKi or use/re-use of previous lines therapies (e.g. rituximab-bendamustine-cytarabine regimen (R-BAC)).

### 11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 26. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
British Society for Haematology BSH 2023  <a href="#">Link</a>	<b>Patients with MCL who are relapsed or refractory (including stable disease) after anti-CD20 antibody-containing immunochemotherapy and BTKi:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• brexucabtagene autoleucl (1A).</li></ul> <b>Options for patients who are failed by a covalent BTK inhibitor and are unfit for, or have already received, CAR-T:</b>



Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>continue BTKi until the initiation of subsequent therapy to avoid the risk of disease flare – suggested for patients relapsing on a covalent BTKi (2C);</i></li> <li>• <i>non-covalent BTK inhibitor such as <b>pirtobrutinib</b> (2B);</i></li> <li>• <i>rituximab-bendamustine cytarabine (R-BAC) - if immunochemotherapy is considered (2B).</i></li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u>  <i>I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badan RCT bez heterogeniczności;</i>  <i>II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wskazujących na heterogeniczność;</i>  <i>III – prospektywne badanie kohortowe;</i>  <i>IV – retrospektywne badanie kohortowe lub badania kliniczno – kontrolne;</i>  <i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u>  <i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i>  <i>B – silne lub umiarkowanie silne dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i>  <i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają and ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty), opcjonalne;</i>  <i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie zalecane;</i>  <i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.</i></p>
<p>European Society for Medical Oncology  ESMO 2017  Europa</p> <p><a href="#">Link</a></p>	<p><b>Recommendations for patients with relapsed MCL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>in early relapses (&lt; 12–24 months), a non-cross-resistant scheme should be preferred [bendamustine or HD-AraC-containing regimens, e.g. rituximab, bendamustine and cytarabine (R-BAC)] after CHOP or vice versa. Rituximab should be added if the previous antibody-containing scheme achieved &gt; 6 months duration of remission [IV, B],</i></li> <li>• <i>ibrutinib,</i></li> <li>• <i>lenalidomide (preferable in combination with rituximab),</i></li> <li>• <i>temsirolimus and bortezomib should be preferably combined with chemotherapy,</i></li> <li>• <i>high-dose chemotherapy with ASCT (autologous stem cell transplant),</i></li> <li>• <i>participation in trials.</i></li> </ul> <p><u>Levels of evidence:</u>  <i>I Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity</i>  <i>II Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity</i>  <i>III Prospective cohort studies</i>  <i>IV Retrospective cohort studies or case–control studies</i>  <i>V Studies without control group, case reports, experts opinions</i></p> <p><u>Grades of recommendation</u>  <i>A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended</i>  <i>B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended</i>  <i>C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional</i>  <i>D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended</i>  <i>E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended</i></p>
<p>National Comprehensive Cancer Network  NCCN 2024  Stany Zjednoczone</p> <p><a href="#">Link</a></p>	<p><b>Patients with progressive disease MCL who have been previously treated with a Bruton’s tyrosine kinase (BTK) inhibitor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>non-covalent BTKi:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ <b>pirtobrutinib.</b></li> </ul> </li> <li>• <i>anti-CD19 CAR T-cell therapy:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ <i>brexucabtagene autoleucl (CD19-directed).</i></li> </ul> </li> <li>• <i>participation in clinical trials;</i></li> <li>• <i>alternative second-line therapy followed by allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) in selected cases if complete response (CR) or partial response (PR) is achieved ± involved-site radiation therapy (ISRT);</i></li> <li>• <i>palliative ISRT (involved-site radiation therapy).</i></li> </ul> <p><b>SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY</b></p> <p><u>Preferred regimens:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>covalent BTKi – acalabrutinib, zanubrutinib;</i></li> <li>• <i>lenalidomide + rituximab.</i></li> </ul> <p><u>Other recommended regimen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>covalent BTKi - Ibrutinib ± rituximab.</i></li> </ul> <p><u>Useful in certain circumstances:</u></p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bendamustine + rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine);</li> <li>• RBAC500 (rituximab, bendamustine, cytarabine) - not recommended if treated with prior bendamustine;</li> <li>• bortezomib ± rituximab</li> <li>• DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) + rituximab (if not previously given);</li> <li>• GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) + rituximab;</li> <li>• ibrutinib + venetoclax;</li> <li>• venetoclax (continuous) ± rituximab.</li> </ul> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.</p> <p><u>Level of evidence:</u></p> <p><i>I - Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or metaanalyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity</i></p> <p><i>II - Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity</i></p> <p><i>III - Prospective cohort studies.</i></p> <p><u>Grades of recommendation:</u></p> <p><i>A - Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.</i></p> <p><i>B - Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended.</i></p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 11.3. Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich

