

Liečivo akalabrutinib (Calquence) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
38225

ATC skupina:
L01EL02

ŠÚKL kód:
3188E

Publikované dňa:
14.07.2026

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona č. 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **vyhovieť** žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Calquence v indikácii liečba pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek u dospelých pacientov.

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia (IO) nasledovne (navrhované doplnenie je vyznačené tučným písmom):

„Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov v monoterapii s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL), **ktorí v minulosti neboli liečení inhibítormi Brutonovej tyrozínkinázy (BTKi).**

Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava; Onkologickom ústave sv. Alžbety s.r.o., Bratislava; Klinike hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB (Nemocnica sv. Cyrila a Metoda); Východoslovenskom onkologickom ústave, a.s., Košice; Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice; Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica; Klinike hematológie a transfúziológie, Univerzitnej Nemocnice Martin; v hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra; Oddelení klinickej hematológie, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov.

Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 2.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Odporúčame zvážiť doplnenie nasledujúceho preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Lymfóm z plášťových buniek (MCL, z angl. mantle cell lymphoma) je zriedkavý podtyp B-bunkového non-Hodgkinovho lymfómu (NHL, z angl. non-Hodgkin lymphoma) so všeobecne agresívnym priebehom. Ochorenie má výrazný fyzický, psychický a finančný dopad na pacientov a ich opatrovateľov. MCL sa spája so zlou prognózou v dôsledku agresívneho klinického priebehu ochorenia a pacienti zvyčajne vyžadujú viacero línií terapie. Napriek vysokej miere počiatkovej odpovede na terapiu prvej línie, takmer všetci pacienti s MCL nakoniec po terapiách prvej línie recidivujú. MCL je vo výraznej väčšine prípadov diagnostikovaný u pacientov vo vyššom veku, mediánový vek v čase diagnózy je 68 rokov. K rizikovým faktorom sa radí okrem veku aj pohlavie, keďže v 75 % prípadov sú postihnutí muži. Prognóza ochorenia sa líši na základe klinických a laboratórnych parametrov. Horšia prognóza je spojená s vyšším prognostickým skóre v medzinárodnom prognostickom indexe pre MCL (MIPI z angl. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index).
- Hodnotený liečebný režim:
 - **ABR** = akalabrutinib

Liek Calquence nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. advanced therapy medicinal product).
- Komparátormi sú režimy:
 - **IBR** = ibrutinib

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- Liečba **ABR** nepreukázala prínos voči **IBR** v dvoch predložených neukotvených nepriamych porovnaniach upravených párovaním (MAIC, z angl. matching-adjusted

indirect comparison). Na základe dosiahnutých výsledkov považujeme účinnosť ABR a IBR pre potreby aktuálneho hodnotenia za podobnú.

- **Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival):** V MAIC (i) ani v MAIC (ii) neboli rozdiely v OS medzi ABR a IBR štatisticky významné. Odhadované riziko úmrtia bolo numericky nižšie pri ABR s pomerom rizík (HR, z angl. hazard ratio) 0,76 (95 % interval spoľahlivosti¹: 0,47 – 1,23; p = 0,24) pre MAIC (i) a 0,87 (95 % CI: 0,64 – 1,17; p = 0,35) pre MAIC (ii).
- **Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival):** V MAIC (i) ani v MAIC (ii) neboli rozdiely v PFS medzi ABR a IBR štatisticky významné. Odhadované riziko progresie bolo numericky nižšie pri ABR s HR 0,84 (95 % CI: 0,61 – 1,15; p = 0,26) pre MAIC (i) a 0,92 (95 % CI: 0,74 – 1,15; p = 0,48) pre MAIC (ii).
- **Kvalita života:** V žiadnom z predložených MAIC nebol porovnávaný vplyv ABR a IBR na kvalitu života.
- **Bezpečnosť:** V oboch MAIC analýzach bol ABR v porovnaní s IBR spojený so štatisticky významne nižším rizikom fibrilácie predsiení stupňov 3 – 4 a trombocytopenie stupňov 3 – 4. Ostatné rozdiely v miere nežiaducich udalostí (AE, z angl. adverse events) neboli štatisticky významné.
- **Validita:** MAIC (i) aj MAIC (ii) majú charakter neukotvenej analýzy, čo zásadne zvyšuje nároky na zahrnutie všetkých relevantných prognostických faktorov a modifikátorov účinku. Identifikácia modifikátorov účinku však nie je v publikáciách jednoznačne a transparentne popísaná, čo obmedzuje posúdenie ich úplnosti. Zdá sa, že viaceré klinicky významné modifikátory účinku neboli do párovania populácií v oboch MAIC vôbec zahrnuté, resp. neboli dostupné, čo predstavuje zásadný metodologický nedostatok a významné riziko skreslenia. Ďalšou limitáciou v internej validite MAIC (i) ako aj MAIC (ii) sú rozdiely v dizajne štúdií vstupujúcich do oboch nepriamych porovnaní a nemožnosť korekcie nepozorovaných rozdielov medzi štúdiami. Nie je jasné, či sa predchádzajúca liečba pacientov v štúdiách s IBR zhodovala s predchádzajúcou liečbou štúdií ACE-LY-004², v ktorej bola expozícia B-bunkovým inhibítorom použitá ako exklúzne kritérium. V oboch MAIC boli populácie prevažne s ECOG 0 – 1, čo znižuje robustnosť dôkazov pre pacientov s ECOG ≥ 2. Do oboch MAIC zároveň neboli zahrnutí pacienti s komorbiditami, o ktorých sa predpokladá, že budú dostávať ABR v klinickej praxi.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

ABR pri požadovanej výške úhrady zdravotnej poisťovne (ZP) 2 220,81 € za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

- V pôvodnom nastavení modelu držiteľ registrácie (DR) zvolil analýzu minimalizácie nákladov (CMA, z angl. cost minimization analysis), pričom ABR dosiahol voči IBR inkrementálne náklady vo výške ■■■ €. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje ABR voči IBR inkrementálne náklady vo výške ■■■ € a preto spĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.
- **Nákladovú efektívnosť sme vyhodnotili len pre scenár, v ktorom DR hradí doplatok pre všetkých pacientov.** V prípade, že by si pacienti hradili doplatok sami, považujeme za pravdepodobné, že časť z nich by spĺňala podmienky pre limit spoluúčasti podľa § 87 zákona č. 363/2011 Z. z.

DR pre NIHO v emailovej komunikácii deklaroval, že plánuje liek Calquence dodávať bez doplatku, a to bez časového obmedzenia, rovnako ako pri už hradenej indikácii refraktérna/relabujúca chronická lymfocytová leukémia. Pokiaľ by DR už doplatok nekompenzoval pre všetkých pacientov, nemusí byť liek Calquence v predmetnej indikácii nákladovo efektívny.

¹ CI, z angl. confidence interval

² Klinická štúdia ACE-LY-004 je otvorená, jednoramenná štúdia fázy 2, ktorá hodnotí účinnosť a bezpečnosť ABR u pacientov s r/r MCL. Obe MAIC používali dáta z tejto štúdie ako vstupné údaje pre kohortu s ABR.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavným zdrojom neistoty sú limitácie v internej validite oboch MAIC. MAIC (i) ani MAIC (ii) zároveň nepreukázali štatisticky významný rozdiel medzi intervenciou a komparátorom v OS ani PFS – výsledky nepriamych porovnaní sú spojené s neistotou, keďže intervaly spoľahlivosti nevyklúčujú relevantný rozdiel v prospech intervencie ani komparátora. Identifikovali sme tiež pozitívnu neistotu, ktorá vyplýva z predpokladu rovnakej bezpečnosti liekov, nakoľko z dodaného MAIC vyplýva lepší bezpečnostný profil pri ABR voči IBR.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom (zoraďené podľa veľkosti vplyvu):

- Zmena spôsobu zahrnutia odpadu a nezahrnutie relatívnej intenzity dávky (RDI, z angl. relative dose intensity).

Úpravy s neverejným vplyvom (zoraďené podľa výskytu v texte):

- Zmena jednotkových nákladov na liek Imbruvica (liečivo IBR) v predmetnej indikácii podľa zmluvy o riadenom vstupe (MEA, z angl. Managed Entry Agreement).

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Calquence pri požadovanej (= nákladovo efektívnej) úhrade v tretí rok od rozšírenia IO vo výške ■■■ € a čistý dopad liečby liekom Calquence vo výške ■■■ €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu vývoja penetrácie trhu liekom Calquence.

Doplnenie indikačného a preskripčného obmedzenia:

- Odporúčame zvážiť doplnenie IO na pacientov s ECOG 0 – 2, keďže predložené klinické dôkazy sa vzťahujú len na túto populáciu pacientov.
- Odporúčame zvážiť doplnenie navrhovaného IO o podmienku BTKi nepredliečených pacientov. Dôvodom je, že do štúdie ACE-LY-004 vstupovali iba BTKi naivní pacienti. Zároveň je doplnenie indikačného obmedzenia je v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC, z angl. Summary of Product Characteristic) Calquence.
- DR nenavrhuje preskripčné obmedzenie. Podľa SPC by mal liečbu týmto liekom začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov. Predpokladáme, že o spôsobilosti pacienta na liečbu by mal rozhodovať hematológ alebo onkológ, v súlade s preskripčným obmedzením IBR.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	5
Použité skratky	6
Časový priebeh hodnotenia	8
Informácie o dokumente	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	14
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	14
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	16
3.3. Opis intervencie (B0001)	16
3.4. Registrácia technológie (A0020)	17
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	17
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	17
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	18
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	19
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	20
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	20
4.2. Výsledky účinnosti	21
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	25
4.4. Výsledky bezpečnosti	25
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	26
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	28
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	28
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	29
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	30
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	31
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR	31
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	33
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	34
7.1. Etická analýza	34
7.2. Organizačné aspekty	35
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	35
7.4. Právne aspekty	36
8. Zdroje	37
9. Apendix	39
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami	39
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	39

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	10
Tabuľka 2: Staging podľa Lugano klasifikácie	15
Tabuľka 3: Zastúpenie liečebných režimov používaných na liečbu r/r MCL v slovenskej praxi pre rok 2024	19
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií	20
Tabuľka 5: Prehľad použitých nepriamych porovnaní	20
Tabuľka 6: Porovnanie MAIC(i) a MAIC (ii)	21
Tabuľka 7: Výsledky základného scenára predloženého DR	29
Tabuľka 8: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	30
Tabuľka 9: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	30

Tabuľka 10: Odvodenie počtu pacientov s r/r MCL v rokoch 2026-2031 (scenár podľa NIHO).....	31
Tabuľka 11: Predpokladaný počet pacientov liečených ABR rozpočítaných na obdobia (scenár podľa NIHO).....	32
Tabuľka 12: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	33
Tabuľka 13: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	33

