

Liečivo ibrutinib (Imbruvica) v kombinácii na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek vhodných na autológnu transplantáciu kmeňových buniek

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:

38479, 38481, 38482

ATC skupina:

L01EL01

ŠÚKL kód:

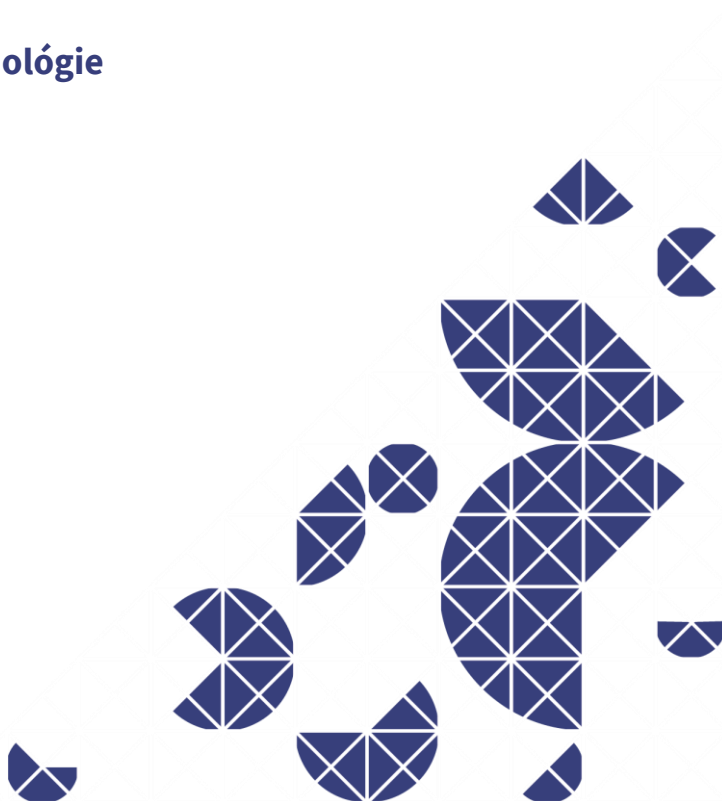
1534D, 8453C, 8454C

Publikované dňa:

15.09.2026

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

- **nevyhovieť** žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Imbruvica v indikácii liečba pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek, ktorí by boli vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek, **pokiaľ**:
 - držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na:
 - maximálne 6 666,32 € za balenie 560 mg, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo verejnej lekárni uvedenej v zozname kategorizovaných liekov (ZKL) platnom k 09/2026;
 - maximálne 4 955,71 € za balenie 420 mg, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo verejnej lekárni uvedenej v ZKL platnom k 09/2026;
 - maximálne 3 306,87 € za balenie 280 mg, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo verejnej lekárni uvedenej v ZKL platnom k 09/2026.

Uvedené výšky úhrady považujeme za maximálne možné pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2026.

- DR neupraví indikačné obmedzenie (IO) o vymedzenie udržiavacej liečby IBR podľa návrhu nižšie.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, preto odporúčame zvážiť požadovanie adekvátnej zľavy od DR, ktorá zníži túto neistotu.

Odporúčanie NIHO podmieňuje aj úpravou IO. Navrhované je nasledovné znenie (zmena oproti požadovanému indikačnému obmedzeniu v žiadosti je vyznačená podčiarknutím):

„Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov v kombinácii s rituximabom, cyklofosamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizolónom (režim ibrutinib + R-CHOP), ktorý sa strieda s režimom R-DHAP (alebo R-DHAOx) bez ibrutinibu, po ktorom nasleduje udržiavacia liečba ibrutinibom ako samostatným liečivom alebo v kombinácii s rituximabom, u dospelých pacientov s predtým neliečeným lymfómom z plášťových buniek (MCL), ktorí by boli vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT).“

Odporúčame zvážiť doplnenie IO o vetu:

„Terapia ibrutinibom je hradená do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo do vyčerpania 2-ročného obdobia udržiavacej liečby podľa toho, čo nastane skôr.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Lymfóm z plášťových buniek (MCL; z angl. Mantle Cell Lymphoma) je zriedkavá a nevyliciteľná forma B-bunkového Non-Hodgkinovho lymfómu (NHL; z angl. Non-Hodgkin Lymphoma). B-bunkové lymfómy sú malignity lymfatického systému, ktoré vznikajú nádorovou transformáciou bielych krviniek, resp. B-lymfocytov. MCL je veľmi agresívnou formou NHL, ktorá vzniká malígnou transformáciou plášťových B-lymfocytov okolia germinálneho centra lymfatickej uzliny. Asi u tretiny pacientov sa vyskytujú tzv. B-symptómy, resp. úbytok hmotnosti, horúčka či nočné potenie. Väčšina pacientov je v čase diagnostiky v pokročilom štádiu, ktoré sa vyznačuje postihnutím viacerých lymfatických uzlín i orgánov v tele pacienta. Medián prežívania pacientov s MCL predstavuje 3 – 5 rokov, pričom súčasnými terapeutickými možnosťami je možné dosiahnuť 5- až 10-ročnú remisiu ochorenia. V súčasnosti je pre pacientov na Slovensku dostupná terapia v podobe indukčnej chemoterapie, ktorá je nasledovaná autológnu transplantáciou kmeňových buniek (ASCT; z angl. Autologous Stem Cell Transplantation) a možnosťou podania udržiavacej terapie rituximabom (R). Kategorizácia hodnotenej intervencie by pre pacientov vytvorila novú liečebnú možnosť, ktorá by nevyžadovala podstúpenie ASCT, čo by podľa osloveného

odborníka umožnilo významné zníženie toxicity terapie a taktiež personálnej a finančnej záťaže zdravotného systému.

- Hodnotený liečebný režim:

Indukčná fáza terapie: **R-CHOP + IBR striedaný s R-DHAP (R-DHAOx) bez IBR**

- **IBR** = ibrutinib
- **R-CHOP**
 - **R** = rituximab
 - **C** = cyklofosfamid
 - **H** = doxorubicín
 - **O** = vinkristín
 - **P** = prednizón
- **R-DHAP (R-DHAOx)**
 - **D** = dexametazón
 - **HA** = vysokodávkovaný Ara – cytarabín
 - **P (z R-DHAP)** = cisplatina
 - **Ox** = oxaliplatina

Udržiavacia fáza terapie: **IBR ± R**

Liek Imbruvica nemá status lieku na ojedinelého ochorenia (z angl. Orphan Status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP; z angl. Advanced Therapy Medicinal Product).

- Komparátorom je:

- **R-CHOP/ R-DHAP → ASCT → ± R** = indukčná terapia v podobe režimu R-CHOP, ktorý sa strieda s R-DHAP, po indukčnej terapii nasleduje ASCT s možnosťou udržiavacej liečby R.

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Liek Imbruvica ako súčasť hodnoteného liečebného režimu preukázal prínos v liečbe pacientov s doteraz neliečeným MCL, ktorí by boli vhodní na ASCT.**
- Prínos bol preukázaný na základe otvorenej randomizovanej klinickej štúdie TRIANGLE, ktorá porovnávala liečbu intervenciou IBR, ktorý bol podávaný v indukčnej fáze v kombinácii s chemoterapiou a taktiež v udržiavacej fáze v monoterapii alebo v kombinácii s R voči komparátoru v podobe indukčnej chemoterapie nasledovanej ASCT s následnou možnosťou udržiavacej monoterapie R. R mohol byť súčasťou udržiavacej terapie až od určitého časového bodu po začiatku štúdie, teda iba časť pacientov (približne 60 %) v štúdii dostávala udržiavaciu terapiu R (celková populácia, s i bez udržiavacej liečby R je ďalej označená ako FAS (z angl. Full-Analysis Set) populácia).
- DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 poskytol analýzu vážená inverznou pravdepodobnosťou cenzurovania (IPCW; z angl. Inverse Probability of Censoring Weighting), ktorá využíva upravenú FAS populáciu zo štúdie TRIANGLE. Analýza poskytla výsledky adjustovanej populácie na situáciu, v ktorej by 100 % pacientov v oboch ramenách dostávalo udržiavaciu terapiu R (ďalej označené ako IPCW populácia). **IPCW analýzu považujeme za vhodnú a z metodologického hľadiska akceptovateľný klinický dôkaz pre porovnanie predmetnej intervencie v populácii pacientov na udržiavacej liečbe R.** Výsledky analýzy v ukazovateľoch OS, FFS a PFS v IPCW populácii boli [REDACTED].
- **Celkové prežívanie (OS; z angl. Overall Survival)** vo **FAS** populácii: medián OS nebol v štúdii dosiahnutý ani v jednom z ramien. Pomer rizík (**HR; z angl. Hazard Ratio**) OS bol 0,522 (95 % CI: 0,341 – 0,799; p = 0,0023), rozdiel medzi ramenami považujeme za štatisticky a klinicky významný. Miera 5-ročného prežívania v ramene intervencie (rameno I) dosiahla hodnotu 85,6 % (95 % CI: 80,0 % – 89,7 %) a v ramene komparátora (rameno A) 75,3 % (95 % CI: 69,0 % – 80,5 %). Uvedené výsledky boli pozorované pri mediáne sledovania 54,9 mesiaca. OS v **IPCW** populácii: **HR = [REDACTED]**.
- **Prežívanie bez udalosti (FFS, z angl. Failure-Free Survival, primárny ukazovateľ štúdie vyjadrujúci zlyhanie liečby v predmetnej indikácii)** vo **FAS** populácii: medián FFS nebol dosiahnutý ani v jednom z ramien; **HR = 0,639** (98,33 % CI: 0,428 – 0,953; p = 0,0068), rozdiel medzi ramenami považujeme za štatisticky významný. 5-ročná miera FFS dosiahla v ramene I 75,4 % (95 % CI: 68,8 % – 80,8 %) a v ramene A 64,6 % (95 % CI: 57,8 % – 70,7 %). Uvedené výsledky boli pozorované pri mediáne

sledovania 54,9 mesiaca. Ukazovateľ FFS bol vyhodnotený skúšajúcim lekárom. FFS v IPCW populácii: **HR =** [redacted].

- **Prežívanie bez progresie (PFS;** z angl. Progression-Free Survival) vo **FAS** populácii: medián PFS nebol dosiahnutý ani v jednom z ramien, **HR = 0,633** (98,33 % CI: 0,424 – 0,946; p = 0,0060), rozdiel medzi ramenami považujeme za štatisticky a klinicky významný. 5-ročné PFS dosiahlo v ramene I 76,0 % (95 % CI: 69,6 % – 81,3 %) a v ramene A 65,5 % (95 % CI: 58,7 % – 71,4 %). Uvedené výsledky boli pozorované pri mediáne sledovania 54,9 mesiaca. PFS v IPCW populácii: **HR =** [redacted].
- **Kvalita života:** prínos v kvalite života nepovažujeme za preukázaný, nakoľko v štúdiu TRIANGLE nebola kvalita života pacientov sledovaná.
- **Bezpečnosť:** liečba IBR je spojená s vyšším výskytom závažných **nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas liečby (STEAEs;** z angl. Serious Treatment-Emergent Adverse Events) stupňa ≥ 3 , ktoré sa vyskytli v priebehu celého trvania liečby, a to 55,1 % v ramene I a 39,2 % v ramene A. Výskyt **nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas liečby (TEAEs;** z angl. Treatment-Emergent Adverse Events) stupňa ≥ 3 v priebehu celého trvania liečby bol podobný v oboch sledovaných ramenách, a to 93,2 % v ramene I a 93,3 % v ramene A. Výskyt TEAEs, ktoré viedli k úmrtiu, bol mierne vyšší v ramene A (4,1 % v ramene A vs. 2,3 % v ramene I), čo pravdepodobne súvisí s výkonom ASCT. TEAEs, ktoré viedli k predčasnému ukončeniu alebo prerušeniu liečby IBR, sa vyskytli u 23,0 % pacientov v ramene I.
- **Limitáciou štúdie TRIANGLE sú** nezrelé výsledky OS, FFS a PFS, absencia údajov o kvalite života, hodnotenie superiority ramena I nad ramenom A vo forme dodatočnej (nepreddefinovanej) analýzy, vyhodnotenie FFS skúšajúcim lekárom a spôsob vyhodnotenia TEAEs, kde bol, vzhľadom na rozdielnu dĺžku liečby v jednotlivých ramenách, čas sledovania TEAEs významne dlhší v ramene I. **Z hľadiska prenositeľnosti na podmienky slovenskej klinickej praxe** je hlavnou limitáciou podiel pacientov, ktorí dostávali v štúdiu TRIANGLE, resp. vo FAS populácii udržiavaciu terapiu R. Tento podiel sa odlišuje od súčasnej, resp. očakávanej klinickej praxe. Vzhľadom na aktuálne klinické odporúčania Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (ESMO; z angl. European Society for Medicinal Oncology) a dostupné informácie ohľadom slovenskej klinickej praxe (vyjadrenia klinických odborníkov, informácie z prieskumu DR a i.) predpokladáme významne vyššie zastúpenie pacientov na udržiavacej liečbe R. Uvedená odlišnosť spôsobuje neistotu, ktorá je minimalizovaná poskytnutou IPCW analýzou. **Hlavnou limitáciou IPCW analýzy** je post-hoc adjustácia sledovanej populácie pacientov, ktorá porušuje randomizáciu.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Liečivo IBR pri požadovanej výške úhrady 7 101,36 € za balenie 560 mg, resp. pri požadovanej výške úhrady 5 147,96 € za balenie 420 mg, resp. pri požadovanej výške úhrady 3 435,08 € za balenie 280 mg nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahlo liečivo IBR voči komparátoru R-CHOP/ R-DHAP $\rightarrow$ ASCT $\rightarrow \pm R$ ICUR vo výške [redacted] €/QALY, pričom prahová hodnota bola 72,0-tisíc €/QALY.
V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje liečivo IBR ICUR voči komparátoru R-CHOP/ R-DHAP $\rightarrow$ ASCT $\rightarrow \pm R$ vo výške [redacted] €/QALY, pričom prahová hodnota je 72,0-tisíc €/QALY. Liečivo IBR dosahuje klinický prínos voči komparátoru R-CHOP/ R-DHAP $\rightarrow$ ASCT $\rightarrow \pm R$ [redacted] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [redacted] €.
- **Aby bol liek Imbruvica nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť:**
 - **maximálne vo výške** 6 666,32 € za balenie 560 mg, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo verejnej lekárni uvedenej v zozname kategorizovaných liekov (ZKL) platnom k 09/2026;
 - **maximálne vo výške** 4 955,71 € za balenie 420 mg, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo verejnej lekárni uvedenej v ZKL platnom k 09/2026;

- o **maximálne vo výške** 3 306,87 € za balenie 280 mg, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo verejnej lekárni uvedenej v ZKL platnom k 09/2026.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je výber parametrizácie pre ukazovateľ FFS v ramene A.

- Nižšie uvádzame najpodstatnejšie úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR voči komparátoru R-CHOP/ R-DHAP → ASCT → ± R. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy v časti 5 (zoradené podľa poradia v texte):

- o Zmena parametrizácie FFS v ramene A (■■■■ €/QALY)
- o Aktualizácia úhrady za liek Imbruvica podľa ZKL 09/2026 (■■■■ €/QALY)
- o Aktualizácia nákladov na ASCT (■■■■ €/QALY)
- o Zahrnutie nákladov na nespotrebované balenia IBR (■■■■ €/QALY)
- o Aktualizácia úhrady za liek Tecartus podľa MEA č. 8/2024 (■■■■ €/QALY)

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Imbruvica v kombinácii s liečebným režimom R-CHOP/R-DHAP → ± R (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške 5,8 mil. € (z toho náklady na liek Imbruvica vo výške 5,0 mil. €) a čistý dopad liečby liekom Imbruvica v kombinácii s liečebným režimom R-CHOP/ R-DHAP → ± R vo výške 3,7 mil. €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov v cieľovej populácii.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO požaduje upraviť IO z hľadiska presného vymedzenia možností udržiavacej liečby, a to nasledovným spôsobom:
 - o nahradiť časť „*po ktorom nasleduje ibrutinib ako samostatné liečivo*“ znením „*po ktorom nasleduje udržiavacia liečba ibrutinibom ako samostatného liečiva alebo v kombinácii s rituximabom*“.

Uvedené znenie reflektuje aktuálne európske odporúčania (ESMO) pre liečbu pacientov s MCL, preukázaný prínos v klinickej štúdii TRIANGLE (vo FAS a IPCW populácii), preferenciu oslovených odborníkov a očakávanú klinickú prax na Slovensku. Vzhľadom na uvedené poskytol DR v rámci odpovede na žiadosť o súčinnosť č. 1 návrh aktualizovaného znenia indikačného obmedzenia, z ktorého NIHO navrhované doplnenie vychádza.

- NIHO ďalej navrhuje zvážiť doplnenie IO z hľadiska podmienok týkajúcich sa časového intervalu pre úhradu IBR, a to nasledovným spôsobom:
 - o doplniť formuláciu „*Terapia ibrutinibom je hrazená do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo do vyčerpania 2-ročného obdobia udržiavacej liečby podľa toho, čo nastane skôr.*“

Uvedené znenie reflektuje aktuálne európske odporúčania (ESMO) pre liečbu pacientov s MCL, podávanie udržiavacej liečby IBR v klinickej štúdii TRIANGLE a dávkovanie uvedené v SPC lieku Imbruvica, ako aj nastavenie udržiavacej liečby v predloženom farmakoeconomickom modeli.

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 na nákladovo-neeefektívne lieky môže viesť k zaoštvaniu 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	6
Použité skratky	8
Časový priebeh hodnotenia	11
Informácie o dokumente	12
1. Predmet hodnotenia	13
1.1. Výskumné otázky	13
1.2. Inklúzne kritériá	13
2. Metóda	16
2.1. Výskumné podotázky	16
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	16
2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie	17
2.4. Metodické limitácie	17
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	19
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	19
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	22
3.3. Opis intervencie (B0001)	25
3.4. Registrácia technológie (A0020)	28
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	28
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	29
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	31
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	32
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	33
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	33
4.2. Výsledky účinnosti	39
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	44
4.4. Výsledky bezpečnosti	45
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	48
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	54
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)	54
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	61
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)	64
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	65
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO	65
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty	66
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	68
7.1. Etická analýza	68
7.2. Organizačné aspekty	69
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	70
7.4. Právne aspekty	71
8. Zdroje	72
9. Apendix	75
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	75
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	79
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	82
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	86
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	87
9.6. Komunikácia so zdravotnými poisťovňami	89

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	13
Tabuľka 2: Rizikové skupiny pacientov s MCL podľa MIPI	20
Tabuľka 3: Rizikové skupiny pacientov s MCL podľa MIPI-c	20

Tabuľka 4: Lugano klasifikácia lymfómov	22
Tabuľka 5: Dávkovanie jednotlivých zložiek liečebných režimov R-CHOP a R-DHAP podľa DR.....	28
Tabuľka 6: Výška úhrady lieku Imbruvica podľa ZKL platného k 01.11.2025, resp. požadovaná výška úhrady	29
Tabuľka 7: Výška úhrady lieku Imbruvica podľa ZKL platného k 01.09.2026.....	29
Tabuľka 8: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	33
Tabuľka 9: Porovnanie populácie ITT a FAS štúdie TRIANGLE	35
Tabuľka 10: Inklúzne a exklúzne kritériá klinickej štúdie TRIANGLE	37
Tabuľka 11: Vstupné charakteristiky FAS populácie	38
Tabuľka 12: OS v štúdii TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca	39
Tabuľka 13: FFS v štúdii TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca	40
Tabuľka 14: PFS v štúdii TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca	42
Tabuľka 15: Hodnoty AIC a BIC pre ukazovateľ FFS, IPCW populácia vychádzajúca z FAS	57
Tabuľka 16: Úhrady za ŠDL IBR z jednotlivých veľkostí balenia.....	60
Tabuľka 17: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári DR.....	62
Tabuľka 18: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu	63
Tabuľka 19: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	64
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	66
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	67

Obrázky

Obrázok 1: ESMO odporúčania (2025) pre liečbu pacientov s MCL, ktorí sú vhodní na ASCT	23
Obrázok 2: Dávkovacia schéma lieku Imbruvica v indukčnej a udržiavacej fáze liečby MCL.....	26
Obrázok 3: Dizajn štúdie TRIANGLE	34
Obrázok 4: KM dáta OS v štúdii TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca.....	39
Obrázok 5: KM dáta OS, IPCW populácia	40
Obrázok 6: KM dáta FFS v štúdii TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca	41
Obrázok 7: KM dáta FFS, IPCW populácia	41
Obrázok 8: KM dáta PFS v štúdii TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca	42
Obrázok 9: KM dáta PFS, IPCW populácia	43
Obrázok 10: ORR a CRR v štúdii TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca	43
Obrázok 11: Prechod PR na CR v štúdii TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca	44
Obrázok 12: TEAEs vyskytujúce sa v ramene A a ramene I v priebehu celej liečby, SAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca	45
Obrázok 13: TEAEs, ktoré sa vyskytli v indukčnej fáze liečby, SAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca	46
Obrázok 14: TEAEs vyskytujúce sa u $\geq 10\%$ aspoň v jednom z ramien počas celej doby liečby, SAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca	47
Obrázok 15: Incidencia TEAEs vedúcich k smrti, SAS, DCO 04/2025, medián sledovania 54,9 mesiaca	48
Obrázok 16: Schéma PSM predloženého DR	55
Obrázok 17: KM dáta a FFS v IPCW populácii s príslušnými extrapoláciami v krátkom horizonte	57
Obrázok 18: KM FFS v IPCW populácii v ramene A s príslušnými extrapoláciami a exponenciálnou extrapoláciou OS	57
Obrázok 19: Modelované krivky FFS a OS v ramene A.....	58

Použité skratky

AE	Nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike Information Criterion)
ALT	Alaninaminotransferáza
ASCT	Autológna transplantácia kmeňových buniek (z angl. Autologous Stem Cell Transplantation)
AST	Aspartátaminotransferáza
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (z angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
BCR	B-bunkový receptor (z angl. B-Cell Receptor)
BEAM	Kondicionačný režim pred ASCT založený na podávaní karmustínu, etopizidu, cytarabínu a melphalanu
BeEAM	Kondicionačný režim pred ASCT založený na podávaní bendamustínu, etopizidu, cytarabínu a melphalanu
BEN	Bendamustín
BIC	Bayesovské informačné kritérium (z angl. Bayesian Information Criterion)
BSA	Povrch tela (z angl. Body Surface Area)
BTk	Brutonová tyrozínkináza (z angl. Bruton Tyrosine Kinase)
C	Cyklofosamid
CAR-T	Liečba geneticky upravenými T-lymfocyty s chimérickým antigénovým receptorom (z angl. Chimeric Antigen Receptor T-Cell)
cBTKI	Kovalentný inhibitor Brutonovej tyrozín kinázy (z angl. Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor)
CD20	Antigén exprimovaný na povrchu B-lymfocytov (z angl. Cluster of Differentiation 20)
CD200	Antigén exprimovaný na povrchu B-lymfocytov (z angl. Cluster of Differentiation 200)
CD5	Antigén exprimovaný na povrchu B-lymfocytov (z angl. Cluster of Differentiation 5)
CDA	Kanadská agentúra pre lieky (z angl. Canada's Drug Agency)
CDKN2A	Inhibitor cyklín-dependentnej kinázy (z angl. Cyclin - Dependent Kinase inhibitor 2A)
CE	Označenie európskej zhody (z fr. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CNS	Centrálna nervová sústava
CR	Kompletná odpoveď (z angl. Complete Response)
CRR	Miera kompletnej odpovede (z angl. Complete Response Rate)
CT	Počítačová tomografia (z angl. Computed Tomography)
D	Dexametazón
DCO	Čas zberu údajov (z angl. Data cut-off)
DOR	Trvanie odpovede (z angl. Duration Of Response)
DR	Držiteľ registrácie
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine)
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
ECOG PS	Výkonnostný stav pacienta podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQoL five-dimensions)
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
FAS	Populácia pacientov, ktorý poskytli súhlas so spracovaním údajov (z angl. Full - Analysis Set)
FDA	Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (z angl. Food and Drug Administration)
FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor

FFS	Prežívanie bez zlyhania (z angl. Failure-Free Survival)
FU	Sledovanie (z angl. Follow - Up)
GVHD	Neusídlenie transplantátu kostnej drene (z angl. Graft Versus Host Disease)
H	Doxorubicín
HA	Vysokodávkovaný Ara - Cytarabín
HDP	Hrubý domáci produkt
HEM	Hematológ
HIV	Vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (Human Immunodeficiency Virus)
HR	Pomer rizík (z angl. Hazard Ratio)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assessment)
IBR	Ibrutinib
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IPCW	Analýza vážená inverznou pravdepodobnosťou cenzurovania (z angl. Inverse Probability of Censoring Weights)
IQR	Medzikvartilový rozsah (z angl. Interquartile Range)
ITT	Populácia, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. Intention To Treat)
IV	Intravenózne podanie
Ki-67	Proliferačný index
KM	Kaplan - Meier
LDH	Laktátdehydrogenáza (z angl. Lactate-Dehydrogenase)
LF UK	Lekárska fakulta Univerzity Komenského
LyL	Lymfoma a Leukémia
MCL	Lymfóm z plášťových buniek (z angl. Mantle Cell Lymphoma)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement)
MIPI	Medzinárodný prognostický index pre lymfóm z plášťových buniek (z angl. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index)
MIPI-c	Kombinovaný medzinárodný prognostický index pre lymfóm z plášťových buniek (z angl. Mantle Cell Lymphoma Prognostic Index Combined)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MRD	Minimálne reziduálne ochorenie (z angl. Minimal Residual Disease)
MTX	Metotrexát
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NA	Nedostupné dáta (z angl. Not Available)
NCCN	Národná onkologická sieť (z angl. National Comprehensive Cancer Network)
NCI	Národný onkologický inštitút v USA (z angl. National Cancer Institute)
NE	Nehodnotiteľné (z angl. Non -Evaluable)
NHL	Non-Hodgkinov Lymfóm
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NU	Nežiaduce udalosti
O	Vinkristín
OBI	Obinutuzumab
ONK	Onkológ
ORR	Miera celkovej/objektívnej odpovede (z angl. Overall Response Rate)
OS	Celkové prežívanie (z angl. Overall Survival)
Ox	Oxaliplatina
OZ	Občianske združenie

P	Prednizón
p53	Tumor-supresorový proteín kódovaný génom <i>TP53</i>
PET	Pozitrónová emisná tomografia (z angl. Positron Emission Tomography)
PFS	Prežívanie bez progresie (z angl. Progression – Free Survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
P	Cisplatina
PO	Perorálne podanie
PR	Parciálna odpoveď (z angl. Partial Response)
PRO	Ukazovatele poskytnuté pacientom (z angl. Patient-Reported Outcome)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)
R	Rituximab
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)
R-DHAox	Rituximab, dexametazón, vysokodávkovaný Ara - cytarabín, oxaliplatina
R-DHAP	Rituximab, dexametazón, vysokodávkovaný Ara - cytarabín, platina
R-CHOP	Rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón (prednizolón)
SAE	Závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
SZU	Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave
ŠDTP	Štandardný diagnostický a terapeutický postup
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TEAE	Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. Treatment - Emergent Adverse Events)
THAM	Kondicionálny režim pred ASCT založený na podaní thalidomidu, adriamycínu (doxorubicínu) a melphalanu
TP53	Tumor supresorový gén (z angl. Tumor protein p53)
TRAE	Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (z angl. Treatment - Related Adverse Events)
UNB	Univerzitná nemocnica Bratislava
UZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
V-BEAM	Kondicionálny režim pred ASCT založený na podávaní karmustínu, etopizidu, cytarabínu, melphalanu a bortezomidu
VEN	Venetoclax
VŠZP	Všeobecná Zdravotná Poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (z angl. World Health Organisation)
ZBR	Zanubrutinib
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	29.11.2025
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	24.04.2026 - 19.05.2026 (23.04.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 19.5.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	15.09.2026
Celkové trvanie hodnotenia	265 dní

Informácie o dokumente

Autori

Ing. Erika Szomolaiová
Mgr. Marek Juračka
Mgr. Daniel Dobrovodský, PhD.
Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Rola autorov: ES je prvou autorkou hodnotenia; MJ a DD viedli medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); LŠ viedol ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci: Odborníčka A: MUDr. Eva Mikušková, PhD., MBA
Odborník B: MUDr. Andrej Vranovský, PhD.

Pacientska organizácia: OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko

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

Szomolaiová E., Juračka M., Dobrovodský D., Šeliga L.: Liečivo ibrutinib (Imbruvica) v kombinácii na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek vhodných na autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Štandardné hodnotenie lieku L219; 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 č. 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 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: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	Diagnóza: • Lymfóm z plášťových buniek. • MKCH-10¹: C83.1. Populácia podľa EMA²: • IMBRUVICA v kombinácii s rituximabom, cyklofosamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizolónom (IMBRUVICA + R-CHOP), ktorá sa strieda s R-DHAP (alebo R-DHAOX) bez IMBRUVICA, po ktorom nasleduje IMBRUVICA ako samostatné liečivo, je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným lymfómom z plášťových buniek (MCL), ktorí by boli vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT). Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov d) v kombinácii s rituximabom, cyklofosamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizolónom (režim ibrutinib + R-CHOP), ktorý sa strieda s režimom R-DHAP (alebo R-DHAOX) bez ibrutinibu, po ktorom nasleduje ibrutinib ako samostatné liečivo, u dospelých pacientov s predtým neliečeným lymfómom z plášťových buniek (MCL), ktorí by boli vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT). • 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. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ), HEM (hematológ)
Intervencia (Intervention)	

¹ MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

² EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	Kombinovaný terapeutický režim R-CHOP + IBR/ R-DHAP (Ox) → IBR ± R Kombinovaný indukčný režim IBR + R-CHOP, ktorý sa strieda s R-DHAP (alebo R-DHAOx) bez IBR, pričom indukčná fáza je nasledovaná udržiavacou fázou v podobe monoterapie IBR alebo v podobe kombinovanej terapie IBR + R. • Ibrutinib (IBR) je inhibítor Brutonovej tyrozín kinázy, ktorý redukuje prežívanie a migráciu B buniek, čím prispieva k potláčaniu progresie nádorového ochorenia. Podáva sa perorálne v dávke 560 mg 1x za deň v kombinácii s R-CHOP v 1. až 19. deň 21-dňového cyklu a v udržiavacej liečbe v monoterapii (resp. + R) v dávke 560 mg 1x za deň denne po dobu 24 mesiacov. • Rituximab (R) je monoklonálna protilátka proti CD20 antigénu B-lymfocytov. Podľa DR sa podáva vo forme intravenózneho infúzie v dávke 375 mg/m² v deň 0 alebo 1. deň každého 21-dňového cyklu. • Cyklofosfamid (C) patrí do skupiny alkylačných cytostatík. Podľa DR sa podáva intravenózne v dávke 750 mg/m² v 1. deň každého 21-dňového cyklu. • Doxorubicín (H) patrí do skupiny antracyklínových antibiotík. V prípade kombinovanej terapie s inými cytostatikami je odporúčaná dávka 30 – 60 mg/m² každé 3 až 4 týždne, pričom maximálna kumulatívna dávka nesmie prekročiť 450 – 550 mg/m². DR predpokladá intravenózne podanie v dávke 50 mg/m² v 1. deň 21-dňového cyklu. • Vinkristín (O) patrí do skupiny antimitotických antibiotík. Zvyčajná dávka pre dospelých je 1,4 mg/m² 1x týždenne. V rámci režimu R-CHOP DR predpokladá podanie v 1. deň 21-dňového cyklu. • Prednizón (P) je syntetický steroidný hormón. Užíva sa perorálne v dávke 100 mg/m² v 1. až 5. deň cyklu. DR predpokladá podávanie v 1. až 5. deň 21-dňového cyklu. • Dexametazón (D) je syntetický glukokortikoid. Podáva sa v dávke 20 alebo 40 mg 1x denne. DR predpokladá dávkovanie 40 mg v 1. až 4. deň každého 21-dňového cyklu, pričom podanie môže byť perorálne alebo intravenóznou infúziou. • Vysokodávkovaný Ara – cytarabín (HA) patrí do skupiny antineoplastických cytostatík. Podáva sa v dávke 2 – 3 g/m² vo forme intravenózneho infúzie v trvaní 1 až 3 hodín podávanej každých 12 hodín po dobu 2 až 6 dní. DR predpokladá dávkovanie 2x 2 g/m² každých 12 hodín formou intravenózneho infúzie trvajúcej 3 hodiny v 2. deň každého 21-dňového cyklu. • Cisplatina (P) je platinové cytostatikum. DR predpokladá dávkovanie 100 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie trvajúcej 24 hodín v 1. deň každého 21-dňového cyklu. • Oxaliplatina (Ox) je platinové cytostatikum. DR predpokladá dávkovanie formou intravenózneho infúzie v dávke 130 mg/m² v 1. deň každého 21-dňového cyklu
Komparátor (Comparator)	R-CHOP/R-DHAP → ASCT → ± R
Ukazovatele (Outcomes)	
○ Klinická účinnosť	Mortalita • OS (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie) Morbidita • PFS (z angl. Progression-Free Survival) • FFS (z angl. Failure-Free Survival) • Miera odpovede na liečbu

	Kvalita života HRQoL (z angl. Health-Related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D³ 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

³ [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

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)¹.
- Klinické postupy vypracované ESMO⁴ a NCCN⁵.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenie NIHO č. 40B.
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA⁶.
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (SÚKL⁷, CDA⁸, NICE⁹).

⁴ [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology.

⁵ [NCCN](#) z angl. National Comprehensive Cancer Network.

⁶ [EMA](#) z angl. European Medicines Agency.

⁷ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁸ [CDA](#) z angl. Canada's Drug Agency.

⁹ [NICE](#) z angl. The National Institute for Health and Care Excellence.

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.
- 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.

2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 12.2.2026.