Uprzejmie proszę o udzielenie odpowiedzi na poniższe pytania.

#### Informacje podstawowe

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę podać nazwę organizacji.	Stowarzyszenie Przyjaciół Chorych na Chłoniaki "Przebiśnięg"
2.	Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji.	Stowarzyszenie Przyjaciół Chorych na Chłoniaki "Przebiśnięg" skupia osoby, które pragną pomagać pacjentom z rozpoznanymi chorobami układu limfatycznego – zarówno tym zdiagnozowanym, jak i tym, którzy ukończyli leczenie oraz ich bliskim. Celem stowarzyszenia, jest m.in.: działanie na rzecz poprawy jakości życia chorych ze schorzeniami układu chłonnego i ich bliskich, wspieranie oraz inicjowanie działań na rzecz poprawy dostępu do leczenia, propagowanie wiedzy na temat chorób hematologicznych.
3.	Jak wielu członków liczy organizacja?	30
4.	Proszę o informację, czy organizacja należy do zrzeszenia innych organizacji międzynarodowych (jeśli tak, to do jakiego).	nie

#### Wpływ choroby na życie u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak chłoniak z komórek płaszczka wpływa na codzienne życie pacjenta? (np. objawy, utrata zdolności do pracy, utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne).	Najczęstszym objawem chłoniaków są powiększone, niebolesne węzły chłonne wyczuwalne na szyi, pod pachami, w pachwinach lub w innych okolicach ciała. Ich średnica przekracza 1 cm, nie reagują na leczenie przeciwbakteryjne i przeciwzapalne przez okres nie dłuższy niż 2-3 tygodnie. Co charakterystyczne, powiększeniu węzłów chłonnych nie towarzyszą objawy stanu zapalnego, takie jak ból, tkliwość czy zaczerwienienie. Towarzyszyć im za to mogą:  - stany podgorączkowe lub gorączka, pojawiające się w różnych porach dnia,  - osłabienie,  - zlewne poty nocne,  - chudnięcie,  - swędzenie skóry,  - bóle kości,  - kaszel i infekcje górnych dróg oddechowych oraz płuc,  - duszność, nietolerancja wysiłku,  - powiększenie wątroby i śledziony,

		- zaburzenia czynnościowe ze strony układu pokarmowego.
2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	To choroba pojawiająca się najczęściej u osób w starszym wieku (60-65 lat), trzykrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. U większości pacjentów jest rozpoznawany w późnym stadium zaawansowania.
3.	Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia.	Kwestia współwystępowania innych chorób dotyczy indywidualnych pacjentów, w związku z czym wszelkie kwestie związane z wyzwaniami w zarządzaniu przedmiotową chorobą podlegają decyzji lekarza prowadzącego.
4.	Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).	Uzupełnieniem leczenia choroby może być wsparcie w zakresie odpowiedniej diety czy wsparcie psychologiczne pacjentów, którzy szukają go m.in. u innych pacjentów czy wśród organizacji zrzeszających chorych.

