Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Hodnotenie
L218A

Liečivo pirtobrutinib (Jaypirca) na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek, ktorí boli predtým liečení inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy

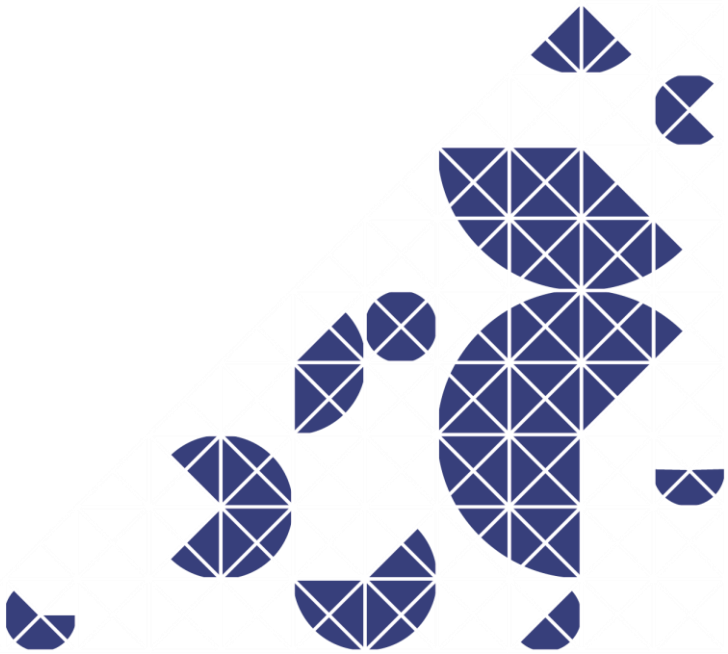
Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
38372

ATC skupina:
L01EL05

ŠÚKL kód:
4979E



Publikované dňa:
27.10.2026

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 kategorizovanie lieku Jaypirca v indikácii na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (z angl. mantle cell lymphoma, MCL) po predchádzajúcej liečbe inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (z angl. Bruton tyrosine kinase inhibitor, BTKi), ktorí v čase indikovania liečby nie sú vhodní na liečbu T-lymfocytmi s chimérickým antigénovým receptorom (z angl. chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T) z klinických, technologických alebo kapacitných dôvodov alebo ju už absolvovali. **Liek Jaypirca nespĺňa podmienky kategorizácie, keďže jeho klinický prínos voči relevantnej štandardnej starostlivosti (z angl. standard of care, SoC) nebol spoľahlivo preukázaný z dôvodu závažných limitácií validity predloženého nepriameho porovnania. Nákladovú efektívnosť preto nemožno voči tomuto komparátoru spoľahlivo vyhodnotiť.**

  Podľa § 16 ods. 4 písm. a) zákona č. 363/2011 Z. z. nie je možné žiadosti vyhovieť, ak liek nespĺňa kritériá kategorizácie liekov podľa § 7. Podľa § 7 ods. 1 písm. f) šiesty bod je kritériom kategorizácie porovnanie liečiva a lieku s inými dostupnými možnosťami liečby z hľadiska liečebného prínosu liečiva. Podľa § 1 ods. 1 písm. b) a písm. j) vyhlášky Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. farmakoekonomický rozbor (FER) lieku musí obsahovať klinický prínos liečby liekom **preukázaný** významným upravením merateľných parametrov, ktoré majú vzťah k patogenéze choroby a výsledky klinických skúšok realizovaných na princípoch medicíny založenej na dôkazoch **preukazujúce** účinnosť a bezpečnosť lieku; vyžadujú sa najmä výsledky klinických skúšok, ktoré porovnávajú dosiahnutie klinicky relevantných cieľových parametrov s iným liekom alebo inou medicínskou intervenciou, ktoré môžu byť posudzovaným liekom v podmienkach bežnej terapeutickej praxe plne alebo čiastočne nahradené a sú podkladom pre FER.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- MCL je zriedkavý, nevyliečiteľný podtyp B-bunkového non-Hodgkinovho lymfómu so všeobecne agresívnym priebehom. Väčšina pacientov je diagnostikovaná v pokročilom štádiu. Ochorenie sa môže prejavovať zväčšením lymfatických uzlín, úbytkom hmotnosti, horúčkou, nočným potením, tráviacimi ťažkosťami a únavou. Progresia môže viesť k cytopéniám, infekciám, krvácaniu a postihnutiu ďalších orgánov. Napriek počiatočnej citlivosti na liečbu u väčšiny pacientov dochádza k relapsu alebo rozvoju refraktérneho ochorenia. Pacienti s relabovaným alebo refraktérnym MCL (z angl. relapsed/refractory mantle cell lymphoma, r/r MCL) po predchádzajúcej liečbe BTKi majú nepriaznivú prognózu a obmedzené možnosti ďalšej aktívnej liečby.