V rámci zapojenia odborníkov boli 12.2.2026 oslovení krajský odborník pre klinickú onkológiu, odborník, ktorý v minulosti poskytol vstup pre hodnotenie zdravotníckej technológie spojenej s predmetnou diagnózou a zástupca Slovenskej hematologickej spoločnosti. Žiadny z oslovených odborníkov neposkytol vstup pre predmetné hodnotenie. Vzhľadom na potrebu zodpovedania otázok špecifických pre predmetné hodnotenie sme dňa 18.2.2026 oslovili ďalších odborníkov, a to troch odborníkov v oblasti onkohematológie a hlavnú odborníčku pre hematológiu. Do hodnotenia sa zapojili dvaja odborníci (odborníčka A a odborník B) v oblasti onkohematológie. Nad rámec štandardných otázok pre odbornú verejnosť boli doplnené 4 otázky špecifické pre hodnotenie predmetnej intervencie. Odborník B bol v súvislosti s poskytnutým vstupom opätovne kontaktovaný pre upresnenie a odôvodnenie jednej z poskytnutých odpovedí.

Pacientska organizácia Lymfoma a Leukémia (OZ LyL) bola vyhľadaná ručne a prvotne kontaktovaná 12.2.2026. Oslovená pacientska organizácia poskytla vstup pre predmetné hodnotenie.

2.4. Metodické limitácie

Pri príprave hodnotenia vykonávame nesystematický prehľad literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Z dôvodu časových a kapacitných obmedzení zvyčajne nevytvárame vlastné modely, ale kriticky hodnotíme podklady od držiteľa registrácie. Získané vstupy odborníkov, patientskych organizácií a zahrnuté dáta nemusia dostatočne reprezentovať klinickú prax na celom Slovensku.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie 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 príliš vysoká. 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 vyčíernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie 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?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
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?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
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

Lymfóm z plášťových buniek (MCL; z angl. Mantle Cell Lymphoma) je zriedkavá a nevyliciteľná forma B-bunkového Non-Hodgkinovho lymfómu (NHL; z angl. Non-Hodgkin Lymphoma), ktorá vzniká malígnou transformáciou plášťových B-lymfocytov okolia germinálneho centra lymfatickej uzliny [1]. Ide o agresívnu formu NHL, ktorá sa vyznačuje heterogénnym klinickým priebehom súvisiacim s hromadením nekontrolovateľne sa deliacich B-lymfocytov v lymfatickom tkanive, kostnej dreni alebo krvi. Podľa Národného onkologického inštitútu v USA (NCI; z angl. National Cancer Institute) sa diagnóza MCL rozdeľuje do dvoch hlavných podskupín s odlišnými klinickými a molekulárnymi vlastnosťami: indolentná forma (zväčša nenodálna, leukemická) a agresívna forma (nodálna, uzlinová) [2]. Nenodálny MCL má lepšiu prognózu, objavuje sa však u menej než štvrtiny diagnostikovaných pacientov [3]. Pre diagnostiku je vzhľadom na expresiu príslušných klastrov diferenciácie (CD; z angl. Cluster of Differentiation) typický nasledujúci imunofenotyp:

- vysoká expresia CD20 (CD20+),
- expresia CD5 v norme (CD5±),
- absencia expresie CD200 (CD200-) [4].

Pre klasifikáciu ochorenia sa využíva Ann Arbor klasifikačný systém, resp. jeho modifikovaná podoba Lugano. Lugano klasifikáciu uvádza Tabuľka 4. Podľa rozsahu ochorenia rozlišujeme lokalizované štádiá ochorenia (I a II) a pokročilé štádiá ochorenia (III a IV). Okrem toho súčasný systém vyčleňuje pokročilé štádium „bulky“, pre ktoré je charakteristické masívne postihnutie [1].

Rizikové faktory ochorenia

Približne u 85 % pacientov s MCL sa vyskytuje translokácia medzi chromozómom 11 a 14 (t(11;14)(q13;q32)), ktorá spôsobuje overexpresiu cyklínu D1. Zvýšená hladina cyklínu D1 priamo súvisí s nadmernou proliferáciou postihnutých buniek, čo vyúsťuje v rozvoj nádorového ochorenia. U pacientov, u ktorých nedochádza k nadmernej produkcii cyklínu D1, súvisí indukcia bunkovej proliferácie s inými genetickými zmenami, ako napr. overexpresia cyklínov D2 alebo D3 [3].

Pre stanovenie rizikových skupín pacientov s MCL bol vytvorený medzinárodný prognostický index MIPI (z angl.; MCL International Prognostic Index; Tabuľka 2), ktorý bol neskôr rozšírený o stanovenie Ki-67 indexu do podoby kombinovaného MIPI (MIPI-c; z angl. MIPI-combined). MIPI-c zohľadňuje nasledujúce klinické parametre ako prognostické faktory:

- vek,
- počet leukocytov,
- výkonnostný stav podľa ECOG (Východná kooperatívna onkologická skupina; z angl. Eastern Cooperative Oncology Group),
- hladina laktátdehydrogenázy (LDH; z angl. Lactate-Dehydrogenase),
- Ki-67 index.

Hladina LDH je u nádorových buniek typicky zvýšená z dôvodu ich preferencie anaeróbnej glykolýzy aj za prítomnosti kyslíka (tzv. Warburgov efekt). Ki-67 index sa využíva ako proliferačný marker, ktorý stanovuje % aktívne sa deliacich buniek vo vzorke nádorového tkaniva. Jeho hodnota priamo koreluje s rýchlosťou a agresivitou rastu lymfómu. MIPI-c je možné určiť prostredníctvom samostatného vzorca pre výpočet alebo súčtom bodov, ktoré sú priradené riziku podľa MIPI (0 – 2), a bodov, ktoré zodpovedajú Ki-67 indexu (0 alebo 1), pričom 1 bod sa pripočítava, ak $Ki-67 \geq 30\%$ a 0 bodov sa pripočítava ak $Ki-67 < 30\%$ [1].

Na základe vyhodnotenia týchto prognostických faktorov sú pacienti rozdelení do 4 skupín, ktoré popisuje Tabuľka 3. Vyššie riziko pacienta je výsledkom vyššieho veku, horšieho výkonnostného stavu podľa ECOG, vyššieho množstva LDH a leukocytov v krvi, ako aj vysokej hodnoty proliferačného indexu Ki-67 ($\geq 30\%$) [1]. Významným prognostickým faktorom môžu byť aj aberácie supresorového onkogénu *TP53*, kedy prítomnosť mutácie alebo delécie *TP53* je spojená s chemorezistenciou, horším celkovým prežívaním (OS; z angl. Overall Survival) aj horším prežívaním bez progresie (PFS; z angl. Progression-Free Survival). Aberácie *TP53* a *CDKN2A*, ako aj hyperproliferatívny fenotyp taktiež súvisia so zlou prognózou [4].

Tabuľka 2: Rizikové skupiny pacientov s MCL podľa MIPI

Riziko	MIPI skóre	Medián OS
Nízke riziko	< 5,7	NR; 5-ročné OS 60 %
Stredné riziko	$\geq 5,7 < 6,2$	51 mesiacov
Vysoké riziko	$\geq 6,2$	29 mesiacov

Výpočet $MIPI = [0,03535 \times \text{vek (roky)}] + 0,6978 \text{ (ak ECOG} > 1) + [1,367 \times \log_{10}(\text{LDH namerané/LDH norma})] + [0,9393 \times \log_{10}(\text{počet leukocytov})]$. MIPI – prognostický index, z angl. MCL International Prognostic Index; NR – nedosiahnutá hodnota, z angl. Not Reached; OS – celkové prežívanie, z angl. Overall Survival.

Zdroj: [5]

Tabuľka 3: Rizikové skupiny pacientov s MCL podľa MIPI-c

MIPI-c riziko (celkové skóre)	MIPI riziko (body)	Ki-67 index (body)	5-ročné OS
Nízke riziko (celkové skóre 0)	Nízke (0)	< 30% (0)	85%
Stredne nízke riziko (celkové skóre 1)	Nízke (0) Stredné (1)	$\geq 30\%$ (1) < 30% (0)	72%
Stredne vysoké riziko (celkové skóre 2)	Stredné (1) Vysoké (2)	$\geq 30\%$ (1) < 30% (0)	43%
Vysoké riziko (celkové skóre 3)	Vysoké (2)	$\geq 30\%$ (1)	17%

Okrem toho je MIPI-c možné stanoviť nasledovným vzorcom: $[0,03535 \times \text{vek (roky)}] + 0,6978 \text{ (ak ECOG} > 1) + [1,367 \times \log_{10}(\text{LDH namerané/LDH norma})] + [0,9393 \times \log_{10}(\text{počet leukocytov})] + (0,02142 \times Ki-67)$, pričom $MIPI-c < 5,7$ – nízke riziko; $\geq 5,7 < 6,6$ – stredné riziko; $\geq 6,5$ – vysoké riziko. Ki-67 – proliferačný marker, MIPI – prognostický index, z angl. MCL International Prognostic Index; MIPI-c – rozšírený prognostický index, z angl. MIPI-combined; OS – celkové prežívanie, z angl. Overall Survival

Zdroj: [1; 6]

Voľba vhodnej liečby závisí od množstva faktorov, akými sú vek a komorbidity pacienta, rozsah a biologické faktory ochorenia, schopnosť spolupráce, možnosti absolvovania ambulantnej liečby, rýchlosť nástupu relapsu, klinická agresivita, predchádzajúci typ terapie, či jej tolerancia [4]. Časť z týchto faktorov je združená vo vyššie popisovanom MIPI-c.

Závažnosť a symptómy

MCL sa považuje za nevyliciteľné ochorenie, ktoré je u väčšiny pacientov v čase diagnostiky v pokročilom štádiu charakterizovanom agresívnym priebehom. MCL je vo väčšine prípadov vysoko responsívne na nasadenú liečbu, no nastávajúci relaps je takmer vždy istý. Aj napriek tomu však množstvo pacientov dostáva funkčnú terapiu, ktorá predlžuje prežívanie a pozorované úmrtia sú v čase remisie spôsobené inými príčinami než MCL [2]. Medián celkového prežívania pacientov s MCL je 3 až 5 rokov, pričom súčasnými terapeutickými možnosťami je možné dosiahnuť 5 až 10 ročnú remisiu [7].

V pokročilom štádiu sú typicky zasiahnuté 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. Asi u tretiny pacientov s MCL sa vyskytuje tzv. „B symptomatológia“ (príznaky ako úbytok hmotnosti, horúčka, nočné potenie). Medzi ďalšie prejavy patrí nevoľnosť a/alebo vracanie, trávacie 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 [3; 8].

Bežné sú hematologické komplikácie plynúce z progredujúceho ochorenia:

- cytopénie (znížené počty krvných teliesok): neutropénia (nedostatok neutrofilov - typ bielych krviniek), anémia (nedostatok červených krviniek) a/alebo trombocytopenia (nedostatok krvných doštičiek); vyplývajú z infiltrácie kostnej drene a vytlačenia normálnych krvotvorných buniek rastúcimi bunkami lymfómu;
- leukocytóza (vysoký počet bielych krviniek) je sprievodným javom v prípade, ak sa choroba rozrastá v periférnej krvi, t. j. v tepnách a žilách, čím vzniká leukemická fáza ochorenia [8].

Pacientska organizácia Lymfoma a Leukemia (LyL) vo svojom vstupe uviedla, že predmetné ochorenie má významný negatívny dopad na život pacientov, pričom pacienti sú okrem fyzických ťažkostí vystavení aj psychickým. Pacienti s MCL sú odkázaní na pomoc od príbuzných a blízkeho okolia, ktoré môže byť taktiež negatívne ovplyvnené fyzickou i psychickou indispozíciou pacienta.

Tabuľka 4: Lugano klasifikácia lymfómov

Štádium	Charakteristika štádia
I	Postihnutie jednej lymfatico-uzlinovej oblasti (napr. krčnej, axilárnej, inguinálnej, mediastinálnej) alebo lymfoidnej štruktúry, ako je slezina, týmus alebo Waldeyerov prstenec.
II	Postihnutie 2 alebo viacerých lymfatických uzlín alebo lymfatických uzlinových štruktúr na jednej strane bránice. Hilové uzliny by sa mali považovať za „laterálne“ a ak sú postihnuté na oboch stranách, predstavujú ochorenie v štádiu II. Na účely definovania počtu anatomických oblastí sa všetky uzlinové ochorenia v mediastíne považujú za jednu lymfatickú uzlinovú oblasť a postihnutie hilových uzlín predstavuje ďalšie miesto postihnutia. Počet anatomických oblastí by mal byť označený indexom (napr. II-3).
III	Postihnutie lymfatických uzlín alebo lymfoidných štruktúr na oboch stranách bránice. Toto štádium sa môže ďalej rozdeliť na štádium III-1 alebo III-2: štádium III-1 sa používa u pacientov s postihnutím sleziny alebo slezinových hilových, celiakálnych alebo portálnych uzlín; a štádium III-2 sa používa u pacientov s postihnutím paraaortálnych, iliakálnych, inguinálnych alebo mezenterických uzlín.
IV	Difúzne alebo diseminované postihnutie jedného alebo viacerých extranodálnych orgánov alebo tkanív nad rámec označenia „E“, s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín.
Formy štádií	
„Bulky“ ochorenie	Vytvára sa 1 uzlinová masa s veľkosťou 10 cm alebo $\geq \frac{1}{3}$ transtorakického priemeru na akejkoľvek úrovni hrudných stavcov, stanovená pomocou CT skenu.
E	Extranodálne spojené rozšírenie (t. j. proximálne alebo susediace extranodálne ochorenie), ktoré môže byť zahrnuté do ožarovacieho poľa vhodného pre nodálne ochorenie rovnakého anatomického rozsahu. Rozsiahlejšie extranodálne ochorenie je označené ako štádium IV.
A	Absencia B-symptómov.
B	Prítomnosť B-symptómov: nevysvetliteľná horúčka, nočné potenie alebo úbytok hmotnosti prevyšujúci 10 % hmotnosti počas 6 mesiacov pred diagnózou.

Označenia E, A a B pridávajú k stanovenému štádiu (I – IV) pre jeho bližšiu špecifikáciu.

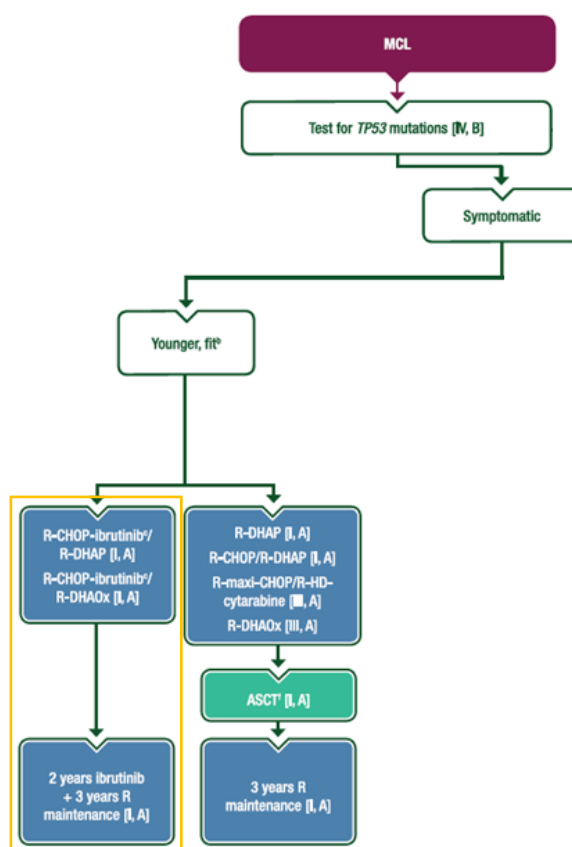
Zdroj: [9]

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Aktuálne odporúčania Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (ESMO; z angl. European Society for Medical Oncology) z roku 2025 [10] pre liečbu lymfómov zahŕňajú rôzne terapeutické postupy pre liečbu pacientov s MCL. Odlišné terapeutické postupy sú odporúčané u pacientov s indolentným priebehom (tzv. stratégia „wait and watch“), a u pacientov so symptomatickým priebehom. Novodiagnostikovaní pacienti so symptomatickým MCL sú typicky kategorizovaní do 2 skupín na základe ich vhodnosti pre podstúpenie intenzívnej liečby vrátane vysokodávkovanej chemoterapie s následnou autológou transplantáciou kmeňových buniek (ASCT; z angl. Autologous Stem Cell Transplantation) (mladší a fit vs. starší a v zlej kondícii) v závislosti od kombinácie rôznych ukazovateľov, vrátane veku a komorbidít pacienta. Liečebný režim, ktorý je predmetom tohto hodnotenia, je súčasťou odporúčaní podľa ESMO, ktoré však liečbu v porovnaní s požadovaným indikačným obmedzením rozširujú o podávanie rituximabu (R) v udržiavacej fáze liečby po dobu 3 rokov, a taktiež špecifikujú dobu podávania ibrutinibu (IBR) v udržiavacej fáze na 2 roky.

Obrázok 1: ESMO odporúčania (2025) pre liečbu pacientov s MCL, ktorí sú vhodní na ASCT



Žltý rámček označuje liečebný režim, ktorý je predmetom tohto hodnotenia.

b – Pacienti vo veku ≤ 65 rokov (≤ 70 rokov podľa uváženia lekára). Liečba prvej línie obsahujúca režim s kovalentným inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (cBTKi; z angl. covalent Bruton Tyrosine Kinase inhibitor) je preferovaná.

c – Ibrutinib je schválený Európskou liekovou agentúrou (EMA, z angl. European Medicines Agency), ibrutinib nie je schválený americkým Úradom pre kontrolu potravín a liečiv (FDA; z angl. Food and Drug Administration). Použitie iných cBTKi liečebných režimov je závislé na ich dostupnosti a preferencií.

f – ASCT by malo byť vynechané, ak hodnotenie minimálneho reziduálneho ochorenia (MRD; z angl. Minimal Residual Disease) preukáže nezistiteľnú MRD (t. j. 10^{-6}).

ASCT – autológna transplantácia kmeňových buniek; HD – vysokodávkovanosť (z angl. High – Dose); MCL – lymfóm z plášťových buniek; R – rituximab; R-CHOP – rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón; R-DHA0x – rituximab, dexametazón, vysokodávkovanosť cytarabín, oxaliplatinu; R-DHAP – rituximab, dexametazón, vysokodávkovanosť cytarabín, cisplatina; R-maxi-CHOP – rituximab plus intenzifikovaný cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón; TP53 – supresorový onkogén (z angl. Tumor Protein p53).

Zdroj: [10]

Aktuálne odporúčania Národnej onkologickej siete (NCCN; z angl. National Comprehensive Cancer Network) (verzia 1.2026) medzi preferované režimy liečby v 1. línii indukčnej fázy terapie zaraďujú okrem liečebných režimov, ktoré uvádza Obrázok 1 aj režim založený na podávaní bendamustínu (BEN) v kombinácii s R, ktorý je nasledovaný vysokodávkovanosť cytarabínom (Ara-C) v kombinácii s R. Ďalšou z možností podľa NCCN je tzv. LyMa režim pozostávajúci z R-DHAP v 4. cykloch, ktorý je nasledovaný R-CHOP v prípade pacientov s kompletnou odpoveďou, ktorá nie je potvrdená pozitronovou emisnou tomografiou (PET; z angl. Positron Emission Tomography). V prípade terapie s kovalentným inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (cBTKi; z angl. covalent Bruton Tyrosine Kinase inhibitor) v indukčnej a udržiavacej fáze je možné podávanie IBR, acalabrutinibu alebo zanubrutinibu (ZBR). Pacientom s mutovaným TP53 je odporúčaná indukcia na báze venetoclaxu (VEN) alebo ZBR v kombinácii s obinutuzumabom [11].

Vychádzajúc z odporúčaní ESMO a NCCN je u pacientov, ktorí dosiahnu na konci indukčnej fázy terapie parciálnu alebo kompletnú odpoveď, možné pokračovať v konsolidačnej liečbe vo forme ASCT. ASCT je podľa ESMO

odporúčaná iba po indukcií, ktorá neobsahuje IBR, zatiaľ čo podľa NCCN je možné ASCT vykonať aj po cBTKi indukcií, hoci v prípade využitia tohto typu indukcie by na základe štúdie TRIANGLE mohlo byť možné aj úplné vynechanie ASCT [10; 11].

Štandardný diagnostický a terapeutický postup (ŠDTP) pre liečbu pacientov s MCL na Slovensku nebol v čase tohto hodnotenia vypracovaný [12].

Česká kooperatívna lymfómová spoločnosť uvádza ako možné formy intenzívnej indukčnej chemoterapie niektoré z vyššie uvedených režimov a navyše režim na báze hyperfrakcionovaného cyklofosfamidu, vinkristínu, doxorubicínu a dexametazómu v kombinácii s R, ktorý sa strieda s režimom vysokodávkového metotrexátu a Ara-C v kombinácii s R (R-hyper-CVAD/R-HD-MTX-Ara-C) [4].

Vysokodávková chemoterapia nasledovaná ASCT je v súčasnosti štandardným liečebným režimom pre určitú skupinu pacientov s MCL. Kondicionálny režim predchádzajúci ASCT je jedným z kľúčových faktorov ovplyvňujúcich klinický výsledok samotnej transplantácie. Typicky využívaným režimom pre pacientov vhodných na ASCT je režim BEAM, založený na podávaní karmustínu (B), etopozidu (E), cytarabínu (A) a melfalanu (M). V posledných rokoch je zaužívaný alternatívny režim BeEAM, ktorý vznikol nahradením karmustínu BEN, pričom medzi hlavné dôvody tejto zmeny patrí nedostupnosť karmustínu, jeho vysoká cena a potenciálna toxicita [13]. Na základe súčasných štúdií porovnávajúcich účinnosť kondicionálnych režimov je zjavné, že BeEAM a V-BEAM (BEAM + bortezomid) oproti tradičnému režimu BEAM významne zlepšujú OS aj PFS u pacientov s MCL [14]. Okrem uvedených je možné využiť i kondicionálny režim THAM pozostávajúci z celotelového ožarovania (T), vysokodávkového Ara-C (HA) a melfalanu (M).

Samotná transplantácia, ktorá je označovaná ako „autológna“, súvisí so spôsobom prevedenia, v rámci ktorého sú krvotvorné bunky odobrané priamo pacientovi, ktorému budú po kondicionovaní slúžiť ako zdroj nových krvných buniek. Kľúčové je previesť odber kmeňových buniek pred začiatkom kondicionálneho režimu, ktorým by mohli byť poškodené. V deň transplantácie sú odobrané kmeňové bunky podané do krvného obehu pacienta pomocou centrálného venózneho katétra, čo sa v mnohých ohľadoch podobá podaniu krvnej transfúzie [15].

V prípade zlyhania 1. línie (1L) liečby, existujú podľa ESMO odporúčaní v štádiu rekrutérneho/relabujúceho ochorenia (r/r) rôzne liečebné možnosti v závislosti od toho, či k relapsu došlo po 1L liečbe založenej na imunochemoterapii, alebo 1L liečbe založenej na cBTKi. Následná terapia je vo všeobecnosti tvorená rôznymi kombináciami cBTKi monoterapie s VEN, CAR-T terapie (T-lymfocyty s chimérickým antigénovým receptorom, z angl. Chimeric Antigen Receptor T-Cell), imunochemoterapie či pirtobrutinibu a lenalidomidu [10].

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Držiteľ registrácie (DR) poskytol v rámci predmetnej žiadosti prieskum vo forme prierezovej analýzy, ktorá poskytuje informácie zo slovenskej klinickej praxe. DR deklaruje, že prieskum bol vykonaný v 6 zdravotníckych centrách, ktoré tvoria 100 % pracovísk zabezpečujúcich diagnostiku a liečbu pacientov s MCL na Slovensku. Výsledky predmetného prieskumu týkajúce sa liečebných režimov využívaných v slovenskej klinickej praxi sú bližšie popísané v kapitolách 3.7 a 3.8. Preferovaným a najviac zastúpeným režimom je R-CHOP/R-DHAP → ASCT, po ktorom u [REDACTED] ([REDACTED] %) pacientov sparciálnou alebo kompletnou odpoveďou (PR/CR; z angl. Partial Response/Complete Response) nasleduje udržiavacia liečba R, pričom uvedený režim je v súlade s ESMO odporúčaniami pre liečbu MCL [10]. Okrem uvedeného je v indukčnej fáze využívaný aj samostatný režim R-CHOP a taktiež R-maxi-CHOP/R-HD Ara-C, resp. režim alternovaný s vysokodávkovým Ara-C, pričom oba tieto režimy majú podľa DR minoritné zastúpenie [1].

Podľa osloveného odborníka B je v aktuálnej slovenskej klinickej praxi u pacientov vhodných na ASCT štandardnou formou terapie R-DHAP s následnou ASCT, zatiaľ čo oslovená odborníčka A uviedla, že štandardnou terapiou pre predmetnú skupinu pacientov je režim R-CHOP/R-DHAP s následnou ASCT. Odborníčka A ďalej uviedla aj možnosť vynechania cisplatiny a podávanie režimu R-CHOP/R-HD-Ara-C s následnou ASCT.

Preferovanou liečbou v druhej línii v slovenskej klinickej praxi je na základe vyjadrenia oboch odborníkov monoterapia IBR. Ako ďalšie možnosti následnej terapie odborníci uviedli kombinovanú terapiu BEN + R, CAR-T terapiu, R-CHOP, R-BAC, R v kombinácii s lenalidomidom, výnimočné vykonanie alogénnej transplantácie kmeňových buniek či podpornú terapiu.

Podľa vyjadrenia patientskej organizácie LyL je pre liečbu pacientov s MCL na Slovensku podávaná terapia, ktorá môže mať formu chemoterapie, cielenej terapie, imunoterapie, kombinovanej chemoterapie či podávania monoklonálnych protilátok.

3.3. Opis intervencie (B0001)

Režim R-CHOP + IBR/ R-DHAP (R-DHAOx) → IBR ± R

Diskusia k relevantnej intervencii podľa NIHO

DR v rámci žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny uviedol, že intervencia má podobu terapeutického režimu **R-CHOP + IBR striedaný s režimom R-DHAP alebo R-DHAOx bez IBR a s následnou udržiavacou liečbou IBR (R-CHOP + IBR/ R-DHAP(R-DHAOx) → IBR)**, kde **IBR je v rámci udržiavacej fázy terapie podávaný v monoterapii, čo je reflektované aj v požadovanom indikačnom obmedzení**. V rámci hodnotenia predmetnej intervencie sme identifikovali skutočnosti, na základe ktorých je zjavné, že za relevantnú intervenciu je nutné považovať nielen režim s udržiavacou fázou v podobe monoterapie IBR, ale taktiež režim s udržiavacou fázou v podobe kombinovanej terapie IBR + R. Dôvody pre úpravu terapeutickú sekvencie (resp. jej udržiavacej fázy) intervencie sú nasledovné:

- Znenie indikácie podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku Imbruvica (SPC; z angl. Summary of Product Characteristics) uvádza v udržiavacej fáze výhradne monoterapiu IBR. V časti 4.2 predmetného SPC je však uvedená aj možnosť kombinovanej terapie IBR + R, a to v nasledovnom znení: „Rituximab sa môže pridať podľa národných usmernení pre liečbu.“ [32, s. 3].
- Aktuálne ESMO odporúčania (2025) uvádzajú v prípade podávania IBR udržiavaciu liečbu výhradne v podobe kombinovanej terapie IBR + R [10], pričom podľa oslovených odborníkov sa liečba MCL v slovenskej klinickej praxi riadi práve týmito odporúčaniami.
- Podľa oslovených odborníkov by v prípade rozšírenia indikácie lieku Imbruvica v rámci predmetnej diagnózy bola v udržiavacej fáze preferovaná možnosť podávania kombinovanej terapie IBR + R.
- DR vo FER uvádza možnosť podávania kombinovanej udržiavacej terapie vo forme IBR + R, a to v častiach venovaných terapeutickým odporúčaniam a opisu intervencie. Uvedenú kombináciu ďalej zohľadňuje aj v predložennom farmakoekonomickom modeli.
- Skutočnosti súvisiace s odporúčaním o úprave indikačného obmedzenia (IO), ktoré sú detailnejšie popísané v časti 3.6.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti považujeme za udržiavaciu fázu terapie režim **IBR ± R, ktorý predstavuje 2 možné podoby udržiavacej terapie:**

- **monoterapia IBR (po dobu 2 rokov) a**
- **kombinovaná terapia IBR (po dobu 2 rokov) a R (maximálne po dobu 3 rokov).**

Indukčná fáza terapie

Je tvorená imunochemoterapeutickým režimom R-CHOP v kombinácii s imunoterapiou IBR, ktorý sa strieda s režimom R-DHAP (alebo R-DHAOx) bez IBR. R-CHOP sa podáva v troch 21-dňových cykloch (cykly 1, 3 a 5), pričom v 1. až 19. deň každého z týchto cyklov sa pacientom podáva IBR. Tento režim sa strieda s R-DHAP (alebo R-DHAOx), ktorý je taktiež podávaný v troch 21-dňových cykloch (cykly 2, 4 a 6), pričom počas nich nie je pacientom podávaný IBR. Detailné dávkovanie každej zložky liečebného režimu uvádzajú Obrázok 2 a Tabuľka 5.

Ibrutinib (IBR)

IBR je silný nízkomolekulárny cBTKi. IBR tvorí kovalentnú väzbu s cysteínovým zvyškom (Cys-481) v aktívnom mieste Brutonovej tyrozínkinázy (BTK; z angl. Bruton Tyrosine Kinase), ktorá vedie k trvalej inhibícii enzymatickej aktivity BTK. BTK je dôležitou signálnou molekulou dráh B-bunkového antigénového receptora (BCR; z angl. B-Cell Receptor) a cytokínového receptora. Dráha BCR sa podieľa na patogenéze niektorých B-bunkových malignít, vrátane MCL. Blokovaním BTK IBR redukuje prežívanie a migráciu B lymfocytov, čím má spomaľovať progresiu nádorového ochorenia. Odporúčaná dávka na liečbu predtým neliečeného MCL je 560 mg 1x denne podávaná vo

forme perorálnych filmom obalených tabliet. Podrobnú schému dávkovania uvádza Obrázok 2. Dávkovací režim uvedený v SPC je v súlade s dávkovaním podľa DR uvedeným vo farmakoekonomickom rozbere (FER).

Obrázok 2: Dávkovacia schéma lieku Imbruvica v indukčnej a udržiavacej fáze liečby MCL

Liečba	Číslo cyklu	Liečba	IMBRUVICA
I. časť*	1, 3, 5	IMBRUVICA v kombinácii s R-CHOP [§]	1. – 19. deň
	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	Bez IMBRUVICA
II. časť [±]		IMBRUVICA	Denne počas 24 mesiacov

R-CHOP = rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizolón; R-DHAP = rituximab, dexametazón, cytarabín, cisplatina

*6 cyklov; každý cyklus je 21 dní

[§] Informácie o dávkovaní každého lieku nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC).

[#] Zameniteľné s R-DHAOX (rituximab, dexametazón, cytarabín, oxaliplatina)[§].

[±] Liečba sa má začať po zotavení periférneho krvného obrazu. Rituximab sa môže pridať podľa národných usmernení pre liečbu.

Zdroj: [32]

R-CHOP

- **Rituximab (R)** je génovým inžinierstvom pripravená chimérna myšia/ludská monoklonálna protilátka, ktorá predstavuje glykozylovaný imunoglobulín s konštantnými časťami ľudského IgG1 a variabilnými sekvenciami myšieho ľahkého a ťažkého reťazca. R je protilátka proti CD20 antigénu B-lymfocytov [16]. R nie je v predmetnej indikácii registrovaný [16], podáva sa v neschválenej indikácii MCL pre potreby zdravotníckych zariadení v SR na základe skupinového povolenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) a súhlasov zdravotných poisťovní s úhradou nad rámec platnej kategorizácie [25; 26; 27]. Skupinové povolenie sa týka liekov Riximyo con inf 1x50ml/500mg, Riximyo con inf 2x10ml/100mg, lieku Ruxience con inf 1x50ml/500mg, Ruxience con inf 1x10ml/100mg a lieku Truxima con inf 1x50 ml/500 mg, Truxima con inf 2x10 ml/100 mg [17]. Podľa DR sa R podáva v kombinácii s indukčnou CHOP alebo DHAP (DHAOX) chemoterapiou vo forme intravenózneho infúzie v dávke 375 mg/m² v deň 0 alebo 1. deň každého 21-dňového cyklu [1].
- **Cyklofosfamid (C)** patrí do skupiny alkylačných cytostatík. Na Slovensku je kategorizovaný bez IO [18]. Podľa SPC sa liečivo podáva ako súčasť kombinovaných chemoterapeutických režimov vrátane liečby NHL (MCL patrí do tejto skupiny). Dávkovanie je podľa SPC nutné prispôbiť individuálne každému pacientovi, pričom v prípade intermitentnej vysokodávkovanej liečby sa podáva napr. 20 – 40 mg/kg telesnej hmotnosti, čo zodpovedá 800 – 1 600 mg/m², prípadne vyššie dávky pri príprave na transplantáciu kostnej drene, a to v intervaloch 21 – 28 dní [19]. Podľa DR sa v indikácii MCL ako súčasť kombinácie R-CHOP podáva intravenózne v dávke 750 mg/m² v 1. deň každého 21-dňového cyklu [1].
- **Doxorubicín (H)** patrí do skupiny antracyklínových antibiotík. Na Slovensku je kategorizovaný bez IO [18]. Podľa SPC je v prípade kombinovanej terapie s inými cytostatikami odporúčaná dávka 30 – 60 mg/m² každé 3 až 4 týždne, pričom maximálna kumulatívna dávka nesmie prekročiť 450 – 550 mg/m² [20]. Podľa DR sa v indikácii MCL ako súčasť kombinovaného terapeutického režimu R-CHOP odporúča dávka 50 mg/m² podávaná v 1. deň každého 21-dňového cyklu [1].
- **Vinkristín (O)** patrí do skupiny antimitotických cytostatík. O je súčasťou zoznamu liekov hrađených poisťovňami nad rámec kategorizácie [26; 26; 27]. Na základe skupinového povolenia MZ SR je povolený mimoriadny dovoz lieku Vinlon 1, Vincristine Sulphate Injection USP 1 mg a jeho využitie pre potreby zdravotníckych zariadení v liečbe NHL, pričom do tejto skupiny patrí i MLC [17]. SPC predmetného lieku sme neidentifikovali. Podľa SPC iného lieku s liečivom O sa používa v kombinácii s inými onkolytikami na liečbu malígnych lymfómov, vrátane NHL. Podáva sa intravenózne a pri použití v kombinácii s inými antineoplastikami závisí frekvencia podania od liečebného postupu. Zvyčajná dávka pre dospelých je 1,4 mg/m² jedenkrát týždenne [21]. Odporúčané dávkovanie podľa DR je v liečebnom režime R-CHOP 1,4 mg/m² (max 2 mg) intravenózne v 1. deň každého 21-dňového cyklu [1].
- **Prednizón (P)** je syntetický steroidný hormón, odvodený od prirodzených hormónov tvorených v kôre nadobličiek a jeho metabolitom je prednizolón. Na Slovensku je kategorizovaný bez IO [18]. Podľa SPC sa liečivo v prípade NHL podáva v rámci režimu R-CHOP v dávke 100 mg/m² v 1. až 5. deň cyklu v tabletovej

forme [22]. V liečebnom režime R-CHOP sa podľa DR podáva perorálne v dávke 100 mg v 1. až 5. deň každého 21-dňového cyklu, čo vychádza z dávkovacieho režimu definovaného protokolom štúdie TRIANGLE [1]. Identifikovaný rozdiel medzi odporúčaným dávkovaním podľa SPC a dávkovaním, ktoré predpokladá DR je významný. Pri dávkovaní podľa DR (štúdie) by bola pacientom podaná výrazne väčšia dávka P, než je vzhľadom na plochu tela očakávané pri dávkovaní podľa SPC.