#### **Doświadczenie z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi**

<b>Lp.</b>	<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź</b>
1.	Proszę wskazać główne terapie/technologie medyczne obecnie stosowane przez pacjentów w tym schorzeniu i sposób ich stosowania (postać farmaceutyczna, miejsce terapii (domu, szpital, itp.), dawka, częstotliwość terapii i łatwość dostępu).	<p>W trakcie leczenia stosuje się jedną lub kilka metod terapeutycznych jednocześnie. Planując schemat leczenia zespół lekarzy bierze pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rodzaj chłoniaka,</li> <li>• stadium zaawansowania,</li> <li>• informacje o lokalizacji nowotworu,</li> <li>• ogólny stan zdrowia,</li> <li>• stan żył pacjenta,</li> <li>• wiek pacjenta.</li> </ul>
2.	Proszę określić wpływ obecnie dostępnych terapii na najbardziej dotkliwe aspekty choroby (np. objawy, poprawa oddychania, połykania, chodzenia, zdolność do ubierania się, pracy, uczenia się, kontaktów towarzyskich).	Dla każdego pacjenta potencjalne korzyści wynikające z zastosowanego leczenia jak również skutki uboczne mogą być inne.
3.	Proszę wymienić najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii.	j.w.
4.	Proszę wskazać obciążenia, jakie obecnie stosowane terapie nakładają na codzienne życie pacjenta (np. wpływ na różnych etapach choroby, przerwa w pracy, wizyty w klinice w celu otrzymania podawanych leków, trudności w korzystaniu z technologii, wyzwania związane z powrotem do zdrowia po leczeniu, konieczność rehabilitacji, wizyty w klinice w celu wykonania zabiegów i badań).	Wielu pacjentów cierpiących na chłoniaki zmagają się z takimi problemami jak: długie i męczące dojazdy do ośrodków, konieczność przerywania aktywności zawodowej, pogorszenie sytuacji materialnej.

5.	Proszę wymienić działania niepożądane obecnie stosowanych terapii, które są trudne do tolerowania przez pacjentów.	Dla każdego pacjenta potencjalne korzyści wynikające z zastosowanego leczenia jak również skutki uboczne mogą być inne.
6.	Proszę wskazać obawy/zagrożenia/ obciążenia dotyczące długoterminowego stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.	Chłoniak z komórek płaszczka charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem i szybko postępującą opornością na leczenie. Obawy pacjentów wynikają z możliwych działań niepożądanych wynikających ze stosowanych terapii.
7.	Jeśli obecna terapia jest produktem leczniczym, jakie są wyzwania związane z przyjmowaniem go zgodnie z zaleceniami lub w jaki sposób modyfikowane jest dawkowanie? (np. dzielenie dawek w celu uniknięcia działań niepożądanych lub pominięcie dawek z powodu wystąpienia działań niepożądanych).	Dostosowanie dawki wynika z decyzji lekarza prowadzącego pacjenta.

#### **Oczekiwania dotyczące ocenianej technologii medycznej Jaypirca (pirtobrutynib)**

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu <b>Jaypirca</b> , jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	Ogólne oczekiwania pacjentów to poprawa wyników leczenia i jakości życia.
2.	Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przebiegu choroby,</li> <li>• objawów,</li> <li>• bólu,</li> <li>• stopnia niepełnosprawności,</li> <li>• zdrowia psychicznego,</li> <li>• jakości życia,</li> <li>• łatwości stosowania,</li> <li>• miejsca terapii,</li> <li>• innych aspektów.</li> </ul>	<p>Pacjenci od każdej nowej technologii oczekują poprawy wyników leczenia, jakości życia, zmniejszenia lub ustąpienia objawów. Niektórzy pacjenci podkreślają, że ważnym dla nich aspektem jest łatwość stosowania terapii oraz możliwość uniknięcia hospitalizacji. Należy zwrócić uwagę, że oceniana technologia ma doustną formę podania leku.</p> <p>W przypadku niepowodzenia leczenia, braku odpowiedzi na leczenie inhibitorem kinazy Brutona lub nawrotu choroby, w ostatnich miesiącach pacjenci uzyskali również dostęp do terapii CAR-T, obiecującej opcji, ale niedostępnej dla wszystkich pacjentów z tej grupy. Dlatego tak ważnym jest umożliwienie dostępu do innej opcji terapeutycznej dla bardzo niewielkiej grupy pacjentów po niepowodzeniu leczenia w pierwszej linii BTK. Taką opcją jest obecnie produkt leczniczy pirtobrutynib, który zatwierdzony został do stosowania w monoterapii 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).</p>
3.	Proszę wymienić obawy/zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może</li> </ul>	Ze względu na brak doświadczenia pacjentów z ocenianą technologią, nie możemy udzielić szczegółowej odpowiedzi na to pytanie.