Obrázky

Obrázok 1: Algoritmus liečby r/r MCL podľa ESMO (2025).....	16
Obrázok 2: KM krivky OS zo štúdie ACE-LY-004 (DCO 12/2020)	22
Obrázok 3: KM krivky OS z porovnania ABR vs. IBR pre MAIC (ii)	22
Obrázok 4: Štúdia ACE-LY-004: Miera PFS (DCO 12/2020)	23
Obrázok 5: KM krivky PFS z porovnania ABR vs. IBR pre MAIC (ii)	24
Obrázok 6: Vývoj hodnôt kvality života podľa dotazníka EORTC QLQ-C30 v čase – štúdia ACE-LY-004, 24-mesačný update.....	25
Obrázok 7: Nežiaduce udalosti (z angl. adverse events, AE) stupňa ≥ 3 reportované v MAIC (ii) analýze	26

Použité skratky

ABR	akalabrutinib
AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
ASCT	Autológa transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (z angl. autologous stem cell transplant)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (angl. Budget Impact Analysis)
BR	Bendamustín + Rituximab
CAR-T	T bunky generované s chimérickými antigénovými receptormi
CE	Označenie európskej zhody (fr. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (angl. Confidence Interval)
DCO	Čas zberu údajov (z angl. Data cut-off)
DR	Držiteľ registrácie
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
ECOG PS	Výkonnostný stav pacienta podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou, 30 otázok (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQol five-dimensions)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQol five-dimensions)
EQ-5D-5L	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovní odpovede (z angl. The EuroQol five-dimensions)
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (angl. European Society for Medical Oncology)
EUnet HTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FEM	Farmakoekonomický model

FER	Farmakoeconomický rozbor
HDP	Hrubý domáci produkt
HEM	Hematológ
HR	Pomer rizík (angl. Hazard Ratio)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
IBR	ibrutinib
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
IRC	Nezávislá hodnotiaca komisia (z angl. independent review committee)
KM	Kaplan-Meier
LDH	Laktátdehydrogenáza
MAIC	Nepriame porovnanie upravené párovaním (angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison)
MCL	Lymfóm z plášťových buniek (z angl. mantle cell lymphoma)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
MIPI	Medzinárodný prognostický index pre MCL (z angl. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NHL	Non-Hodgkinov lymfóm
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
ONK	Onkológ
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
PFS	Prežívanie bez progresie ochorenia (z angl. Progression-Free Survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
RR	Refraktérne/relabované
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (angl. World Health Organization)
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	07.11.2025
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	24.03.2026 - 27.03.2026 (23.03.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 27.03.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	14.07.2026
Celkové trvanie hodnotenia	246 dní

Informácie o dokumente

Autori

Ing. Jana Juráková, PhD.

Mgr. Alena Kász Černáčková, PhD.

Rola autorov: JJ je prvou autorkou hodnotenia; AKČ je druhou autorkou hodnotenia.

Podpora

Klinickí odborníci: doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., MHA, FECMM

Vydavateľ a zodpovedný za obsah

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Juráková J., Kász Černáčková A.: Liečivo akalabrutinib (Calquence) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL215; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA. To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	Diagnóza: • Lymfóm z plášťových buniek • MKCH-10³: C83.1. Populácia podľa EMA⁴: • Calquence v monoterapii je indikovaný dospelým pacientom na liečbu recidivujúceho alebo refraktérneho lymfómu z plášťových buniek (mantle cell lymphoma, MCL), ktorý nebol v minulosti liečený inhibítorom BTK. Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov v monoterapii s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL). • Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava; Onkologickom ústave sv. Alžbety s.r.o., Bratislava; Klinike hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB (Nemocnica sv. Cyrila a Metoda); Východoslovenskom onkologickom ústave, a.s., Košice; Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice; Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica; Klinike hematológie a transfúziológie, Univerzitnej Nemocnice Martin; v hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra; Oddelení klinickej hematológie, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
Intervencia (Intervention)	
	Akalabrutinib
Komparátor (Comparator)	
	Ibrutinib
Ukazovatele (Outcomes)	

³ MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

⁴ EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

○ Klinická účinnosť	Mortalita • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita • celková miera odpovede (ORR) • prežívanie bez progresie (PFS) Kvalita života • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁵ a dotazníky špecifické pre ochorenie
○ Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
○ Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> • ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
○ Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu • Prospektívne observačné štúdie • Jednoramenné štúdie
○ Ekonomické hodnotenie	Farmakoeconomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁵ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí a svoje pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmakoekonomický rozbor, publikácie, farmakoekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁶, NCCN⁷, ČHS⁸ a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenie NIHO číslo 40B a ZHL91A [1,2].
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinického odborníka ďalšie zdroje.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 25.02.2026 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 11.03.2026. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia. V kontexte klinických otázok sme v priebehu hodnotenia komunikovali s klinickým odborníkom na liečbu MCL doc. MUDr. Ľubošom Drgoňom, CSc., MHA, FECMM.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných agentúr pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA):

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako už v minulosti hodnotila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine.

⁶ European Society for Medical Oncology

⁷ National Comprehensive Cancer Network

⁸ Česká hematologická společnost

- Hodnotenia SÚKL sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčiernovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ SR. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začiernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1, 3]

Lymfóm z plášťových buniek (MCL, z angl. mantle cell lymphoma) je zriedkavý podtyp B-bunkového non-Hodgkinovho lymfómu (NHL, z angl. non-Hodgkin lymphoma) so všeobecne agresívnym, hoci heterogénnym klinickým priebehom. Vzniká malígnou transformáciou B lymfocytov na vonkajšom okraji folikulu lymfatickej uzliny (plášťová zóna) [4]; postihnuté B lymfocyty rastú nekontrolovaným spôsobom a hromadia sa v lymfatickom tkanive, kostnej dreni alebo v krvi. MCL sa spája so zlou prognózou v dôsledku agresívneho klinického priebehu ochorenia a pacienti zvyčajne vyžadujú viacero línii terapie [1]. Napriek vysokej miere počiatkovej odpovede na terapiu prvej línie, takmer všetci pacienti s MCL nakoniec po terapiách prvej línie recidivujú. Podľa aktualizácie Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO, z angl. World Health Organization) z roku 2016 sa MCL rozdeľuje do dvoch hlavných podskupín s odlišnými klinickými a molekulárnymi vlastnosťami: nodálny (uzlinový) MCL a leukemický, nenodálny MCL [5]. Nenodálny MCL sa od nodálneho MCL líši indolentnou formou a lepšou prognózou, objavuje sa menej než u štvrtiny prípadov MCL [6].

Včasnú štádium ochorenia (štádium I – II podľa Lugano klasifikácie) je definované postihnutím jednej alebo viacerých oblastí lymfatických uzlín, alebo extranodálnych miest, lokalizovaných na rovnakej strane bránice. U pacientov s MCL sa často diagnostikuje pokročilé ochorenie (štádium III alebo IV podľa Lugano klasifikácie), ktoré sa vyznačuje generalizovanou lymfadenopatiou a extranodálnym postihnutím krvi, kostnej drene, sleziny a gastrointestinálneho traktu (15 % až 30 %). Zriedkavo (< 1 %) môže byť iniciálne prítomné postihnutie centrálného nervového systému (CNS) [1].

MCL predstavuje približne 5 až 7 % malígnych lymfómov v západnej Európe. Odhadovaná ročná incidencia MCL je približne 1 až 2 prípady na 100 000 obyvateľov Európy [7]. K 30. júnu 2021 bolo na Slovensku dispenzarizovaných 191 dospelých pacientov s MCL, čo svedčí o prevalencii 3,498 na 100 000 osôb. V roku 2020 bolo novodiagnostikovaných 45 pacientov, incidencia na Slovensku teda predstavuje 0,824 na 100 000 osôb/rok. 65 pacientov malo relaps/refraktérne (r/r) ochorenie (34,04 % podiel zo všetkých dispenzarizovaných dospelých pacientov s MCL), čo predstavuje prevalenciu r/r MCL 1,191 na 100 000 osôb [8].

MCL je vo výraznej väčšine prípadov diagnostikovaný u pacientov vo vyššom veku, mediánový vek v čase diagnózy je 68 rokov. K rizikovým faktorom sa radí okrem veku aj pohlavie, keďže v 75 % prípadov sú postihnutí muži [6]. Prognóza ochorenia sa líši na základe klinických a laboratórnych parametrov.

Horšia prognóza je spojená s vyšším skóre podľa Medzinárodného prognostického indexu pre MCL (MIPI, z angl. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), ktoré bolo vytvorené Európskou pracovnou skupinou pre MCL pre odhadovanie prognózy pacientov s MCL v prvej línii. MIPI zahŕňa štyri nezávislé faktory:

- vek
- výkonnostný stav podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (ECOG, z angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
- hladinu laktátdehydrogenázy (LDH)
- počet leukocytov v krvi.

Keďže má MIPI relatívne komplikované hodnotenie, vytvorila sa pre bežnú prax jednoduchšia forma, sMIPI (z angl. simplified MIPI):

- nízke riziko: 0 – 3 bodov
- stredné riziko: 4 – 5 bodov
- vysoké riziko: 6 – 11 bodov

MIPI a sMIPI možno doplniť indexom Ki-67 hodnotiacim proliferáciu aktivitu nádorových buniek, čím sa získa biologický MIPI, ktorý spresňuje hodnotenie prognózy obzvlášť u mladších pacientov s vysokorizikovým ochorením [6, 5]. Vyššie riziko pacienta je asociované s vyšším vekom, horším výkonnostným stavom podľa ECOG, vyššou hladinou LDH a leukocytov v krvi a vysokou hodnotou proliferatívneho indexu Ki-67 ($\geq 30\%$) [9].

Na prognózu vplývajú aj histologické a morfológické vlastnosti tumoru: blastoidná a pleomorfná cytomorfológia sa spája s horšou prognózou. Na prognózu negatívne vplývajú aj genetické špecifiká MCL zistené pri imunohistochemii, predovšetkým mutácia TP53 alebo vysoká expresia p53 [6].

Závažnosť a symptómy

Keďže väčšina pacientov má v čase diagnózy pokročilé klinické štádium (III/IV štádium podľa Lugano klasifikácie, Tabuľka 2), zasiahnuté bývajú viaceré lymfatické uzliny ako aj iné orgány v tele. K postihnutiu kostnej drene, pečene a gastrointestinálneho traktu dochádza relatívne skoro v priebehu ochorenia. Jedným z prejavov je tzv. mnohopočetná lymfomatoidná polypóza; polypy zväčša postihujú tenké aj hrubé črevo. MCL sa môže v zriedkavých prípadoch rozšíriť do mozgu, pľúc a miechy.