R-DHAP(Ox)

- **Rituximab (R)** je opísaný vyššie.
- **Dexametazón (D)** je syntetický glukokortikoid, ktorý má protizápalový, bolesť tlmiaci a protialergický účinok. Dexametazón je v ZKL kategorizovaný bez IO [18] a podľa SPC sa používa v kombinácii s inými liekmi na liečbu lymfómov, vrátane NHL. Hradené sú perorálne aj intravenózne liekové formy. Dávkovanie podľa SPC je pri liečbe lymfómov 20 alebo 40 mg jedenkrát denne [23]. Podľa DR je dávkovanie D v liečebnom režime R-DHAP(Ox) 40 mg v 1. až 4. deň každého 21-dňového cyklu, podávané perorálne alebo intravenóznou infúziou [1].
- **Ara-cytarabín (HA, vysokodávkovaný Ara-C)** patrí do skupiny antimetabolitových cytostatík. Na Slovensku je hrađený na základe zoznamu liekov hrađených nad rámec kategorizácie [25; 26; 27]. Podľa SPC sa Ara-C vo vysokodávkovanej liečbe podáva v dávke 2 – 3 g/m² vo forme intravenózneho infúzie v trvaní 1 až 3 hodín podávanej každých 12 hodín po dobu 2 až 6 dní v monoterapii alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami [24]. DR uvádza, že v liečebnom režime R-DHAP (R-DHAOX) u pacientov s MCL sa odporúča dávkovanie 2 x 2 g/m² každých 12 hodín formou intravenózneho infúzie trvajúcej 3 hodiny v 2. deň každého 21-dňového cyklu [1].
- **Cisplatina (P)** je intravenózne podávané cytostatikum na báze platiny. P nie je v predmetnej indikácii registrovaná. P je súčasťou zoznamu liekov hrađených poisťovňami nad rámec kategorizácie [25; 26; 27]. Na základe skupinového povolenia MZ SR je povolené využitie liekov Celplat inj 50mg/50ml, liek Celplat inj 10mg/10ml a Cisplatin Accord 1mg/ml con inf 50ml/50mg pre potreby zdravotníckych zariadení v SR, a to v indikáciách: paliatívna a adjuvantná liečba karcinómov, melanómu, sarkómov, a malígnych lymfómov [17; 28; 29]. Podľa DR je v liečebnom režime R-DHAP odporúčaná dávka 100 mg/m² výlučne formou intravenózneho infúzie trvajúcej 24 hodín v 1. deň každého 21-dňového cyklu [1].
- **Oxaliplatina (Ox)** je intravenózne podávané cytostatikum na báze platiny. Ox je kategorizovaná bez IO [18] a jej SPC neuvádza liečbu v predmetnej indikácii [30]. Podľa DR sa Ox v predmetnej indikácii používa „off-label“, a to formou intravenózneho infúzie v dávke 130 mg/m² v 1. deň každého 21-dňového cyklu [1]. Pre úplnosť je nutné uviesť, že Ox sa môže alternatívne podávať ako náhrada P v rámci režimu R-DHAP, čo reflektuje terapeutická indikácia v SPC lieku Imbruvica [32] a taktiež DR požadované IO.

Tabuľka 5: Dávkovanie jednotlivých zložiek liečebných režimov R-CHOP a R-DHAP podľa DR

Liečba		Cyklus	Dávkovanie
R-CHOP	rituximab ^b	C 1, 3, 5	375 mg/m ² (800 mg) IV d1
	cyklofosfamid		750 mg/m ² (1 500 mg) IV d1
	doxorubicín		50 mg/m ² (100 mg) IV d1
	vinkristín ^c		1,4 mg/m ² max. 2 mg (2 mg) IV d1
	prednizón		100 mg PO d1-5
R-DHAP	rituximab ^b	C 2, 4, 6	375 mg/m ² (800 mg) IV d1
	dexametazón		40 mg PO d1-4
	cytarabín ^a		2x 2000 mg/m ² (2x 4000 mg) IV d2
	cisplatina ^{a#}		100 mg/m ² (200 mg) IV d1
R v udržiavacej fáze (po zvážení lekára)		každé 2 mesiace, max 18 cyklov (3 roky)	375 mg/m ² (800 mg) IV d1

^a Lieky hrazené VŠZP (Všeobecná zdravotná poisťovňa) nad rámec kategorizácie.

^b V indikácii MCL podávaný na základe skupinového povolenia MZ SR platného od 01.05.2026 do 31.10.2026.

^c V indikácii NHL podávaný na základe skupinového povolenia MZ SR na mimoriadny dovoz platného od 01.09.2026 do 28.02.2027.

[#] Cisplatinu v režime R-DHAP je možné nahradiť oxaliplatinou v režime R-DHAox. C – cyklus; d – deň, IV – intravenózne podanie; PO – perorálne podanie.

Zdroj: [1]

Udržiavacia fáza terapie

Ibrutinib ± R

Charakteristika liečiva IBR je uvedená vyššie. Podľa SPC lieku Imbruvica, sa IBR podáva v udržiavacej fáze liečby denne v dávke 560 mg vo forme perorálne podávaných filmom obalených tabliet po dobu 24 mesiacov, pričom takáto terapia sa má začať po zotavení krvného obrazu. Podľa uvedeného SPC je okrem monoterapie IBR možné v udržiavacej liečbe použiť podľa národných usmernení pre liečbu IBR v kombinácii s R. Pacienti, ktorí odpovedajú na indukčnú liečbu, môžu pokračovať v udržiavacej liečbe R i. v. v dávke 375 mg/m² každé 2 mesiace až do progresie ochorenia alebo maximálne po dobu 3 rokov [16].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Imbruvica v súčasnosti nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan), orphan status bol platný do 12.10.2021. Nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP; z angl. Advanced Therapy Medicinal Product) [31].

Indikácia podľa aktuálne platného SPC:

„IMBRUVICA v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizolónom (IMBRUVICA + R-CHOP), ktorá sa strieda s R-DHAP (alebo R-DHAox) bez IMBRUVICA, po ktorom nasleduje IMBRUVICA ako samostatné liečivo¹⁰, je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným lymfómom z plášťových buniek (MCL), ktorí by boli vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT)“ [32].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

V požadovanej indikácii DR doteraz nežiadal o kategorizáciu. Na Slovensku je IBR (liek Imbruvica) podľa Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) kategorizovaný v 4 silách lieku [18].

Imbruvica je v súčasnosti kategorizovaná v monoterapii pre liečbu pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou formou MCL, pričom neverejne dohodnutá úhrada podľa zmluvy o podmienkach úhrady lieku (MEA; z angl. Managed Entry Agreement) č. 261/2023

¹⁰ SPC lieku Imbruvica uvádza, že R je možné pridať podľa národných usmernení pre liečbu [32; str. 3].

[18].

Liek Imbruvica nie je poisťovňami hrađený nad rámec kategorizácie [25; 26; 27] a neprebieha ani jeho centrálny nákup [33]. Podľa DR nie je zdravotnými poisťovňami hrađený v predmetnej indikácii na základe § 88 zákona č. 363/2011 Z. z. (tzv. režim výnimiek) [1].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci predloženej žiadosti navrhuje rozšírenie IO pre liek Imbruvica (filmom obalené perorálne podávané tablety) vo veľkostiach balenia 30 x 1 x 280 mg, 30 x 1 x 420 mg a 30 x 1 x 560 mg, resp. o pridanie bodu d) v prípade 280 mg a 420 mg balení; a pridanie bodu a) v prípade 560 mg balenia do existujúceho IO. Požadovaná výška úhrady lieku Imbruvica v predmetnej indikácii nie je v súlade so ZKL platným k 01.09.2026. Požadované úhrady za jednotlivé balenia uvádza Tabuľka 6 a úhrady zdravotnej poisťovne (ÚZP) v aktuálne platnom ZKL (09/2026) uvádza Tabuľka 7.

Tabuľka 6: Výška úhrady lieku Imbruvica podľa ZKL platného k 01.11.2025, resp. požadovaná výška úhrady

ŠÚKL kód	Názov lieku	Doplnok	ÚZP podľa ZKL 11/2025
1534D	IMBRUVICA 280 mg filmom obalené tablety	tbl flm 30x1x280 mg (blis. PVC/PCTFE/Al)	3 435,08 €
8453C	IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety	tbl flm 30x1x420 mg (blis. PVC/PCTFE/Al)	5 147,96 €
8454C	IMBRUVICA 560 mg filmom obalené tablety	tbl flm 30x1x560 mg (blis. PVC/PCTFE/Al)	7 101,36 €

Zdroj: [1]

Tabuľka 7: Výška úhrady lieku Imbruvica podľa ZKL platného k 01.09.2026

ŠÚKL kód	Názov lieku	Doplnok	ÚZP podľa ZKL 09/2026
1534D	IMBRUVICA 280 mg filmom obalené tablety	tbl flm 30x1x280 mg (blis. PVC/PCTFE/Al)	3 306,87 €
8453C	IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety	tbl flm 30x1x420 mg (blis. PVC/PCTFE/Al)	4 955,71 €
8454C	IMBRUVICA 560 mg filmom obalené tablety	tbl flm 30x1x560 mg (blis. PVC/PCTFE/Al)	6 666,32 €

Zdroj: [18]

DR navrhované IO, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizolónom (režim ibrutinib + R-CHOP), ktorý sa strieda s režimom R-DHAP (alebo R-DHAOX) bez ibrutinibu, po ktorom nasleduje ibrutinib ako samostatné liečivo, u dospelých pacientov s predtým neliečeným lymfómom z plášťových buniek (MCL), ktorí by boli vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT).“

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.

Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ), HEM (hematológ).

Oslovená odborníčka A uviedla, že predmetné liečivo sa používa nad rámec SPC (tzv. „off-label“) pri neusídlení transplantátu v kostnej dreni (GVHD; z angl. Graft Versus Host Disease) v prípade alogénnej transplantácie kmeňových buniek. Oslovený odborník B neuviedol, či sa predmetné liečivo používa „off-label“.

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Požadované indikačné obmedzenie je v súlade s SPC podľa EMA. Odporúčame upraviť indikačné obmedzenie nasledovným spôsobom (odporúčaná úprava je vyznačená podčiarknutím):

„Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizolónom (režim ibrutinib + R-CHOP), ktorý sa strieda s režimom R-DHAP (alebo R-DHAOx) bez ibrutinibu, po ktorom nasleduje udržiavacia liečba ibrutinibom ako samostatným liečivom alebo v kombinácii s rituximabom, u dospelých pacientov s predtým neliečeným lymfómom z plášťových buniek (MCL), ktorí by boli vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT).“

Zároveň odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o nasledujúcu vetu:

„Terapia ibrutinibom je hradená do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo do vyčerpania 2-ročného obdobia udržiavacej liečby podľa toho, čo nastane skôr.“

Akceptujeme požadované preskripčné obmedzenie.

Odôvodnenie:

Vzhľadom na dôvody diskutované v časti 3.3 je hodnotenou intervenciou terapeutický režim R-CHOP + IBR/ R-DHAP (R-DHAOx) → IBR ± R. Z uvedených dôvodov považujeme doplnenie možnosti podávania R v udržiavacej terapii (v kombinácii s IBR) do IO za zodpovedajúce očakávanej klinickej praxi a v súlade s klinickým dôkazom (viac v časti 4).

Podľa vyjadrenia oslovených odborníkov by v prípade rozšírenia IO na liečbu prvej línie MCL bola v rámci udržiavacej terapie preferovaná kombinácia IBR + R, a nie monoterapia IBR. Prihliadnuc na skutočnosť, že podľa SPC lieku Imbruvica je R možné podávať v udržiavacej liečbe na základe národných odporúčaní, by absencia R v indikačnom obmedzení znamenala, že v rámci indikovaného terapeutického režimu by R v udržiavacej liečbe nemusel byť zdravotnou poisťovňou uhradený, resp. že by bol hradený rovnakým spôsobom ako v súčasnosti, t. j. podľa § 88 zákona 363/2011¹¹ na základe skupinového povolenia MZ SR. V prípade, že by bolo IO doplnené o možnosť podávania R v udržiavacej terapii, R by mal byť hradený z VZP všetkým indikovaným pacientom.

V rámci žiadosti o súčinnosť č. 1 sme DR požiadali o vyjadrenie k nesúladu medzi požadovaným IO (monoterapia IBR) a skutočnosťami identifikovanými na úrovni ESMO odporúčaní, aktuálnej, resp. očakávanej klinickej praxe, dizajnu štúdie TRIANGLE, ako aj predloženého farmakoekonomického modelu (kombinovaná udržiavacia terapia IBR + R). V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 DR uviedol, že navrhované indikačné obmedzenie vychádza z formulácie v časti 4.1 SPC lieku Imbruvica [32], pričom podávanie kombinovanej udržiavacej terapie IBR + R považuje za klinicky relevantné a v súlade s aktuálnou medicínskou praxou. DR ďalej uviedol, že v prípade, že NIHO považuje za relevantné upraviť indikačné obmedzenie na úrovni pridania možnosti podávania R v udržiavacej fáze terapie, DR je pripravený takúto úpravu akceptovať, napr. v znení: „...po ktorom nasleduje ibrutinib ako samostatné liečivo alebo podľa národných alebo európskych usmernení pre liečbu v kombinácii s rituximabom“.

Pre úplnosť uvádzame, že napriek identifikovaným skutočnostiam nepovažujeme zmenu indikačného obmedzenia do podoby, ktorá by umožňovala podávanie IBR výhradne v kombinácii s R a bez možnosti monoterapie IBR, za vhodnú z nasledujúcich dôvodov:

- SPC lieku Imbruvica uvádza v rámci formulácie terapeutickej indikácie v udržiavacej terapii monoterapiu IBR s možnosťou pridania R podľa národných odporúčaní.
- V klinickej praxi môže nastať situácia, kedy pacientovi v rámci udržiavacej terapie nebude možné podávať R. V prípade indikačného obmedzenia výhradne v podobe kombinácie IBR + R (a nie IBR ± R) by u takýchto pacientov potenciálne mohli nastať komplikácie spojené s úhradou podanej terapie z VZP.

Doplnenie časového obmedzenia pre úhradu liečby IBR vychádza z:

- aktuálnych ESMO odporúčaní, ktoré uvádzajú, že IBR má byť v kombinovanej udržiavacej fáze terapie (IBR + R) podávané po dobu 2 rokov [32];

¹¹ R je v liečbe MCL v aktuálnej slovenskej klinickej praxi v rámci režimu R-CHOP/ R-DHAP → ASCT → R podávaný práve uvedeným spôsobom, t. j. na výnimku. Oslovená odborníčka A pokladá túto aktuálnu situáciu za problematickú, pretože významne navyšuje byrokraciu spojenú s podávaním uvedeného liečiva, a to aj napriek tomu, že existujú jasné dôkazy o jeho prínose.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantný komparátor nepovažujeme liečebné režimy, ktoré majú v indukčnej fáze liečby formu R-CHOP/R-DHAox, R-CHOP v monoterapii alebo R-maxi-CHOP/R-HD AraC.

Indukčná fáza vo forme R-CHOP/R-DHAox

Režim, v ktorom je podávanie cisplatiny (P) nahradené podávaním oxaliplatiny (Ox) nepovažujeme za relevantný komparátor na základe výsledkov prieskumu dodaného DR. Podľa prieskumu DR je náhrada P za Ox v režime R-DHAP preferovaná iba jedným pracoviskom na Slovensku [1]. V slovenskej klinickej praxi podľa oslovených odborníkov dominuje režim s P a režim s Ox má minoritné zastúpenie.

Indukčná fáza pozostávajúca výhradne z režimu R-CHOP

Za relevantný komparátor nepovažujeme samostatné podávanie režimu R-CHOP, keďže podiel pacientov na danej liečbe v slovenskej klinickej praxi je podľa prieskumu dodaného DR ■■■ % [1]. Neidentifikovali sme iné informácie naznačujúce významné zastúpenie tohto režimu.

Indukčná fáza vo forme R-maxi-CHOP/R-HD AraC

Vzhľadom na nízke zastúpenie (■■■ %) tohto liečebného režimu v prieskume dodanom DR, ktorý má zodpovedať klinickej praxi na Slovensku, nepovažujeme režim R-maxi-CHOP/R-HD AraC za relevantný komparátor [1]. Neidentifikovali sme iné informácie naznačujúce významné zastúpenie tohto režimu.

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?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia.

Tabuľka 8: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02858258	TRIANGLE	Rameno I: IBR + R-CHOP/ R-DHAP → IBR ± R Rameno A+I: IBR + R-CHOP/ R-DHAP → ASCT → IBR ± R	Rameno A: R-CHOP/ R-DHAP → ASCT → ± R	870 A: n = 288 I: n = 290 A+I: n = 292	neznámy

ASCT – autolónna transplantácia kmeňových buniek (z angl. Autologous Stem Cell Transplantation); IBR – ibrutinib; R – rituximab; R-CHOP - rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón (prednizolón); R-DHAP - rituximab, dexametazón, vysokodávkovaný Ara - cytrabín, cisplatina

Zdroj: [1]

4.1.1 Základná charakteristika

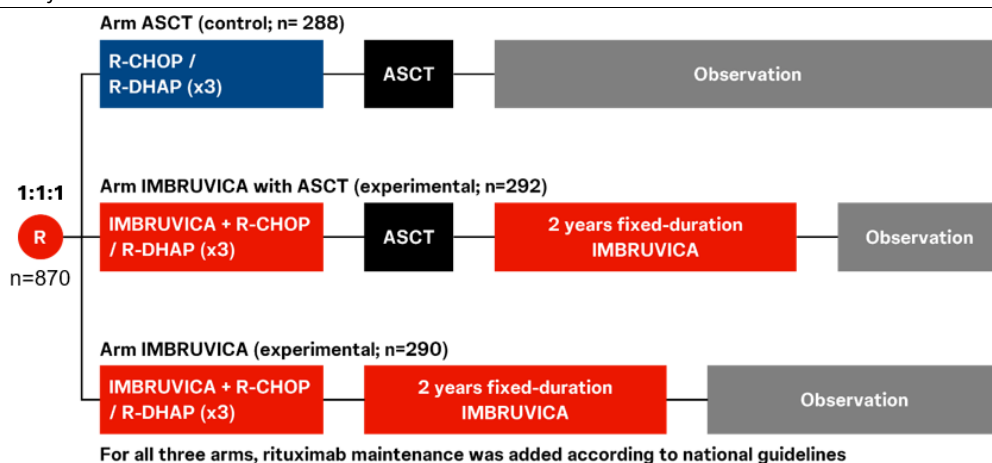
Klinická štúdia TRIANGLE je medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, trojramenná štúdia fázy 3. Štúdia nie je zaslepená, a to z dôvodu povahy porovnávaných liečebných režimov. Pacienti v štúdiu boli randomizovaní medzi 1 kontrolné (A) a 2 experimentálne ramená (I; A+I). Randomizácia bola stratifikovaná podľa liečebnej skupiny a rizikovej skupiny podľa MIPI. Pre účely tohto hodnotenia považujeme za relevantné rameno intervencie výhradne rameno I.

- **Rameno I:** liečebný režim R-CHOP podávaný v troch 21-dňových cykloch (1, 3, 5) s IBR podávaným denne v dávke 560 mg (od 1. do 19. dňa cyklu) striedaný s režimom R-DHAP (alebo R-DHAox) podávaným v troch 21-dňových cykloch (2, 4, 6) bez IBR. Indukčná imunochemoterapeutická fáza bola nasledovaná fázou udržiavacou vo forme monoterapie IBR podávaného denne v dávke 560 mg po dobu 2 rokov u pacientov, ktorí mali na konci indukčnej terapie PR/CR.
- **Rameno A:** režim R-CHOP podávaný v troch 21-dňových cykloch (1, 3, 5) striedavo s liečebným režimom R-DHAP (alebo R-DHAox) podávaným taktiež v troch 21-dňových cykloch (2, 4, 6), po indukčnej fáze nasledovalo ASCT vrátane vysokodávkovanej chemoterapie v myeloablatívnych režimoch BEAM alebo THAM.

Výskumná hypotéza pre porovnanie ramien A a I v štúdiu TRIANGLE bola superiorita A voči I. Štúdia teda nebola dizajnovaná na stanovenie superiority I voči A. Stanovenie superiority I voči A v ukazovateľoch PFS a prežívanie bez zlyhania (FFS; z angl. Failure – Free Survival) bolo vykonané vo forme prídavnej post-hoc analýzy.

Následná liečba sa líšila medzi ramenom A a oboma ramenami s IBR, v ramene A dostala väčšina pacientov (49 z 59) cBTKi, zatiaľ čo v ramenách s IBR (I, A+I) prevažovali rôzne kombinácie antineoplastických liečiv [35]. V rámci odpovede na žiadosť o súčinnosť č. 2 DR poskytol detailnejšie informácie týkajúce sa zastúpenia následnej liečby v štúdiu TRIANGLE. Následnú liečbu v ramene I dostávalo [redacted] % pacientov, zatiaľ čo v ramene A to bolo [redacted] % pacientov. Najzastúpenejšími formami boli [redacted] ([redacted] % pacientov ramene I a [redacted] % pacientov v ramene A) a [redacted] ([redacted] % v ramene I a [redacted] % v ramene A).

Obrázok 3: Dizajn štúdie TRIANGLE



ASCT – autolónna transplantácia kmeňových buniek (z angl. Autologous Stem Cell Transplantation); IBR – ibrutinib; R – randomizácia; R-CHOP - rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón (prednizolón); R-DHAP - rituximab, dexametazón, vysokodávkovaný Ara - cytrabín, platina

Podľa Protokolu štúdie TRIANGLE bolo možné namiesto platiny v režime R-DHAP alternatívne podávať oxaliplatinu, t. j. režim R-DHAox.

Zdroj: [1]

Napriek tomu, že celková ITT (z angl. Intention To Treat) populácia bola tvorená 870 pacientami, nižšie reportované výsledky vychádzajú z FAS (z angl. Full Analysis Set) populácie, ktorú tvorí 93 % (809 pacientov) z pôvodnej ITT. Obmedzenie FAS populácie sa týka neposkytnutia súhlasu so zahrnutím patientskych údajov do štúdie, ktorý je v súlade s nariadeniami Európskej únie potrebný pre podanie príslušných výsledkov globálnym zdravotníckym a regulačným úradom a autoritám. Výsledky vychádzajúce z FAS populácie v plnom rozsahu poslúžili ako podklady pre EMA hodnotenie za účelom rozšírenia registrácie lieku o predmetnú indikáciu [1; 35]. Porovnanie základných charakteristík medzi populáciami FAS a ITT preukázalo konzistentnosť, vo FAS bolo zaradené porovnateľné a relatívne veľké množstvo pacientov v rámci všetkých liečebných ramien. EMA nepredpokladá, že by využitie FAS populácie viedlo k významnému skresleniu a závery štúdie založené na FAS považuje za adekvátne odrážajúce závery odvodené od ITT [35]. Dáta z FAS populácie štúdie TRIANGLE vstupujú do farmakoekonomického modelu (FEM) predloženého v rámci pôvodnej žiadosti DR. S ohľadom na vyššie uvedené považujeme ich reportovanie v nasledujúcich kapitolách za opodstatnené. Porovnanie veľkosti ITT a FAS uvádza Tabuľka 9.

Okrem klinických dát predložených v rámci pôvodnej žiadosti DR uvádzame v tomto hodnotení aj výsledky z analýzy váženia inverznou pravdepodobnosťou cenzurovania (IPCW, z angl. Inverse Probability of Censoring Weights) štúdie TRIANGLE pre ukazovatele OS, FFS a PFS, ktoré DR poskytol v odpovedi na výzvu na opravu č. 1.

Štúdiu TRIANGLE iniciovala Európska pracovná skupina pre MCL (European Mantle Cell Lymphoma Network) a realizovala ju s finančnou podporou spoločností Janssen Pharmaceutical a Leukemia & Lymphoma Society.

Rituximab v udržiavacej fáze terapie

V rámci neskorších úprav protokolu štúdie TRIANGLE bolo vo všetkých 3 ramenách umožnené podávanie R v udržiavacej fáze liečby (t. j. po indukčnej fáze v ramene I a po ASCT v ramene A) u pacientov, ktorí mali po ASCT alebo na konci indukčnej terapie PR/CR, a to na základe národných odporúčaní platných pre centrá zapojené do štúdie [36]. V čase začiatku štúdie TRIANGLE nebol R štandardnou súčasťou udržiavacej fázy liečby, a preto nebol zaradený ani do definície liečebných režimov štúdie. V roku 2017 však štúdia LyMa preukázala prínos udržiavacej liečby R u pacientov s MCL, ktorí mali po ASCT PR/CR a jeho využívanie bolo s ohľadom na to implementované do

niekoľkých národných odporúčaní v Európskej únii. Táto aktualizácia terapeutických odporúčaní bola reflektovaná aj možnosťou zaradenia R do liečby pacientov v štúdií TRIANGLE. V populácii FAS dostávalo udržiavaciu liečbu R 59,7 % pacientov v ramene I a 62,5 % pacientov v ramene A, čo predstavuje 62,0 % pacientov v ramene I a 67,7 % pacientov v ramene A z podielu pacientov, ktorí dosiahli PR/CR [35].

Vzhľadom na aktuálne platné ESMO odporúčania (2025) preferujúce udržiavaciu liečbu IBR + R a aktuálnu, resp. očakávanú slovenskú klinickú prax sme DR vyzvali na doplnenie analýzy dát zo štúdie TRIANGLE so 100 % zastúpením R v udržiavacej liečbe. DR v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 1 predložil výsledky IPCW analýzy, ktorú vykonal za využitia individuálnych patientskych dát z FAS populácie štúdie TRIANGLE. Predmetná analýza umožnila štatistický odhad účinnosti hodnotenej intervencie v populácii, v ktorej 100 % randomizovaných pacientov dostáva udržiavaciu terapiu R, resp. kombinovaný režim IBR + R (ďalej označené ako IPCW populácia). IPCW analýza je založená na cenzurovaní pacientov bez R v udržiavacej liečbe a pridelení vyššej „váhy“ pacientom, ktorí v udržiavacej liečbe dostávali R, vďaka čomu je simulované rozloženie charakteristík východiskovej FAS populácie. Pre stanovenie pridelených váh boli využité východiskové charakteristiky populácie, ktoré DR zvolil na základe literatúry a vyjadrení odborníkov. Zvolenými premennými, ktoré mali zároveň najvyšší potenciál ovplyvniť výsledok boli cytológia (blastoidný variant MCL), proliferatívny index Ki-67, mutácia *TP53*, postihnutie kostnej drene a B-symptómy na začiatku liečby, ako aj indikátor CR a indikátor progresie (hladina LDH, leukocytov, ECOG-PS, sérový beta-2-mikroglobulín) [37].

Tabuľka 9: Porovnanie populácie ITT a FAS štúdie TRIANGLE

	Rameno I	Rameno A	Rameno A + I	Spolu	Medián sledovania
ITT populácia, n	290	288	292	870	55 mesiacov
FAS populácia, n (%)	268 (92.4)	269 (93.4)	272 (93.2)	809 (93)	54,9 mesiaca
Δ (ITT vs FAS), n	22	19	20	61	0,1 mesiaca

FAS – z angl. Full Analysis Set; ITT – z angl. Intention To Treat

Zdroj: [1]

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

OS (z angl. Overall Survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. Ukazovateľ OS je protokolom štúdie definovaný ako sekundárny ukazovateľ. U pacientov bez zdokumentovanej smrti počas obdobia pozorovania je OS cenzurované k dátumu posledného kontaktu. Pokiaľ je posledný kontakt pred randomizáciou, OS je cenzurované deň po randomizácii [36].

Morbidita

FFS (z angl. Failure-Free Survival), prežívanie bez zlyhania je protokolom definované ako čas od randomizácie do stabilného ochorenia¹² na konci indukčnej fázy liečby, do progresívneho ochorenia alebo smrti z akéhokoľvek dôvodu. FFS je primárnym ukazovateľom štúdie TRIANGLE. DR odôvodňuje využitie FFS pre hodnotenie klinického prínosu nasledovne: nedosiahnutie PR/CR, resp. dosiahnutie stabilného ochorenia na konci indukcie je považované za zlyhanie na liečbe, pričom v praxi pacienti podstupujú vysokodávkovanú chemoterapiu spolu s ASCT iba v prípade dosiahnutia PR/CR na konci indukčnej liečby. Ukazovateľ FFS je teda podľa DR z praktického hľadiska vhodnejším a striktniejším ukazovateľom účinnosti než PFS [1]. FFS bolo vyhodnotené skúšajúcim lekárom [36].

PFS (z angl. Progression-Free Survival), prežívanie bez progresie bolo pôvodným protokolom štúdie definované od rôznych časových bodov, pričom pre vyhnutie sa potenciálnej zámene spôsobenej 3 rôznymi definíciami s rôznymi počiatkovými časovými bodmi boli definície pre PFS, trvanie odpovede (DOR; z angl. Duration of Response) a DOR po ASCT upravené nasledovne:

¹² Stabilné ochorenie bolo protokolom štúdie definované ako stav, ktorý nespĺňa kritériá kompletnej alebo parciálnej odpovede a zároveň nespĺňa ani kritériá pre progresiu ochorenia.

- **PFS** je čas od randomizácie do progresie ochorenia alebo smrti, podľa toho, ktoré nastane skôr;
- **DOR** je čas od konca indukčnej imunochemoterapie u pacientov s PR/CR na konci indukčnej imunochemoterapie do progresie alebo smrti podľa toho, ktoré nastane skôr;
- **DOR po ASCT** je čas od stanovenia štádia ochorenia 6 týždňov po ukončení indukčnej imunochemoterapie do progresie ochorenia alebo smrti podľa toho, ktoré nastane skôr.

PFS (vrátane DOR a DOR po ASCT) patrilo medzi sekundárne ukazovatele štúdie, pričom protokol štúdie bližšie nedefinuje, akým spôsobom boli uvedené ukazovatele vyhodnotené (napr. vyšetrujúcim lekárom, zaslepenou komisiou) [36]. DR vo FER definuje PFS ako čas od randomizácie do progresie ochorenia alebo smrti podľa toho, ktoré nastane skôr. Výsledky PFS popisované nižšie sú teda na základe uvedeného vyhodnoteného od časového bodu randomizácie.

ORR (z angl. Overall Response Rate), teda miera celkovej/objektívnej odpovede a **CRR (z angl. Complete Response Rate)** ako miera kompletnej odpovede. CRR je definované ako percentuálny podiel pacientov s CR, zatiaľ čo ORR je percentuálny podiel pacientov s CR alebo PR¹³. Tieto ukazovatele mali byť podľa protokolu štúdie stanovené v polovici a na konci indukčnej fázy a tiež 3 mesiace po ukončení indukčnej imunochemoterapie. Vyhodnoteného bolo taktiež zlepšenie PR na CR po ukončení indukčnej imunochemoterapie. Všetky z uvedených ukazovateľov sú protokolom štúdie definované ako sekundárne, a sú vyhodnoteného skúšajúcim lekárom [36].

Kvalita života

V štúdiu TRIANGLE nebol posudzovaný vplyv liečebných režimov na kvalitu života pacientov.

¹³ Pre stanovenie PR alebo CR definuje protokol štúdie niekoľko kritérií, ktoré z dôvodu značnej komplexnosti bližšie neuvádzame.