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
	<p>skutkować pogorszeniem przebiegu choroby;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem);</li> <li>• Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego;</li> <li>• Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.);</li> <li>• Innych obaw niewymienionych powyżej.</li> </ul>	

#### **Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną Jaypirca (pirtobrutynib)**

Proszę wymienić pozytywne i negatywne skutki stosowania leczenia, zgłaszane przez pacjentów przyjmujących Jaypirca.

Ze względu na brak doświadczenia pacjentów z ocenianą technologią, nie możemy udzielić szczegółowej odpowiedzi na to pytanie.

#### **Dodatkowe informacje**

Proszę o podanie wszelkich dodatkowych informacji, które mogą być pomocne dla analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Pirtobrutynib w monoterapii 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 może stanowić obiecującą opcję dla tej grupy pacjentów, a nie bez znaczenia pozostaje również dogodna dla pacjenta doustna forma podania leku. Dlatego uważamy, że dorośli pacjenci w Polsce z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) leczeni wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK), zasługują na umożliwienie dostępu do nowego schematu leczenia. Wierzimy, że każda decyzja mająca na celu poprawę leczenia naszych pacjentów w Polsce jest bardzo dokładnie rozważana i analizowana przez specjalistów i ekspertów. Uznając ogromne doświadczenie i dorobek wszystkich uczestników podejmowania decyzji dotyczących finansowania świadczeń lekowych wyrażamy nadzieję, że podjęte decyzje będą korzystne dla tej grupy pacjentów.

## 11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 27. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących pirtobrutynibu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
NIE	A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Sma II Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (NCT03740529)	I/II	Aktywny/Nie rekrutuje	Druga lub każda kolejna	16.11.2018 r.	04.2024 r.	04.2024 r.	860	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03740529?term=pirtobrutinib&amp;draw=5&amp;rank=16">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03740529?term=pirtobrutinib&amp;draw=5&amp;rank=16</a>	Brak
TAK	A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 Versus Investigator Choice of BTK Inhibitor in Patients With Previously Treated BTK Inhibitor Naïve Mantle Cell Lymphoma (BRUIN MCL-321) (NCT04662255)	III	Rekrutuje	Druga lub każda kolejna	8.04.2021 r.	04.2025 r.	04.2025 r.	500	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04662255?term=pirtobrutinib&amp;draw=5&amp;rank=15">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04662255?term=pirtobrutinib&amp;draw=5&amp;rank=15</a>	Brak
NIE	A Phase 2 Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Sma II Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (NCT04849416)	II	Aktywny/Nie rekrutuje	Druga lub każda kolejna	14.05.2021 r.	10.04.2023 r.	19.04.2025 r.	126	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04849416?term=pirtobrutinib&amp;draw=5&amp;rank=17">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04849416?term=pirtobrutinib&amp;draw=5&amp;rank=17</a>	Brak

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>. [dostęp: 30.11.23 r.].

## 11.5. Strategia wyszukiwania

**Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Jaypirca w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 10.01.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	pirtobrutinib OR Jaypirca	34
#2	"mantle cell lymphoma" OR "MCL" OR "Lymphoma, Mantle-Cell" OR "Mantle-Cell Lymphoma" OR "Lymphoma, Mantle Cell" OR "B-cell non-Hodgkin lymphoma" OR "Lymphoma, Mantle Cell"	1480
#3	relapse OR refractory	57 099
#4	#1 AND #2 AND #3	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Jaypirca w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 10.01.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 113 767
#2	pirtobrutinib OR Jaypirca	57
#3	"mantle cell lymphoma" OR "MCL" OR "Lymphoma, Mantle-Cell" OR "Mantle-Cell Lymphoma" OR "Lymphoma, Mantle Cell" OR "B-cell non-Hodgkin lymphoma" OR "Lymphoma, Mantle Cell"	18 781
#4	relapse OR refractory	886 812
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	6