Tabuľka 2: Staging podľa Lugano klasifikácie

Štádium	Oblasť postihnutia
Obmedzené	
Štádium I/II _E	jedna oblasť lymfatických uzlín alebo jeden extranodálny orgán (I _E)
Štádium II/II _E /„bulky“	dve alebo viac oblastí lymfatických uzlín alebo lokalizované extranodálne tkanivo/orgán (II _E) na tej istej strane bránice, prípadne aj s „bulky“ postihnutím
Pokročilé	
Štádium III	oblasti lymfatických uzlín alebo lymfoidné štruktúry (napr. týmus, Waldeyerov prstenec) na oboch stranách bránice
Štádium IV	difúzne alebo diseminované postihnutie extralymfatických orgánov s postihnutím uzlín alebo bez neho

Zdroj: [10]

Asi u tretiny pacientov s MCL sa vyskytuje tzv. „B symptomatológia“ (úbytok hmotnosti, horúčka, nočné potenie). Medzi ďalšie prejavy patrí nevoľnosť a/alebo vracanie, tráviace ťažkosti, bolesti brucha alebo nadúvanie, pocit "plnosti" alebo nepohodlie v dôsledku zväčšených mandlí, pečene alebo sleziny, tlak alebo bolesť v dolnej časti chrbta, ktorá sa často šíri po jednej alebo oboch nohách, alebo únava z rozvíjajúcej sa anémie.

Bežné sú hematologické komplikácie plynúce z progredujúceho ochorenia:

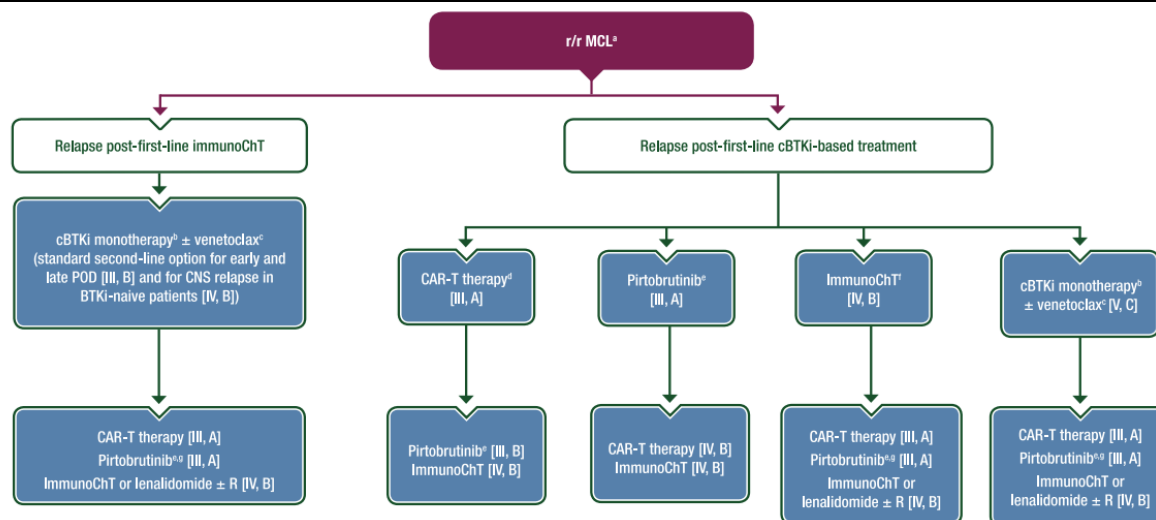
- cytopénie: neutropénia, anémia a/alebo trombocytopenia vyplývajú z infiltrácie kostnej drene a vytlačenia normálnych krvotvorných buniek rastúcimi bunkami lymfómu;
- leukocytóza je sprievodným javom v prípade, ak sa choroba rozrastá v periférnej krvi, t. j. v tepnách a žilách, čím vzniká leukemická fáza ochorenia.

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Medzinárodné odporúčania [11]

Odporúčania liečby r/r MCL podľa Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (ESMO, z angl. European Society for Medical Oncology) z roku 2025 sú uvedené nižšie (Obrázok 1) [11].

Obrázok 1: Algoritmus liečby r/r MCL podľa ESMO (2025)



Inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy (BTKi, z angl. Bruton tyrosine kinase inhibitor) možno rozdeliť na kovalentné BTKi (cBTKi; napr. akalabrutinib [ABR], ibrutinib [IBR]) a nekovalentné BTKi (ncBTKi; pirtobrutinib). Hoci podanie ďalšieho cBTKi po zlyhaní alebo intolerancii predchádzajúceho cBTKi figuruje v odporúčaní ESMO, ide o nepreferovanú a voliteľnú možnosť (stupeň dôkazu V, sila odporúčania C), pre ktorú chýbajú presvedčivé dôkazy o klinickom prínose [11, supplementary material s. 23]. Preferovaným postupom je prechod na ncBTKi..

Zdroj: [11]

Klinická prax na Slovensku

Klinický odborník oslovený pre potreby aktuálneho hodnotenia uviedol, že v liečbe pacientov s r/r MCL sa terapeutický postup odvíja od typu prvolíniovej liečby, dosiahnutej liečebnej odpovede a jej trvania. V 2. línii liečby aktuálne dominuje podávanie BTKi, najmä ibrutinibu (IBR), bez ohľadu na vek pacienta a predchádzajúcu terapiu. U vybraných pacientov sa využíva chemoimunoterapia, zvyčajne kombinácia rituximabu s chemoterapiou (napr. bendamustín, cytarabín, cisplatina). U niektorých pacientov prichádza do úvahy aj vysokodávkovaná chemoterapia s následnou autológou transplantáciou krvotvorných buniek. V 3. a ďalších líniiach liečby môže byť u pacientov po zlyhaní BTKi indikovaná chimérická antigénová receptorová T-bunková terapia (CAR-T terapia, z angl. chimeric antigen receptor T-cell therapy). Ak pacient v 2. línii nedostal BTKi, zostáva vhodným kandidátom na túto liečbu. U menšej časti pacientov môže byť opäť zvážená chemoimunoterapia. V niektorých prípadoch sa podáva lenalidomid (aktuálne nekategorizovaný), prípadne off-label venetoklax. Pre pacientov s r/r MCL je tiež dostupný pirtobrutinib v rámci patientskeho programu.

3.3. Opis intervencie (B0001)

Akalabrutinib (ABR) patrí medzi cBTKi, čo znamená, že blokuje enzým BTK, ktorý pomáha B-bunkám prežiť a množiť sa. Ireverzibilnou inaktiváciou tohto enzýmu má ABR spomaliť hromadenie nádorových B-buniek, čím má spomaliť progresiu MCL [12].

Odporúčaná dávka ABR je 100 mg ABR dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 200 mg). Dávkovací interval je približne 12 hodín. V liečbe ABR sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity [13].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Liek Calquence nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP) [14].

Aktuálne znenie indikácie v SPC [13]:

„Calquence v monoterapii je indikovaný dospelým pacientom na liečbu recidivujúceho alebo refraktérneho lymfómu z plášťových buniek (mantle cell lymphoma, MCL), ktorý nebol v minulosti liečený inhibítorom BTK.“

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku je v súčasnosti liek Calquence hrađený v indikáciách:

- a. v monoterapii u dospelých pacientov s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) a komorbiditou, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu;
- b. u dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), vo výkonnostnom stave ECOG 0-2, s absolútnym počtom neutrofilov $\geq 0,75 \times 10^9/l$ a s počtom krvných doštičiek $\geq 30 \times 10^9/l$
 1. ktorí sú refraktérni alebo u ktorých došlo k relapsu do 36 mesiacov od predchádzajúcej liečby alebo
 2. u pacientov s prítomnou mutáciou TP53 alebo del 17p.

Liek Calquence aktuálne nemá uzatvorenú dohodu o riadenom vstupe (MEA, z angl. Managed Entry Agreement) v žiadnej indikácii.

Nemáme k dispozícii indície, že by bol liek preplácaný cez tzv. výnimkový režim v zmysle § 88 Zákona 363/2011.

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Držiteľ registrácie (DR) navrhuje doplnenie aktuálne platného indikačného obmedzenia (IO) ref. skupiny „Akalabrutinib p.o. 100 mg“ o nasledovnú indikáciu:

Hrađená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov v monoterapii s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL).

Hrađená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava; Onkologickom ústave sv. Alžbety s.r.o., Bratislava; Klinike hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB (Nemocnica sv. Cyrila a Metoda); Východoslovenskom onkologickom ústave, a.s., Košice; Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice; Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica; Klinike hematológie a transfúziológie, Univerzitnej Nemocnice Martin; v hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra; Oddelení klinickej hematológie, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov.

Hrađená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

DR navrhuje konečnú cenu lieku vo výške 5 128,17 €/balenie lieku Calquence 100 mg filmom obalené tablety 60x100 mg a maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne 2 220,81 €/balenie (doplatok poistenca je vo výške 2 907,36 €/balenie).

Pri lieku Calquence je uvedený doplatok pacienta za liek. DR pre NIHO v emailovej komunikácii deklaroval, že plánuje liek Calquence dodávať bez doplatku, a to bez časového obmedzenia. V prípade, že by si pacienti hradili doplatok sami, považujeme za pravdepodobné, že časť z nich by spĺňala podmienky pre limit spoluúčasti podľa § 87 zákona č. 363/2011 Z. z.

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Požadované IO neakceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Odporúčame zvážiť doplnenie navrhovaného IO o podmienku BTKi nepredliečených pacientov. Doplnenie IO je v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC, z angl. Summary of Product Characteristic) Calquence a slúži na vylúčenie rizika nesprávnej interpretácie IO, ktoré by plynulo z toho, že v SPC je podmienka, ktorá sa v IO nenachádza, konkrétne špecifikovanie BTKi nepredliečených pacientov.
- Odporúčame zvážiť doplnenie IO na pacientov s ECOG 0 – 2, keďže predložené klinické dôkazy sa vzťahujú len na túto populáciu pacientov.