- Hodnotený liečebný režim:
  - **PIR** = pirtobrutinib
    Liek Jaypirca má v súčasnosti iba podmienenú registráciu. Liek Jaypirca nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP).

- Komparátormi sú režimy:
  - **SoC** = štandardná starostlivosť (z angl. standard of care)
    SoC je tvorená terapeutickým mixom režimov BR, R-BAC, R-DHAP, VR-CAP a monoterapiou cytarabínom.

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Klinickú účinnosť PIR voči relevantnému terapeutickému mixu štandardnej starostlivosti (z angl. standard of care, SoC) v liečbe pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe BTKi, ktorí nie sú vhodní na liečbu CAR-T, alebo ju už absolvovali nie je možné spoľahlivo vyhodnotiť vzhľadom na nedostatočnú validitu nepriameho porovnania upraveného párovaním (z angl. matching-adjusted indirect comparison, MAIC). Do MAIC vstupovali údaje z jednoramennej, otvorenej štúdie BRUIN 18001 fázy I/II pre rameno PIR a údaje z reálnej klinickej praxe z databázy ConcertAI pre**

rameno SoC. Predložený klinický dôkaz pre porovnanie účinnosti PIR voči SoC nie je v súlade s cieľovou populáciou podľa navrhovaného indikačného obmedzenia (IO), ktoré držiteľ registrácie (DR) v priebehu hodnotenia zmenil. Komparatívne výsledky kvality života a bezpečnosti PIR voči SoC nie sú dostupné. Predložený dôkaz preto neakceptujeme ako podklad na preukázanie klinického prínosu PIR v požadovanej populácii.