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

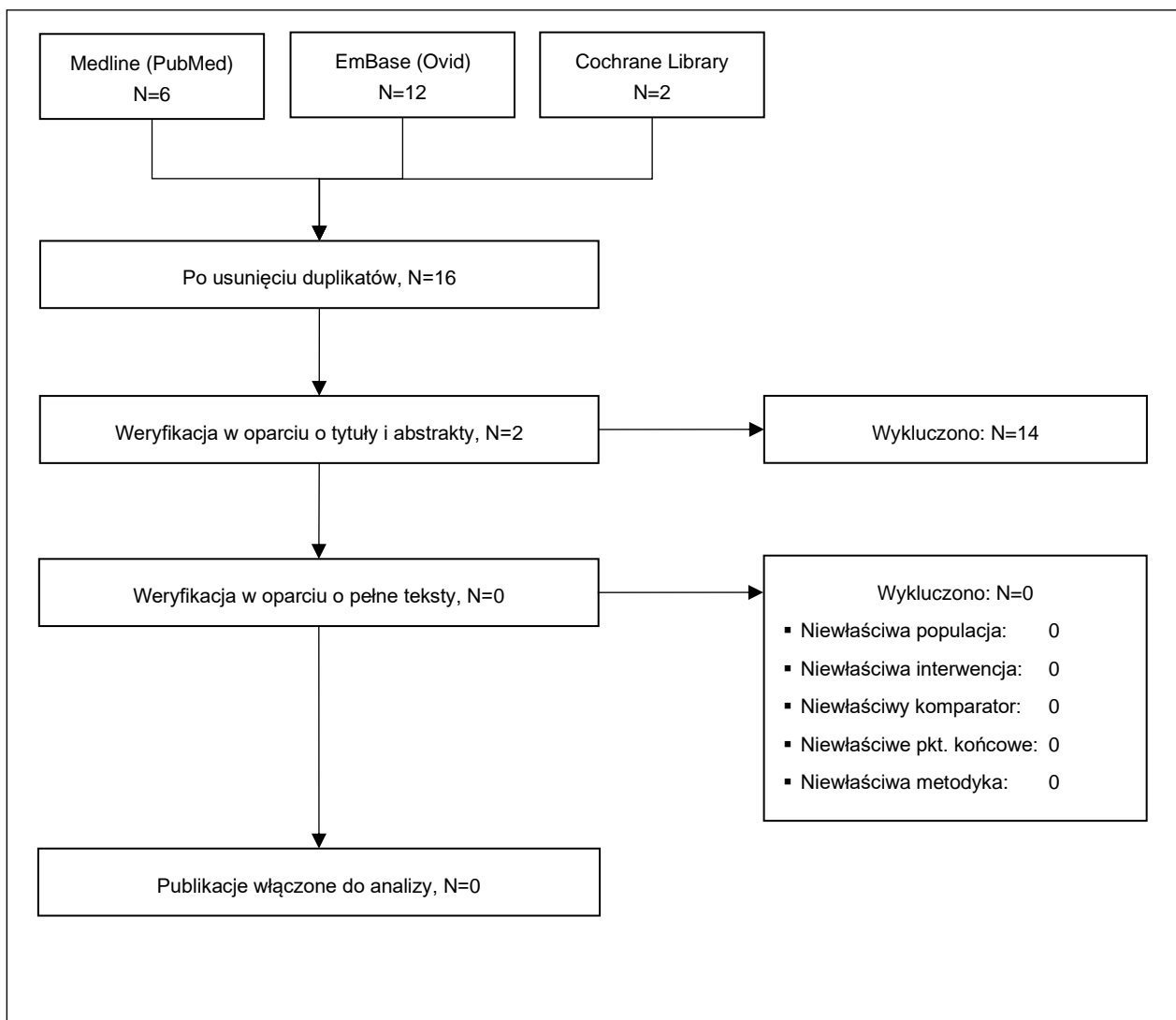
**Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Jaypirca w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 10.01.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 294 214
#2	randomized controlled trial.af.	1 086 430
#3	controlled clinical trial.af.	502 575
#4	placebo.af.	534 092
#5	clinical trials.af.	529 581
#6	(pirtobrutinib or Jaypirca).af.	262
#7	(mantle cell lymphoma* or MCL* or Lymphoma, Mantle-Cell* or Mantle-Cell Lymphoma* or Lymphoma, Mantle Cell* or B-cell non-Hodgkin lymphoma* or Lymphoma, Mantle Cell*).af.	169 636
#8	(relapse or refractory).af.	597 180
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3 027 634
#10	6 and 7 and 8 and 9	12