Odporúčame zvážiť doplnenie preskripčného obmedzenia o odbornosti lekárov, ktorí poskytujú zdravotnú starostlivosť v špecializačnom odbore hematológia (HEM) alebo onkológia (ONK). DR nenavrhuje preskripčné obmedzenie. Podľa SPC by mal liečbu týmto liekom začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov. Predpokladáme, že o spôsobilosti pacienta na liečbu by mal rozhodovať hematológ alebo onkológ, v súlade s preskripčným obmedzením IBR.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO považuje za relevantný komparátor liečivo ibrutinib (IBR), v súlade s výberom komparátora podľa DR.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

Komparátor bol identifikovaný na základe nasledujúcich zdrojov:

- ESMO odporúčania z roku 2025 [11] a aktuálna klinická prax na Slovensku; ESMO algoritmy určujú voľbu liečby podľa typu terapie použitej v prvej línii, pričom rozlišujú medzi prvolíniovou chemoimunoterapiou a liečbou cBTKi. Keďže podľa dostupnej literatúry sa na Slovensku v prvej línii liečby MCL najčastejšie používa chemoimunoterapia [15] a zároveň nie je kategorizovaný žiadny cBTKi pre prvolíniovú liečbu MCL [16], predpokladáme, že väčšina pacientov vstupuje do ďalšej línie liečby práve po chemoimunoterapii. ESMO pritom u pacientov, ktorí relapsovali po prvolíniovej chemoimunoterapii odporúča liečbu cBTKi.
- Vyjadrenie klinického odborníka osloveného NIHO; klinický odborník uviedol, že v liečbe 2. línie aktuálne dominuje podávanie cBTKi IBR.
- Neverejný prieskum Slovlymp za rok 2024, ktorý predložil DR; neverejný prieskum Slovlymp za rok 2024 zbieral údaje zo 4 vybraných hematoonkologických pracovišť na Slovensku (Bratislava, Banská Bystrica, Martin, Košice). Podrobnosti o zastúpení jednotlivých liečebných režimov sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 3). Liečivo IBR pokladáme za relevantný komparátor z dôvodu dostatočného zastúpenia v klinickej praxi. Aktuálne prebieha konanie o žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny lieku Calquence v kombinácii s BR (bendamustín + rituximab) v indikácii liečby dospelých pacientov s doposiaľ neliečeným MCL (ID konania: 38721). V prípade zmeny štandardu liečby v prvej línii by sa mohlo následne zmeniť aj zastúpenie jednotlivých liečebných režimov v druhej línii.

IBR patrí medzi cBTKi, t. j. pôsobí ireverzibilnou inhibíciou enzýmu BTK, ktorý podporuje prežívanie B-lymfocytov a ich migráciu do orgánov, v ktorých sa tieto bunky bežne delia. Blokovaním BTK má IBR znižovať prežitie, proliferáciu a migráciu malígnych B-lymfocytov, čím má prispievať k oddialeniu progresie ochorenia [2]. Podáva sa perorálne vo forme tabliet. Odporúčaná dávka IBR je 560 mg jedenkrát denne [17].

Tabuľka 3: Zastúpenie liečebných režimov používaných na liečbu r/r MCL v slovenskej praxi pre rok 2024

Liečebný režim	Zastúpenie v praxi (%)
IBR	■
BR	■
rituximab + DHAP (R + DHAP)	■
ICE, HD CHT + ASCT	■

DHAP – režim dexametazón, cytarabín, cisplatina; ICE – režim ifosfamid, karboplatina, etoposid; HD CHT + ASCT – vysoko dávkovaná chemoterapia + autológna transplantácia krvotvorných buniek

Zdroj: [3]

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme nasledujúce liečivá:

- Rituximab v kombinácii s chemoterapiou – z prieskumu DR, ako aj z vyjadrenia klinického odborníka osloveného NIHO vyplýva, že režimy RB a R + DHAP nemajú dostatočné zastúpenie v klinickej praxi.
- Režimy ICE, HD CHT + ASCT – z prieskumu DR, ako aj z vyjadrenia klinického odborníka osloveného NIHO vyplýva, že uvedené režimy nemajú dostatočné zastúpenie v klinickej praxi.
- Venetoklax (VEN) v monoterapii – podľa IO je VEN indikovaná na liečbu chronickej lymfocytovej leukémie a akútnej myeloidnej leukémie [18]. Podľa klinického odborníka osloveného NIHO sa VEN podáva časti pacientov s r/r MCL off-label, avšak nepredpokladáme jeho dostatočné zastúpenie v klinickej praxi.
- Zanubrutinib (ZANU) – nie je v danej indikácii kategorizovaný. Neidentifikovali sme dôkaz, ktorý by poukazoval na využitie ZANU v súčasnej klinickej praxi na SR.
- Pirtobrutinib – nie je v danej indikácii kategorizovaný. Neidentifikovali sme dôkaz, ktorý by poukazoval na využitie pirtobrutinibu v súčasnej klinickej praxi na SR.
- CAR-T bunková liečba (Tecartus) – podľa IO Tecartus môže byť indikovaný pacientom po zlyhaní BTKi, čo vylučuje jeho použitie v populácii pacientov predtým neliečených BTKi.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia (Tabuľka 4 a Tabuľka 5).

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02213926	ACE-LY-004	ABR	-	124	Prebiehajúca*

*očakávané ukončenie 09.09.2026

[3, 19, 20]

Tabuľka 5: Prehľad použitých nepriamych porovnaní

Názov publikácie	Intervencia a komparátory	Čas publikácie	Zdroj financovania	Ref.
Matching-adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma	ABR vs. IBR	11/ 2019	AstraZeneca	[21]
Matching-adjusted indirect comparison of acalabrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma	ABR vs. IBR	12/ 2024	AstraZeneca	[22]

[3]

Klinická štúdia ACE-LY-004 je otvorená, jednoramenná štúdia fázy 2, ktorá hodnotí účinnosť a bezpečnosť ABR u pacientov s r/r MCL. Primárnym ukazovateľom bola celková miera odpovede (ORR, z angl. overall response rate) hodnotená skúšajúcim podľa Luganskej klasifikácie pre NHL. Medzi sekundárne sledované ukazovatele patrili prežívanie bez progresie (PFS, z angl. progression free survival) a celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival). Do štúdie bolo zaradených 124 pacientov, ktorí užívali ABR v dávke 100 mg dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo vzniku neprijateľnej toxicity.

Pre porovnanie ABR voči komparátoru IBR nebolo identifikované relevantné priame porovnanie v klinických štúdiách. DR nepriamo porovnáva ABR s komparátorom IBR cez neukotvené nepriame porovnanie upravené párovaním (MAIC, z angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison), v ktorom porovnáva účinnosť a bezpečnosť ABR voči IBR. DR predložil 2 MAIC analýzy (viď Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Porovnanie MAIC(i) a MAIC (ii)

Parameter	MAIC (i) [21]	MAIC (ii) [22]
Medián sledovania pre ABR	26,3 mesiaca	38,1 mesiaca
Medián sledovania pre IBR	24 mesiacov	41,4 mesiaca
Sledované ukazovatele	ORR, CR, PFS, OS, bezpečnosť	PFS, OS, bezpečnosť
Charakteristiky populácie zahrnuté do váženia populácie zo štúdie ACE-LY-004 *	Vek, pohlavie, rasa, ECOG skóre, sMIPI, nádorová záťaž, LDH , extranodálne postihnutie, infiltrácia kostnej drene, počet línii predchádzajúcej liečby	sMIPI, nádorová záťaž, LDH, počet línii predchádzajúcej liečby , blastoidná histológia, ECOG skóre
ESS	45 (36,6 %)	73 (59,3 %)

* V žiadnom z nepriamych porovnaní nebolo uvedené, ktoré z uvedených charakteristík sú prognostickými faktormi a/alebo modifikátormi účinku

ORR – celková miera odpovede na liečbu (z angl. overall response rate); CR – kompletná odpoveď (z angl. complete response); PFS – prežívanie bez progresie (z angl. progression free survival); OS – celkové prežívanie (z angl. overall survival); LDH – laktátdehydrogenáza (z angl. lactate dehydrogenase); ESS – efektívna veľkosť vzorky (z angl. effective sample size)

Charakteristiky populácie, ktoré boli zahrnuté do váženia populácie zo štúdie ACE-LY-004 v MAIC (i) aj MAIC (ii) sú vyznačené tučným písmom.

Zdroj: [3, 21, 22]

Čas analýzy dát

Klinické údaje o účinnosti zo štúdie ACE-LY-004 boli prvýkrát publikované pri mediáne sledovania 15,2 mesiaca (primárna analýza zberu údajov (DCO, z angl. data cut-off) 28.2.2017) a následne aktualizované pri mediáne sledovania 26,3 mesiaca (24-mesačný update, DCO 12.2.2018), pričom finálna analýza prebehla pri mediáne sledovania 54,7 mesiaca (DCO 4.12.2020).

Do MAIC (i) vstupujú individuálne dáta pacientov zo štúdie ACE-LY-004 (medián sledovania 26,3 mesiaca) a súbor agregovaných údajov z komparatívnych klinických štúdií [23, 24, 25]. Pre komparátor IBR bol medián sledovania 15 mesiacov pre ORR a 25 mesiacov pre PFS.

Aktualizovaná MAIC (ii) analýza z roku 2022 pracovala s mediánom sledovania 38,1 mesiaca pre ABR a 41,4 mesiaca pre IBR.

4.2. Výsledky účinnosti

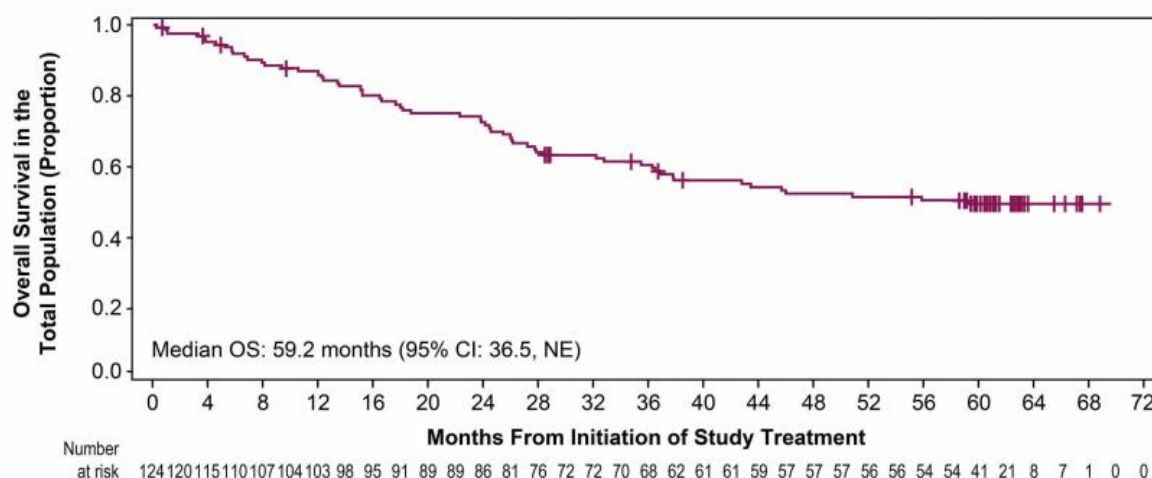
4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [3, 21, 22, 26]

Štúdia ACE-LY-004 [3, 26]

Pri najnovšom DCO z 12/2020 bol podiel žijúcich pacientov 52 %, medián OS bol 59,2 mesiaca (95 % interval spoľahlivosti (CI, z angl. confidence interval): 36,5 mesiaca – nedosiahnuté). Kaplan-Meierove (KM) krivky OS zo štúdie ACE-LY-004 (DCO 12/2020) znázorňuje Obrázok 2.