- **Celkové prežívanie** (**OS**, z angl. overall survival): Prínos PIR voči SoC nie je možné na základe dodaného MAIC spoľahlivo vyhodnotiť. V rámci dodaného MAIC bolo zaznamenaných [redacted] úmrtí v ramene PIR a [redacted] úmrtí v ramene SoC. Medián OS v ramene PIR [redacted], zatiaľ čo v ramene SoC predstavoval [redacted] mesiaca (95 % interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval, CI): [redacted]). Pomer rizík (z angl. Hazard Ratio, HR) predstavovalo [redacted] (95 % CI: [redacted]; p = [redacted]). Údaje o OS v ramene PIR však boli v čase analýzy nezrelé. Rameno PIR malo [redacted] medián sledovania než rameno SoC ([redacted] vs. [redacted] mesiaca) a [redacted] podiel cenzurovaných pacientov ([redacted] % vs. [redacted] %).
- **Prežívanie bez progresie** (**PFS**, z angl. progression-free survival): Prínos PIR voči SoC nie je možné na základe dodaného MAIC spoľahlivo vyhodnotiť. V rámci dodaného MAIC bolo zaznamenaných [redacted] udalostí v ramene PIR a [redacted] udalostí v ramene SoC. Medián PFS hodnoteného skúšajúcim (z angl. investigator, INV) predstavoval [redacted] mesiaca pri PIR a [redacted] mesiaca pri SoC. Rozdiel medzi ramenami [redacted] štatisticky významný s HR [redacted] (95 % CI: [redacted]; p = [redacted]).
- **Kvalita života**: Komparatívne výsledky kvality života PIR voči SoC nie sú dostupné. Prínos PIR voči SoC v kvalite života preto nepovažujeme za preukázaný. V jednoramennej štúdii BRUIN 18001 bola kvalita života pri symptómoch súvisiacich s MCL prevažne stabilná, bez klinicky významného zhoršenia alebo zlepšenia oproti pôvodnému stavu. Klinicky významné zlepšenie celkového zdravotného stavu a kvality života (z angl. Global Health Status / Quality of Life, GHS/QoL) bolo dosiahnuté iba v niektorých cykloch. Interpretáciu výsledkov kvality života obmedzuje vysoký podiel cenzurovaných pacientov a postupne klesajúci počet pacientov, ktorí v jednotlivých časových bodoch vyplnili dotazníky.
- **Bezpečnosť:** Komparatívne výsledky bezpečnosti PIR voči SoC nie sú dostupné. Nie je preto možné posúdiť bezpečnostný profil PIR voči SoC. V jednoramennej štúdii BRUIN 18001 boli najčastejšími nežiaducimi udalosťami vyskytujúcimi sa počas liečby (z angl. treatment-emergent adverse event, TEAE) bez ohľadu na príčinnú súvislosť s liečbou únava (29,9 %), hnačka (21,3 %) a dyspnoe (16,5 %). Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse event, SAE) boli zaznamenané u 55 pacientov (33,5 %), pričom u 8 pacientov (4,9 %) boli posúdené ako súvisiace s PIR. Najčastejšou SAE bola pneumónia (7,9 %). Nežiaduce udalosti (z angl. adverse event, AE) viedli k prerušeniu dávkovania u 42 pacientov (25,6 %) a k zníženiu dávky u 8 pacientov (4,9 %). TEAE viedli k trvalému ukončeniu liečby u 15 pacientov (9,1 %), zatiaľ čo trvalé ukončenie liečby kvôli vedľajším účinkom sa vyskytli u 5 pacientov (3,0 %). TEAE stupňa 5 boli zaznamenané u 11 pacientov (6,7 %). Žiadna z týchto udalostí nebola skúšajúcim posúdená ako súvisiaca s PIR. Interpretáciu výsledkov obmedzuje jednoramenný dizajn štúdie, absencia komparátora, krátky medián trvania liečby 4,5 mesiaca a zahrnutie 14 pacientov bez predchádzajúcej liečby cBTKi, ktorí nepatria do cieľovej populácie hodnotenia.
- **Limitácie dôkazov:** Internú aj externú validitu MAIC považujeme za nedostatočnú na spoľahlivé vyhodnotenie klinického prínosu PIR voči SoC v predmetnej populácii. Najzávažnejšie limitácie uvádzame v bodoch nižšie (viac v časti 4.5.1.):
    - Predložený klinický dôkaz nezodpovedá populácii podľa upraveného IO. NIHO vyzvalo DR na doplnenie porovnania PIR s relevantným komparátorom brexukabtagén autoleucel (BRAU). DR požadované porovnanie nepredložil a namiesto toho navrhol zúženie IO na pacientov nevhodných na CAR-T liečbu alebo pacientov, ktorí ju už absolvovali. V nadväznosti na túto zmenu NIHO vyzvalo DR na doplnenie porovnania PIR voči SoC pre uvedené populácie. Pôvodne predložený MAIC vychádzal zo širšej populácie pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe cBTKi bez zohľadnenia vhodnosti na CAR-T liečbu a zahŕňal teda aj pacientov potenciálne vhodných na CAR-T. DR predložil iba naivné porovnanie s českým registrom pacientov a jednoramenné výsledky podskupín zo štúdie BRUIN 18001 vrátane pacientov po predchádzajúcej CAR-T liečbe. Relevantný komparatívny dôkaz nepredložil. Zároveň požiadal o akceptovanie pôvodne predloženého MAIC bez úpravy populácie podľa zmeneného IO.
    - Pacienti nevhodní na CAR-T liečbu z klinických dôvodov môžu mať horšiu prognózu než celková populácia štúdie BRUIN 18001. Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency, EMA) uviedla post hoc analýzu 40 pacientov identifikovaných ako

potenciálne nevhodní na CAR-T liečbu, u ktorých bol medián OS 13,34 mesiaca oproti 23,5 mesiaca v celkovom primárnom analyzovanom súbore pacientov (z angl. Primary Analysis Set, PAS). Keďže vhodnosť na CAR-T nebola v MAIC zohľadnená, použitie výsledkov celkového PAS môže nadhodnocovať očakávané OS v tejto časti cieľovej populácie.