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá

Tabuľka 10: Inklúzne a exklúzne kritériá klinickej štúdie TRIANGLE

Inklúzne kritériá	Exklúzne kritériá
- Histologicky potvrdená diagnóza MCL podľa WHO klasifikácie - Vhodnosť novodiagnostikovaného pacienta na vysokodávkovanú terapiu vrátane vysokodávkovaného Ara-C - Štádium ochorenia II – IV podľa Ann Arbor - Vek ≥ 18 rokov a zároveň ≤ 65 rokov - Aspoň 1 merateľná lézia, v prípade infiltrácie kostnej drene je aspirácia a biopsia povinná pri všetkých hodnoteniach štádia ochorenia - ECOG/WHO status ≤ 2 - Celkový počet neutrofilov ≥ 1000 buniek/μl - Celkový počet krvných doštičiek ≥ 1000 buniek/μl - Celková hladina transamináz (AST a ALT) ≤ 3 násobku hornej hranice normálneho stavu - Celková hladina bilirubínu ≤ 2 násobku hornej hranice normálneho stavu - Hladina kreatinínu ≤ 2 mg/dl alebo klírens kreatinínu ≥ 50 ml/min	- Operácia počas 4 týždňov pred randomizáciou - Nutnosť podávania antikoagulačného činidla (warfarin) alebo ekvivalentného antagonistu vitamínu K - Cievna mozgová príhoda alebo intrakraniálne krvácanie v priebehu 6 mesiacov pred randomizáciou - Liečba silnými inhibítormi CYP3A4/5 - Predchádzajúca liečba lymfómu ožarovaním, cytostatikami, protilátkami anti-CD20 alebo interferónom, s výnimkou predfázovej liečby podľa protokolu štúdie - Forma MCL s postihnutím CNS - Klinicky významná hypersenzitivita na podávané liečivo - Závažné súčasné ochorenie narúšajúce štandardnú terapiu definovanú protokolom - HIV pozitivita, pozitivita na hepatitídu C - Predchádzajúca orgánová transplantácia, transplantácia kostnej drene alebo kmeňových buniek - Tehotenstvo alebo dojčenie

ALT - alaninaminotransferáza; AST - aspartátaminotransferáza; CNS – Centrálna nervová sústava; CYP3A4/5 – enzýmy zo skupiny cytochrómu P450; ECOG - Východná kooperatívna onkologická skupina (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group); WHO - Svetová zdravotnícka organizácia (z angl. World Health Organisation)

Zdroj: [36]

Opis populácie

Tabuľka 11: Vstupné charakteristiky FAS populácie

Východiskové charakteristiky	Rameno A (n=269)	Rameno I (n=268)
Vek (roky)*		
Medián (IQR)	57 (53–61)	57 (52–61)
Pohlavie		
Muži, n (%)	205 (76)	214 (80)
Rasa		
Biela/kaukazská, n (%)	264 (98)	268 (100)
Iná, n (%)	5 (2)	0
Štádium ochorenia podľa Ann Arbor		
I, n (%)	1/267 (0)	0
II, n (%)	8/267 (3)	16/268 (6)
III, n (%)	22/267 (8)	26/268 (10)
IV, n (%)	236/267 (88)	226/268 (84)
B-symptómy		
Áno, n (%)	58/266 (22)	66/263 (25)
ECOG PS		
0, n (%)	191 (72)	187 (70)
1, n (%)	71 (27)	75 (28)
2, n (%)	4 (2)	5 (2)
LDH		
> ULN, n (%)	114 (43)	93 (35)
Leukocyty (g/L)		
Medián (IQR)	7.4 (5,7–12,1)	7.8 (6,0–12,6)
MIPI^a		
Nízke riziko, n (%)	153 (57)	152 (57)
Stredné riziko, n (%)	75 (28)	76 (28)
Vysoké riziko, n (%)	41 (15)	40 (15)
Ki-67 index		
≥ 30%, n (%)	78/235 (33)	78/239 (33)
p53 expresia		
> 50%, n (%)	21/170 (12)	28/177 (16)

ECOG PS - Výkonnostný stav pacienta podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IQR – medzikvartilový rozsah (z angl. Interquartile Range); Ki-67 – proliferačný index; LDH – laktátdehydrogenáza; MIPI - Medzinárodný prognostický index pre lymfóm z plášťových buniek (z angl. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index); p53 – tumor-supresorový proteín kódovaný génom TP53; ULN – horná hranica normálnej hodnoty (z angl. Upper Limit of Normal)

* Do ITT populácie v ramene A + I (ASCT + Imbruvica) boli zaradení aj dvaja pacienti nad 65 rokov (vo veku 66 a 68 rokov). Informácie o tom, či sú títo pacienti súčasťou FAS, nemáme k dispozícii. Vek > 65 je protokolom štúdie definovaný ako exklúzne kritérium. V hodnotení predmetnej intervencie nie sú výsledky pre rameno A + I relevantné.

^a Pacienti boli podľa MIPI stratifikovaní na skupinu s nízkym rizikom (<5,7), stredným rizikom (≥5,7 a <6,2) a vysokým rizikom (≥6,2).

Zdroj: [1]

4.1.4 Čas analýzy dát

Nižšie reportujeme výsledky z FAS populácie s mediánom dĺžky sledovania 54,9 mesiaca a časom zberu údajov (DCO; z angl. Data Cut-Off) 05/2024, ako aj výsledky IPCW analýzy, ktorá bola založená na adjustovanej FAS populácii, v ktorej všetci pacienti dostávajú udržiavaciu liečbu R, resp. IBR + R, resp. IPCW populácii. V ITT populácii

prislúcha najnovší DCO 4,5-ročnej analýze s porovnateľným mediánom sledovania 55 mesiacov. Aj napriek kratšiemu mediánu sledovania považujeme výsledky FAS populácie vzhľadom na skutočnosti uvedené v kapitole 4.1.1 za relevantné a zodpovedajúce ITT populácii. Ukončenie štúdie TRIANGLE bolo očakávané 05/2026, stav štúdie bol v čase vypracovania tohto hodnotenia neznámy. Po vypracovaní hodnotenia klinického prínosu (časť 4) bol identifikovaný nový DCO 09/2024, pričom výsledky z tohto DCO v hodnotení nereportujeme. Detailná diskusia k uvedenej skutočnosti spolu s odôvodnením je popísaná v časti 4.5.3.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [1; 35]

Tabuľka 12: OS v štúdii TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca

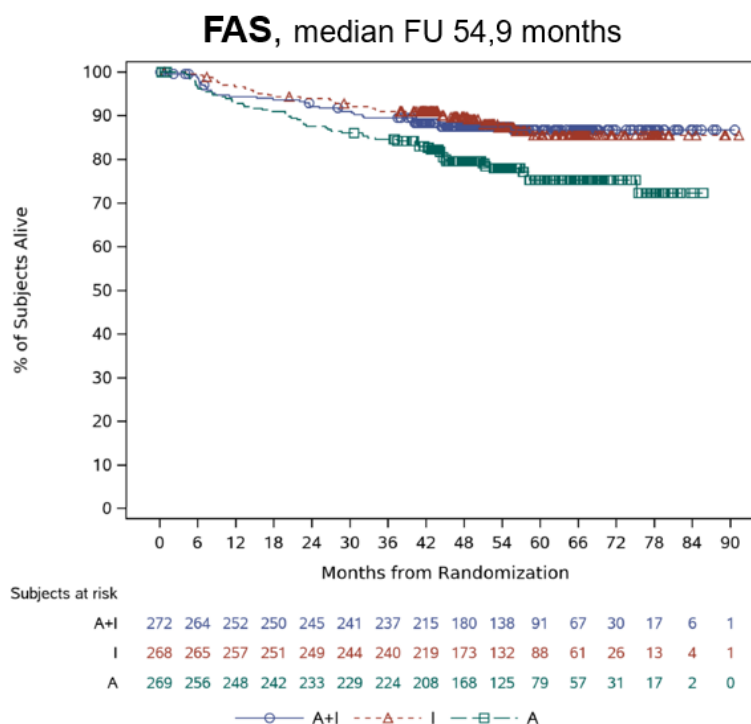
	Rameno I (n = 268)	Rameno A (n = 269)
OS udalosť (%)	33 (12,3)	60 (22,3)
4-ročné OS, % (95% CI)	89,6 (85,2 – 92,8)	79,6 (74,1 – 84,0)
5-ročné OS, % (95% CI)	85,6 (80,0 – 89,7)	75,3 (69,0 – 80,5)
Medián (95% CI)	NE	NE
I vs. A HR*	0,522 (95% CI: 0,341 – 0,799) p = 0,0023	

HR – pomer rizík (z angl. Hazard Ratio); NE – nehodnotiteľné (z angl. Non-Evaluable)

* HR (obojsmerný test), Coxova regresia, p-hodnota kalkulovaná pomocou nestratifikovaného log-rank testu

Zdroj: [1; 35]

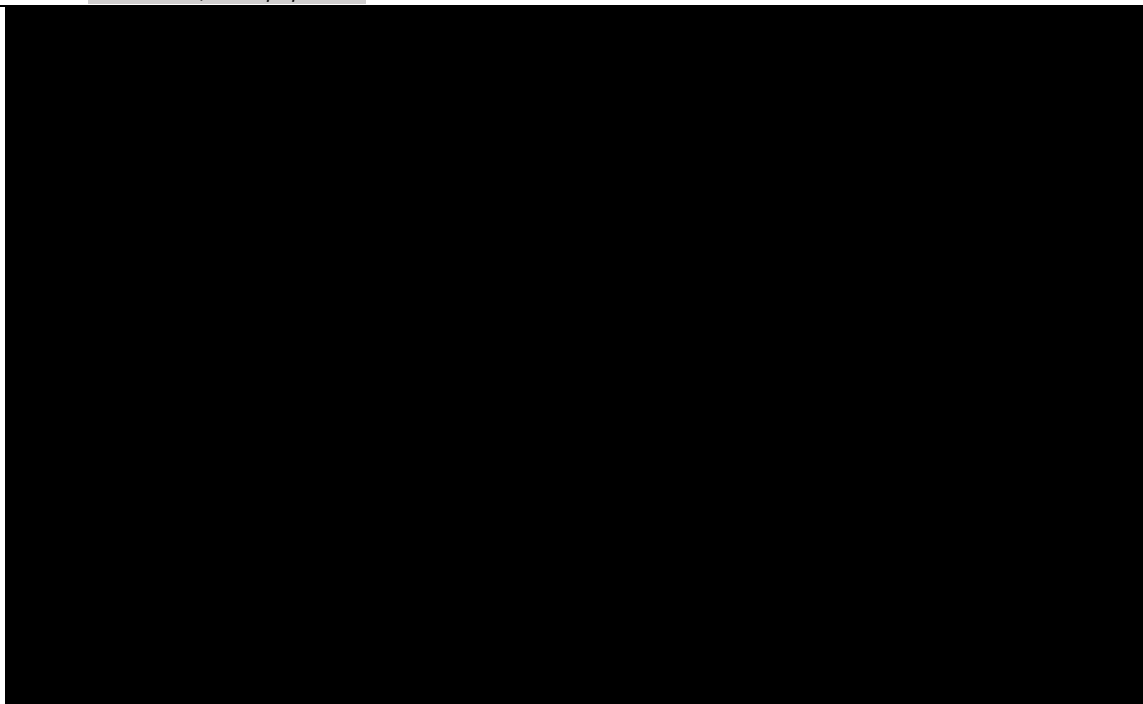
Obrázok 4: KM dáta OS v štúdii TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca



FAS – z angl. Full Analysis Set; FU – sledovanie (z angl. Follow - Up); KM – Kaplan - Meier

Zdroj: [1]

Obrázok 5: KM dáta OS, IPCW populácia



ASCT – autológna transplantácia kmeňových buniek (z angl. Autologous Stem Cell Transplantation); CI – konfidenčný interval (z angl. Confidence Interval); FAS – z angl. Full Analysis Set; HR – pomer rizík (z angl. Hazard Ratio); IPCW – z angl. Inverse Probability of Censoring Weights; KM – Kaplan – Meier, NA – chýbajúce dáta (z angl. Not Available)

Zdroj: [37]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez zlyhania (FFS) [1; 35]

Tabuľka 13: FFS v štúdii TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca

	Rameno I (n = 268)	Rameno A (n = 269)
FFS udalosť (%)	61 (22,8)	87 (32,3)
4-ročné FFS, % (95% CI)	81,8 (76,5 – 86,0)	70,3 (64,3 – 75,5)
5-ročné FFS, % (95% CI)	75,4 (68,8 – 80,8)	64,6 (57,8 – 70,7)
Medián (95% CI)	NE	NE
I vs. A HR*	0,639 (98,33% CI: 0,428 – 0,953) p = 0,0068	

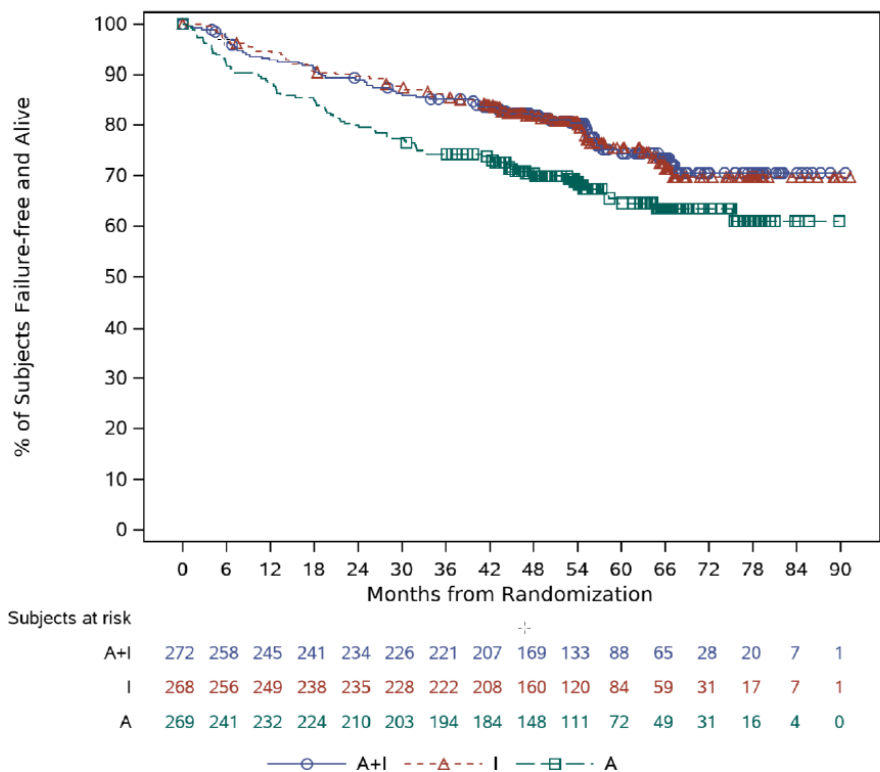
CI – konfidenčný interval (z angl. Confidence Interval); HR – pomer rizík (z angl. Hazard Ratio); NE – nehodnotiteľné (z angl. Non-Evaluable)

* HR (obojsmerný test, Coxova regresia, p-hodnota kalkulovaná pomocou nestratifikovaného log-rank testu.

Uvedené HR pre I vs. A je výsledkom post-hoc analýzy. Štúdia TRIANGLE nebola dizajnovaná na stanovenie superiority I voči A.

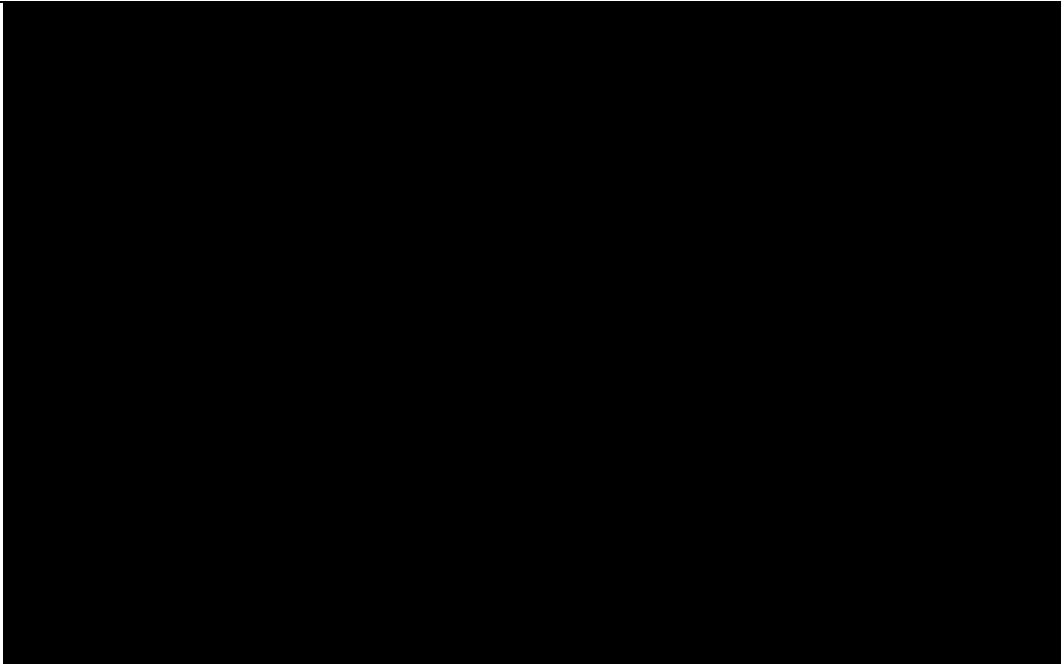
Zdroj: [1; 35]

Obrázok 6: KM dáta FFS v štúdii TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca



Zdroj: [35]

Obrázok 7: KM dáta FFS, IPCW populácia



ASCT – autológna transplantácia kmeňových buniek (z angl. Autologous Stem Cell Transplantation); CI – konfidenčný interval (z angl. Confidence Interval); FAS – z angl. Full Analysis Set; HR – pomer rizík (z angl. Hazard Ratio); IPCW – z angl. Inverse Probability of Censoring Weights; KM – Kaplan – Meier, NA – chýbajúce dáta (z angl. Not Available)

Zdroj: [37]

Prežívanie bez progresie (PFS) [35]

Tabuľka 14: PFS v štúdií TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca

	Rameno I (n = 268)	Rameno A (n = 269)
PFS udalosť (%)	60 (22,4)	87 (32,3)
Z toho smrť	11 (4,1)	24 (8,9)
4-ročné PFS, % (95% CI)	82,4 (77,2 – 86,5)	71,0 (65,1 – 76,1)
5-ročné PFS, % (95% CI)	76,0 (69,6 – 81,3)	65,5 (58,7 – 71,4)
Medián (95% CI)	NE	NE
A vs I HR*	0,633 (98,33% CI: 0,424 – 0,946) p = 0,0060	

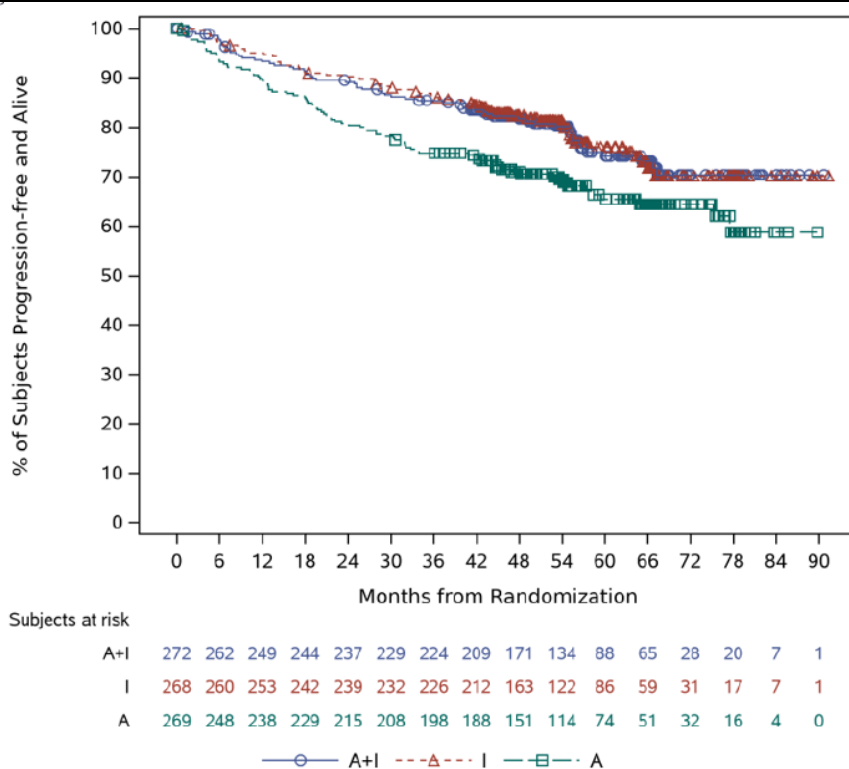
CI – konfidenčný interval (z angl. Confidence Interval); HR – pomer rizík (z angl. Hazard Ratio); NE – nehodnotiteľné (z angl. Non-Evaluable)

* HR (obojsmerný test), Coxova regresia, p-hodnota kalkulovaná pomocou nestratifikovaného log-rank testu

Uvedené HR pre I vs. A je výsledkom post-hoc analýzy. Štúdia TRIANGLE nebola dizajnovaná na stanovenie superiority I voči A.

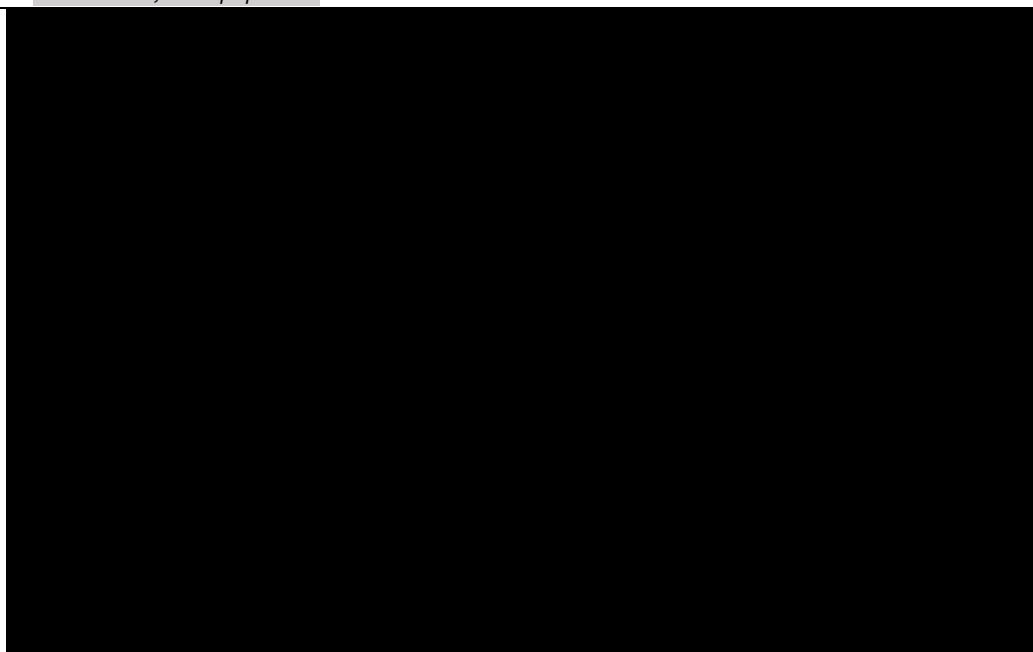
Zdroj: [35]

Obrázok 8: KM dáta PFS v štúdií TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca



Zdroj: [35]

Obrázok 9: KM dáta PFS, IPCW populácia



ASCT – autológna transplantácia kmeňových buniek (z angl. Autologous Stem Cell Transplantation); CI – konfidenčný interval (z angl. Confidence Interval); FAS – z angl. Full Analysis Set; HR – pomer rizík (z angl. Hazard Ratio); IPCW – z angl. Inverse Probability of Censoring Weights; KM – Kaplan – Meier, NA – chýbajúce dáta (z angl. Not Available)

Zdroj: [37]

Miera objektívne odpovede (ORR) a miera kompletnej odpovede (CRR) [35]

Obrázok 10: ORR a CRR v štúdii TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca

Analysis set: Full	A+I 272	I 268	A 269	A+I vs A	I vs A	A+I vs I
Complete Response Rate^a						
Complete Response Rate, n (%)	196 (72.1%)	180 (67.2%)	174 (64.7%)			
Relative risk (2-sided 95% CI) ^c				1.114 (0.993, 1.250)	1.038 (0.919, 1.173)	1.073 (0.959, 1.200)
p-value ^d				0.0788	0.5851	0.2250
Overall Response Rate^b						
Overall Response Rate (CR, PR), n (%)	260 (95.6%)	258 (96.3%)	248 (92.2%)			
Relative risk (2-sided 90% CI) ^c				1.037 (0.993, 1.083)	1.044 (1.001, 1.089)	0.993 (0.959, 1.028)
p-value ^d				0.1085	0.0627	0.8284
Best Overall Response, n (%)						
Complete Response (CR)	196 (72.1%)	180 (67.2%)	174 (64.7%)			
Partial Response (PR)	64 (23.5%)	78 (29.1%)	74 (27.5%)			
Stable Disease (SD)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)			
Progressive Disease (PD)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	11 (4.1%)			
Not Evaluable (NE)	7 (2.6%)	6 (2.2%)	7 (2.6%)			

^a CRR is defined as the proportion of subjects who achieve a best response of CR.

^b ORR is defined as the proportion of subjects with a best response of CR or PR.

^c Relative Risk >1 favors I vs. A, A+I vs. A, or A+I vs. I.

^d p-value is from the Fisher's exact test.

Note: Subjects with missing post-randomization data and non-evaluable responses are considered non-responders.

Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the full analysis set in each treatment group as the denominators.

Relevantné pre predmetné hodnotenie sú informácie v žltých rámčekoch. CI – konfidenčný interval (z angl. Confidence Interval)

Zdroj: [35]

Zlepšenie parciálnej odpovede (PR) na kompletnú odpoveď (CR)

Obrázok 11: Prechod PR na CR v štúdií TRIANGLE, FAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca

	A+I	I	A	A+I vs. A	I vs. A	A+I vs. I
Analysis set: Full	272	268	269			
Subjects with PR at EOI	145	138	150			
PR to CR conversion rate, n (%)	81 (55.9%)	60 (43.5%)	76 (50.7%)			
Relative risk (Two-sided 95% CI) ^a				1.103 (0.890, 1.366)	0.858 (0.670, 1.099)	1.285 (1.012, 1.632)
p-value ^b				0.4144	0.2389	0.0434

Key: + = censored observation, PR = Partial Response, CR = Complete Response, ASCT=autologous stem cell transplant, A=ASCT, A+I=ASCT+Ibrutinib, I=Ibrutinib, CI=confidence interval, EOI = End of Induction.
^a Relative Risk >1 favors I vs. A, A+I vs. A, or A+I vs. I.
^b p-value is from the Fisher's exact test.
 Note: Subjects with missing post-randomization data and non-evaluable responses are considered non-responders.
 Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the full analysis set in each treatment group with PR at EOI as the denominators.

Relevantné pre predmetné hodnotenie sú informácie v žltých rámčekom. CI – konfidenčný interval (z angl. Confidence Interval)

Zdroj: [35]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

V štúdií TRIANGLE nebol posudzovaný vplyv liečebných režimov na kvalitu života pacientov. Výsledky týkajúce sa kvality života z uvedeného dôvodu nereportujeme.

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť liečebného režimu, ktorý je predmetom tohto hodnotenia bola sledovaná v štúdií TRIANGLE, ktorej podrobná charakteristika je uvedená v kapitole 4.1.1.

Základná charakteristika štúdií

Analýza bezpečnosti bola vykonaná pre ITT populáciu (s mediánom sledovania 55 mesiacov), a taktiež pre FAS populáciu (s mediánom sledovania 54,9 mesiaca). Výsledky bezpečnosti v rámci IPCW populácie nemáme k dispozícii.

Pacienti, ktorí dostali aspoň jednu dávku liečby definovanej protokolom štúdie, boli zaradení do analýzy bezpečnosti a vytvorili populáciu pre analýzu bezpečnosti (SAS; z angl. Safety Analysis Set). V prípade nižšie reportovaných výsledkov vychádza SAS z FAS populácie. Podľa protokolu štúdie mali byť nežiaduce udalosti popísané separátne pre indukčnú fázu, ASCT a udržiavaciu fázu resp. follow-up podľa triedy orgánového systému [36].

Hodnotené ukazovatele

Nežiaduce udalosti (AEs; z angl. Adverse Events) sú v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [38] akékoľvek škodlivé prejavy u účastníka, ktorému sa podáva liek, pričom takéto prejavy nie sú nevyhnutne zapríčinené touto liečbou.

Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (TEAEs; z angl. Treatment-Emergent Adverse Events) boli definované ako akékoľvek AEs, ktoré začali alebo sa zhoršili na začiatku alebo po začatí podávania liečiva počas obdobia do 30 dní po poslednej dávke liečiva [36].

Závažné nežiaduce udalosti (SAEs; z angl. Serious Adverse Events) sú v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [38] akékoľvek neočakávané škodlivé prejavy, ktoré po podaní akejkoľvek dávky vyžadujú neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, majú za následok trvalé alebo významné zdravotné postihnutie alebo práceneschopnosť, prejavujú sa vrodenu odchýlkou alebo chybou, či predstavujú ohrozenie na živote alebo vyústia do úmrtia. SAEs mali byť podľa protokolu štúdie zaznamenávané odo dňa randomizácie až do 30 dní po podaní poslednej dávky liečby, čo v ramene A predstavuje ASCT a v ramene I posledné podanie IBR

v udržiavacej fáze liečby [36]. V rámci nižšie uvedených výsledkov sú vyhodnotené závažné nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (**STEAES**; z angl. Serious TEAEs).

Klasifikácia stupňa intenzity AEs

Stupeň intenzity AEs bol hodnotený podľa Spoločných terminologických kritérií pre AEs v 5.0 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [39] Národného onkologického inštitútu (z angl. National Cancer Institute, NCI) na päťbodovej stupnici (stupeň 1 až 5):

- Stupeň 1: mierne AEs. Bez príznakov alebo mierne príznaky, len klinické alebo diagnostické pozorovanie, intervencia nie je indikovaná.
- Stupeň 2: stredne ťažké AEs. Indikovaný je minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie aktivít každodenného života je veku primerané.
- Stupeň 3: ťažké AEs alebo medicínsky významné AEs, ale nie bezprostredne život ohrozujúce. Je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; vyskytuje sa znefunkčnenie alebo obmedzenie sebaobsluhy pri aktivitách každodenného života.
- Stupeň 4: život ohrozujúce AEs. Indikovaný je urgentný zásah.
- Stupeň 5: smrť súvisiaca s AEs.

Ukončenie liečby v dôsledku AEs.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Obrázok 12: TEAEs vyskytujúce sa v ramene A a ramene I v priebehu celej liečby, SAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca

	Rameno I (n = 265)	Rameno A (n = 268)
Pacienti s aspoň jednou TEAE		
Akákoľvek TEAE	263 (99,2%)	267 (99,6%)
TEAEs stupňa ≥ 3	247 (93,2%)	250 (93,3%)
TEAEs súvisiace s liečbou Imbruvica ^a	212 (80,0%)	-
STEAES	171 (64,5%)	123 (45,9%)
Stupeň ≥ 3	146 (55,1%)	105 (39,2%)
STEAES súvisiace s liečbou Imbruvica ^a	50 (18,9%)	-
TEAEs vedúce k úmrtiu ^b	6 (2,3%)	11 (4,1%)
TEAEs vedúce k úmrtiu do 30 dní od poslednej dávky študijnej liečby	4 (1,5%)	5 (1,9%)
TEAEs vedúce k prerušeniu/predčasnému ukončeniu liečby Imbruvica	61 (23,0%)	-
TEAEs vedúce k zníženiu dávky lieku Imbruvica	43 (16,2%)	-
TEAEs v dôsledku COVID-19	52 (19,6%)	5 (1,9%)
STEAES v dôsledku COVID-19	23 (8,7%)	4 (1,5%)
Úmrtie v dôsledku COVID-19	4 (1,5%)	2 (0,7%)

^a Príčinná súvislosť s liečbou Imbruvica posudzovaná skúšajúcim lekárom.

^b Úmrtie v dôsledku nežiaducich udalostí, ku ktorému došlo po viac ako 30 dňoch od ukončenia liečby (ak bol nástup prejavov nežiaducej udalosti pozorovaný v priebehu 30 dní od ukončenia liečby).

ASCT- autológna transplantácia kmeňových buniek (z angl. Autologous Stem Cell Transplantation); FAS – z angl. Full Analysis Set; STEAEs – závažné nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. Serious TEAEs); TEAEs - nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas štúdie (z angl. Treatment-Emergent Adverse Events)

Zdroj: [1]

Obrázok 13: TEAEs, ktoré sa vyskytli v indukčnej fáze liečby, SAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca

	A+I	I	A
Analysis set: Safety Population	275	265	268
Subjects with 1 or more:			
Treatment-emergent adverse events	272 (98.9%)	259 (97.7%)	262 (97.8%)
Grade ≥ 3	241 (87.6%)	228 (86.0%)	220 (82.1%)
Ibrutinib-related ^a	150 (54.5%)	148 (55.8%)	NA
Treatment-emergent serious adverse events	118 (42.9%)	119 (44.9%)	110 (41.0%)
Grade ≥ 3	92 (33.5%)	90 (34.0%)	89 (33.2%)
Ibrutinib-related ^a	28 (10.2%)	22 (8.3%)	NA
Treatment-emergent adverse events leading to death ^b	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
Treatment-emergent adverse events leading to death within 30 days of last dose of study treatment	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Treatment-emergent adverse events leading to Ibrutinib discontinuation	18 (6.5%)	13 (4.9%)	NA
Treatment-emergent adverse events leading to Ibrutinib dose reduction	4 (1.5%)	10 (3.8%)	NA
COVID-19 Treatment-emergent adverse events	5 (1.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
COVID-19 Treatment-emergent serious adverse events	4 (1.5%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
COVID-19 Treatment-emergent adverse events with outcome of death	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

Key: ASCT=autologous stem cell transplant, A=ASCT, A+I=ASCT+Ibrutinib, I=Ibrutinib, COVID-19=Coronavirus Disease 2019, TEAE=treatment-emergent adverse event, EOT=end of treatment, SMQ=Standardized MedDRA Queries.

^a Relatedness is based on investigator assessment. The causal relationship of an adverse event to study treatment is only collected for Ibrutinib.