Obrázok 2: KM krivky OS zo štúdie ACE-LY-004 (DCO 12/2020)

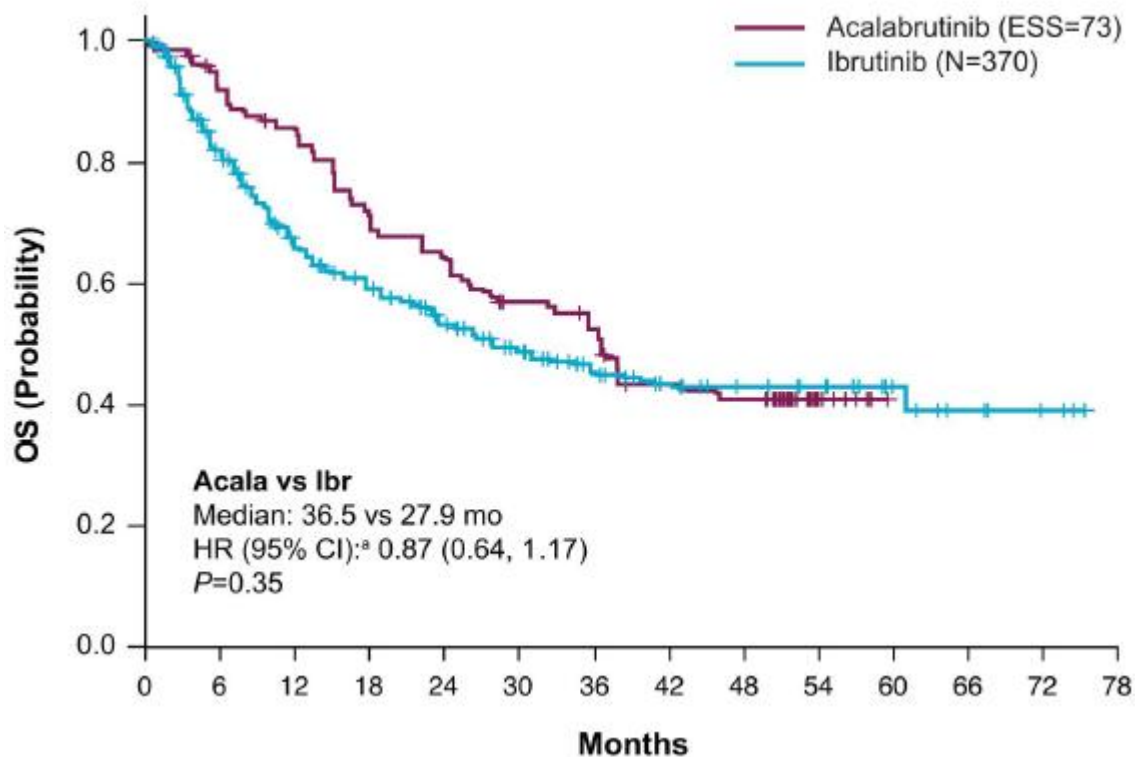


Zdroj: [26]

MAIC [21, 22]

V MAIC (i) ani v MAIC (ii) po spárovaní neboli rozdiely v OS medzi ABR a IBR štatisticky významné. Odhadované riziko úmrtia bolo numericky nižšie pri ABR s pomerom rizík (HR, z angl. hazard ratio) 0,76 (95 % CI: 0,47 – 1,23; $p = 0,24$) pre MAIC (i) a 0,87 (95 % CI: 0,64 – 1,17; $p = 0,35$) pre MAIC (ii). KM krivky OS z porovnania ABR vs. IBR pre MAIC (ii) znázorňuje Obrázok 3.

Obrázok 3: KM krivky OS z porovnania ABR vs. IBR pre MAIC (ii)



Zdroj: [22]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Celková miera odpovede (ORR) [3, 26]

Štúdia ACE-LY-004 [3, 26]

Primárny ukazovateľ ORR bol v štúdii dosiahnutý. Pri DCO v 12/2020 dosiahlo ORR 81,5 % (101/124) pacientov (95 % CI: 73,5 – 87,9).

MAIC [21, 22]

V MAIC (i) bola ORR po spárovaní 73,9 % v ramene ABR a 64,6 % v ramene IBR (rozdiel 9,3 %; 95 % CI: 0,3 až 18,3; $p = < 0,05$). Rozdiel bol štatisticky významný.

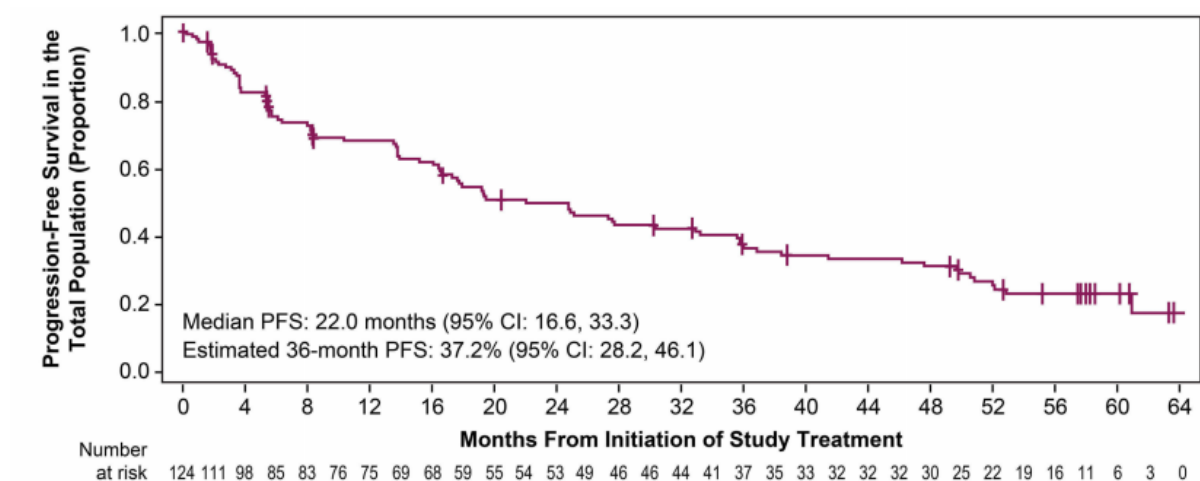
V MAIC (ii) nebola ORR sledovaná.

Prežívanie bez progresie (PFS) [3, 21, 22, 26]

Štúdia ACE-LY-004 [3, 26]

Pri DCO v 12/2020 bol medián PFS podľa hodnotenia skúšajúceho 22 mesiacov (95 % CI: 16,6 – 33,3). Mieru PFS (DCO 12/2020) zo štúdie ACE-LY-004 znázorňuje Obrázok 4.

Obrázok 4: Štúdia ACE-LY-004: Miera PFS (DCO 12/2020)

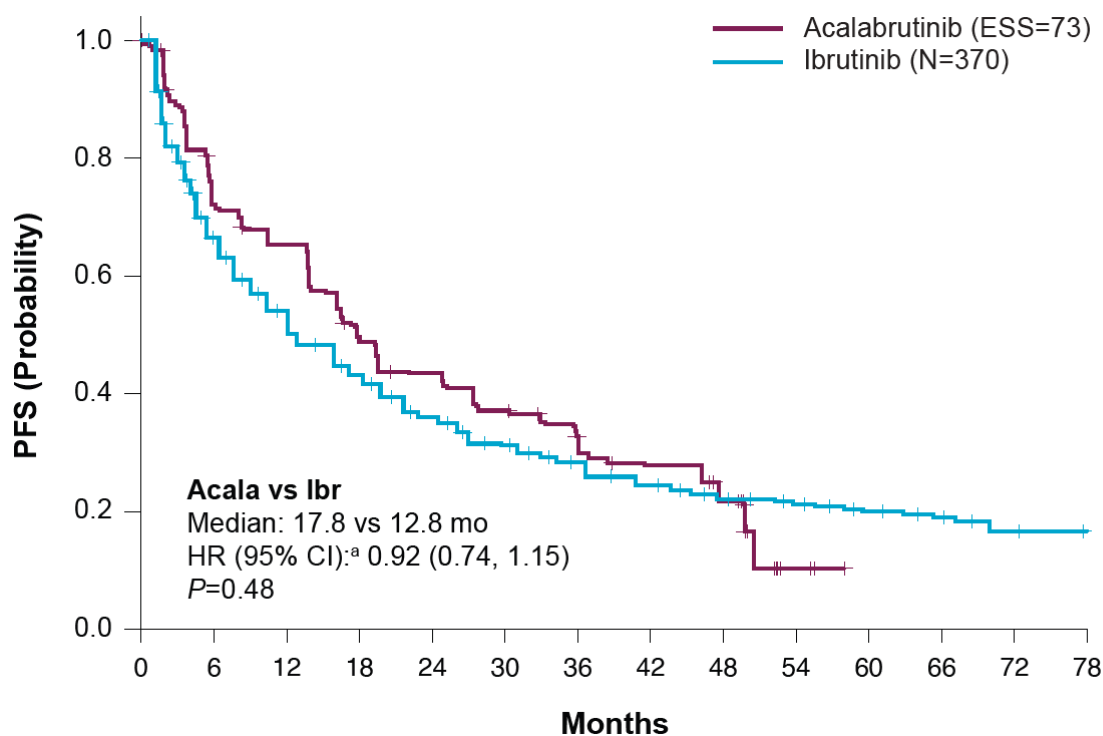


Zdroj: [26]

MAIC [21, 22]

V MAIC (i) ani v MAIC (ii) po spárovaní neboli rozdiely v PFS medzi ABR a IBR štatisticky významné. Odhadované riziko progresie bolo numericky nižšie pri ABR s HR 0,84 (95 % CI: 0,61 – 1,15; $p = 0,26$) pre MAIC (i) a 0,92 (95 % CI: 0,74 – 1,15; $p = 0,48$) pre MAIC (ii).