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



## 11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 1. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Jaypirca

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

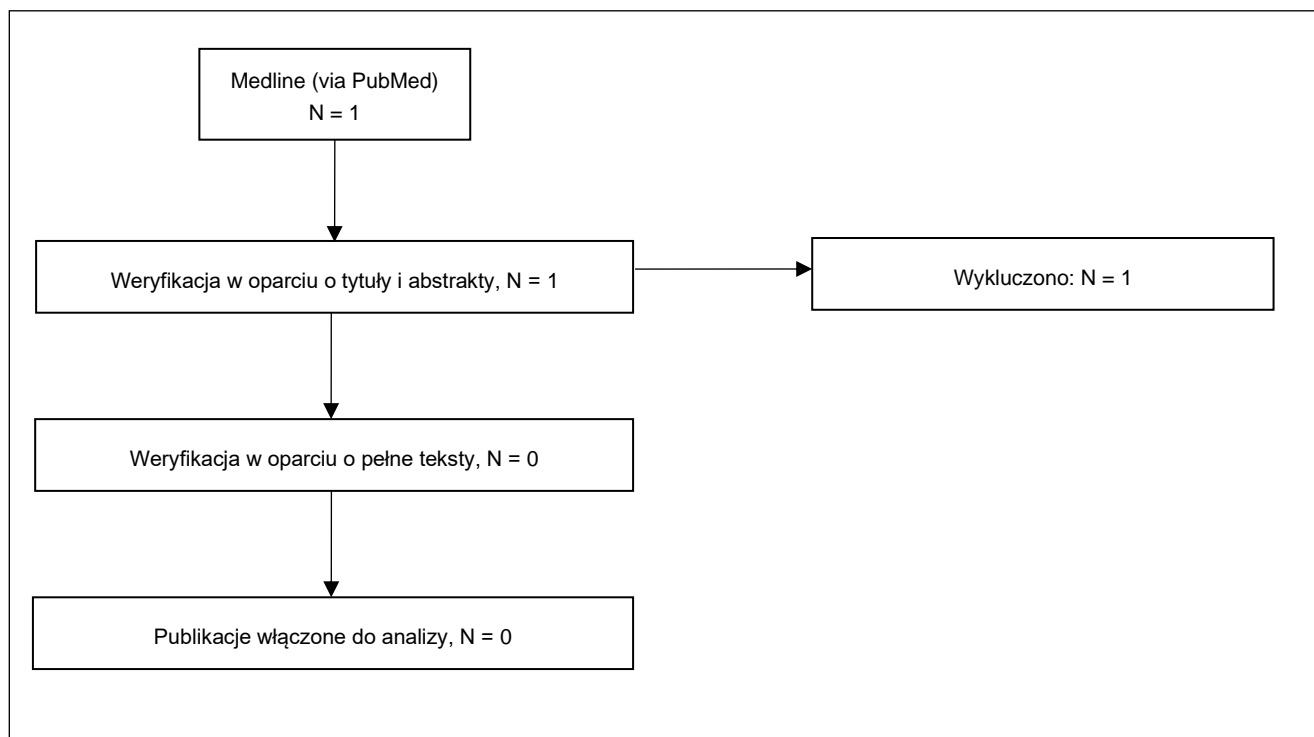
## 11.7. Strategie wyszukiwania HTA

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 12.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	7 747 062
#2	(Jaypirca) OR (pirtobrutinib)	58
#3	(#1) AND (#2)	1

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.8. Diagram selekcji HTA



**Rysunek 2. Diagram selekcji publikacja dla analiz ekonomicznych**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.