- Pozorovaný rozdiel [redacted] PIR mohol byť ovplyvnený následnou CAR-T liečbou, ktorej vplyv nebol v MAIC vyhodnotený. V MAIC [redacted] v OS, [redacted] preukázaný [redacted]. Gorzewski a kol. (2026) identifikovali pri r/r MCL štatisticky významnú koreláciu medzi prínosom liečby na PFS a OS. Vzhľadom na túto súvislosť predstavuje [redacted] zdroj neistoty pri interpretácii [redacted]. [redacted] preto v kontexte ostatných limitácií vyvoláva pochybnosti o spoľahlivosti odhadu účinku na OS. Zároveň nemožno vylúčiť, že [redacted] v OS je ovplyvnený rozdielmi v následnej liečbe.
- Neukotvený dizajn MAIC a nedostatočná adjustácia populácií zvyšujú riziko skreslenia. Porovnanie vychádzalo z dvoch nerandomizovaných zdrojov údajov bez spoločného komparátora. Adjustácia nezohľadňovala viaceré prognosticky relevantné faktory a pri viacerých charakteristikách boli chýbajúce údaje zlúčené s konkrétnymi klinickými kategóriami.
- Neistotu zvyšuje rozdielny spôsob hodnotenia PFS a prežívania bez progresie v reálnej klinickej praxi (z angl. Real-World Progression-Free Survival, rwPFS).
- Zloženie ramena SoC nezodpovedá v plnom rozsahu relevantnej SoC na Slovensku. Opakovaná liečba iným BTKi tvorila [redacted] % adjustovaného ramena SoC, aj keď opakovanú liečbu cBTKi po progresii nepovažuje za relevantný komparátor NIHO, DR ani oslovení odborníci. Údaje o účinnosti pre rameno SoC navyše pochádzajú výlučne od pacientov z USA, čo obmedzuje ich prenositeľnosť na slovenskú klinickú prax.
- Komparatívne údaje o kvalite života a bezpečnosti PIR voči SoC nie sú dostupné, čo ďalej obmedzuje celkové posúdenie klinického prínosu PIR.
- Odkaz DR na hodnotenie NIHO č. 58 lieku Zynlonta nepovažujeme za dostatočné odôvodnenie akceptovania predloženého MAIC. DR v odpovedi na výzvu č. 2 argumentoval, že NIHO pri obdobne vymedzenom IO akceptovalo klinické dôkazy bez obmedzenia na podskupinu pacientov nevhodných na CAR-T liečbu. V hodnotení lieku Zynlonta však bol odhad účinku na OS v MAIC upravený o vplyv následnej CAR-T liečby dvojstupňovou metódou, po ktorej sa HR OS zmenilo. Takto upravené údaje NIHO akceptovalo s neistotou pre modelovanie OS. V predloženom MAIC pre PIR obdobné zohľadnenie následnej CAR-T liečby chýba a zastúpenie následnej CAR-T liečby v upravenej populácii v porovnávaných ramenách nie je známe. Podľa českého SÚKL výsledky v podskupine pacientov nevhodných na liečbu CAR-T v štúdii LOTIS-2 lieku Zynlonta naznačujú porovnateľnú účinnosť s celkovou populáciou štúdie a ne/vhodnosť pacientov na CAR-T nemá vplyv na výsledky liečby. SÚKL akceptoval použitie robustnejších výsledkov celkovej populácie aj pre podskupinu pacientov, pre ktorú bola požadovaná úhrada. Naopak, v štúdii BRUIN výsledky v podskupine pacientov potenciálne nevhodných na liečbu CAR-T naznačujú výrazne horšie OS v porovnaní s celkovou hodnotenou populáciou.