Obrázok 5: KM krivky PFS z porovnania ABR vs. IBR pre MAIC (ii)



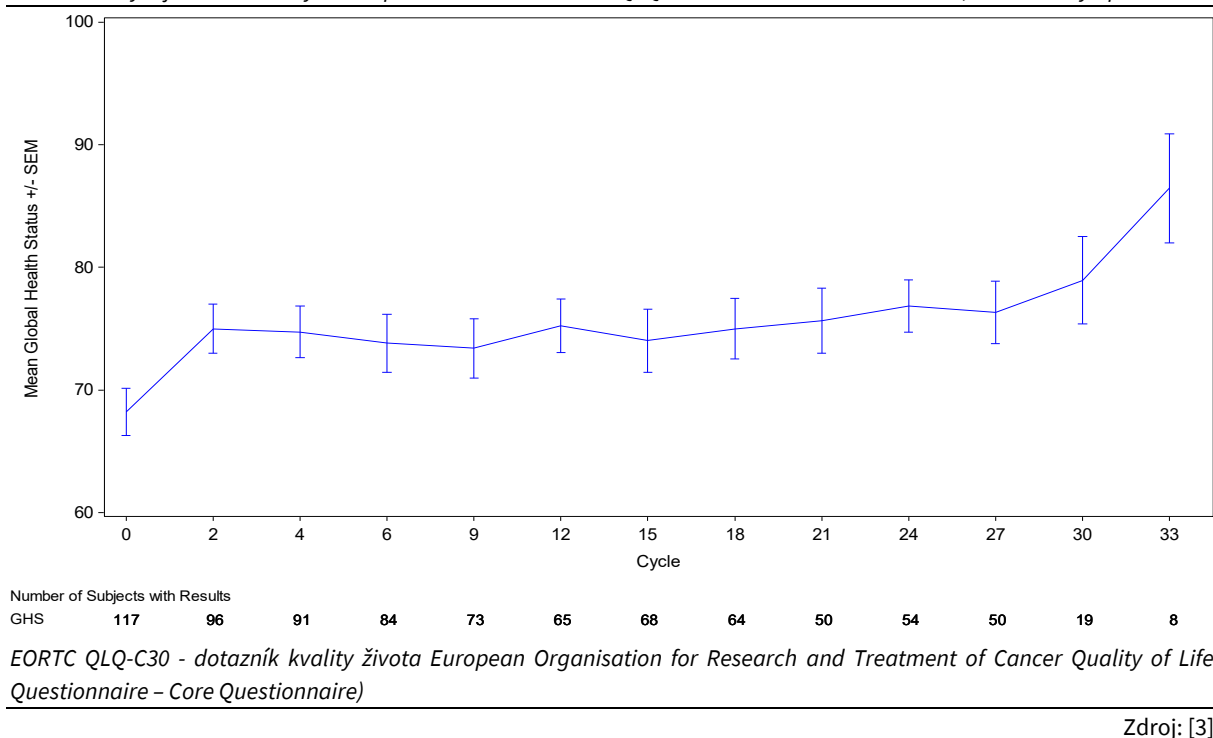
Zdroj: [22]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Štúdia ACE-LY-004 [3, 20]

V primárnej analýze ABR preukázal numerické zlepšenie kvality života podľa dotazníka EORTC QLQ-C30 po 2 mesiacoch liečby oproti východiskovým hodnotám, pričom tento stav pretrvával počas 15-mesačného sledovania. V 24-mesačnej analýze (DCO 02/2018) zostali tieto hodnoty kvality života stabilné (Obrázok 6).

Obrázok 6: Vývoj hodnôt kvality života podľa dotazníka EORTC QLQ-C30 v čase – štúdia ACE-LY-004, 24-mesačný update



MAIC

V žiadnom z predložených MAIC nebol analyzovaný vplyv ABR a IBR na kvalitu života.

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť ABR bola hodnotená na základe klinickej štúdie ACE-LY-004. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby.

V MAIC bola hodnotená bezpečnosť ABR v porovnaní s IBR na základe údajov zo štúdií ACE-LY-004 a súboru komparatívnych klinických štúdií. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby.

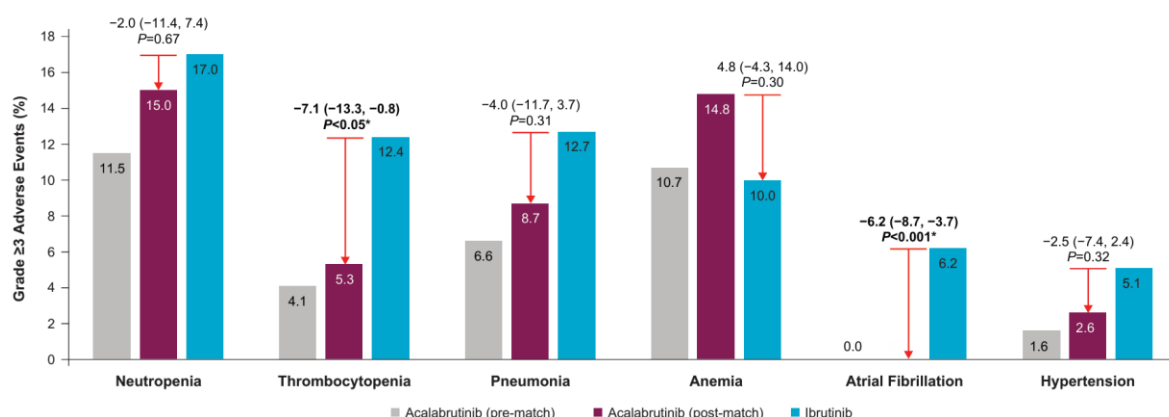
4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [21, 22]

V MAIC (i) bol ABR v porovnaní s IBR spojený so štatisticky významne nižším rizikom fibrilácie predsiení stupňov 3 – 4, pričom (rozdiel v miere výskytu bol $-4,6\%$ (95 % CI: $-6,7$ až $-2,5$)) a trombocytopénie stupňov 3 – 4 (rozdiel v miere výskytu bol $-7,1\%$ (95 % CI: $-12,4$ až $-1,7$)). Ostatné rozdiely v miere nežiaducich udalostí (AE, z angl. adverse event) neboli štatisticky významné.

Výsledky komparatívnej bezpečnosti v rámci MAIC (ii) analýzy sa nachádzajú nižšie (Obrázok 7). ABR bol spojený s priaznivejším bezpečnostným profilom v porovnaní s IBR, pričom sa preukázali štatisticky významne nižšie miery výskytu arteriálnej fibrilácie a trombocytopénie.

Obrazok 7: Nežiaduce udalosti (z angl. adverse events, AE) stupňa ≥ 3 reportované v MAIC (ii) analýze



Zdroj: [22]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

Štúdia ACE-LY-004

Štúdia ACE-LY-004 je otvorená, jednoramenná štúdia fázy 2. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v internej validite štúdie:

- Štúdia neobsahovala rameno s komparátorom, nereportuje teda komparatívne výsledky, čo považujeme za limitáciu.
- Otvorený dizajn štúdie vedie k možnému riziku skreslenia, najmä pri ukazovateľoch účinnosti, ktoré neboli hodnotené nezávislou komisiou a pri subjektívne hodnotených výstupoch.
- Primárnym ukazovateľom štúdie bola ORR hodnotená skúšajúcim podľa Lugano kritérií. Štúdia bola dizajnovaná a štatisticky dimenzovaná primárne na hodnotenie ORR, pričom ukazovatele dlhodobého prínosu, ako sú PFS a OS (hodnotené skúšajúcim), predstavovali sekundárne ukazovatele a ich interpretácia je spojená s vyššou mierou neistoty.
- Primárna analýza bola realizovaná pri relatívne krátkom sledovaní pacientov (15,2 mesiaca), čo limituje interpretáciu dlhodobých výsledkov.
- Do štúdie bol zaradený limitovaný počet pacientov ($n = 124$).
- Výsledky štúdie v ukazovateli OS považujeme za dostatočné pre orientačný odhad dlhodobého prínosu liečby. Medián OS bol pri poslednom DCO (12/2020) dosiahnutý, je však potrebné zohľadniť, že bolo zaznamenaných menej ako 50 % udalostí. Zároveň nebola dosiahnutá horná hranica intervalu spoľahlivosti.
- Výsledky štúdie v ukazovateli PFS považujeme za dostatočne zrelé pre odhad dlhodobého prínosu.

MAIC

Validita predložených MAIC je významne limitovaná. V nasledujúcich bodoch popisujeme všeobecné metodologické limitácie spoločné pre obe predložené MAIC analýzy. Limitácie špecifické pre MAIC (i) a MAIC (ii) sú uvedené samostatne nižšie.

- MAIC (i) aj MAIC (ii) majú charakter neukotvenej analýzy, v dôsledku absencie kontrolného ramena v štúdiu ACE-LY-004, čo zásadne zvyšuje nároky na zahrnutie všetkých relevantných prognostických faktorov a modifikátorov účinku. Identifikácia modifikátorov účinku však nie je v publikáciách jednoznačne a transparentne popísaná, čo obmedzuje posúdenie ich úplnosti. Zdá sa, že viaceré klinicky významné modifikátory účinku neboli do párovania vôbec zahrnuté, resp. neboli dostupné, čo predstavuje zásadný metodologický nedostatok a významné riziko skreslenia. Nie je jasné, či sa predchádzajúca liečba pacientov v štúdiách s IBR zhodovala s expozíciou inhibítorom použitou ako exklúzne kritérium v štúdiu ACE-LY-004.

- Medzi štúdiami vstupujúcimi do MAIC (i) aj MAIC (ii) môžu existovať rozdiely v dizajne, ktoré ovplyvňujú porovnateľnosť výsledkov a predstavujú zdroj heterogenity a potenciálneho skreslenia. Keďže MAIC nedokáže korigovať nepozorované rozdiely medzi štúdiami, ide o inherentné obmedzenie tejto metodiky.
- Sponzorom MAIC (i) aj MAIC (ii) analýz bol DR.
- MAIC (i)
 - Predložená analýza MAIC (i) zahŕňala systematický prehľad literatúry (1996 – december 2017) na identifikáciu relevantných komparátorových štúdií, čo predstavuje metodologicky štandardný prístup na zachytenie dostupných klinických dôkazov.
 - Limitáciou je relatívne nízka efektívna veľkosť vzorky (ESS, z angl. effective sample size) (ESS = 46; 36,6 %), ktorá naznačuje, že váženie viedlo k výraznej redukcii informácie a znižuje robustnosť odhadov.
 - Analýza bola založená na skoršom DCO s kratším mediánom sledovania pacientov (26,3 mesiaca).
- MAIC (ii)
 - Analýza MAIC (ii) obsahovala nižšie množstvo charakteristík, na základe ktorých boli pacienti spárovaní, než aké boli použité MAIC (i). Viaceré charakteristiky ostali nevyvážené. V kohorte s ABR bol:
 - nižší podiel pacientov mladších ako 65 rokov;
 - vyšší podiel pacientov bielej rasy, pacientov s extranodálnym postihnutím a postihnutím kostnej drene [22].