^b Adverse events leading to death are based on AE outcome of Fatal. This includes patients with fatal TEAEs and date of death >30 days after EOT if the respective TEAE started within 30 days after EOT.

Note: There was no Grade 1/2 reporting required after the safety run-in phase.

Note: COVID-19 TEAEs include all TEAEs with preferred terms having SMQ 'COVID-19 (SMQ)' and scope 'NARROW'.

Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety analysis set as denominator.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

NA – nedostupné dáta (z angl. Not Available)

Zdroj: [35]

Obrázok 14: TEAEs vyskytujúce sa u $\geq 10\%$ aspoň v jednom z ramien počas celej doby liečby, SAS, DCO 05/2024, medián sledovania 54,9 mesiaca

	A+I			I			A		
	All Grades 275	Grade 3/4	Grade 5	All Grades 263	Grade 3/4	Grade 5	All Grades 268	Grade 3/4	Grade 5
Analysis set: Safety									
Subjects with any TEAE	273 (99.3%)	253 (92.0%)	15 (5.5%)	263 (99.2%)	241 (90.9%)	6 (2.3%)	267 (99.6%)	239 (89.2%)	11 (4.1%)
System organ class									
Preferred term									
Blood and lymphatic system disorders	240 (87.3%)	226 (82.2%)	0	199 (75.1%)	172 (64.9%)	0	221 (82.5%)	201 (75.0%)	0
Anemia	162 (58.9%)	121 (44.0%)	0	119 (44.9%)	57 (21.5%)	0	135 (57.8%)	92 (34.3%)	0
Neutropenia	141 (51.3%)	136 (49.5%)	0	112 (42.3%)	104 (39.2%)	0	110 (41.0%)	104 (38.8%)	0
Thrombocytopenia	124 (45.1%)	109 (39.6%)	0	105 (39.6%)	92 (34.7%)	0	121 (45.1%)	114 (42.5%)	0
Febrile neutropenia	98 (35.6%)	98 (35.6%)	0	37 (14.0%)	37 (14.0%)	0	71 (26.5%)	71 (26.5%)	0
Leukopenia	38 (13.8%)	34 (12.4%)	0	33 (12.5%)	25 (9.4%)	0	37 (13.8%)	30 (11.2%)	0
Infections and infestations	223 (81.1%)	166 (58.5%)	10 (3.6%)	186 (70.2%)	72 (27.2%)	4 (1.5%)	137 (51.1%)	56 (20.9%)	6 (2.2%)
Pneumonia	56 (20.4%)	28 (10.2%)	2 (0.7%)	27 (10.2%)	14 (5.3%)	0	14 (5.2%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)
COVID-19	41 (14.9%)	7 (2.5%)	4 (1.5%)	37 (14.0%)	10 (3.8%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
Herpes zoster	29 (10.5%)	9 (3.3%)	0	6 (2.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
Upper respiratory tract infection	29 (10.5%)	4 (1.5%)	0	17 (6.4%)	1 (0.4%)	0	10 (3.7%)	1 (0.4%)	0
Gastrointestinal disorders	216 (78.5%)	84 (30.5%)	1 (0.4%)	169 (63.8%)	39 (14.7%)	0	190 (70.9%)	69 (25.7%)	4 (1.5%)
Nausea	112 (40.7%)	23 (8.4%)	0	84 (31.7%)	11 (4.2%)	0	105 (39.2%)	21 (7.8%)	0
Diarrhea	105 (38.2%)	20 (7.3%)	0	73 (28.3%)	14 (5.3%)	0	78 (29.1%)	16 (6.0%)	0
Vomiting	61 (22.2%)	11 (4.0%)	0	49 (18.5%)	11 (4.2%)	0	47 (17.5%)	10 (3.7%)	0
Constipation	57 (20.7%)	0	0	44 (16.6%)	1 (0.4%)	0	49 (18.3%)	3 (1.1%)	0
Stomatitis	51 (18.5%)	27 (9.8%)	0	24 (9.1%)	4 (1.5%)	0	42 (15.7%)	21 (7.8%)	0
Abdominal pain	28 (10.2%)	3 (1.1%)	0	13 (4.9%)	0	0	22 (8.2%)	4 (1.5%)	0
General disorders and administration site conditions	191 (69.5%)	60 (21.8%)	0	144 (54.3%)	27 (10.2%)	0	175 (65.3%)	50 (18.7%)	1 (0.4%)
Pyrexia	96 (34.9%)	8 (2.9%)	0	37 (14.1%)	5 (1.9%)	0	89 (33.2%)	12 (4.5%)	0
Mucosal inflammation	86 (31.3%)	43 (15.6%)	0	22 (8.3%)	5 (1.9%)	0	74 (27.6%)	35 (13.1%)	0
Fatigue	65 (23.6%)	6 (2.2%)	0	46 (17.4%)	6 (2.3%)	0	31 (11.6%)	4 (1.5%)	0
Asthenia	32 (11.6%)	3 (1.1%)	0	24 (9.1%)	3 (1.1%)	0	26 (9.7%)	3 (1.1%)	0
Investigations	182 (66.2%)	136 (49.5%)	0	153 (57.7%)	115 (43.4%)	0	155 (57.8%)	113 (42.2%)	0
Platelet count decreased	100 (36.4%)	98 (35.6%)	0	87 (32.8%)	78 (29.4%)	0	91 (34.0%)	89 (33.2%)	0
Neutrophil count decreased	89 (32.4%)	86 (31.3%)	0	68 (25.7%)	64 (24.2%)	0	65 (24.3%)	62 (23.1%)	0
White blood cell count decreased	45 (16.4%)	38 (13.8%)	0	24 (9.1%)	17 (6.4%)	0	38 (14.2%)	36 (13.4%)	0
Blood creatinine increased	40 (14.5%)	2 (0.7%)	0	42 (15.8%)	3 (1.1%)	0	32 (11.9%)	2 (0.7%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	28 (10.2%)	15 (5.5%)	0	12 (4.5%)	6 (2.3%)	0	18 (6.7%)	11 (4.1%)	0
Nervous system disorders	138 (50.2%)	19 (6.9%)	0	135 (50.9%)	25 (9.4%)	0	104 (38.8%)	14 (5.2%)	0
Polyneuropathy	35 (12.7%)	5 (1.8%)	0	21 (7.9%)	2 (0.8%)	0	10 (3.7%)	0	0
Headache	31 (11.3%)	0	0	29 (10.9%)	3 (1.1%)	0	28 (10.4%)	2 (0.7%)	0
Peripheral sensory neuropathy	22 (8.0%)	1 (0.4%)	0	28 (10.6%)	3 (1.1%)	0	14 (5.2%)	0	0

	A+I			I			A		
	All Grades	Grade 3/4	Grade 5	All Grades	Grade 3/4	Grade 5	All Grades	Grade 3/4	Grade 5
Parosmia	20 (7.3%)	1 (0.4%)	0	28 (10.6%)	2 (0.8%)	0	14 (5.2%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	124 (45.1%)	17 (6.2%)	0	91 (34.3%)	4 (1.5%)	0	51 (19.0%)	2 (0.7%)	0
Rash	49 (17.8%)	7 (2.5%)	0	36 (13.6%)	3 (1.1%)	0	15 (5.6%)	1 (0.4%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	119 (43.3%)	25 (9.1%)	1 (0.4%)	83 (31.3%)	10 (3.8%)	0	63 (23.5%)	17 (6.3%)	2 (0.7%)
Cough	43 (15.6%)	2 (0.7%)	0	33 (12.5%)	0	0	12 (4.5%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	113 (41.1%)	48 (17.5%)	0	89 (33.6%)	43 (16.2%)	0	96 (35.8%)	40 (14.9%)	0
Hypokalaemia	64 (23.3%)	25 (9.1%)	0	37 (14.0%)	17 (6.4%)	0	43 (16.0%)	12 (4.5%)	0
Hypomagnesaemia	30 (10.9%)	3 (1.1%)	0	18 (6.8%)	1 (0.4%)	0	14 (5.2%)	2 (0.7%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	99 (36.0%)	10 (3.6%)	0	85 (32.1%)	12 (4.5%)	0	57 (21.3%)	6 (2.2%)	0
Vascular disorders	73 (26.5%)	21 (7.6%)	0	65 (24.5%)	21 (7.9%)	0	60 (22.4%)	16 (6.0%)	0
Hypertension	23 (8.4%)	10 (3.6%)	0	33 (12.5%)	11 (4.2%)	0	21 (7.8%)	12 (4.5%)	0
Renal and urinary disorders	71 (25.8%)	16 (5.8%)	0	68 (25.7%)	21 (7.9%)	0	56 (20.9%)	15 (5.6%)	1 (0.4%)
Acute kidney injury	31 (11.3%)	11 (4.0%)	0	29 (10.9%)	12 (4.5%)	0	31 (11.6%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)
Cardiac disorders	53 (19.3%)	23 (8.4%)	0	54 (20.4%)	13 (4.9%)	1 (0.4%)	22 (8.2%)	9 (3.4%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	36 (13.1%)	9 (3.3%)	0	55 (20.8%)	12 (4.5%)	0	32 (11.9%)	5 (1.9%)	0
Psychiatric disorders	31 (11.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	23 (8.7%)	2 (0.8%)	0	20 (7.5%)	1 (0.4%)	0
Ear and labyrinth disorders	28 (10.2%)	2 (0.7%)	0	39 (14.7%)	7 (2.6%)	0	27 (10.1%)	2 (0.7%)	0

Key: ASCT=autologous stem cell transplant, A=ASCT, A+I=ASCT+Ibrutinib, I=Ibrutinib, TEAE=treatment-emergent adverse event.

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity is used. If a subject has missing toxicity for a specific adverse event, the subject is only counted in the All Grades column for that adverse event.

Note: Adverse events are presented by decreasing frequency of system organ class and preferred term within A+I column; those with the same frequency are presented alphabetically.

Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety analysis set as denominator.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Zdroj: [35]

Obrázok 15: Incidencia TEAEs vedúcich k smrti, SAS, DCO 04/2025, medián sledovania 54,9 mesiaca

	A+I	I	A
Analysis set: Safety	275	265	268
Subjects with any TEAE leading to death	15 (5.5%)	6 (2.3%)	11 (4.1%)
System organ class			
Preferred term			
Infections and infestations	10 (3.6%)	4 (1.5%)	6 (2.2%)
COVID-19	4 (1.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
Pneumonia	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)
COVID-19 pneumonia	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
Influenza	1 (0.4%)	0	0
Pneumonia viral	1 (0.4%)	0	0
Sepsis	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
Septic shock	1 (0.4%)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Malignant melanoma	1 (0.4%)	0	0
Malignant neoplasm of thymus	1 (0.4%)	0	0
Oesophageal adenocarcinoma	0	1 (0.4%)	0
Rectal adenocarcinoma	0	0	1 (0.4%)
Gastrointestinal disorders	1 (0.4%)	0	4 (1.5%)
Gastric haemorrhage	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Enterocolitis	0	0	1 (0.4%)
Ileus paralytic	0	0	1 (0.4%)
Intestinal perforation	0	0	1 (0.4%)
Psychiatric disorders	1 (0.4%)	0	0
Completed suicide	1 (0.4%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)
Acute respiratory distress syndrome	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Respiratory failure	0	0	1 (0.4%)
Cardiac disorders	0	1 (0.4%)	0
Acute myocardial infarction	0	1 (0.4%)	0
General disorders and administration site conditions	0	0	1 (0.4%)
Sudden death	0	0	1 (0.4%)
Renal and urinary disorders	0	0	1 (0.4%)
Acute kidney injury	0	0	1 (0.4%)

Key: ASCT=autologous stem cell transplant, A=ASCT, A+I=ASCT+Ibrutinib, I=Ibrutinib, TEAE=treatment-emergent adverse event.

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.

Note: Adverse events are presented by decreasing frequency of system organ class and preferred term within A+I column; those with the same frequency are presented alphabetically.

Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety analysis set as denominator.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Zdroj: [35]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita

Klinickú štúdiu TRIANGLE, ako aj post-hoc IPCW analýzu vychádzajúcu z klinických dát štúdie TRIANGLE, považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu predmetného liečebného režimu na liečbu pacientov s MCL. Pri hodnotení validity tejto klinickej štúdie sme vychádzali z hodnotenia Kanadskej agentúry pre lieky (CDA; z angl. Canada's Drug Agency) [40] a Európskej liekovej agentúry (EMA; z angl. European Medicines Agency) [35]. Zároveň popisujeme ďalšie, NIHO identifikované faktory znižujúce validitu klinického dôkazu.

Za zdroje neistoty považujeme:

- **Absencia údajov o kvalite života:** Štúdia TRIANGLE neposudzovala kvalitu života pacientov s MCL. Štúdia bola na základe rozhodnutia iniciátora štúdie zameraná výhradne na preukázanie účinnosti a bezpečnosti liečebných režimov s IBR [1; 36]. Aj napriek tomu, že kvalita života patrí medzi ukazovatele reportované pacientami (PRO; z angl. Patient-Reported Outcome) a môže byť do značnej miery subjektívnym ukazovateľom, ju považujeme za dôležitú súčasť preukázania prínosu hodnotenej intervencie.
- **Vyhodnotenie superiority ramena I nad ramenom A v ukazovateli FFS a PFS:** V pôvodnom protokole štúdie bola naplánovaná primárna analýza uvedených ukazovateľov založená na jednostrannom testovaní s hladinou významnosti 1,67 %, t. j. 5 %/3 pre každú z troch definovaných nulových hypotéz (A vs. I; A+I vs. A; A+I vs. I). Testovanie superiority ramena I nad ramenom A, ktoré je kľúčové pre preukázanie prínosu hodnotenej liečby, nebolo súčasťou tohto pôvodného štatistického plánu a jej stanovenie v ukazovateľoch FFS a PFS bolo vykonané vo forme prídavnej post-hoc analýzy. Kalkulácia p-hodnôt a intervalov spoľahlivosti bola realizovaná exploratívne pomocou obojstranných testov [36; 35]. Uvedené skutočnosti vytvárajú istú mieru neistoty týkajúcu sa pozorovaného efektu hodnoteného liečebného režimu.

- **Nezaslepený dizajn štúdie:** Vzhľadom na povahu porovnávaných liečebných režimov akceptujeme nezaslepený, resp. otvorený dizajn štúdie. V prípade otvoreného dizajnu je však možné predpokladať vyššie riziko skreslenia výsledkov štúdie.
- **Vyhodnotenie FFS skúšajúcim lekárom:** FFS bolo podľa protokolu štúdie vyhodnotené skúšajúcim lekárom. Určitá miera subjektivity môže byť do vyhodnotenia zahrnutá najmä pri posudzovaní stabilného ochorenia, ktoré môže byť spojené so symptómami ako bolesť hlavy, únava, strata chuti do jedla. Takáto subjektivita nie je očakávaná pri vyhodnotení progresie [40, str. 19]. Vo všeobecnosti je preferované vyhodnotenie ukazovateľov účinnosti prostredníctvom zaslepeného nezávislého hodnotenia.
- **Mnohonásobné párové porovnanie pre vyhodnotenie FFS:** Medzi porovnávanými ramenami bolo vykonaných niekoľko párových porovnaní pre vyhodnotenie primárneho ukazovateľa FFS, čím sa mohla zvýšiť pravdepodobnosť falošne pozitívnych štatisticky významných výsledkov. Pre porovnanie viacerých skupín bola využitá Bonferroniho korekcia, čím bola v štatistickej analýze primerane zohľadnená multiplicita, a to vďaka využitiu prísnejšej úrovne štatistickej významnosti (98,33 %). Uvedené skutočnosti predstavujú z hľadiska vyhodnotenia primárneho ukazovateľa zdroj neistoty, ktorý je však vyvážený použitím prísnejšej úrovne štatistickej významnosti, čo značne znižuje pravdepodobnosť vzniku chyby I. typu [40; str. 19].
- **Využitie FFS ako primárneho ukazovateľa:** FFS je protokolom štúdie definované ako primárny ukazovateľ, zatiaľ čo OS, ktoré štandardne plní túto úlohu, bolo definované ako ukazovateľ sekundárny. FFS nebolo protokolom definované ako surogátny ukazovateľ pre OS [40; str. 19]. Dôvod využitia FFS bližšie popisuje kapitola 4.1.2.
- **Vyhodnotenie AEs:** Vychádzajúc z definície TEAEs ako AEs, ktoré začali alebo sa zhoršili po prvom dni liečby alebo do 30 dní po podaní poslednej dávky liečby, či do začiatku následnej liečby, bol čas sledovania TEAEs významne dlhší v ramene I (kde sa za poslednú dávku považoval IBR v udržiavacej fáze) než v ramene A (kde sa za poslednú dávku považovalo ASCT). Incidencia nebola upravená s ohľadom na dĺžku sledovania AEs, čo mohlo spôsobiť, že ich výskyt je skreslený v prospech ramena A [35; str. 80].
- **Miernu nevyváženosť populácie:** Na základe charakteristík populácie bola identifikovaná mierna nevyváženosť populácií v ramene A a ramene I na úrovni podielu pacientov, u ktorých sa vyskytovali B symptómy a na úrovni hladiny LDH. Tieto rozdiely identifikované medzi porovnávanými ramenami však neboli klinickými odborníkmi pre CDA považované za dôležité, a to aj napriek tomu, že hladina LDH patrí medzi prognostické faktory [40; str. 19].
- **Opakované zmeny protokolu a nedodržovanie protokolu štúdie:** Protokol štúdie mal dokopy 8 verzií, pričom žiadna z vykonaných úprav nemá podľa EMA zásadný vplyv na celkové vyhodnotenie účinnosti. Dokopy 7,7 % pacientov z FAS populácie malo závažné odchýlky od protokolu štúdie (pacienti neodstúpili zo štúdie napriek tomu, že splňali podmienky na ukončenie podávania štúdiovej terapie, vstup pacientov do štúdie bez splnenia inklúzných kritérií, podávanie nesprávnej liečby alebo dávky liečebného režimu) a zároveň 5 pacientov v ramene I podstupovalo nedovolenú konkomitantnú terapiu, ktorá mohla ovplyvniť účinnosť hodnotenej terapie. Podobne ani v tomto prípade EMA nepovažuje uvedené skutočnosti za významne ovplyvňujúce pozorovanú účinnosť [35; str. 26 a 53]. Zásadnou zmenou protokolu po začiatku štúdie (a ukončení štúdie LyMa) bolo umožnenie podávania R vo všetkých trochu porovnávaných ramenách, čo spôsobilo vznik zmiešanej populácie na úrovni podoby udržiavacej fáze terapie. Problémy súvisiace s podávaním R v udržiavacej fáze terapie sú popísané v časti externej validity.
- **Zaradenie vysokorizikových pacientov:** Do štúdie boli zaradení aj pacienti s vyšším MIPI skóre, proliferáčnym indexom Ki-67 $\geq 30\%$ a genetickou expresiou p53 $> 50\%$, ktorí patria k prognosticky najrizikovejším. Pacienti s uvedenými charakteristikami by potenciálne mohli spadať do kategórie pacientov, u ktorých sa neodporúča podstúpenie ASCT, t. j. neboli by v cieľovej populácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia. Podiel týchto pacientov je však nízky (identický podiel 33 % pacientov s Ki-67 $\geq 30\%$ v oboch ramenách, 12 % pacientov v ramene A a 16 % pacientov v ramene I s expresiou p53 $> 50\%$), a ich prítomnosť vo FAS populácii nepovažujeme za zásadnú limitáciu.
- **Vyhodnotenie prínosu v populácii FAS:** Na základe vyššie uvedených skutočností (časť 4.1.1) nepredpokladáme, že by využitie FAS viedlo k vzniku skreslenia či neistoty prezentovaných výsledkov.
- **Validita IPCW analýzy:** V predloženej analýze boli pacienti, ktorí nedostali udržiavaciu terapiu R, cenzurovaní, pričom pre vybalansovanie zostávajúcej populácie (v porovnaní s pôvodnou populáciou) boli zostávajúcim pacientom (pacienti s udržiavacou terapiou R) pridelené vyššie váhy, vďaka čomu IPCW

analýza simuluje rozloženie charakteristík východiskovej FAS populácie. Tento prístup však neumožňuje zachovanie randomizácie, čo môže vytvárať istú mieru skreslenia. Charakteristiky, ktoré boli využité pre stanovenie pridelovaných „váh“, považujeme za vhodné. IPCW je považovaná za náchylnú na chyby v prípade, že je cenzurovaná veľká časť pacientov v kontrolnej skupine, pričom v populácii FAS to bolo 40,3 % pacientov v ramene I a 37,5 % pacientov v ramene A (t. j. 59,7 % v I a 62,5 % v A dostávalo udržiavaciu liečbu R), čo považujeme za prijateľné [37]. Redukcia počtu pacientov (z dôvodu cenzurovania), ktorí prispievajú k odhadu prežívania, viedla v prípade predmetnej IPCW analýzy

██████████. Celkovú validitu IPCW analýzy považujeme za dostatočnú. Český Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), ktorému bola predložená rovnaká IPCW analýza konštatoval, že využitá analýza poskytuje transparentné a metodicky akceptovateľné komparatívne porovnanie [41].

Externá validita

Za zdroje neistoty považujeme:

- Možnosť podávania R v udržiavacej fáze terapie a nesúlad medzi klinickou štúdiou a slovenskou klinickou praxou:** V dobe začiatku štúdie TRIANGLE nebol R v udržiavacej fáze terapie súčasťou odporúčaní v liečbe MCL. Jeho prínos preukázala až štúdia LyMa, pričom podľa pôvodného protokolu štúdie TRIANGLE bolo v prípade potenciálneho preukázania prínosu R v štúdii LyMa u pacientov s PR/CR umožnené podávanie R v udržiavacej fáze terapie na základe národných odporúčaní. Skutočnosť, že R nie je súčasťou liečebných režimov, ktoré protokol definuje, spôsobila, že iba časť pacientov FAS populácie dostávala v udržiavacej fáze R. Napriek dvom rôznym možným podobám udržiavacej fáze terapie bolo zastúpenie pacientov na udržiavacej liečbe R v oboch ramenách porovnateľné, a to 59,7 % v ramene I a 62,5 % v ramene A, čo predstavuje 62,0 % pacientov v ramene I a 67,7 % pacientov v ramene A z podielu pacientov s PR/CR [35; str. 16 a 29]. Vzhľadom na skutočnosť, že podávanie R v udržiavacej fáze terapie je podľa aktuálnych ESMO odporúčaní [10] štandardnou súčasťou oboch liečebných režimov (resp. s IBR, bez IBR a s ASCT; Obrázok 1), by pozorovaný efekt v štúdii nemusel zodpovedať aktuálne preferovanému terapeutickému režimu v slovenskej klinickej praxi. Podľa prieskumu DR v slovenskej klinickej praxi ██████ % pacientov s PR/CR dostáva udržiavaciu terapiu R. Zároveň sa v danej veci oslovení odborníci vyjadrili, že v prípade rozšírenia indikačného obmedzenia lieku Imbruvica na liečbu prvej línie MCL by v rámci udržiavacej fáze terapie preferovali kombinovanú možnosť IBR + R. Uvedenú diskrepanciu medzi klinickou praxou v štúdii TRIANGLE a aktuálnou, resp. očakávanou slovenskou klinickou praxou považujeme za určitý zdroj neistoty, ktorý je však zmiernený predloženým klinickým dôkazom v podobe IPCW analýzy. Vzhľadom na uvedené skutočnosti, ako aj znenie NIHO doplneného IO (detailne v časti 3.6) bol DR vyzvaný na doplnenie analýzy účinnosti v populácii, kde 100 % pacientov v oboch ramenách dostávalo udržiavaciu terapiu R, resp. IBR + R, resp. v IPCW populácii. V odpovedi na výzvu na opravu č. 1 DR predložil IPCW analýzu, ktorú považujeme za vhodný klinický dôkaz pre hodnotenie predmetnej intervencie v populácii pacientov na udržiavacej liečbe R.
- Dávkovanie liekov v štúdii a v slovenskej klinickej praxi:** DR v predloženej žiadosti predpokladá podávanie prednizónu (P) perorálne v dávke 100 mg v 1. až 5. deň liečebného cyklu, pričom tento dávkovací režim vychádza zo štúdie TRIANGLE [1]. SPC uvádza odporúčané dávkovanie P 100 mg/m² v 1. až 5. deň liečebného cyklu, resp. dávkovanie nie je fixné, ale vzťahuje sa k povrchu tela (BSA; z angl. Body Surface Area) [22]. Uvedený rozdiel považujeme za zásadný vzhľadom na ██████ očakávanú dávku v prípade využitia dávkovania z SPC. Priemerná BSA pacientov v štúdii bola ██████ m², čo by pri aplikovaní dávkovania podľa SPC znamenalo ██████ dávky zo 100 mg na ██████ mg. V prípade P, ako aj ostatných liečiv podávaných v rámci režimov R-CHOP/R-DHAP(Ox) nedisponujeme informáciami o tom, aké je ich presné dávkovanie v slovenskej klinickej praxi. Vzhľadom na uvedenú skutočnosť existuje pravdepodobnosť, že dávkovanie v slovenskej klinickej praxi sa môže odlišovať od dávkovania v klinickej štúdii TRIANGLE.
- Zastúpenie následnej liečby:** Zastúpenie následnej liečby v slovenskej klinickej praxi a v štúdii TRIANGLE sa mierne líši. V štúdii TRIANGLE dostávalo následnú liečbu IBR ██████ % pacientov ramene I a ██████ % pacientov v ramene A, pričom v aktuálnej slovenskej klinickej praxi je podľa prieskumu dodaného DR IBR v monoterapii najzastúpenejšou liečbou 2. línie a dostáva ho ██████ % pacientov. Odborníci predpokladajú, že v prípade rozšírenia IO lieku Imbruvica by IBR v 2. línii liečby dostávalo ██████ % pacientov, pričom vzťah medzi aktuálnou a očakávanou klinickou praxou zodpovedá vzťahu medzi ramenom A a I v štúdii TRIANGLE. V 3. línii liečby je podľa DR v aktuálnej slovenskej klinickej praxi preferovaná CAR-T terapia (brexukabtagén autoleucel) (██████ % v aktuálnej praxi a ██████ % v prípade rozšírenia IO), pričom v štúdii

TRIANGLE dostali túto formu liečby [REDACTED] v ramene I ([REDACTED] %) a [REDACTED] v ramene A ([REDACTED] %). Tieto rozdiely môžu obmedziť prenositeľnosť výsledkov štúdie na slovenskú klinickú prax, predovšetkým v ukazovateli OS.

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie IBR k liečebnému režimu R-CHOP, ktorý sa strieda s režimom R-DHAP bez IBR, po ktorých nasleduje udržiavacia liečba vo forme monoterapie IBR alebo kombinovanej terapie IBR + R, preukázalo štatisticky významný prínos v porovnaní s režimom R-CHOP/ R-DHAP po ktorých nasleduje ASCT s alebo bez následnej udržiavacej terapie R. Prínos bol preukázaný na základe výsledkov randomizovanej klinickej štúdie TRIANGLE v populácii FAS a post-hoc IPCW analýzy vychádzajúcej z klinických dát štúdie TRIANGLE.

Sila dôkazu komparácie predmetných režimov je znížená, pretože superiorita FFS v ramene s intervenciou bola vyhodnotená v rámci dodatočnej post-hoc analýzy, ktorá nebola v pôvodnom protokole definovaná. Skutočnosť, že podiel pacientov v populácii FAS, ktorí dostávali v rámci udržiavacej terapie R nezodpovedá aktuálnej, resp. očakávanej slovenskej klinickej praxi spôsobuje určitú neistotu ohľadom prenositeľnosti výsledkov, ktorú však znižuje IPCW analýza dodatočne dodaná DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 1. IPCW analýza je založená na upravenej populácii zo štúdie TRIANGLE, v ktorej majú všetci pacienti udržiavaciu terapiu R (resp. IBR + R), pre účel tohto hodnotenia označená ako IPCW populácia. Relatívny efekt IBR oproti porovnávanému režimu s ASCT je v IPCW populácii [REDACTED]. [REDACTED] pozorovaného prínosu môže byť vysvetlený tým, že cenzurovanie pacientov bez R v udržiavacej fáze malo [REDACTED] vplyv na rameno A, než na rameno I, keďže pacienti v ramene A v prípade nepodania R ostali bez akejkoľvek udržiavacej liečby.

Prínos v OS vo FAS populácii považujeme za preukázaný. Pre ukazovateľ OS v populácii FAS s mediánom sledovania 54,9 mesiaca (DCO 05/2024) bolo pre liečebný režim R-CHOP + IBR/R-DHAP → IBR ± R oproti režimu R-CHOP/R-DHAP → ASCT ± R dosiahnuté HR = 0,522 (95% CI: 0,341 – 0,799; p = 0,0023). Tento rozdiel považujeme za štatisticky významný a vzhľadom na vyjadrenie oslovenej odborníčky A aj za klinicky významný. OS udalosť nastala v príslušnom DCO u 12,3 % pacientov v ramene I a u 22,3 % pacientov v ramene A. 5-ročné prežívanie v ramene I dosiahlo 85,6 % (95 % CI: 80,0 % – 89,7 %) a v ramene A 75,3 % (95 % CI: 69,0 % – 80,5 %). Medián OS nebol dosiahnutý ani v jednom z porovnávaných ramien, OS dáta považujeme za nezrelé, ale dostatočné pre preukázanie prínosu.

Prínos v OS v IPCW populácii považujeme za preukázaný. Pre ukazovateľ OS bolo pre liečebný režim R-CHOP + IBR/R-DHAP → IBR + R oproti režimu R-CHOP/R-DHAP → ASCT + R dosiahnuté HR = [REDACTED]. Výsledok považujeme za [REDACTED].

Prínos v FFS vo FAS populácii považujeme za preukázaný. Pre ukazovateľ FFS v populácii FAS s mediánom sledovania 54,9 mesiaca (DCO 05/2024) bolo pre liečebný režim R-CHOP + IBR/R-DHAP → IBR ± R oproti režimu R-CHOP/R-DHAP → ASCT ± R dosiahnuté HR = 0,639 (98,33% CI: 0,428 – 0,953; p = 0,0068). Uvedený výsledok považujeme za štatisticky významný. Neistota výsledku je spojená so skutočnosťou, že analýza superiority ramena I nad ramenom A nebola súčasťou štatistického plánu pre primárnu analýzu, pričom pôvodne bola testovaná iba hypotéza superiority ramena A nad ramenom I, ktorá nebola preukázaná s HR = 1,565 (98,33% CI: 0 – 2,233; p = 0,9966). FFS udalosť nastala v príslušnom DCO u 22,8 % pacientov v ramene I a u 32,3 % pacientov v ramene A. 5-ročné FFS dosiahlo v ramene I 75,4 % (95 % CI: 68,8 % – 80,8 %) a v ramene A 64,6 % (95 % CI: 57,8 % – 70,7 %). Medián FFS nebol dosiahnutý ani v jednom z porovnávaných ramien, FFS dáta považujeme za nezrelé, ale dostatočné pre preukázanie prínosu.

Prínos v FFS v IPCW populácii považujeme za preukázaný. Pre ukazovateľ FFS bolo pre liečebný režim R-CHOP + IBR/R-DHAP → IBR + R oproti režimu R-CHOP/R-DHAP → ASCT + R dosiahnuté HR = [REDACTED]. Výsledok považujeme za [REDACTED].

Prínos v PFS vo FAS populácii považujeme za preukázaný. Pre ukazovateľ PFS v populácii FAS s mediánom sledovania 54,9 mesiaca (DCO 05/2024) bolo pre liečebný režim R-CHOP + IBR/R-DHAP → IBR ± R oproti režimu R-CHOP/R-DHAP → ASCT ± R dosiahnuté HR = 0,633 (98,33% CI: 0,424 – 0,946; p = 0,0060). Uvedený výsledok považujeme za štatisticky významný a vzhľadom na vyjadrenie oslovenej odborníčky A aj za klinicky významný.

Neistota výsledku je spojená so skutočnosťou, že analýza superiority ramena I nad ramenom A nebola súčasťou štatistického plánu pre primárnu analýzu, pričom pôvodne bola testovaná iba hypotéza superiority ramena A nad ramenom I, ktorá nebola preukázaná s HR = 1,580 (98,33 % CI: 0 – 2,258; p = 0,9970). PFS udalosť nastala v príslušnom DCO u 22,4 % pacientov v ramene I a u 32,3 % pacientov v ramene A. 5-ročné PFS dosiahlo v ramene I 76,0 % (95 % CI: 69,6 % – 81,3 %) a v ramene A 65,5 % (95 % CI: 58,7 % – 71,4 %). Medián PFS nebol dosiahnutý ani v jednom z porovnávaných ramien, PFS dáta považujeme za nezrelé, ale dostatočné pre preukázanie prínosu.

Prínos v PFS v IPCW populácii považujeme za preukázaný. Pre ukazovateľ PFS bolo pre liečebný režim R-CHOP + IBR/R-DHAP → IBR + R oproti režimu R-CHOP/R-DHAP → ASCT + R dosiahnuté HR = [REDACTED]. Výsledok považujeme za [REDACTED].

Miera objektívnej a kompletnej odpovede vo FAS populácii bola podobná medzi oboma ramenami, v prípade ORR 96,3 % v ramene I a 92,2 % v ramene A, v prípade CRR 67,2 % v ramene I a 64,7 % v ramene A. Prechod PR na CR bol zaznamenaný u 43,5 % pacientov v ramene I a 50,7 % pacientov v ramene A. Štatisticky významný prínos IBR nebol identifikovaný ani v jednom z uvedených ukazovateľov.

Prínos v kvalite života nebol preukázaný, nakoľko štúdia TRIANGLE nebola zameraná na sledovanie kvality života pacientov.