Ide o klinicky relevantné charakteristiky, ktoré môžu potenciálne ovplyvniť výsledky, a ich nezahrnutie predstavuje významné riziko reziduálneho skreslenia.
 - Zdrojom neistoty, avšak nie vysokej, sú aj rozdiely v dĺžke sledovania medzi štúdiami vstupujúcimi do MAIC (38,1 mesiaca pre ABR vs. 41,4 mesiaca pre IBR), ktoré môžu ovplyvniť odhady účinnosti a bezpečnosti.
 - Kríženie kriviek pre intervenciu a komparátor pri ukazovateľoch OS a PFS naznačuje možné porušenie proporcionality rizík.

Externá validita

Štúdia ACE-LY-004

Externú validitu štúdie ACE-LY-004 považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému IO v slovenskom kontexte. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v externej validite štúdie:

- Podľa inklúzných kritérií boli do štúdie zahrnutí s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 – 2. Dôkazy o účinnosti a bezpečnosti liečby Calquence nie sú dostupné pre podskupinu pacientov s horším výkonnostným stavom (ECOG $\geq$ 3), keďže títo pacienti nemohli byť do štúdie zaradení. Limitácia výkonnostným stavom nie je reflektovaná v navrhovanom IO.
- Do štúdie boli zaradení len pacienti, ktorí neboli predliečení B-bunkovým inhibítorom (ako BTKi, inhibítor fosfoinizitíd-3 kinázy, inhibítor slezinovej tyrozínkinázy) a BCL-2 inhibítorom, čo znamená, že prínos v predliečenej populácii je neistý.
- Zároveň neboli do štúdie zahrnutí pacienti s komorbiditami, o ktorých sa predpokladá, že budú dostávať ABR v klinickej praxi, u týchto pacientov môže byť efekt liečby odlišný.

MAIC

Externú validitu MAIC (i) a MAIC (ii) považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému IO v slovenskom kontexte. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v externej validite MAIC (i) a MAIC (ii):

- Medzi zahrnutými pacientami mala väčšina ECOG skóre 0 alebo 1 (v oboch MAIC po spárovaní 94 % v každej kohorte pacientov). Z toho dôvodu sú dáta málo robustné pre pacientov s ECOG 2 a viac.
- Do MAIC neboli zahrnutí pacienti s komorbiditami, o ktorých sa predpokladá, že budú dostávať ABR v klinickej praxi.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoeconomického modelu

Akceptujeme použitie analýzy minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimization analysis, CMA) vo farmakoeconomickom modeli (FEM).

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.3 Populácia

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.4 Klinická účinnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Pozitívna neistota vyplýva z predpokladu rovnakej bezpečnosti liekov, nakoľko z dodaných MAIC vyplýva lepší bezpečnostný profil pri ABR (viac v podkapitole 4.4).

5.1.7 Náklady

Neakceptujeme predložené nastavenie DR. Nastavenie sme upravili vo viacerých aspektoch:

- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na liek Imbruvica 560 mg, spôsob zahrnutia odpadu a zahrnutie relatívnej intenzity dávky (RDI, z angl. relative dose intensity).

- DR predpokladá, že na konci každého cyklu sa nespotrebovaný zvyšok balenia vyhodí. Vzhľadom na perorálnu formu podania nepredpokladáme, že sa nespotrebovaná časť balenia vyhodí na konci každého cyklu. Za realistickejší predpoklad považujeme, že po ukončení liečby pacientovi zostane približne polovica nespotrebovaného balenia. Zároveň sme vypli zahrnutie RDI. Zahrnutie RDI je metodicky problematické, keďže implikuje rozdiely v účinnosti a/alebo bezpečnosti medzi porovnávanými liečbami, čo nie je v súlade s predloženým typom analýzy, t.j. CMA. Takýto prístup môže viesť k skresleniu výsledkov v prospech jedného liečiva. Uvedené zmeny zvyšujú inkrementálne náklady ABR voči IBR o 0,5-tisíc €.
- Náklady sme upravili podľa dohodnutej neverejnej úhrady lieku Imbruvica 560 mg vo výške ■■■ €/ balenie. Nastavenie ■■■ inkrementálne náklady ABR voči IBR o ■■■ €.
- **Akceptujeme** použité náklady a dávkovanie lieku Calquence.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Liečba ABR v základnom scenári dosahuje voči liečbe IBR inkrementálne náklady vo výške ■■■ €, a preto ■■■ ■■■. Výsledky základného scenára predloženého DR sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	ABR	IBR
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
Náklady (€)		
Lieky	■■■	■■■
PFS	■■■	■■■
PD	■■■	■■■
Podanie liekov	■■■	■■■
AEs	■■■	■■■
Monitoring	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
ABR vs.		
Inkrementálne náklady (€)	-	■■■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 8), liečba ABR dosahuje pri nastaveniach NIHO v modeli inkrementálne náklady voči IBR vo výške ■■■ €, a preto je nákladovo efektívna.

Tabuľka 8: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	ABR	IBR
Roky života (nediskontované)	■	■
Náklady (€)		
Lieky	■	■
PFS	■	■
PD	■	■
Podanie liekov	■	■
AEs	■	■
Monitoring	■	■
Spolu	■	■
ABR vs.		
Inkrementálne náklady (€)	-	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 9: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Vysoká	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Extrémna	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za miernu. To znamená, že vnímame mierne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Z tohto dôvodu nepovažujeme za potrebné žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady. Zdroje neistoty uvádzame v bodoch nižšie:

- Predpoklad porovnateľnej účinnosti ABR a IBR na základe výsledkov z MAIC a následné vykonanie analýzy typu CMA. Vzhľadom na metodologické limitácie MAIC a mieru neistoty dostupných klinických dôkazov považujeme predpoklad porovnateľnej účinnosti za nedostatočne podložený. Hoci výsledky MAIC nepreukázali štatisticky významné rozdiely medzi ABR a IBR, samotná absencia štatisticky významného rozdielu nemusí byť dostatočná na potvrdenie predpokladu porovnateľnej účinnosti pre potreby CMA.
- Pozitívna neistota vyplýva z predpokladu rovnakej bezpečnosti liekov, nakoľko z dodaného MAIC vyplýva lepší bezpečnostný profil pri ABR (viac v podkapitole 4.4).

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme niektoré zo vstupných údajov a použitých predpokladov v scenári predloženom DR. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** predpokladaný dátum zaradenia do ZKL (Október 2026).
- **Akceptujeme** predpoklady o počte pacientov s r/r MCL ročne, ktorí iniciujú akúkoľvek liečbu v danom roku po zlyhaní predchádzajúcej liečby, t. j. počet incidentných pacientov v prvom kalendárnom roku od zaradenia do ZKL.
- **Neakceptujeme** modelovaný nárast incidentných pacientov v nasledujúcich kalendárnych rokoch od zaradenia do ZKL podľa DR, medziročný nárast sme odvodili z údajov Chudej a Ladická (2021) pre rok 2021 (45 pacientov) [8] a z prieskumu DR lieku Imbruvica pre rok 2024 (■ pacientov, [27]) a lineárne sme ho extrapolovali na ďalšie roky.
- **Akceptujeme** nezahrnutie populácie pacientov, ktorí sú v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL), do výpočtu. Predpokladáme totiž, že všetci pacienti, ktorí by v rámci rovnakej línie liečby mohli byť vhodnými na liečbu ABR aktuálne užívajú niektorú z dostupných terapií (najmä IBR).
- **Akceptujeme** použité odvodnenie zotrvania na liečbe.
- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na liek Imbruvica (liečivo IBR). Náklady sme upravili podľa MEA zmluvy v predmetnej indikácii.
- **Akceptujeme** použité náklady a dávkovanie lieku Calquence.
- **Neakceptujeme** penetráciu trhu podľa DR. Predpokladáme, že penetrácia trhu dosiahne v 3. roku od kategorizácie hodnotu 50 %.

Tabuľka 10: Odvodenie počtu pacientov s r/r MCL v rokoch 2026-2031 (scenár podľa NIHO)

	Populácia pacientov	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	Zdroj
a	Odhad počtu pacientov s MCL ročne, ktorí iniciujú akúkoľvek liečbu v danom roku po zlyhaní predchádzajúcej liečby (Incidentní)	■*							DR
b	Medziročný nárast incidencie MCL		■	■	■	■	■	■	Chudej J., Ladická M. 2021; Prieskum DR lieku Imbruvica, ID 38479, 38481, 38482
x ⁹ *(100%+b)	Noví pacienti po zlyhaní predchádzajúcej liečby v indikácii r/r MCL		■	■	■	■	■	■	prepočet

*Prieskum sa uskutočnil v roku 2025, od roku 2025 sa uplatňuje medziročný nárast.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

⁹ x = populácia pacientov v predchádzajúcom kalendárnom roku, ktorí iniciujú liečbu v danom roku po zlyhaní predchádzajúcej liečby

Tabuľka 11: Predpokladaný počet pacientov liečených ABR rozpočítaných na obdobia (scenár podľa NIHO)

Odhadovaná penetrácia a počet pacientov začínajúcich liečbu v 12 mesačných obdobiach	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov	37 – 48 mesiacov	49 – 60 mesiacov
Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)	0				
Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL)	■	■	■	■	■
Penetrácia pre rameno PBVL	35%	43%	50%	50%	50%
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PBVL	■	■	■	■	■
Spolu	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Tabuľka 12: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2026	2027	2028	2029	2030
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
Náklady na liek Calquence pri požadovanej úhrade (2 221 €)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (IBR)	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 13: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
Náklady na liek Calquence pri požadovanej úhrade (2 221 €)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (IBR)	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

ABR neprináša prínosy v zlepšení mortality, morbidita a kvality života pacienta voči IBR. ABR má lepší bezpečnostný profil v porovnaní s IBR.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Rozšírenie IO ABR by zvýšilo odborníkom z klinickej praxe možnosti manažmentu liečby pacientov s ochorením r/r MCL.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo-nee efektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.). Dopad na rozpočet je diskutovaný v časti 6.2.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, C0002, B0004, B0008)

Nakoľko liečivo sa užíva perorálne v domácom prostredí, neočakávame zvýšenú organizačnú záťaž pre pacientov a zdravotnícky personál. ABR aj IBR sa užívajú rovnakou cestou podania vo forme kapsúl alebo tabliet.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

DR nenavrhuje preskripčné obmedzenie. Podľa SPC by mal liečbu týmto liekom začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov. Predpokladáme, že o spôsobilosti pacienta na liečbu by mal rozhodovať hematológ alebo onkológ, v súlade s IO IBR.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1 Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Počas hodnotenia sme nedostali vstup žiadnej pacientskej organizácie a teda nedokážeme adekvátne zhodnotiť pacientske očakávania vstupu ABR k terajším dostupným liečbam r/r MCL.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Neidentifikovali sme skupiny pacientov, ktoré by nemali prístup k súčasnej liečbe. Z požadovanej úhrady DR vyplýva doplatok pacienta vo výške 2 907,36 €/balenie. V Žiadosti o súčinnosť č.1 sme DR žiadali o upresnenie, či a akým spôsobom bude kompenzovať doplatok pacienta (vrátane výšky a trvania kompenzácie). Z odpovede DR vyplýva, že tento doplatok plánuje kompenzovať v plnej výške a bez časového obmedzenia. Avšak, ak by sa DR rozhodol zmeniť prístup ku kompenzáci doplatku, mohli by vzniknúť skupiny pacientov, ktoré by nemali prístup k liečbe z finančných dôvodov.