Výsledky komparatívnej bezpečnosti preukázali v populácii SAS, že celkový výskyt TEAEs stupňa ≥ 3 bol podobný v oboch sledovaných ramenách, a to 93,2 % v ramene I a 93,3 % v ramene A, pričom rovnaké rozdelenie bolo identifikované aj v prípade TEAEs vyskytujúcich sa výhradne v indukčnej fáze liečby (97,7 % v ramene I a 97,8 % v ramene A). Počet SAEs stupňa ≥ 3 v priebehu celej doby liečby bol významne zvýšený v ramene I (55,1 %) oproti ramenu A (39,2 %), zatiaľ čo v indukčnej fáze liečby bol ich výskyt podobný v oboch ramenách (34 % v ramene I a 33,2 % v ramene A). TEAEs súvisiace s liečbou IBR sa vyskytli u 80 % pacientov z ramena I v priebehu celej doby liečby, v indukčnej fáze tieto AEs malo 55,8 %, čo by mohlo naznačovať možný oneskorený nástup AEs plynúcich z indukčnej fáze alebo potenciálnu vyššiu toxicitu IBR v udržiavacej fáze. Zvýšený výskyt TEAEs stupňa ≥ 3 v ramene I oproti ramenu A bol identifikovaný v prípade neutropénie (39,2 % v I, 38,8 % v A), infekčných ochorení vrátane zápalu pľúc a COVID-19 (27,2 % v I, 20,9 % v A) a porúch nervového systému (9,4 % v I, 5,2 % v A). Významne zvýšený v ramene I bol aj výskyt TEAEs súvisiacich s COVID-19 (19,6 % vs 1,9 %), závažných TEAEs súvisiacich s COVID-19 (8,7 % vs 1,5 %) a taktiež úmrtí súvisiacich s COVID-19 (1,5 % vs 0,7 %). V ramene A bol zaznamenaný vyšší výskyt ochorení krvi a lymfatického systému (okrem neutropénie), ktorých výskyt je pri podstúpení ASCT očakávaný. AEs vedúce k úmrtiu boli zaznamenané u 11 pacientov v ramene A a 6 pacientov v ramene I.

Hlavnými limitáciami internej validity štúdie TRIANGLE sú nezrelé dáta OS, FFS a PFS, absencia údajov o kvalite života, využitie FFS ako primárneho ukazovateľa a vyhodnotenie superiority ramena I nad ramenom A v FFS a PFS vo forme dodatočnej analýzy. Za ďalšie limitácie považujeme vyhodnotenie FFS skúšajúcim lekárom a spôsob vyhodnotenia AEs.

Hlavnými limitáciami externej validity štúdie TRIANGLE sú nesúlad medzi podielom pacientov s udržiavacou liečbou R v štúdiu a v slovenskej klinickej praxi, diskrepancia v dávkovaní prednizónu vrátane neistoty spojenej s jeho dávkovaním v slovenskej klinickej praxi, ako aj diskrepancia medzi zastúpením následnej liečby v štúdiu a v slovenskej klinickej praxi.

Hlavnou limitáciou validity IPCW analýzy je, že ide o post-hoc analýzu, ktorá narušila randomizáciu a redukovala počet pacientov prispievajúcich k celkovému výsledku. Na úrovni internej validity predstavuje využitie výsledkov IPCW analýzy vyššiu mieru neistoty, zatiaľ čo na úrovni externej validity IPCW znižuje neistotu výsledku, nakoľko v porovnaní s výsledkami z FAS populácie lepšie reflektuje aktuálne, resp. očakávané podmienky slovenskej klinickej praxe.

4.5.3 Limitácie hodnotenia

Po vypracovaní tohto hodnotenia boli identifikované výsledky z aktuálnejšieho DCO (09/2024), než je DCO reportovaný v tomto hodnotení (05/2024). Výsledky z DCO 09/2024 pre FAS populáciu preukázali nižší prínos hodnotenej intervencie v ukazovateľoch OS a FFS než v prípade DCO 05/2024:

- OS: HR = 0,57 (95 % CI: 0,36 – 0,90); p = 0,0019;
- FFS: HR = 0,69 (96,67 % CI: 0,45 -0,97); p = 0,021 [42].

Metodická príručka definuje riešenie obdobnej situácie nasledovne: „V prípade zistenia dostupnosti novších relevantných klinických dát, ktoré majú potenciál podstatným spôsobom ovplyvniť hodnotenie, bude ich doplnenie predmetom výzvy, pokiaľ od začiatku plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia uplynulo najviac 50 dní. Po 50 dňoch bude vyžadované doplnenie najnovších dát iba v prípade, že majú potenciál výrazne zhoršiť výsledok hodnotenej intervencie. V týchto prípadoch je zapracovanie vyžadované za účelom zníženia neistoty pri hodnotení nákladovej efektívnosti“. Vzhľadom na skutočnosť, že tieto klinické dáta boli identifikované po viac než 50 dňoch od začiatku plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, a taktiež skutočnosť, že nepredpokladáme, že majú potenciál významne ovplyvniť výsledok hodnotenia, nepovažujeme ich zohľadnenie v tomto hodnotení za relevantné.

Pre úplnosť uvádzame, že klinické dáta z DCO 09/2024 boli identifikované vo významne pokročilom stave hodnotenia, pričom ich zohľadnenie, resp. prepracovanie hodnotenia, vrátane analýzy nákladovej efektívnosti, by predstavovalo neefektívne vynakladanie ľudských zdrojov.

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 farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)

DR v pôvodnej žiadosti predložil Markovov model, ktorý vychádza z klinickej účinnosti pozorovanej vo FAS, resp. ITT populácii. DR bol dňa 23.03.2026 vyzvaný na opravu č. 1 pre doplnenie farmakoekonomického modelu (FEM), ktorý vychádza z klinickej účinnosti pozorovanej v populácii so 100 % zastúpením R v udržiavacej fáze liečby v oboch ramenách. DR bol zároveň vyzvaný, aby predložený model vychádzal z ukazovateľov FFS a OS pozorovaných v štúdiu TRIANGLE. DR na výzvu na opravu č. 1 odpovedal dňa 19.05.2026, pričom v odpovedi predložil aktualizovaný FEM s možnosťou výberu Markovovho modelu alebo modelu rozdeleného prežívania (PSM; z angl. Partitioned Survival Model), ako aj s možnosťou výberu FAS, resp. ITT populácie alebo populácie adjustovanej IPCW analýzou (populácia so 100 % zastúpením R v udržiavacej fáze liečby; ďalej pre označovaná ako IPCW populácia).

Za základný scenár DR považujeme FEM dodaný v odpovedi na výzvu na opravu č. 1, a to v nastavení PSM, ktorý vychádza z IPCW populácie (nastavenie PSM + IPCW). DR v predmetnej odpovedi nepredložil aktualizovaný FER ani model dopadu na rozpočet (BIM; z angl. Budget Impact Model), čo argumentoval tým, že nastavenie PSM + IPCW považuje za alternatívny scenár. Podrobnejšiu diskusiu k výberu základného scenára uvádzame nižšie:

- Analýza nákladovej efektívnosti v predloženom Markovovom modeli je pre 1. líniu založená na ukazovateľoch čas do zlyhania (TTF; z angl. Time To Failure) a čas do úmrtia pred zlyhaním, pričom oba vychádzajú z ukazovateľa FFS zo štúdie TRIANGLE. Následné línie liečby sú modelované za využitia ukazovateľov prežívanie bez progresie (PFS; z angl. Progression-Free Survival), ročná mortalita počas 2. línie liečby a mortalita v 3. línii liečby, ktoré sú odvodené z externého zdroja, ktorým je klinická štúdia RAY-3001. V porovnaní s predloženým PSM modelom je značná časť prínosu modelovaná externými dátami štúdie RAY-3001.
- Nutnosť využitia externých dát zo štúdie RAY-3001 je spôsobená práve využitím ukazovateľa TTF, ktorý na rozdiel od FFS nezahŕňa úmrtia ani následnú liečbu. Uvedená skutočnosť by podľa SÚKL mohla viesť k nadhodnoteniu účinnosti v prospech hodnotenej intervencie [41]. Napriek tomu, že aj predložený PSM zahŕňa dáta zo štúdie RAY-3001, považujeme jeho využitie za metodicky správne a preferované. Výsledná krivka prežívania v PSM vychádza výhradne z dát štúdie TRIANGLE, zatiaľ čo krivka prežívania v Markovovom modeli je kombináciou dát z oboch uvedených štúdií.
- Štúdia RAY-3001 má vzhľadom na liečebný režim hodnotenej intervencie, ako aj cieľovú populáciu zásadné nedostatky týkajúce sa prenositeľnosti jej výsledkov na populáciu štúdie TRIANGLE. Uvedené nedostatky sú prítomné aj v PSM, pričom z nich plynúca neistota je v prípade PSM znížená menej rozsiahlym využitím externých dát zo štúdie RAY-3001 v porovnaní s Markovovým modelom. Problematika týkajúca sa dát zo štúdie RAY-3001 a ich využitia pre modelovanie následnej liečby je bližšie popísaná v časti 5.1.3.

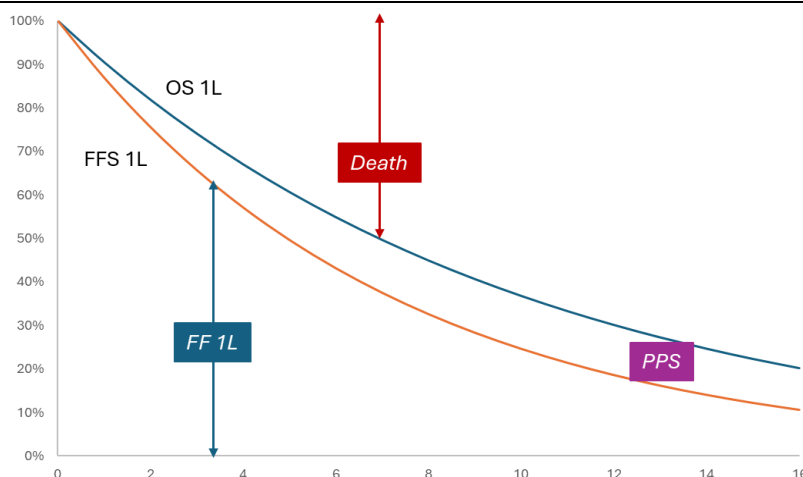
5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

DR v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 1 predložil PSM s tromi navzájom sa vylučujúcimi zdravotnými stavmi. Pacienti do modelu vstupujú v stave bez zlyhania (FF; z angl. Failure-Free), z ktorého v prípade zlyhania postupujú do stavu prežívania po progresii (PPS; z angl. Post-Progression Survival) a v prípade úmrtia do stavu smrť (death). DR v modelovaní 1. línie vychádza z ukazovateľov FFS a OS zo štúdie TRIANGLE. V prípade následnej línie liečby DR rozdeľuje stav PPS na 2. a 3. líniu, pričom pre stanovenie podielu pacientov prechádzajúcich z 2. línie do 3. línie liečby využíva externé dáta zo štúdie RAY-3001.

Komparátorom pre hodnotenie predmetnej intervencie bol liečebný režim R-CHOP striedaný s R-DHAP, po ktorom nasleduje ASCT s možnosťou udržiavacej fázy v podobe monoterapie R (R-CHOP/R-DHAP → ASCT → ± R). V analýze nákladovej efektívnosti je použitá perspektíva platcu zdravotnej starostlivosti, časový horizont 16 rokov, ktorý predstavuje celoživotný časový horizont, a diskontácia 5 % na náklady i prínosy. Dĺžka modelovaného cyklu zodpovedá dĺžke terapeutického cyklu v indukčnej fáze terapie, t. j. 21 dní, pričom aplikovaná je aj korekcia na polovicu cyklu.

V rámci nákladov DR modeluje náklady na lieky vychádzajúce zo ZKL [18], náklady na podanie a náklady na manažment ochorenia, ktoré vychádzajú z Katalógu prípadových paušálov [43] a z Databázy jednotkových nákladov [44]. Zastúpenie konkrétnych foriem následnej liečby vychádza z prieskumu DR, v ktorom sa vyjadrili odborníci zo všetkých zdravotníckych centier na Slovensku, ktoré sa špecializujú na liečbu MCL.

Obrázok 16: Schéma PSM predloženého DR



Death – zdravotný stav smrť; FF 1L – zdravotný stav bez zlyhania v prvej línii (z angl. Failure-Free 1. Line); FFS 1L – prežívanie bez zlyhania v prvej línii (z angl. Failure-Free 1. Line); OS 1L – celkové prežívanie (z angl. Overall Survival 1. Line); PPS – zdravotný stav po progresii (z angl. Post-Progression Survival)

Zdroj: [37]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

- **Akceptujeme** typ modelu predložený DR v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 1. PSM model je v onkológii štandardne používaným typom modelu pre analýzu nákladovej efektívnosti. Evidujeme, že DR pre český SÚKL v rámci odpovede na žiadosť o súčinnosť predložil rovnaký typ modelu, pričom SÚKL tento model akceptoval [41]. Pre anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (NICE; z angl. The National Institute for Health and Care Excellence) DR predložil rovnaký model [45], aký DR predložil NIHO v rámci pôvodnej žiadosti o rozšírenie IO.
- **Akceptujeme** základné nastavenie modelu. Model obsahuje relevantný komparátor. Použitá perspektíva, časový horizont, dĺžka cyklu, korekcia na polovicu cyklu a diskontná sadzba sú v súlade s legislatívnymi požiadavkami a metodickou príručkou [34].

5.1.2 Populácia

Akceptujeme základné charakteristiky vstupnej populácie, ktoré vychádzajú z charakteristík pacientov z klinickej štúdie TRIANGLE. Pri podiele mužov ■■■ % bol priemerný vek ■■■ rokov a priemerná plocha tela ■■■ m².

Za základný scenár považujeme modelovanie vychádzajúce z IPCW populácie, v ktorej 100 % pacientov v každom z ramien dostávalo R v udržiavacej fáze liečby. Napriek tomu, že ide o post-hoc adjustáciu populácie zo štúdie TRIANGLE, ktorá môže predstavovať potenciálne riziko skreslenia vstupných dát, IPCW populáciu považujeme za relevantnú pre predmetnú analýzu nákladovej efektívnosti z nasledujúcich dôvodov:

- Aktuálne ESMO odporúčania (2025) uvádzajú (v prípade liečby založenej na ASCT, ako aj v prípade liečby založenej na IBR) v udržiavacej fáze podávanie monoterapie R, resp. kombinácie IBR + R. Predmetné odporúčania neuvádzajú možnosť podávania monoterapie IBR v udržiavacej fáze liečby [10].
- V aktuálnej slovenskej klinickej praxi je ■■■ % pacientov s PR/CR indikovaných na monoterapiu R. Problematika nedostupnosti informácií o počte pacientov s PR/CR je bližšie popísaná v časti 3.7.
- Podľa oslovených odborníkov by bol v prípade rozšírenia IO lieku Imbruvica pre liečbu 1. línie MCL v udržiavacej fáze liečby preferovaný kombinovaný režim IBR + R, nie monoterapia IBR.

5.1.3 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie (OS)

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

Prežívanie bez zlyhania (FFS)

Neakceptujeme extrapoláciu FFS v ramene A. Exponenciálnu extrapoláciu v ramene A sme zmenili na log-normálnu. DR v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 1 uviedol výber extrapolácií, ako aj odôvodnenie príslušných výberov pre modelovanie parametrov OS a FFS v prípade scenára v nastavení PSM + IPCW. DR zvolil pre modelovanie FFS v oboch ramenách individuálne modelované exponenciálne extrapolácie. Diskusiu k zmene tohto nastaveniu uvádzame nižšie:

- V ramene A v prípade využitia exponenciálnej extrapolácie nie je medzi zvolenou krivkou a KM dátami dobrá vizuálna zhoda (Obrázok 17). Rovnako podľa Akaikeho (AIC; z angl. Akaike Information Criterion) a Bayesovského informačného kritéria (BIC; z angl. Bayesian Information Criterion) má exponenciálna extrapolácia najhoršiu štatistickú zhodu (Tabuľka 15). Log-normálna extrapolácia v ramene A má najlepšie AIC a BIC a zároveň dobrú vizuálnu zhodu.
- V ramene I DR zvolenú exponenciálnu extrapoláciu považujeme vzhľadom na jej vizuálnu a štatistickú zhodu s KM dátami za vhodnú. Log-normálnu extrapoláciu, ktorú sme zvolili v ramene A, nepovažujeme za vhodný výber pre rameno I. Log-normálna extrapolácia má 2. najlepšiu štatistickú zhodu podľa AIC aj BIC a relatívne dobrú vizuálnu zhodu v krátkom horizonte. V dlhodobom horizonte je log-normálna extrapolácia významne nadhodnotená oproti DR zvolenej exponenciálnej extrapolácii, čo nepovažujeme za klinicky plauzibilné. Nastavenie DR je konzervatívne.
- Vzhľadom na rozdielnu povahu porovnávaných liečob (ASCT vs. chemoimunoterapia bez ASCT) nepovažujeme nastavenie DR za klinicky plauzibilné. Využitie rovnakej extrapolácie (exponenciálnej zvolenej v ramene I) by vzhľadom na uvedené viedlo k neadekvátnej aproximácii v ramene A, a preto považujeme využitie rôznych extrapolácií pre obe ramená za metodicky opodstatnené.
- Log-normálnu extrapoláciu považujeme za najlepšiu aj napriek tomu, že sa kríži s krivkou OS (Obrázok 18). V prípade modelovaných kriviek FFS (log-normálna extrapolácia) a OS (exponenciálna extrapolácia) k pretnutiu kriviek nedochádza (Obrázok 19), pretože v modelovaní je zapracovaná limitácia FFS prostredníctvom krivky OS.

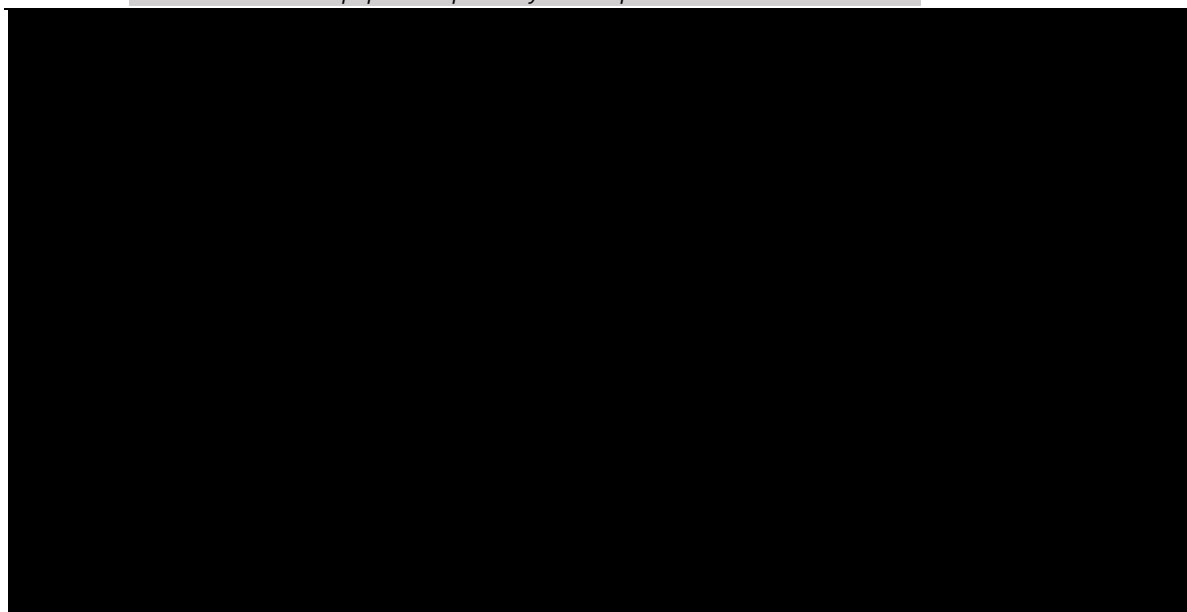
Vzhľadom na uvedené skutočnosti považujeme využitie log-normálnej extrapolácie KM dát ukazovateľa FFS v ramene A za metodicky správne. Uvedená zmena zvyšuje ICUR o 16,5-tisíc €/QALY.

Tabuľka 15: Hodnoty AIC a BIC pre ukazovateľ FFS, IPCW populácia vychádzajúca z FAS

	Rameno A		Rameno I	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna				
Weibull				
Gompertz				
Log-logistická				
Log-normálna				
Gamma				
Generalizovaná gama				

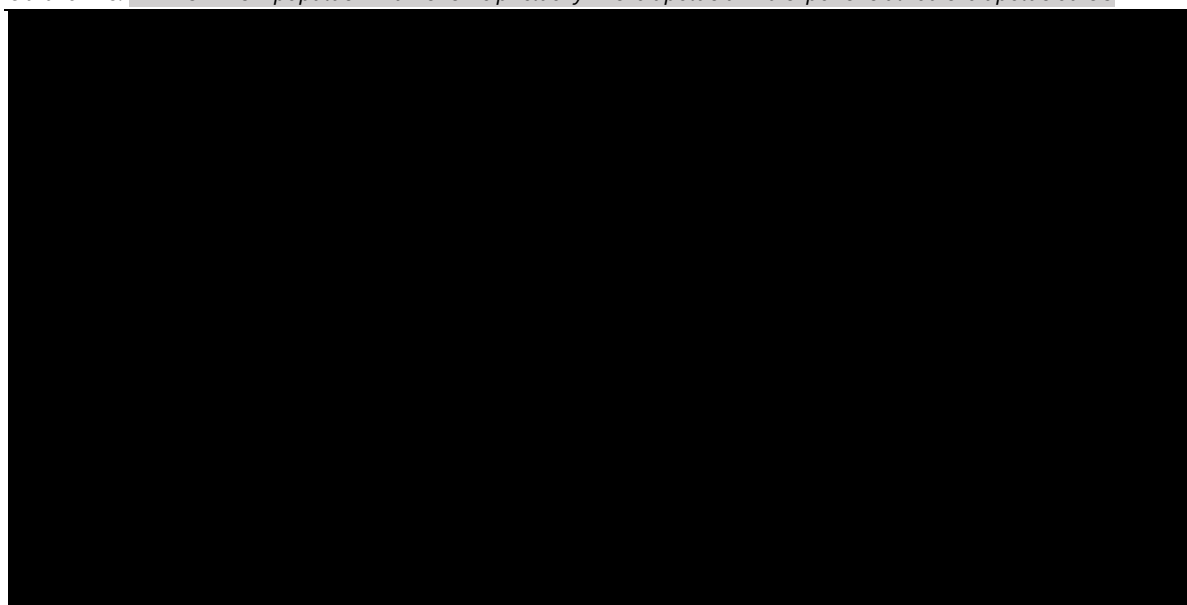
Zdroj: [1]

Obrázok 17: KM dáta a FFS v IPCW populácii s príslušnými extrapoláciami v krátkom horizonte



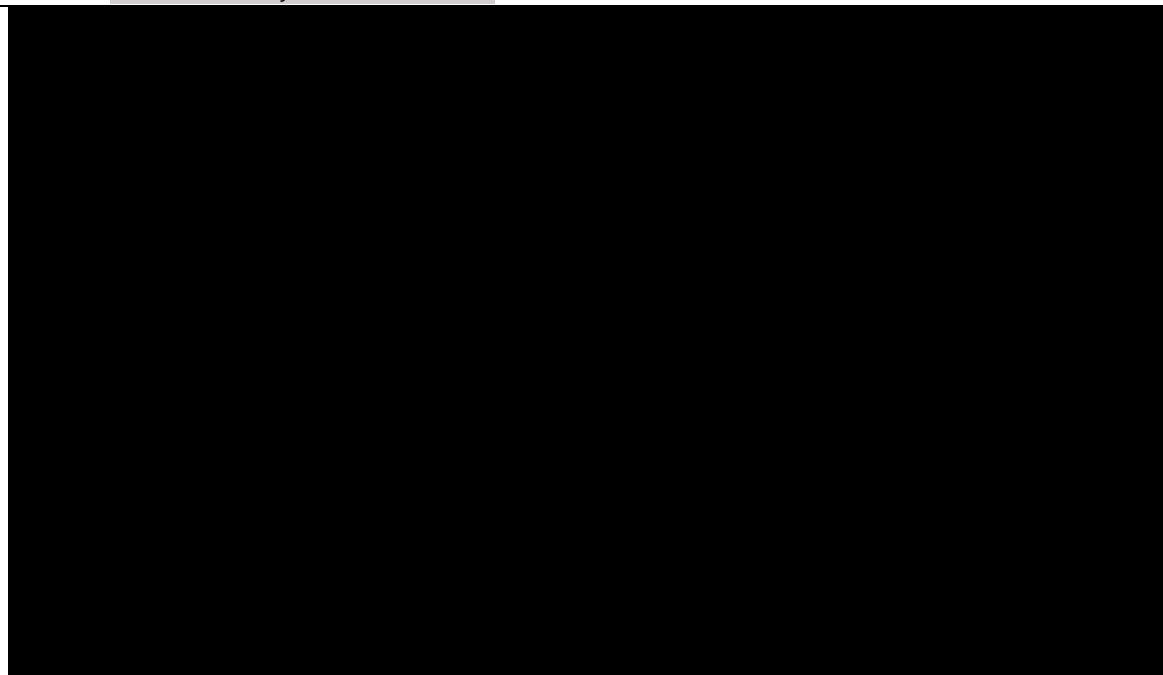
Zdroj: [37] upravené podľa NIHO

Obrázok 18: KM FFS v IPCW populácii v ramene A s príslušnými extrapoláciami a exponenciálnou extrapoláciou OS



Zdroj: [37] upravené podľa NIHO

Obrázok 19: Modelované krivky FFS a OS v ramene A



Zdroj: [37] upravené podľa NIHO

Akceptujeme s neistotou využitie externých dát zo štúdie RAY-3001 pre modelovanie následnej línie liečby v PSM. DR využíva exponenciálnu extrapoláciu KM dát ukazovateľa PFS zo štúdie RAY-3001 pre rozdelenie stavu PPS na 2. a 3. líniu následnej liečby, pričom pre oba tieto čiastkové stavy predpokladá rovnakú kvalitu života. V PSM je následná liečba štandardne obsiahnutá v ukazovateli OS. Vzhľadom na skutočnosť, že DR v rámci odpovede na výzvu č. 1 nepredložil aktualizované FER, nie je jasné, aký je dôvod využitia týchto externých dát, resp. rozdelenia stavu PPS na 2 línie následnej liečby. Neistota tohto nastavenia vyplýva zo skutočnosti, že DR v rámci oboch následných línií rozdeľuje pacientov na prežívajúcich a vstupujúcich do stavu smrť, čo nie je metodicky správne, nakoľko za využitia ukazovateľa PFS nie je možné odvodiť, ktoré z pozorovaných udalostí sú progresiou, a ktoré smrťou.

Neistota tohto nastavenia vychádza aj zo samotného dizajnu štúdie RAY-3001, ktorá porovnáva monoterapiu IBR s monoterapiou temserolimom u pacientov s refraktérnou/relabujúcou formou MCL. Za významné problémy na úrovni prenositeľnosti výsledkov štúdie RAY-3001 na populáciu štúdie TRIANGLE považujeme nasledovné:

- Medián veku pacientov zo štúdie RAY-3001 bol 68 rokov, pričom až 62 % pacientov bolo starších ako 65 rokov. Priemerný vek pacientov zo štúdie TRIANGLE sa od uvedeného významne líši (■■■■ rokov), na čo vplýva aj skutočnosť, že hodnotená intervencia je odporúčaným liečebným režimom u fit pacientov, resp. pacientov mladších ako 65 rokov.
- Modelovaná krivka PFS vychádza výhradne z ramena s IBR, pričom DR predpokladá rovnakú účinnosť všetkých následných liečob. Takéto nastavenie nezohľadňuje účinnosť ďalších možných foriem následnej terapie.
- Predchádzajúce podávanie IBR (pred vstupom do klinickej štúdie) bolo v štúdii RAY-3001 definované ako exklúzne kritérium, čo na úrovni štúdie TRIANGLE znamená, že účinnosť zo štúdie RAY-3001 je prenositeľná iba na rameno A. Využitá krivka PFS teda nereflektuje prínos, ktorý vyplýva z podania IBR v 1. línii liečby.

Popisovaný spôsob rozdelenia stavu PPS na 2 línie následnej liečby je rovnakým spôsobom zapracovaný v oboch ramenách a v oboch ramenách vychádza z rovnakej FFS krivky. Vzhľadom na uvedené nepredpokladáme, že by zmena spôsobu modelovania následnej liečby mala významný dopad na výsledok a nastavenie DR akceptujeme.

5.1.4 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme výskyt AEs aplikovaný vo FEM. DR vo FEM uvádza, že sú zohľadnené AEs stupňa ≥ 3 , ktoré sa vyskytli u ≥ 5 % pacientov, zatiaľ čo vo FER je uvedené, že v modeli sú uvažované AEs ≥ 3 , ktoré sa vyskytli u ≥ 10 %. Výskyt AEs vo FEM zodpovedá výskytu AEs v EMA reporte (Table 27), ktorý uvádza, že príslušné hodnoty sa vzťahujú k výskytu TEAEs, ktoré sa prejavili u ≥ 10 % pacientov [35]. Nastavenie akceptujeme, keďže identifikovaná diskrepancia nemá dopad na výsledok.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Akceptujeme s neistotou využitie utilít z externých zdrojov. V štúdiu TRIANGLE nebola sledovaná kvalita života, vzhľadom na čo DR využil pre stav FF údaje o kvalite života zo štúdie SHINE a pre stav PPS údaje o kvalite života zo štúdie RAY-3001. Použité utility boli z uvedených štúdií odvodené za využitia zmiešaného modelu pre opakované merania (MMRM; z angl. Mixed Model Repeated Measures) a následne adjustované na priemerný vek pacientov zo štúdie TRIANGLE. Za významné zdroje neistoty týkajúce sa kvality života považujeme:

- Rozdielne inklúzne kritériá týkajúce sa veku v štúdiách SHINE a RAY-3001 v porovnaní so štúdiou TRIANGLE. Využitie utilít zo štúdie SHINE považujeme za konzervatívne, pretože v štúdiu SHINE boli zaradení starší pacienti než v štúdiu TRIANGLE. Neistota spojená s ich využitím plynie z predpokladu, že u pacientov zo štúdie TRIANGLE je možné očakávať vyššie hodnoty utilít.
- Pokles utility medzi stavom FF a PPS. Utility pre tieto zdravotné stavy boli získané z rôznych zdrojov, preto nie je isté, či by v populácii štúdie TRIANGLE bol pozorovaný rovnaký pokles utility medzi stavom FF a PPS, ako bol pozorovaný v rámci štúdií SHINE a RAY-3001.
- Rozdielne liečebné režimy v štúdiu SHINE (IBR + kombinácia BEN a R s udržiavacou liečbou R) a v štúdiu TRIANGLE (IBR + R-CHOP/ R-DHAP $\rightarrow$ ASCT $\rightarrow \pm$ R).
- Absencia ASCT u pacientov v štúdiu SHINE. ASCT môže krátkodobo ovplyvniť kvalitu života, pričom táto skutočnosť bola vo FEM zohľadnená aplikovaním jednorázovej disutility v dôsledku ASCT. Disutilita z dôvodu ASCT vychádza z prospektívnej štúdie, ktorá bola zameraná na sledovanie kvality života pacientov s lymfómom alebo myelómom pred vykonaním, počas vykonania a 3 roky po vykonaní ASCT [46].

5.1.6 Náklady

Čas na liečbe (ToT; z angl. Time on Treatment)

Akceptujeme predložené nastavenie DR. V uvedenom nastavení sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Náklady na intervenciu a komparátory

Neakceptujeme požadované úhrady za 280 mg, 420 mg a 560 mg balenie lieku Imbruvica, ktoré DR aplikuje v predloženej FEM. Uvedené úhrady sme upravili podľa aktuálne platného ZKL (09/2026) [18]. DR požadovaná úhrada za dané balenia vychádza zo ZKL platného k 11/2025 [47], pričom od predloženia žiadosti o rozšírenie IO hodnotenej intervencie došlo k poklesu ÚZP (viac v časti 3.6, Tabuľka 6 a Tabuľka 7). Úhrada za balenie 560 mg sa znížila na 6 666,32 €, úhrada za balenie 420 mg na 4 955,71 € a úhrada za balenie 280 mg na 3 306,87 €. Uvedená zmena znižuje ICUR o 5,1-tis. €/QALY.

Akceptujeme úhradu za liečivo cisplatina. Cisplatina je podávaná v rámci liečebného režimu R-DHAP, ktorý je viazaný na hospitalizáciu. DR vo FEM uvádza úhradu 17,05 €, ktorá vychádza zo zoznamu liekov hradených nad rámec kategorizácie [25] a predstavuje úhradu vo verejnej lekární, čo nepovažujeme vzhľadom na spôsob jej administrácie za metodicky správne. Úhrada v nemocničnej lekární predstavuje 14,32 €. DR pre výpočet nákladov na liečebný režim R-DHAP, ktorého súčasťou je aj cisplatina, vychádza z katalógu prípadových paušálov [43]. DR predpokladá, že náklady na cisplatinu sú zahrnuté v nákladoch na hospitalizáciu. Vzhľadom na spôsob stanovenia nákladov na R-DHAP nedochádza zmenou DR aplikovanej úhrady k zmene nákladov na režim R-DHAP. Nastavenie DR akceptujeme.

Akceptujeme úhradu za liečivo dexametazón. Dexametazón je podávaný v rámci liečebného režimu R-DHAP, ktorý je viazaný na hospitalizáciu. DR vo FEM uvádza úhradu 43,17 €, ktorá vychádza zo ZKL platného v čase podania žiadosti (11/2025) [47]. V aktuálne platnom ZKL (09/2026) je úhrada za balenie dexametazónu na úrovni 43,20 €. Vzhľadom na spôsob stanovenia nákladov na R-DHAP, rovnako ako v prípade cisplatiny, nedochádza zmenou DR aplikovanej úhrady k zmene nákladov na režim R-DHAP. Nastavenie DR akceptujeme.

Neakceptujeme náklady na ASCT. Náklady sme aktualizovali s ohľadom na aktualizované Základné sadzby pre rok 2026 [48], ako aj aktualizovaný Katalóg prípadových paušálov pre rok 2026 [49]. Náklady na ASCT sme upravili z pôvodných ■■■■ € na ■■■■ €. Uvedená úprava znižuje ICUR o 1,4-tisíc €/QALY.

Pre úplnosť uvádzame, že DR používa systém skupín súvisiacich diagnóz (DRG; z angl. Diagnosis Related Group) aj pre stanovenie ďalších nákladov na zdravotnú starostlivosť, ktoré taktiež vstupujú do modelovania. Nakoľko ide o zdravotné výkony, ktoré na rozdiel od ASCT podstupujú pacienti v oboch ramenách (napr. R-DHAP), nepredpokladáme, že by aktualizácia týchto nákladov podľa dokumentov MZ SR pre rok 2026 mala významný dopad na výsledok. Ostatné DR aplikované náklady vychádzajúce z DRG z uvedeného dôvodu akceptujeme.

Čiastočne akceptujeme spôsob zahrnutia odpadu. Modelovanie nákladov na odpad sme doplnili o náklady na nespotrebované balenia IBR. DR zapracoval náklady na odpad zaokrúhlením priemernej dávky v štúdiu TRIANGLE na celé balenia intravenózne podávaných liečiv, pričom toto nastavenie akceptujeme. Náklady na IBR sme doplnili o náklady na odpad v podobe nespotrebovaných balení IBR. Uvedená zmena zvyšuje ICUR o 2,0-tisíc €/QALY.

Akceptujeme s neistotou modelovanie nákladov pre IBR len na základe jednej veľkosti balenia – 560 mg. DR v rámci modelovania nákladov predpokladá úhradu za štandardnú dávku liečiva (ŠDL), ktorá vychádza z požadovanej úhrady za balenie 560 mg, pričom nezohľadňuje možnosť podávania liečby zo zvyšných dvoch veľkostí balenia (280 mg a 420 mg). Úhrady za ŠDL pre jednotlivé balenia IBR uvádza Tabuľka 16. Modelovanie založené výhradne na balení 560 mg považujeme za konzervatívne nastavenie, ktoré generuje pozitívnu neistotu.

Tabuľka 16: Úhrady za ŠDL IBR z jednotlivých veľkostí balenia

Balenie IBR	Úhrada za ŠDL k 11/2025	Úhrada za ŠDL k 09/2026
30 x 280 mg	171,75 €	165,34 €
30 x 420 mg	171,60 €	165,19 €
30 x 560 mg	177,53 €	166,66 €

ŠDL pre balenia 280 mg, 420 mg a 560 mg je v ZKL stanovená na 420 mg.

Zdroj: [18]

Akceptujeme dávkovanie prednizónu. DR vo FEM využíva dávkovanie prednizónu 100 mg v 1. až 5. deň každého 21-dňového cyklu. Uvedené dávkovanie je v rozpore s príslušným SPC, podľa ktorého sa prednizón v liečbe NHL v rámci režimu CHOP podáva v dávke 100 mg/m², a to v 1. až 5. deň cyklu. Nastavenie DR akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme nezahrnutie nákladov na Ox v liečebnom režime R-DHAP, resp. R-DHAox v ramene intervencie. Vzhľadom na spôsob výpočtu nákladov na liečebný režim R-DHAP (systém DRG) nie je možné jednoznačne posúdiť, či DR zohľadňuje možnosť podávania Ox ako alternatívy pre P. V súvislosti s informáciami uvedenými vo FER, ako aj absenciou úhrady za Ox v predloženej FEM predpokladáme, že DR v nákladoch na R-DHAP nezohľadňuje možnosť podania Ox určitému podielu pacientov. Možnosť alternatívneho podania Ox namiesto P vyplýva z SPC lieku Imbruvica [32], ako aj z ESMO odporúčaní [10], čo príslušne reflektuje aj DR navrhované IO. Vzhľadom na úhrady za P [25] a Ox [18] nepredpokladáme, že by potenciálne zohľadnenie podávania Ox určitému podielu pacientov malo významný vplyv na výsledok. Nastavenie DR preto akceptujeme.

Náklady na následnú liečbu

Neakceptujeme úhradu za liek Tecartus (brexukabtagén autoleucel). Pre liek Tecartus na liečbu MCL DR uzatvoril s MZ SR MEA zmluvu č. 8/2024. Vo FEM poskytnutom MZ SR sme aplikovali neverejnú úhradu ■■■■ €. Uvedená zmena znižuje ICUR o ■■■■ €/QALY.

Akceptujeme zastúpenie následných liečob aplikovaných vo FEM. DR využil zastúpenie, ktoré vychádza z odhadu slovenských klinických odborníkov zo zdravotníckych centier, v ktorých je administrovaná liečba MCL. DR v predloženej FEM zamenil (pri porovnaní s výsledkami predmetného prieskumu) zastúpenie liečebných režimov v 2. línii, a to konkrétne R-BAC (■■■ % v A vs. ■■■ % v I) a R-HD AraC (■■■ % v A vs. ■■■ % v I). Pre úplnosť uvádzame, že DR

aplikovaný predpoklad o zastúpení následnej liečby je odlišný od následnej liečby, ktorú dostávali pacienti v štúdiu TRIANGLE. Uvedená problematika je bližšie popísaná v častiach 4.1.1 a 4.5.1. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme dávkovacie režimy následnej liečby. DR v následnej liečbe predpokladá podávanie liekov, ktoré podľa SPC nie sú indikované v diagnóze MCL, či v príslušných SPC chýba ich podávanie v uvedenom liečebnom režime. Z tohto dôvodu nie je možné overiť dávkovacie režimy niektorých liekov. Nastavenie DR akceptujeme, nakoľko nepredpokladáme, že by jeho zmena mala významný dopad na výsledok.

Ostatné náklady

Akceptujeme ostatné nastavenia DR.

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Aj napriek tomu, že DR bol v rámci výzvy na opravu č. 1 vyzvaný nielen na doplnenie FEM, ale aj na príslušnú aktualizáciu FER vzhľadom k vykonaným zmenám (PSM + IPCW), aktualizovaný FER nebol v odpovedi na výzvu poskytnutý. DR v danej veci uviedol, že vzhľadom na skutočnosť, že ani v prípade využitia alternatívneho scenára (PSM + IPCW) nedochádza k zásadnej zmene záverov analýzy nákladovej efektívnosti, nie je prepracovanie FER relevantné. Nedostupnosť aktualizovaného FER spôsobila značné problémy pri snahe odvodiť spôsob modelovania následnej liečby v PSM, a to najmä na úrovni integrácie externých dát zo štúdie RAY-3001, ako aj samotného dôvodu ich integrácie.

V rámci predmetného FEM zároveň neboli poskytnuté PFS KM dáta zo štúdie RAY-3001, ktoré boli využité pre modelovanie následnej línie liečby. Absencia týchto údajov limituje overiteľnosť DR zvolenej extrapolácie.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár DR považujeme FEM predložený v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 1, a to v nastavení PSM + IPCW. Pri požadovanej úhrade je liek Imbruvica v základnom scenári DR nákladovo efektívny. Tabuľka 17 zobrazuje výsledky analýzy nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR.

Tabuľka 17: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári DR

	I	A
Dĺžka života (roky - nediskontované)		
FF	■	■
PPS	■	■
Spolu	■	■
Prínosy (QALY)		
FF	■	■
PPS	■	■
Disutility (ASCT, AEs)	■	■
Spolu	■	■
Náklady (€)		
FF		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na podanie	■	■
Náklady na rutinnú starostlivosť	■	■
Náklady na terminálne štádium ochorenia	■	■
PPS		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na podanie	■	■
Náklady na rutinnú starostlivosť	■	■
Náklady na terminálne štádium ochorenia	■	■
Náklady na nežiaduce udalosti pre FF + PPS	■	■
Spolu (celkové náklady)	■	■
I vs. A		
Inkrementálne prínosy		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR		■
Prahová hodnota		72 043 €/QALY

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

5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení modelu oproti základnému scenáru predloženého DR voči komparátoru R-CHOP/R-DHAP → ASCT → ± R. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy (zoraďené podľa poradia v texte):

- Zmena parametrizácie FFS v ramene A (■ €/QALY)
- Aktualizácia úhrady za liek Imbruvica podľa ZKL 09/2026 (■ €/QALY)
- Aktualizácia nákladov na ASCT (■ €/QALY)
- Zahrnutie nákladov na nespotrebované balenia IBR (■ €/QALY)
- Aktualizácia úhrady za liek Tecartus podľa MEA č. 8/2024 (■ €/QALY)

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje IBR voči R-CHOP/R-DHAP → ASCT → ± R ICUR vo výške ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota je 72 043 €/QALY. IBR dosahuje klinický prínos voči R-CHOP/R-DHAP → ASCT → ± R ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.

Aby bol liek Imbruvica nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie

- **560 mg môže byť maximálne vo výške 6 666,32 €, čo predstavuje** maximálnu úhradu vo verejnej lekární platnú k 09/2026,
- **420 mg môže byť maximálne vo výške 4 955,71 €, čo predstavuje** maximálnu úhradu vo verejnej lekární platnú k 09/2026,
- **280 mg môže byť maximálne vo výške 3 306,87 €, čo predstavuje** maximálnu úhradu vo verejnej lekární k 09/2026.

Tabuľka 18: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu

	I	A
Dĺžka života (roky - nediskontované)		
FF	■■■	■■■
PPS	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
Prínosy (QALY)		
FF	■■■	■■■
PPS	■■■	■■■
Disutility	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
Náklady (€)		
FF		
Náklady na lieky	■■■	■■■
Náklady na podanie	■■■	■■■
Náklady na rutinnú starostlivosť	■■■	■■■
Náklady na terminálne štádium ochorenia	■■■	■■■
PPS		
Náklady na lieky	■■■	■■■
Náklady na podanie	■■■	■■■
Náklady na rutinnú starostlivosť	■■■	■■■
Náklady na terminálne štádium ochorenia	■■■	■■■
Náklady na nežiaduce udalosti pre FF + PPS	■■■	■■■
Spolu (celkové náklady)	■■■	■■■
I vs. A		
Inkrementálne prínosy		■■■
Inkrementálne náklady		■■■
ICUR		■■■
Prahová hodnota		72 043 €/QALY

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

5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc £/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 19: 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 vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy z nákladovo-efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, ktorých vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti je nejasný:

- **Využitie externých dát zo štúdie RAY-3001 pre rozdelenie zdravotného stavu PPS na 2. a 3. líniu následnej liečby.** Neistota spočíva v rozdelení pacientov v oboch následných líniách na prežívajúcich a vstupujúcich do stavu smrť prostredníctvom PFS krivky, z ktorej nie je možné odvodiť, ktoré PFS udalosti predstavujú smrť a ktoré progresiu. Neistotu zvyšuje aj neprenositeľnosť výsledkov štúdie RAY-3001 na populáciu zo štúdie TRIANGLE. Za problematickú považujeme diskrepanciu na úrovni veku oboch patientskych populácií, predpoklad o rovnakej klinickej účinnosti monoterapie IBR a ostatných foriem následnej liečby, ako aj skutočnosť, že podávanie IBR v 1. línii liečby bolo v štúdii RAY-3001 exklúznym kritériom, v dôsledku čoho sú použité klinické dáta prenositeľné výhradne na rameno A.
- **Aplikovanie utilít zo štúdie SHINE v zdravotnom stave FF a aplikovanie utilít zo štúdie RAY-3001 v zdravotnom stave PPS.** Neistota vychádza z rozdielnych inklúzných kritérií štúdií RAY-3001 a SHINE v porovnaní so štúdiou TRIANGLE a z rozdielnych liečebných režimov sledovaných tými štúdiami. Pokles utility medzi zdravotným stavom FF a PPS mohol byť v patientskej populácii iný než pokles medzi štúdiami SHINE a RAY-3001. V dôsledku absencie ASCT v štúdii SHINE bol vplyv ASCT na kvalitu života zohľadnený aplikáciou jednorázovej disutility vychádzajúcej z prospektívnej štúdie zameranej na sledovanie kvality života u pacientov podstupujúcich ASCT.

V modeli zostávajú aj niektoré zdroje pozitívneho rizika, že výsledok nákladovej efektívnosti je konzervatívny:

- **Modelovanie nákladov založené výhradne na balení s najvyššou úhradou za ŠDL.** DR žiada o rozšírenie IO pre tri veľkosti balenia IBR (280 mg, 420 mg a 560 mg), pričom úhrada za ŠDL je pre každé z týchto balení odlišná. DR používa najvyššiu úhradu za ŠDL, ktorá vychádza z balenia 560 mg.

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. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.1.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR

DR bol v rámci výzvy na opravu č. 1 vyzvaný, aby do analýzy dopadu na rozpočet (BIA; z angl. Budget Impact Analysis) doplnil príslušné dáta z IPCW populácie. BIM však nebol v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 poskytnutý, pričom DR uviedol, že neexistuje dôvod na aktualizáciu BIM, nakoľko trvá na pôvodnom nastavení FEM (Markovov model, FAS, resp. ITT populácia).

V rámci predloženého FER a BIM sme identifikovali diskrepanciu vo výsledkoch BIA, a to konkrétne v nákladoch na nahrádzanú liečbu, a v súvislosti s tým aj vo výsledkoch čistého dopadu. Výsledky dopadu na rozpočet vo FER sú v dôsledku toho významne [REDACTED] než vo výsledkových tabuľkách uvedených v BIM. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 DR uviedol, že identifikovaná diskrepancia je dôsledkom [REDACTED]

[REDACTED] Pre úplnosť uvádzame, že aj [REDACTED] je čistý dopad pri požadovanej úhrade v rokoch 2027 a 2030 v predložennom FER o 1 € vyšší, než predloženom BIM. Uvedenú diskrepanciu nepovažujeme za zásadnú.

DR podobne ako vo FEM aj v BIM uvažuje administráciu IBR iba z balenia 560 mg, ktoré má vzhľadom na požadovanú výšku úhrady za balenie najvyššiu úhradu za ŠDL. Nakoľko v prípade využitia balenia 280 mg, resp. 420 mg balenia (Tabuľka 16) by mohol byť reálny dopad na rozpočet nižší, toto nastavenie považujeme za konzervatívne a akceptujeme ho.

Akceptujeme s neistotou výpočet cieľovej populácie. Všeobecná neistota stanovenia veľkosti cieľovej populácie vyplýva zo skutočnosti, že DR pre jej výpočet používa údaje získané z prieskumu DR, čím je znemožnená overiteľnosť týchto údajov.

Neakceptujeme dáta využité pre zotrvanie na liečbe. V BIM sme aktualizovali hodnoty pre zotrvanie na liečbe tak, aby boli v súlade so základným scenárom FEM. Zotrvanie na liečbe vychádza z podielu pacientov v stave FF. Jediná DR predložená verzia BIM vychádza zo scenára Markovovho modelu a FAS, resp. ITT populácie, ktorý ale nepovažujeme za základný. Vzhľadom na to sme podiel pacientov v stave FF vstupujúcich do BIM nahradili hodnotami vychádzajúcimi z FEM v nastavení PSM + IPCW.

Neakceptujeme podiel pacientov na udržiavacej liečbe R. Podiel pacientov na liečbe R sme zmenili tak, aby bol v súlade so základným scenárom FEM. Podiel pacientov na liečbe R vychádza z podielu pacientov, ktorí v štúdií dosiahli PR/CR, pričom tento podiel je upravený o podmienky aktuálnej slovenskej praxe ([REDACTED] % pacientov s PR/CR dostáva v udržiavacej fáze R). V prípade modelovania založenom na IPCW populácii, v ktorej 100 % pacientov dostáva R, považujeme úpravu tohto podielu o aktuálne podmienky slovenskej klinickej praxe za irelevantné, čo je v súlade s nastavením DR v prípade využitia IPCW populácie vo FEM. V BIM sme aplikovali podiel 96,3 % pacientov, ktorý predstavuje podiel pacientov s PR/CR v štúdií TRIANGLE.

Neakceptujeme náklady na ASCT. Náklady na ASCT sme upravili v súlade s nákladmi vypočítanými vo FEM. V BIM sme aplikovali aktualizované náklady vo výške [REDACTED] €. Podrobnejšia diskusia v časti 5.1.6 (Náklady na intervenciu a komparátory).

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Imbruvica v kombinácii s liečebným režimom R-CHOP/ R-DHAP $\rightarrow \pm R$ (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške 5,8 mil. € (z toho náklady na liek Imbruvica vo výške 5,0 mil. €) a čistý dopad liečby liekom Imbruvica v kombinácii s liečebným režimom R-CHOP/ R-DHAP $\rightarrow \pm R$ vo výške 3,7 mil. €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov v cieľovej populácii. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 20 a Tabuľka 21).

Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2026*	2027	2028	2029	2030
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
Náklady na liek Imbruvica pri požadovanej úhrade (7 101 € za balenie 560 mg)	53 250 €	1 381 842 €	3 852 507 €	5 444 120 €	5 800 681 €
Náklady na liek Imbruvica pri nákladovo efektívnej úhrade (6 665 € za balenie 560 mg)	49 988 €	1 297 188 €	3 616 497 €	5 110 605 €	5 445 322 €
Náklady na R-CHOP/ R-DHAP $\rightarrow \pm R$ v kombinácii s intervenciou	20 239 €	489 442 €	702 064 €	872 457 €	970 437 €
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade	73 489 €	1 871 284 €	4 554 571 €	6 316 577 €	6 771 117 €
Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	70 227 €	1 786 630 €	4 318 561 €	5 983 062 €	6 415 759 €
Náklady na nahrádzanú liečbu R-CHOP/ R-DHAP $\rightarrow$ ASCT $\rightarrow \pm R$	20 168 €	1 422 905 €	1 911 769 €	2 113 632 €	2 287 290 €
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	53 321 €	448 379 €	2 642 802 €	4 202 945 €	4 483 827 €
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	50 059 €	363 725 €	2 406 792 €	3 869 430 €	4 128 469 €

*Predpokladaný dátum vstupu 01.11.2026.

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

Tabuľka 21: Odhadované dopady 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 Imbruvica pri požadovanej úhrade (7 101 € za balenie 560 mg)	1 073 704 €	3 386 786 €	5 300 859 €
Náklady na liek Imbruvica pri nákladovo efektívnej úhrade (6 666 € za balenie 560 mg)	1 007 927 €	3 179 307 €	4 976 120 €
Náklady na R-CHOP/ R-DHAP → ± R v kombinácii s intervenciou	421 284 €	658 775 €	842 488 €
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade	1 494 988 €	4 045 561 €	6 143 346 €
Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	1 429 211 €	3 838 082 €	5 818 608 €
Náklady na nahrádzanú liečbu R-CHOP/ R-DHAP → ASCT → ± R	1 181 083 €	1 834 944 €	2 073 629 €
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	313 905 €	2 210 617 €	4 069 718 €
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	248 128 €	2 003 138 €	3 744 979 €

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)

Výsledky klinickej štúdie TRIANGLE preukázali štatisticky významný prínos kombinácie IBR s R-CHOP, ktorý sa strieda s R-DHAP a je nasledovaný monoterapiou IBR alebo kombinovanou udržiavacou terapiou IBR + R v ukazovateľoch OS, FFS a PFS, čo má pozitívny dopad na zlepšenie zdravotného stavu pacienta i na celý jeho spoločenský okruh. Kvalitu života nebolo možné posúdiť vzhľadom na skutočnosť, že v štúdiu TRIANGLE nebola kvalita života pacientov sledovaná. Celkový výskyt TEAE v súvislosti s hodnotenou intervenciou je podobný ako v prípade súčasného štandardného liečebného režimu. Pacientska organizácia LyL vo vstupe uviedla, že vedľajšie účinky plynúce z podania liečby pacient zdieľa so svojimi príbuznými, pre ktorých sa opatera o neho stáva

náročnejšou. V krátkom čase sa však pacienti stávajú sebestačnými bez potreby akejkoľvek opatery a je umožnený ich návrat k bežným činnostiam, záľubám či športu.

Obaja oslovení odborníci považujú prínos hodnotenej intervencie za klinicky významný a vyzdvihujú najmä možnosť vynechania ASCT, s čím súvisí významná redukcia toxicity podanej terapie.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Nedostupnosť lieku Imbruvica v prvej línii liečby pacientov s MCL podľa odborníka B predstavuje nielen medicínsky, ale aj etický problém. Odborníčka A uviedla, že možnosť voľby optimálnej terapeutickú sekvencie predstavuje významný krok k zlepšeniu starostlivosti o pacienta, najmä na úrovni zníženia toxicity, ktorá je daná absenciou ASCT a taktiež obmedzením udržiavacej terapie IBR po dobu 2 rokov. Vzhľadom na uvedené skutočnosti nepredpokladáme, že by implementácia, ako aj stiahnutie predmetnej intervencie zo systému bolo spojené s ďalšími výzvami pre hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti.

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 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.).

Podľa odborníčky A je v liečbe MCL najoptimálnejšie centralizovať a dispenzarizovať pacientov, pretože v závislosti od skúseností lekára a jeho tímu sú na Slovensku viditeľné významné rozdiely v liečbe. Uvedená skutočnosť môže potenciálne vytvárať nerovnosť pre pacientov z rôznych oblastí Slovenska.

7.2. Organizačné aspekty

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

IBR má formu prídavnej liečby k R-CHOP/R-DHAP, čo je v súčasnosti štandardný spôsob terapie v indukčnej fáze liečby MCL. Podáva sa perorálne 1x za deň v rámci režimu R-CHOP (tri 21-dňové cykly), ktorý sa strieda s R-DHAP (tri 21-dňové cykly), počas ktorého podávanie IBR indikované nie je. Režim R-CHOP nie je viazaný na hospitalizáciu a pridanie perorálne užívaného liečiva nijakým spôsobom nekomplikuje formu užívania terapie. Režim R-DHAP, ktorý je súčasťou intervenčného i komparačného liečebného režimu, je viazaný na hospitalizáciu. V prípade aktuálne používaného štandardného liečebného režimu nasleduje v prípade parciálnej alebo kompletnej odpovede konsolidačná fáza vo forme ASCT, ktorá v prípade zaradenia IBR do liečebného režimu nebude pacientom indikovaná. Vzhľadom na rozsah zásahu do organizmu, ktorý ASCT predstavuje, by jej vynechanie mohlo viesť k významnému zníženiu akútnej a neskorej toxicity. Odborník B uviedol, že absencia ASCT by prispela k významnému zníženiu potreby dlhodobej hospitalizácie, zníženiu personálnych potrieb a taktiež financií spojených s ASCT.

Podľa indikačného obmedzenia by mala byť liečba indikovaná onkológom alebo hematológom, čo potvrdil aj klinický odborník B.

Preskripcia hodnotenej intervencie je viazaná na centrá definované v indikačnom obmedzení, pričom podľa odborníčky A sa nie všetky pracoviská v indikačnom obmedzení kryjú s centrami na Slovensku. S ohľadom na uvedené by preto pacienti mali byť nastavení na liečbu v spolupráci centrum + rajón. Z uvedeného dôvodu môže byť pri malom počte pacientov náročné optimalizovať dávkovanie a toxicitu liečby.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Pred začiatkom liečby liekom Imbruvica vykoná lekár krvné testy pre kontrolu správneho fungovania pečene, resp. pre potvrdenie neprítomnosti infekcie pečene či hepatitídy. Lekár môže vykonať krvné testy pre kontrolu syndrómu nádorového rozpadu. Podľa návrhu preskripčného obmedzenia môže liek predpísať onkológ a hematológ.

Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Hradená liečba sa môže indikovať v špecializovaných centrách definovaných v indikačnom obmedzení. Pred začiatkom liečby je nutné posúdenie stavu pacienta v súvislosti s jeho vhodnosťou na podstúpenie ASCT.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacienti LyL o predmetnom liečive doposiaľ nepočuli, majú od neho však očakávania vo forme záchrany života, nakoľko ide o liečivo, ktoré sa podáva bez predchádzajúcej liečby. LyL neoslovila pacientov, ktorí by mali skúsenosť s predmetným liečivom.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Podľa LyL je kategorizácia hodnoteného liečiva dôležitá, pretože prístup k liečbe by mali všetci pacienti, ktorí sú na ňu onkológom indikovaní, a ich liečba predmetnou intervenciou by tak nebola závislá na samoplatbe. Za faktory, ktoré by mohli zabrániť v prístupe k hodnotenému liečivu, považujú práve také, ktoré by vznikli v dôsledku nezariadenia IBR do ZKL, t. j. prístupnosť iba pre samoplatcov alebo preplácanie na výnimky, ktoré je závislé na schválení od zdravotnej poisťovne.

Podľa klinickej odborníčky A by mal byť prístup pacientov k hodnotenej intervencii dobrý a vzhľadom na to, že predmetná populácia pozostáva z „fit“ pacientov, by sa u tejto populácie nemali vyskytovať problémy týkajúce sa cestovania do miesta zdravotníckeho zariadenia. Oslovená odborníčka však podotkla, že v súčasnosti sú na Slovensku viditeľné významné rozdiely v liečbe v závislosti od skúseností lekára a jeho tímu, a s ohľadom na to je optimálne pacientov centralizovať.

V aktuálnej slovenskej klinickej praxi je podávanie R v liečbe MCL značne problematické, nakoľko R nie je v predmetnej indikácii registrovaný [16] a podáva sa v neschválenej indikácii MCL pre potreby zdravotníckych zariadení v SR na základe skupinového povolenia MZ SR a súhlasov zdravotných poisťovní s úhradou nad rámec platnej kategorizácie [25; 26; 27]. V praxi ide teda o tzv. „úhradu na výnimku“, pričom oslovená odborníčka A sa vyjadrila, že takýto stav v klinickej praxi navyšuje byrokráciu spojenú s podávaním uvedeného liečiva, a to aj napriek tomu, že existujú jasné dôkazy o jeho prínose. V prípade rozšírenia indikačného obmedzenia lieku Imbruvica v NIHO navrhovanom znení (vrátane podania R v udržiavacej fáze terapie) je možné predpokladať zvýšenie rovnosti v prístupe v porovnaní s aktuálnou klinickou praxou, nakoľko úhrada R (v indukčnej aj v udržiavacej fáze terapie) by ďalej nepodliehala tzv. „výnimkovému režimu“.

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

IBR má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov užívajúcich IBR bola hlásená únava, závrat a asténia. Uvedené je treba vziať do úvahy pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje, ktoré môžu súvisieť s výkonom zamestnania [32].

Podľa LyL pacienti liečení predmetným liečivom nepracujú, nakoľko čelia samotnej chorobe a tiež nežiadúcim účinkom liečby. Trpia imunodeficienciou, slabosťou, bolesťou a hrozia im vykrvácanie či infekcie. Obmedzujúca je i samotná príprava na transplantáciu kmeňových buniek. Hodnotený liečivo je podľa LyL dôležité najmä z pohľadu prípravy na následnú líniu liečby, ktorá má navodiť dlhodobú remisiu ochorenia, a teda umožniť záchranu ľudského života. Remisia pre pacientov znamená znovuoživenie sveta samostatného prístupu ku každodenným, relatívne ľahkým, činnostiam, záľubám a činnostiam, ktoré pod tlakom choroby nebolo možné vykonávať.

7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Pre zlepšenie adherencie na liečbu je nevyhnutné, aby pacienti porozumeli príznakom ochorenia, nežiaducim účinkom liečby, dĺžke i podstate liečby. Podľa LyL je potrebné, aby pacienti dostali kompletné a konkrétne informácie liečivu, a taktiež ku kombinácii liečiv od ošetrojúceho hematológii, a to nielen ústne, ale i písomne.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Neodporúča sa podávať IBR pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene. Pacienti so závažnými ochoreniami srdca boli vylúčení z klinických štúdií s IBR, účinok u tejto populácie teda nie je jasný. U pacientov v pokročilom veku, s ECOG ≥ 2 (ktorí zároveň nie sú vhodní na ASCT) alebo so srdcovými komorbiditami môže byť vyššie riziko výskytu príhod vrátane náhlych fatálnych srdcových príhod. IBR sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku 0 až 18 rokov. Súbežné užívanie antikoagulancií alebo liekov, ktoré inhibujú funkciu krvných doštičiek (protidoštičkové látky) a IBR zvyšuje riziko závažného krvácania. IBR je primárne metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 (CYP3A4), z uvedeného dôvodu môže súčasné užívanie IBR a liekov, ktoré silne alebo stredne silne inhibujú CYP3A4, zvýšiť expozíciu IBR. V tomto ohľade sa počas liečby IBR nesmie konzumovať grapefruit či grapefruitová šťava, ktorá obsahuje stredne silné inhibítory. Na druhej strane, podávanie IBR v kombinácii s induktormi CYP3A4 môže znížiť plazmatické koncentrácie IBR v dôsledku jeho silnej metabolizácie, a teda i jeho účinnosť [32].

IBR sa z dôvodu reprodukčnej toxicity identifikovanej u zvierat nemá užívať počas gravidity. Ženy vo fertilnom veku musia užívať po dobu liečby IBR a 3 mesiace po jej ukončení vysokoúčinnú antikoncepciu [32].

Pacienti v rámci vstupu PO nemali žiadne pridružené ochorenia, ktoré by zvyšovali riziko ujmy na zdraví. PO uviedla, že pacienti vnímajú riziko skôr na úrovni vedľajších účinkov napr. infekcie, sepsy či neutropénie.

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Imbruvica a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 38479, 38481, 38482– typ ZM – Imbruvica (ibrutinib). Dostupné 3.2.2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38479>; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38481>; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38482>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [2] NCI; Mantle Cell Lymphoma Treatment. Dostupné 02/2026 na: https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/mantle-cell-lymphoma-treatment#_2198_toc.
- [3] 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.
- [4] Belada D.; Trněný M. a kolektív autorů Kooperativní lymfomové skupiny; Diagnostické a léčebné postupy u nemocných a maligními lymfomy – XIV. Vydání. Dostupné 02/2026 na: https://www.lymphoma.cz/uploads/attachments/KLS_guidelines_2024_final_1.pdf.
- [5] Hoster, E., Dreyling, M., Klapper, W., Gisselbrecht, C., Van Hoof, A., Kluin-Nelemans, H. C., ... & Unterhalt, M. (2008). A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 111(2), 558-565. Dostupné 06/2026 na: <https://ashpublications.org/blood/article/111/2/558/103675/A-new-prognostic-index-MIPI-for-patients-with>
- [6] Hoster, E., Rosenwald, A., Berger, F., Bernd, H. W., Hartmann, S., Loddenkemper, C., ... & Klapper, W. (2016). Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Journal of Clinical Oncology*, 34(12), 1386-1394. Dostupné 06/2026 na: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-196v2rmvo07ac.erproxy.cvtisr.sk/26926679/>
- [7] Ladická M.; Lymfóm z plášťových buniek. Dostupné 02/2026 na: <https://www.solen.sk/storage/file/article/becdaac82d68023868f049603f107e05.pdf>.
- [8] Leukemia and Lymphoma Society; Mantle Cell Lymphoma. Dostupné 02/2026 na: <https://llsorg.widen.net/view/pdf/m9ytjc6pcj/en-booklet-mantlecellfacts-fs4.pdf?t.download=true>.
- [9] UpToDate; Lugano classification for staging of lymphomas. Dostupné 02/2026 na: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F66651>.
- [10] ESMO; Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2025. Dostupné 02/2026 na: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2825%2900911-1>.
- [11] NCCN; NCCN Clinical Practice Guidelines i Oncology: B-Cell Lymphomas Version 1.2026. Dostupné 02/2026 na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
- [12] MZ SR; Schválené postupy na výkon prevencie, štandardné diagnostické postupy a štandardné terapeutické postupy. Dostupné 06/2026 z: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>.
- [13] Wu, R., & Ma, L. (2023). BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) versus BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning regimen before autologous haematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Cell Transplantation*, 32, 09636897231179364.
- [14] Tian, H., Wang, R., Cong, D., Bai, Y., & Zhang, W. (2026). Evolution of conditioning regimens prior to autologous stem cell transplantation in lymphoma patients. *Translational Oncology*, 63, 102594.
- [15] Leukemia & Lymphoma Society, Blood and Marrow Stem Cell Transplantation. Revised 2023. Dostupné 02/2026 na: <https://bloodcancerunited.org/blood-cancer-care/adults/types-blood-cancer-treatment/stem-cell-transplantation/autologous>.
- [16] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Riximyo. Dostupné 02/2026 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/riximyo>.
- [17] MZ SR; Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov alebo liekov v neschválenej indikácii. Dostupné 02/2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov>.
- [18] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.9.2026 – 30.9.2026. Dostupné 02/2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202609>

- [19] ŠÚKL; SPC lieku Endoxan 200 mg prášok na injekčný roztok. Dostupné 02/2026 na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=0384B.
- [20] ŠÚKL; SPC lieku Doxorubicin Sandoz 2 mg/ml. Dostupné 02/2026 na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=12663.
- [21] ADC; SPC lieku Vincristin Teva. Dostupné 02/2026 na: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/vincristin-teva-vszip_l0153-530202.html.
- [22] ŠÚKL; SPC lieku Prednisone Olikla 20 mg. Dostupné 02/2026 na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=8232E.
- [23] ŠÚKL; SPC lieku Dexametazón Krka 40 mg tablety. Dostupné 02/2026 na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=1301C.
- [24] ŠÚKL; SPC lieku CYTOSTAR 500 mg. Dostupné 02/2026 na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=85837.
- [25] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie. Dostupné 11/2025 na: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>.
- [26] Union; Úhrada neregistrovaných liekov povolených MZ SR. Dostupné 12/2025 na: <https://www.union.sk/uhrada-neregistrovanych-liekov-povolenych-mz-sr/>.
- [27] Dôvera; Predchádzajúci súhlas. Dostupné 12/2025 na: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>.
- [28] MZ SR; Skupinové povolenie pre Cisplatin Accord. Dostupné 12/2025 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanых-liekov>.
- [29] MZ SR; Skupinové povolenie pre Celplat. Dostupné 12/2025 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanых-liekov>.
- [30] ŠÚKL; SPC lieku Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml. Dostupné 02/2026 na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=80761.
- [31] EMA; IMBRUVICA . Dostupné 02/2026 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>.
- [32] EMA; SPC lieku IMBRUVICA. Dostupné 02/2026 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>.
- [33] VŠZP; Centrálné nakupované lieky. Dostupné 02/2026 na: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/centralny-nakup/>.
- [34] MZ SR; Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR k vyhláške č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; Dostupné 06/2026 na: https://health.gov.sk/Zdroje?Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomického-rozboru-lieku.docx.
- [35] EMA; Assessment report: IMBRUVICA, Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0092. Dostupné 02/2026 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>.
- [36] Protokol štúdie; Supplementary appendix to: Dreyling, M., Doorduijn, J., Giné, E., Jerkeman, M., Walewski, J., Hutchings, M., ... & Hoster, E. (2024). Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *The Lancet*, 403(10441), 2293-2306. Dostupné 02/2026 na: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00184-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00184-3/fulltext).
- [37] Janssen Pharmaceutica NV. Trial Emulation of Efficacy Outcomes in the TRIANGLE Study if all Patients received Rituximab Maintenance. Analysis Report IBR-C-25-EMEA-005-V01. 24 November 2025.
- [38] Úradný vestník Európskej únie, L 158, zväzok 57, 27. mája 2014. Slovenské vydanie. ISSN 1977-0790.
- [39] U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. Dostupné 05/2025 online z: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.