7.3.3 Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Počas hodnotenia sme nedostali vstup žiadnej pacientskej organizácie a teda nedokážeme adekvátne zhodnotiť vplyv ABR na každodenný život pacientov s r/r MCL.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Neidentifikovali sme špecifické informácie, ktoré by mali byť pacientom komunikované. Pacienti by mali byť vo všeobecnosti dostatočne informovaní o dávkovaní a možných nežiaducich účinkoch liečby.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Pacienti užívajúci antitrombotiká môžu mať zvýšené riziko hemorágie. Ak je súbežné použitie antitrombotík medicínsky nevyhnutné, je potrebná opatrnosť a má sa zväžiť dodatočné sledovanie prejavov krvácania. Warfarín alebo iné antagonisty vitamínu K sa nemajú podávať súčasne s ABR. Pacientkam vo fertilnom veku je potrebné odporučiť, aby sa počas užívania ABR vyhli gravidite. Nie sú dostupné údaje o použití ABR u gravidných žien. Na základe zistení zo štúdií na zvieratách môže expozícia ABR počas gravidity predstavovať riziko pre plod. Nie sú dostupné údaje o účinku ABR na dojčatá alebo tvorbu mlieka. Ženám sa odporúča, aby nedojčili počas liečby a 2 mesiace po poslednej dávke ABR [13].

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

8. Zdroje

- [1] Bacik A., Szivakova D., Juracka M., Seliga L., Kozak D., Palencar M.: Liečivo brexukabtagén autoleucel (Tecartus) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 40B; 2023; Bratislava: NIHO.
- [2] Blahová J., Juračka M.: Liečivo akalabrutinib (Calquence) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL91A; 2024; Bratislava: NIHO.
- [3] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Calquence a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 38225 – typ ZM – Calquence (akalabrutinib). Dostupné v 03/2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38225>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [4] Lymphoma Australia; Mantle Cell Lymphoma (MCL); dostupné 03/2026 z odkazu <https://www.lymphoma.org.au/types-of-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/aggressive-fast-growing-b-cell-nhl/mantle-cell-lymphoma-mcl/>
- [5] European Medicines Agency; CHMP assessment report- Tecartus- Procedure No. EMEA/H/C/005102/0000; dostupné 03/2026 z odkazu https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [6] UpToDate; Freedman SA, Aster CJ.; Mantle cell lymphoma: Epidemiology, pathobiology, clinical manifestations, diagnosis, and prognosis; dostupné 03/2026 z odkazu <https://www.uptodate.com/contents/mantle-cell-lymphoma-epidemiology-pathobiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis#H15>
- [7] Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii83-92. doi: 10.1093/annonc/mdu264. PMID: 25210087.
- [8] Chudej J, Ladická M.; Výskyt lymfómu z plášťových buniek (MCL) na Slovensku v roku 2021; dostupné v 03/2026 z odkazu www.hematology.sk/docs/Epidemiologia%20MCL%202021_09.2021.pdf
- [9] Belada D.; Trněný M. a kolektiv autorů Kooperativní lymfomové skupiny; Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy- XIII. Vydání; Leden 2023, doplněné vydání; <https://www.lymphoma.cz>.
- [10] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-68..
- [11] Eyre, T. A., Cwynarski, K., d'Amore, F., de Leval, L., Dreyling, M., Eichenauer, D. A., Ferreri, A. J. M., Giné, E., Kersten, M. J., Ladetto, M., Specht, L., Thieblemont, C., Walewski, J., Zucca, E., & Jerkeman, M. (2025). Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 36(11), 1263–1284. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.014>
- [12] EMA. Calquence (akalabrutinib). Dostupné v 04/2026 z <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence>
- [13] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Calquence; použité v 04/2026; https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/calquence-epar-product-information_sk.pdf
- [14] EMA; Calquence: Authorisation details. Dostupné v 04/2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence#authorisation-details>
- [15] Ľuboš Dragoňa, Lenalidomid v liečbe lymfómu z plášťových buniek, Onkológia, 2017; roč. 12(6): 441–444. Dostupné v 04/2026 z www.solen.sk
- [16] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2026 – 31.5.2026, dostupné z v 05/2026 z <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202605>
- [17] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Imbruvica. Dostupné v 04/2026 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_sk.pdf
- [18] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Venclyxto. Dostupné v 04/2026 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_sk.pdf
- [19] Clinical Trials.gov: An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Mantle Cell Lymphoma. Dostupné v 04/2026 z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02213926?term=NCT02213926>
- [20] Wang, M., Rule, S., Zinzani, P. L., Goy, A., Casasnovas, O., Smith, S. D., Damaj, G., Doorduijn, J., Lamy, T., Morschhauser, F., Panizo, C., Shah, B., Davies, A., Eek, R., Dupuis, J., Jacobsen, E., Kater, A. P., Le Gouill, S., Oberic, L., ... Jurczak, W. (2018). Acalabrutinib in

relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet*, 391(10121), 659–667. Dostupné v 04/2026 z [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)33108-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)33108-2)

[21] Telford, C., Kabadi, S. M., Abhyankar, S., Song, J., Signorovitch, J., Zhao, J., & Yao, Z. (2019). Matching-adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clinical Therapeutics*, 41(11), 2357–2379.e1. Dostupné v 04/2026 z <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.09.012>

[22] Cai, L., Roos, J., Miranda, P. A. P., Liljas, B., Rule, S., & Wang, M. (2024). Matching-adjusted indirect comparison of acalabrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Journal of Medical Economics*, 27(1), 1552–1557. Dostupné v 04/2026 z <https://doi.org/10.1080/13696998.2024.242227>

[23] Dreyling, M., Jurczak, W., Jerkeman, M., Silva, R. S., Rusconi, C., Trneny, M., Offner, F., Caballero, D., Joao, C., Witzens-Harig, M., Hess, G., Bence-Bruckler, I., Cho, S.-G., Bothos, J., Goldberg, J. D., Enny, C., Traina, S., Balasubramanian, S., Bandyopadhyay, N., ... Rule, S. (2016). Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, 387(10020), 770–778. Dostupné v 04/2026 z [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00667-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00667-4)

[24] Wang, M. L., Blum, K. A., Martin, P., Goy, A., Auer, R., Kahl, B. S., Jurczak, W., Advani, R. H., Romaguera, J. E., Williams, M. E., Barrientos, J. C., Chmielowska, E., Radford, J., Stilgenbauer, S., Dreyling, M., Jedrzejczak, W. W., Johnson, P., Spurgeon, S. E., Zhang, L., ... Rule, S. (2015). Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*, 126(6), 739–745. Dostupné v 04/2026 z <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-635326>

[25] Wang, M., Goy, A., Martin, P., Ramchandren, R., Alexeeva, J., Popat, R., Avivi, I., Advani, R., Le Gouill, S., Horowitz, N., Yuan, Z., Kranenburg, B., Rizo, A., Zhuang, S. H., Deraedt, W., & Rule, S. (2014). Efficacy and Safety of Single-Agent Ibrutinib in Patients with Mantle Cell Lymphoma Who Progressed after Bortezomib Therapy. *Blood*, 124(21), 4471–4471. Dostupné v 04/2026 z <https://doi.org/10.1182/blood.v124.21.4471.4471>

[26] Le Gouill, S., Długosz-Danecka, M., Rule, S., Zinzani, P. L., Goy, A., Smith, S. D., Doorduijn, J. K., Panizo, C., Shah, B. D., Davies, A. J., Eek, R., Jacobsen, E., Kater, A. P., Robak, T., Jain, P., Calvo, R., Tao, L., & Wang, M. (2023). Final results and overall survival data from a phase II study of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors. *Haematologica*. Dostupné v 04/2026 z <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282469>

[27] Janssen - Cilag International N.V.; Žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny lieku Imbruvica; ID 38479; Dostupné 06.05.2026 na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38479>.

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa zapojil 1 odborník a nezapojila sa žiadna patientska organizácia. Odborníka sme požiadali (26.02.2026) o objasnenie súčasnej klinickej praxe liečby pacientov s r/r MCL na Slovensku, s dôrazom na pacientov bez predchádzajúcej liečby BTKi, ďalej o očakávané postavenie ABR v liečbe a o odhad zastúpenia chemoimunoterapeutických režimov.

Odborník uviedol (02.03.2026), že liečba r/r MCL sa riadi predchádzajúcou terapiou a odpoveďou, pričom v 2. línii dnes dominujú BTKi (najmä IBR), alternatívne sa používa chemoimunoterapia a u časti pacientov aj vysokodávkovaná chemoterapia s autológnou transplantáciou. V neskorších líniiach sa uplatňuje CAR-T terapia, prípadne ďalšie BTKi, lenalidomid alebo off-label venetoklax, pričom časť pacientov má prístup aj k pirtobrutinibu. Očakáva, že ABR by v praxi nahrádzal IBR, najmä vďaka potenciálne lepšej tolerancii. Chemoimunoterapia tvorí menšiu časť liečby; BTKi dominujú, pričom najčastejšie používaný režim chemoimunoterapie je BR.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 23.03.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 27.03.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplnenie kompletného znenia MAIC, ktoré DR využíva pri porovnaní klinickej účinnosti a bezpečnosti akalabrutinibu voči ibrutinibu. K predmetnému MAIC tiež žiadame doplnenie kompletnej dokumentácie vrátane technických príloh, popisu použitej metodiky a všetkých výsledkov.	DR dodal požadované dokumenty.	Odpoveď DR akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 17.03.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 18.03.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Informovali sme sa, či je plánovaná kompenzácia patientskeho doplatku vo výške 2 907,36 €, v akom rozsahu by bola prípadne realizovaná a na aké časové obdobie by sa vzťahovala.	DR odpovedal, plánuje kompenzovať doplatok, a to bez časového obmedzenia (rovnako ako tomu je v už hradenej indikácii CLL).	Odpoveď DR akceptujeme.