[40] CDA-AMC; Reimbursement Review: Ibrutinib. Published: November, 2025. Dostupné 02/2026 na: <https://www.cda-amc.ca/ibrutinib-4>.

[41] SÚKL; Hodnotící zpráva o změně výše a podmínek úhrady léčivého přípravku IMBRUVICA. Správní řízení sp. zn. SUKLS336296/2025. Dostupné 06/2026 na: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=1006250810.

[42] Dreyling, M., Doorduijn, J., Giné, E., Jerkeman, M., Walewski, J., Hutchings, M., ... & Rosu, I. G. (2026). Addition of autologous stem-cell transplantation to an ibrutinib-containing first-line treatment in patients aged 18–65 years with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): 4- 5-year follow-up of a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European MCL Network. *The Lancet*, 407(10542), 1953-1967. Dostupné 09/2026 na: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(26\)00362-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(26)00362-4/fulltext)

[43] CKS DRG; klasifikačný systém SK-DR: Katalóg prípadových paušalov. Dostupné 08/2026 na: <https://www.cksdrg.sk/sk/dokumenty/medicinska-oblast>

[44] MZ SR; Databáza jednotkových nákladov. Dostupné 08/2026 na: <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>

[45] NICE; Committee papers: Ibrutinib with R-CHOP for untreated mantle cell lymphoma when a stem cell transplant is suitable [ID6596], TA11802. Dostupné 08/2026 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11802/documents/committee-papers>

[46] Frödin, U., Börjeson, S., Lyth, J., & Lotfi, K. (2011). A prospective evaluation of patients' health-related quality of life during auto-SCT: a 3-year follow-up. *Bone marrow transplantation*, 46(10), 1345-1352. Dostupné 08/2026 na: https://scholar.google.com/scholar?hl=sk&as_sdt=0%2C5&q=10.1038%2Fbmt.2010.304&btnG=

[47] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.11.2025 – 30.11.2025. Dostupné 09/2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202511>

[48] MZ SR; Základné sadzby pre rok 2026. Dostupné 06/2026 na: https://www.cksdrg.sk/sk/dokumenty/601/Zakladne_sadzby_2026.pdf

[49] MZ SR; Katalóg prípadových paušalov. Dostupné 06/2026 na: <https://www.cksdrg.sk/sk/dokumenty/medicinska-oblast>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Klinická odborníčka A

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: - Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O Vás	
Vaše meno	MUDr. Eva Mikušková, PhD., MBA
Názov organizácie	Národný onkologický ústav Oddelenie onkohematológie II, Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ
Pracovná pozícia	Primárka OOH II, KOH LF UK a NOÚ V rámci SHaTS – vedenie pracovnej skupiny pre leukémiu, členka Lymfómmovej skupiny
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☒ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Všetky ciele štúdie – aj primárny: prežívanie bez zlyhania (FFS, failure-free survival) – a aj sekundárne: ORR, prežívanie bez relapsu (progresion free survival PFS), celkové prežívanie (OS) a bezpečnosť. 2. Z klinického hľadiska v tomto prípade za signifikantný prínos považujeme akýkoľvek postup, ktorý bude efektívnejší a predĺži PFS a OS v porovnaní s dlhodobým zlatým štandardom 1. línie - R-CHOP/ R-DHAP + autoTKB u fit – transplant eligible pacientov (ktorý priniesol významné predĺženie prežívania v porovnaní s konvenčnou CHT – CHOP, CVP, FC). 3. Liek má významný klinický prínos s redukciou toxicity auto TKB - je oveľa efektívnejší v FFS ako rokmi

	osvedčená konvenčná kombinovaná imunoCHT (komparátor v štúdii), a zároveň priniesol možnosť vynechania autológnej TKB. V 4,5-ročnej analýze štúdie TRIANGLE pri mediáne sledovania 55 mesiacov: Miera 4-ročného FFS sa pohybovala na úrovni 82% u pacientov liečených ibrutinibom (ibru) spolu s ASCT, 81% u pacientov liečených ibru bez ASCT a 70% na štandardnej liečbe s ASCT. Dlhšie FFS – vedie aj k predĺženiu PFS + zníženiu potreby záchrannej liečby. Signifikantne sa predlžuje celkové prežívanie oproti štandardnej liečbe znížením rizika úmrtia o 44% (HR 0,565, p = 0,0019) v ramene ibru bez ASCT a o 41% (HR 0,587, p = 0,0036) v ramene ibru + ASCT. Udržiavacia liečba ibru významne prispela k dĺžke trvania odpovedí. Prínos liečby v 1. línii bol aj v prognosticky najrizikovejších skupinách - pacienti s vyšším MIPI skóre, s proliferáčnym indexom Ki-67 $\geq 30\%$ a s vysokorizikovou genetikou. Účinnosť režimov s ibru bol porovnateľný - bez ohľadu na to, či pacienti podstúpili transplantáciu alebo nie.
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Incidencia USA - SEER nárast incidencie MCL z 0,684 (2000 – 2004) na 0,786 (2005 – 2009) a 0,845 (2010 – 2014), po ktorom nasledoval pokles incidencie z 0,828 (2015 – 2019) na 0,783 (2020) a 0,778 (2021). Priemerný ročný výskyt v Európe je približne 0,5 – 1 na 100 000, s vyššími mierami (> 1 na 100 000) v severnej Európe. Incidencia UK - upravené pomery incidencie (IRR) 0,85. Upravená IRR pre po sebe nasledujúce kalendárne roky bola vo všeobecnosti stabilná, ale v prvom roku pandémie COVID-19 klesla: 2020 vs. 2014; 0,85 (95% CI: 0,75–0,97). Podľa údajov z Európy + od kolegov z centier v SR predpokladám incidencia 0,8 /100 000 pac/ rok v SR – t. j. cca 53 pacientov ročne + je možná veľmi malá časť nezachytených indolentných MCL, ktoré sú vedené ako CLL (5%). Z toho vhodní na TKB je v rôznych kohortách a štúdiách viacej ako polovica pacientov – od 50-60% - ako transplant-eligible – t. j. odhadom cca 30 pacientov ročne (aj do 35). 2. Vhodné je pre celú kohortu.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Chronická GVHD po alogénnej TKB
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?	1. Mnohí pacienti sú diagnostikovaní už aj v rámci prevencií u obvodného lekára alebo v rámci iných (hl. predoperačných) vyšetrení – majú periférnu lymfadenopatiu, splenomegáliu alebo sa u niektorých v KO zistí leukocytóza. Mnohí pacienti majú identifikovanú LAP, SM aj v rámci riešenia iných problémov - odosielaní aj podľa prezentácie lymfadenopatie lekármi rôznych odborov. Napr. GAE – typická mnohopočetná polypóza hrubého čreva, na prevencii USG abdomenu – LAP...

3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	Následne sú odosielaní – najčastejšie k rajónnemu hematológovi, onkológovi a neskôr do centra. V prípade leukemizácie treba vstupne realizovať prietokovú cytometriu periférnej krvi, ktorá je schopná identifikovať podtypy NHL v prípade špecifického fenotypu (odlíšenie od CLL, leukemizovaného FL, SMZL). Ak má pacient len uzlinovú prezentáciu realizujeme hlavne histologizáciu LAP – podľa dostupnosti lymfatickej uzliny - v rámci dif dg iných lymfómov a až neskôr kostnú dreň v rámci stagingu. 2. Štandardom 1. línie u fit pacientov je R-CHOP/ R-DHAP + autoTKB (klasika) alebo R-CHOP/ R-HD-Ara-c (nordický protokol – vynechanie platiny – najmenej podstatná súčasť kombinácie – kľúčový liek je HD-Ara-c!) + autoTKB. 3. Stratégia liečby od Lysk 2018 + používame medzinárodné ESMO guidelines. 4. V súčasnosti: - v 2.línii – ibrutinib - v 3.línii - CAR-T liečba - ďalšia: R-BAC, BR, RR (ritux + lenalidomid)
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Preskripcia cieľovej liečby je viazaná na centrá v indikačných obmedzeniach. Nie všetky pracoviská v indikačných obmedzeniach sa kryjú s centrami v SR. Niektorí pacienti sú nastavení a liečení v spolupráci centrum + rajón. Všeobecne je vhodnejšie centralizovať a dispenzarizovať hlavne fit pacientov s MCL, lebo vidíme signifikantné rozdiely v liečbe podľa skúseností lekára a aj podľa tímu, v ktorom pracuje. Optimálne dávkovanie a toxicita sú kľúčové výzvy a pri malom počte pacientov je manažment toxicity niekedy problémom – dochádza k pre- alebo poddávkovaniu.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Pacienti – tzv. kohorta „frail“ – môžu mať problém s cestovaním aj v rámci okresu a aj do centra. Pri ťažkej komorbidite a krátkej očakávanej expektácii prežívania môžu stále dostávať paliáciu. Fit pacienti by mali mať dobrý prístup do centra (snaha centier u všetkých bola doteraz realizácia autoTKB).
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Možnosť voľby optimálnej sekvencie predstavuje významný krok k zlepšeniu starostlivosti – nielen v parametroch FFS a OS, ale v tomto prípade hlavne zníženia toxicity. Liek má navyše len 2 ročnú udržiavaciu liečbu – nie je tam kontinuálna aplikácia do progresie (minimalizácia toxicity BTKi).
G0009	Hlavne hematologické centrá - trénovaný personál na liečbu hematologických malignít a ich komplikácií s lôžkovou časťou -

Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	KHaT LF UK UN Ba, KOH NOÚ, KHaT JLF UK UN Martin, HO FN B. Bystrica, HO FN Prešov, KHaO UN LP Košice. Nastavený pacient môže prejsť do starostlivosti v rajóne.
Ďalšie otázky	
Je liečivo rituximab v slovenskej praxi v predmetnej indikácii bežne hrazené z verejného zdravotného poistenia v indukčnej (v kombinácii s režimom chemoterapie) a udržiavacej fáze liečby (v monoterapii)?	Súčasný zmeny zo strany platcov - poisťovní a pri rigidite procesov MZ SR – vyradili rituximab z pripočítateľných položiek od r 2025 - nespĺňa totiž SPC a nie je kategorizovaný aj v mnohých iných diagnózach, kde predstavuje štandard liečby v protokoloch (iné malé skupiny NHL, ALL AIHA, AITP, dg – v kožnom, reumatológii, nefrológii...). Pre nemocnice je to stále cenovo náročnejší liek. Dá sa žiadať o výnimku RL – schválenie podania na lôžku. Ide o extrémne navýšenie byrokracie. V liečbe MCL roky žiadame skupinovú výnimku – nie je v SR vytvorený mechanizmus, ako zaradiť lieky v malých diagnózach, o ktoré nie je záujem výrobcov liekov riešiť registráciu EMA a ani SPC. Ambulantne žiadame s výnimkou od MZ SR – RL príslušnej poisťovne. Táto situácia – štúdia fázy III – by mala byť akceptovaná podľa Európskeho práva a vzniká tak automaticky up-grade SPC (v tomto prípade rituximabov) aj keď to v ňom nie je zadané. Teoreticky stačí, aby to mala v SPC Imbruvica! Pre pacienta a lekára v SR to neznamená, že sa to premietne do praxe. (Príklad – thalidomid a reg štúdia VTD – dnes už historická – pretrvávali roky požiadavky na písanie výnimiek a mnohé iné – napr. bendamustín)
Aký prípravný vysokodávkovaný chemoterapeutický režim je v slovenskej praxi bežne využívaný pred autológou transplantáciou kmeňových buniek?	BEAM
Predmetné indikačné obmedzenie definuje udržiavaciu fázu liečby vo forme monoterapie ibrutinibom. Európske odporúčania ESMO ale v rámci liečby s ibrutinibom uvádzajú v udržiavacej fáze kombináciu ibrutinibu s rituximabom. Ktorú z týchto liečebných možností udržiavacej fáze považujete z klinického hľadiska za vhodnejšiu?	ESMO odporúčania – existuje mnoho štúdií veľkých center o prínose rituximabu, nevidím dôvody ho vyradiť – preferovať kombináciu. Existujú aj údaje o efektivite kombinácie ibru + ritux v MCL – aj v 1.línii, aj v relapse. Ide o B-NHL s vysokou expresiou CD 20. Rituximab priniesol zmenu v prirodzenom priebehu MCL (pridanie ku konvenčnej CHT) a významne zlepšil prežívanie pacientov s MCL. Doteraz sme ho podávali u všetkých – aj fit, aj non fit pacientov v udržiavacej liečbe. Situácia je typická - malé diagnózy trpia nezáujmom „sponzorov“.
Aké je v slovenskej praxi zastúpenie indukčného režimu R-CHOP/R-DHAP v porovnaní s indukčným režimom R-CHOP/R-DHAox?	Prevažuje R-CHOP/R-DHAP
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• Pretrvávajú podmienka ZP predpisovať liečivo 1x mesačne – tlak na zbytočné kontroly na ambulanciách – zbytočné odbory + financie + finančný tlak na pacienta + komunikačný tlak • ZP neschvaľujú liečivo na 6 mesiacov, aj keď evidentne funguje, zbytočná administratívna záťaž na lekárov • Hemato-onkologickí pacienti sú často prehliadaní lekármi z iných odborov. Nie je osveta o manažmente NÚL a významnom predĺžení prežívania. Vedie to niekedy

	k neadekvátnemu riešeniu inej komorbidity a občas podliečeniu rôznych stavov.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Bol by vhodný štandardný postup akceptovaný celým spektrom odborníkov, platcov a MZ SR, ktorí participujú na poskytovaní ZS – aby nebol boj o podanie štandardného lieku • Vyvinúť tlak na vytvorenie legislatívneho procesu, ktorí umožní liečenie malých diagnóz etablovaným liekom bez zbytočnej legislatívnej záťaže • Kvalita života pacienta – časť života žije ako „zdravý človek“ •	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Klinický odborník B

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neužívajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O Vás	
Vaše meno	<u>Andrej Vranovský</u>
Názov organizácie	Národný onkologický ústav
Pracovná pozícia	Primár Oddelenia onkohematológie 1, Klinika onkohematológie NOÚ a LF UK
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):

Konflikt záujmov	
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Celková miera odpovedí (ORR), miera kompletných remisií (CR), prežívanie bez progresie (PFS), prežívanie bez zlyhania (FFS), celkové prežívanie (OS) 2. FFS, PFS, OS 3. Áno – štúdia Triangel potvrdila signifikantné zlepšenie primárneho cieľa – FFS, ale aj sekundárnych cieľov, najmä OS (v 54 mesiacoch 88 versus 78%), u pacientov liečených ibrutinibom v kombinácii s R-CHOP/R-DHAP. Dokonca je zjavné, že pridanie ibrutinibu eliminovalo potrebu autológnej transplantácie (ASCT).
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Približne 15-20/rok 2. Vysoko vhodné pre rizikové skupiny (Blastoidný/pleomorfny variant, vysoký MIPI index, a čiastočne aj u TP53 alterovaných)
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	
A0025, A0024, B0001 1. Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Diagnóza býva, podobne ako u iných lymfómov, stanovená histologickým vyšetrením nádorového tkaniva (lymfatická uzlina, kostná dreň, infiltrát iného orgánu). V niektorých prípadoch vyšetrením prietokovej cytometrie periférnej krvi a/alebo kostnej drene. Pacienti sú vo väčšine prípadov referovaní na liečbu do centier (NOÚ, Martin, BB, KE, Prešov. 2. R-DHAP + ASCT pre pacientov vhodných na autológnu transplantáciu. Bendamustín + rituximab alebo R-CHOP + rituximab maintenance pre nevhodných na ASCT. 3. Áno, ale pre MCL nie sú recentne updatované. 4. Ibrutinib; bendamustín + rituximab; R-CHOP; Tecartus; iná chemoimunoterapia; alogénna transplantácia (výnimočne), podporná liečba
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte	Hematológ alebo klinický onkológ v centrách alebo na odporúčenie centra aj hematológ, či klinický onkológ v regionálnych ambulanciách

(napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Pridanie ibrutinibu do prvej línie liečby pacientov s MCL zlepšuje nielen odpovede, FFS, ale aj celkové prežívanie. Nedostupnosť úhrady ibrutinibu preto predstavuje nielen medicínsky, ale aj etický problém (existuje liek predlžujúci OS, ale ZP liečbu neuhrádzajú).
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hematológ + klinický onkológ
Ďalšie otázky	
Je liečivo rituximab v slovenskej praxi v predmetnej indikácii bežne hrazené z verejného zdravotného poistenia v indukčnej (v kombinácii s režimom chemoterapie) a udržiavacej fáze liečby (v monoterapii)?	Áno, je hrazené (skupinové povolenie MZ SR a následná úhrada ZP.)
Aký prípravný vysokodávkovaný chemoterapeutický režim je v slovenskej praxi bežne využívaný pred autológnou transplantáciou kmeňových buniek?	Najčastejší režim BEAM (karmustín, etopozid, cytarabín, melfalan).
Predmetné indikačné obmedzenie definuje udržiavaciu fázu liečby vo forme monoterapie ibrutinibom. Európske odporúčania ESMO ale v rámci liečby s ibrutinibom uvádzajú v udržiavacej fáze kombináciu ibrutinibu s rituximabom. Ktorú z týchto liečebných možností udržiavacej fáze považujete z klinického hľadiska za vhodnejšiu?	Ibrutinib
Aké je v slovenskej praxi zastúpenie indukčného režimu R-CHOP/R-DHAP v porovnaní s indukčným režimom R-CHOP/R-DHA0x?	R-CHOP/R-DHAP cca 90% pacientov
Ďalšie problémy	

Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Pridanie ibrutinibu do prvej línie zlepšuje celkové prežívanie pacientov s MCL • Pridanie ibrutinibu eliminuje potrebu autológnej transplantácie a tým znižuje toxicitu liečby, potrebu dlhodobej hospitalizácie (cca 4-5 týždňov), personálnu potrebu, financie spojené s ASCT • Liečba je relatívne bezpečná, neboli potvrdené nové nežiaduce účinky ibrutinibu v porovnaní s doteraz známymi nežiaducimi účinkami, bezpečnostný profil je akceptovateľný •	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

V rámci predmetného hodnotenia vznikla potreba objasnenia odpovede poskytnutej odborníkom B, týkajúcej sa formy udržiavacej terapie, nakoľko uvedená odpoveď bola v rozpore s odpoveďou poskytnutou odborníčkou A. S odborníkom B sme komunikovali prostredníctvom e-mailu, komunikácia je uvedená v nasledujúcej tabuľke:

Komunikácia s odborníkom

Otázka položená odborníkovi B	Odpoveď odborníka B
Aký by bol dôvod na vynechanie R z udržiavacej liečby v prípade podávania liečebného režimu R-CHOP/R-DHAP + IBR (indukcia) → IBR (udržiavanie)?	Odborník preferuje udržiavaciu liečbu ibrutinib a rituximab (t.j. kombináciu oboch liečiv). V dávkovaní, ako bolo v registračnej štúdii TRIANGLE.

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo ibrutinib v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizolónom (režim ibrutinib + R-CHOP), ktorý sa strieda s režimom R-DHAP (alebo R-DHAOx) bez ibrutinibu, po ktorom nasleduje ibrutinib ako samostatné liečivo na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným lymfómom z plášťových buniek, ktorí by boli vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov. Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i> , ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk . Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: • Do tohto dokumentu, prosím, nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.	
O Vás	
Vaše meno	Ladislav Lekár

Názov organizácie	Lymfoma a Leukémia Slovensko
Pracovná pozícia	Predseda, koordinátor patientskej podpory.
Krátky opis organizácie	OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko je patientska organizácia, ktorá združuje pacientov s lymfómami, alebo leukémiami a tiež ich príbuzných. Zameriava sa na kompletný patientsky servis mimo onkologickej liečby v snahe čo najviac pomôcť pacientom a príbuzným, hlavne na rôzne poradne typu : medicínska poradňa, pacienti radia spolupacientom, nutričná poradňa, sociálne a pracovno-právne poradenstvo, nutričná poradňa Vytvára a spravuje komunitu pac. a príbuzných v rámci celej SR, organizuje regionálne pac. stretnutia, edukačné a rekondičné pobyty. Tvorí a vydáva odborné brožúry, porieša odborné webináre, podcasty atď. Šíri osvetu o rakovine krvi. Bojuje za práva pacienta.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Pohovorom s pacientami
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0002 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Život pacientov sa výrazne zmenil, keď im do života vstúpila rakovina krvi. Výpadok z ich bežného pracovného prostredia a tiež voľnočasových aktivít a čo je najdôležitejšie, začal sa boj o život. Následne sa samozrejme menia hodnoty pacientov, pohľady na život ako taký, stretávajú sa s telesným aj psychickým utrpením, ktoré im spôsobuje choroba a boj o existenciu. Samozrejme vyhľadanie odbornej pomoci je nevyhnutné a bol to v prvom rade obvodný lekár, ktorý manažoval cestu pacienta k ďalším odborníkom na zistenie príčiny zdrav. problémov a komplikácií. Nasledovali : obvodný lekár, hematológ, hematoolológ a v súbahu často aj psychológ a psychiater
H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrad, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo sa skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.	Pomoc pacientom zabezpečujú príbuzní, vystavený nadmernému stresu, strachu a obavám o zdravie a život svojho najbližšieho. Sprevádzajú pacientov na ich ceste do zdrav. zariadení, úrady atď. Pomáhajú resp. preberajú náročné úlohy v domácnosti a chode života, vo vzťahoch. Najčastejšími pomocníkmi a oporou pacientov sú manžel, partner a rodičia, ktorí nemuseli robiť ústupky vo forme odchodu zo svojho zamestnania atď. U niektorých sa však z nadmerného stresu a záťaže vyskytli zdravotné problémy vo forme zhoršenia kardiovask. ochorení, hypertenzie atď. Vzájomné vzťahy však boli upevnené a zacielené na podstatné veci v živote aj v snahe o záchranu života a zdravia pacienta. Príbuzný, ktorý pomáha svojim blízkym v chorobe sú tiež ďalej vystavený aj indispozíciám pacienta na telesnej aj duševnej úrovni. Často musia znášať a zaujímať postoj k náladám a psych. výkyvom pacienta, ktoré sú spôsobené jednak ťažkou situáciou a tiež potom priamo liekmi/ onkologická liečba atď./, ktorej vedľajšie účinky zahŕňajú aj tieto problémy.

Diagnostika a cesta pacienta	
A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?	Krvné testy, trepanobiopsia, biopsia lymf. uzliny, rtg pľúc, CT, MR, PET-CT Môže ísť o týždne až mesiace nakoľko únava, zadýchanie, potenie, malé, postupné chudnutie nebývajú hneď signálom k tomu aby človek urgentne vyhľadal lekársku pomoc
A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia: Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?	Kontroly prebiehajú u hematológov alebo hematológov v závislosti na stave v odstupoch 1-3 mesiace. Ďalej sú to špecialisti v oblasti neurológie, psychiatrie, psychológie, gynekológie, kardiológie, dermatológie, gastroenterológie, urológie..... V rámci liečby je pacientom podávaná chemoterapia, cieľená terapia, imunoterapia, kombinovaná chemoterapia, monoklonálne protilátky, Liečba väčšinou spôsobuje infekcie, neutropéniu, anémiu, trombocytopéniu, nevoľnosť až zvracanie, únavu, pneumónie.....
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?	Jednoznačne vstup lieku na Slovensko do kategorizácie, aby mali všetci pacienti ktorí sú onkológom indikovaní na túto liečbu, prístup k predmetnému liečivu a nemuseli byť závislí na samoplate.
Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	
H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?	Pacienti o liečive nepočuli, mali očakávania vo forme záchrany života, nakoľko liečenie ešte neboli. Hodnotený liečivo v kombinácii s inými liečivami v prvom rade zachraňuje život pacienta a to je to najdôležitejšie. Používa sa u pacientov, ktorí ešte liečení neboli a sú vhodnými kandidátmi na ďalšiu líniu liečby a tou je transplantácia krvotvorných buniek.
D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i>	
C0005, F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?	Pacienti si prešli rôznymi vedľ. účinkami liečiva a tiež kombináciou liečiv, avšak pridružené ochorenia, ktoré by spôsobovali spomínané riziko, nemali. Riziko vnímali skôr vo vedľajších účinkoch. /infekcie, sepsa, neutropénia, hnačka, únava, zápcha, trombocytopénia, nevoľnosť, neuropatia/

H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?	Pacienti dostali kompletne a konkrétne informácie k liečivu a tiež ku kombinácii liečiv od ošetrojúceho hematológov ústne a tiež písomne.
H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	Určite faktory ktoré by pacienta diskriminovali z prístupu k liečivu a to je buď samoplatba alebo liečivo na výnimku, kedy zdravotná poisťovňa nemusí predmetné liečivo alebo kombináciu liečiv pacientovi schváliť.
Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	Pacienti s predmetným liečivom nepracujú, nakoľko čelia samotnej chorobe a tiež nežiadúcim účinkom liečby. Sú imunodeficitný, slabí, bolestivý, hrozí vykrvácanie a infekcie atď. Je to aj príprava na ďalšiu líniu a tou je transplantácia krvotvorných buniek.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	Hodnotené liečivo v prvom rade zachraňuje život pacienta ako taký, bez neho by človek neprežil a nemohol podstúpiť ďalšiu líniu liečby TKB, ktorá má navodiť dlhodobú remisiu ochorenia. Takže príchodom liečiva by jednoznačne zachránilo množstvo ľudí pred istou smrťou. Samozrejme potlačením choroby sa človeku znovu otvorí svet samostatného prístupu ku každodenným ľahkým činnostiam, záľubám a činnostiam, ktoré sa pod tlakom choroby nedalo vykonávať.
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	Po podaní liečby pacient zdieľa vedľajšie účinky lieku a aj kombinácii viacerých liečiv, a tak je pre príbuzných náročnejšia opatera, a však v krátkom čase sa pacient stáva sebestačným bez akejkoľvek potreby opateru. Vracia sa ku svojim bežným činnostiam, záľubám, športu, atď.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.	
Hlavná správa	

Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.

- Dôležité je, aby liečivo dostali všetci pacienti indikovaní k tejto liečbe a neboli odkázaní na výnimku a samoplatbu. Bez tejto liečby nie je možná ďalšia línia, ktorá má zabezpečiť dlhodobú remisiu.
- Liečivo zachraňuje životy, posúva pacienta do ďalšej línie liečby v podobe TKB, ktorá má navodiť dlhodobú remisiu. Takto sa človek po rekonvalescencii môže vrátiť aspoň do slušného životného komfortu až do polohy, že sa môže znovu venovať rodine, záľubám, koníčkum, je sebestačný, nevyžaduje opateru a pomoc. Môže sa venovať štúdiu a sebarozvoju.
- Liečba a predmetné liečivo v kombinácii s inými ale potom tiež samostatne zabezpečuje potlačenie choroby, ktoré je tiež dôležité na ďalšie možné línie liečby pri ktorých by nebolo možné vstupovať do procesu liečenia v podobe transplantácie krvotvorných buniek. TKB)

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Vstup patientskej organizácie

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva durvalumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. a 2 žiadostí 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: 23.04.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 19.05.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť analýzu a výsledky pre ukazovatele FFS, OS a PFS v populácii, kde 100 % pacientov dostáva udržiavaciu terapiu R a zapracovať príslušné výsledky do FEM a BIA.	DR poskytol výsledky pre požadovanú populáciu v podobe IPCW analýzy a zapracoval možnosť modelovania prínosu za využitia týchto výsledkov do FEM. DR neaktualizoval BIA, nakoľko trvá na pôvodnom nastavení FEM a doplnené modelovanie vychádzajúce z IPCW adjustácie považuje výhradne za alternatívny scenár.	Akceptujeme odpoveď DR. Základný scenár DR je bližšie popísaný v časti 5.1.
Doplniť FEM s modelovaním prínosu založeným na ukazovateľoch FFS a OS a aktualizovať vzhľadom na to FER.	DR zapracoval do predloženého FEM možnosti výberu modelovania prínosu za využitia Markovovho modelu alebo PSM (založeného na ukazovateľoch FFS a OS) ako alternatívneho scenára. DR nepredložil aktualizované FER. DR argumentoval výber parametrizácii FFS a OS kriviek v alternatívnom scenári v rámci odpovede na výzvu.	Akceptujeme odpoveď DR.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 13.03.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 19.03.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Objasniť identifikovanú diskrepanciu medzi požadovaným indikačným obmedzením (udržiavacia fáza vo forme monoterapie IBR) a predpokladom DR v analýze nákladovej efektívnosti (pacienti na kombinovanej udržiavacej terapii IBR ± R).	DR navrhol pôvodné požadované indikačné obmedzenie podľa formulácie terapeutickú indikácie v SPC lieku Imbruvica (monoterapia IBR), možnosť podávania kombinovanej udržiavacej terapie IBR + R však považuje taktiež za klinicky relevantnú, a to s ohľadom na ESMO odporúčania a dávkovanie uvedené v SPC lieku Imbruvica. Vzhľadom na tieto skutočnosti DR navrhol aktualizované znenie indikačného obmedzenia.	Akceptujeme odpoveď DR. V súlade s odpoveďou DR navrhujeme upresnenie indikačného obmedzenia. Navrhovaná úprava je bližšie diskutovaná v časti 3.6.
Objasniť, na základe akého predpokladu DR predpokladá bežnú úhradu R v udržiavacej terapii pri zachovaní pôvodne požadovaného indikačného obmedzenia (monoterapia IBR).	DR objasnil skutočnosti, na základe ktorých predpokladá podávanie R v udržiavacej terapii. DR potvrdil, že v prípade zaradenia udržiavacej terapie v kombinácii s R do indikačného obmedzenia by bol R štandardne hrazený, pričom v súčasnosti je jeho úhrada viazaná na tzv. režim výnimiek podľa § 88 Zákona 363/2011 Z. z.	Akceptujeme odpoveď DR.

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 13.03.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 19.03.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Poskytnúť informácie o zastúpení následnej liečby v štúdiu TRIANGLE	DR poskytol detailné informácie o zastúpení následnej liečby v štúdiu TRIANGLE.	Akceptujeme odpoveď DR. Následná liečba je bližšie diskutovaná v častiach 4.1.1 a 5.1.6.
Objasniť zdroj frekvencií pravidelného monitorovania pacientov v jednotlivých zdravotných stavoch.	DR objasnil, na základe akých predpokladov boli aplikované príslušné frekvencie.	Akceptujeme odpoveď DR.
Objasniť diskrepanciu identifikovanú medzi výsledkovými tabuľkami analýzy dopadu na rozpočet vo FER a v BIM.	DR uviedol, že uvedená diskrepancia je [REDACTED]	Akceptujeme odpoveď DR. [REDACTED]

9.6. Komunikácia so zdravotnými poisťovňami

V súvislosti s predmetným hodnotením sme identifikovali nejasnosti týkajúce sa aktuálnej úhrady R v predmetnej indikácii, ako aj nejasnosti týkajúce sa potenciálnej úhrady R v prípade rozšírenia indikačného obmedzenia lieku Imbruvica v súlade s DR navrhovaným indikačným obmedzením. S cieľom navrhnúť indikačné obmedzenie takým spôsobom, aby zodpovedalo predloženému klinickému dôkazu, indikácii podľa SPC a zároveň umožnilo úhradu kompletnej sekvencie hodnotenej intervencie z VZP, sme dňa 20.03.2026 oslovili zdravotné poisťovne Všeobecná zdravotná poisťovňa, a. s. (VŠZP), Union zdravotná poisťovňa, a. s. (Union) a Dôvera zdravotná poisťovňa, a. s. (Dôvera).

Zdravotným poisťovňam boli zaslané nasledujúce otázky:

1. Ako v súčasnosti prebieha úhrada rituximabu v indikácii MCL (po transplantácii ako udržiavacia liečba)?
2. Hradili by ste v prípade kategorizácie lieku Imbruvica (v uvedenej indikácii vyššie) rituximab u pacientov, pokiaľ by lekár indikoval kombinovanú liečbu ibrutinib + rituximab v udržiavacej fáze? Schválili by ste takúto žiadosť o úhradu rituximabu?
3. V prípade, ak by došlo k úprave indikačného obmedzenia lieku Imbruvica, v ktorom by bola pridaná možnosť kombinovanej udržiavacej liečby s rituximabom, zaväzovalo by to poisťovne k úhrade rituximabu? Alebo by úhrada rituximabu stále spadala pod vyhodnotenie žiadosti o úhradu na strane ZP?

Komunikácia so zdravotnými poisťovňami

Odpovede poisťovní			
Otázka č.	Dôvera	Union	Vyhodnotenie odpovede
1.			
2.			
3.			