<u>Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie</u>

- DR nepredložil relevantný dôkaz komparatívnej účinnosti PIR voči relevantnej SoC v požadovanej populácii. Klinický prínos PIR preto nepovažujeme za preukázaný. Predložené podklady neposkytujú dostatočný základ na posúdenie liečebného prínosu v rámci kritérií podľa §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z., podľa §1 ods. 1 písm. b) a j) vyhlášky č. 422/2011 Z. z. **Z týchto dôvodov nie je možné vykonať analýzu nákladovej efektívnosti.** Ako konštatuje Ministerstvo zdravotníctva SR v právoplatnom rozhodnutí č. S23872-2026-SFLP-34376: „***Posúdenie nákladovej efektívnosti predpokladá vyčíslenie pomeru rozdielu nákladov a rozdielu zdravotných prínosov oproti inej medicínskej intervencii; ak rozdiel v účinnosti a bezpečnosti preukázaný nebol, tento pomer nemožno vyčísliť a k posúdeniu nákladovej efektívnosti lieku nedochádza*“.**

<u>Dopad na rozpočet</u>

- Vzhľadom na to, že nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu lieku Jaypirca, dopad na rozpočet v predmetnej indikácii nie je hodnotený.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- Vzhľadom na závery hodnotenia a odporúčanie NIHO úpravu IO nepovažujeme za relevantnú. V prípade kategorizácie lieku Jaypirca však NIHO navrhuje zvážiť doplnenie IO o podmienku výkonnostného stavu podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 – 1, keďže do predloženého MAIC boli zahrnutí iba pacienti s týmto výkonnostným stavom. Prenositeľnosť výsledkov na pacientov s ECOG skóre ≥ 2 je preto obmedzená. Zároveň odporúčame zvážiť doplnenie IO o podmienku indikácie PIR na špecializovaných pracoviskách. Doplnenie uvedených podmienok neodstraňuje ostatné limitácie klinického dôkazu.

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-neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Obsah

Záver odborného hodnotenia ... 2
Obsah ... 6
Použité skratky ... 8
Časový priebeh hodnotenia ... 10
Informácie o dokumente ... 11
1. Predmet hodnotenia ... 12
1.1. Výskumné otázky ... 12
1.2. Inklúzne kritériá ... 12
2. Metóda ... 14
2.1. Výskumné podotázky ... 14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia ... 14
2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie ... 15
2.4. Metodické limitácie ... 15
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi ... 17
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) ... 17
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025) ... 20
3.3. Opis intervencie (B0001) ... 23
3.4. Registrácia technológie (A0020) ... 23
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) ... 23
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) ... 23
3.7. Relevantné komparátory (B0001) ... 25
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory ... 28
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti ... 29
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti ... 29
4.2. Výsledky účinnosti ... 36
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti ... 38
4.4. Výsledky bezpečnosti ... 39
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu ... 41
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti ... 47
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013) ... 47
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006) ... 48
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012) ... 48
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet ... 49
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO ... 49
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty ... 50
7.1. Etická analýza ... 50
7.2. Organizačné aspekty ... 51
7.3. Sociálno-pacientske aspekty ... 52
7.4. Právne aspekty ... 53
8. Zdroje ... 54
9. Apendix ... 57
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov ... 57
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov ... 61
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov ... 67
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov ... 70
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie ... 71

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia ... 12
Tabuľka 2: Rizikové skupiny pacientov s MCL podľa MIPI ... 18
Tabuľka 3: Rizikové skupiny pacientov s MCL podľa MIPI-c ... 18
Tabuľka 4: Lugano klasifikácia lymfómov ... 20
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií ... 29

Tabuľka 6: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz 29
Tabuľka 7: Porovnanie východiskových charakteristík pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe cBTKi v kohortách českého registra NiHiL a v štúdii BRUIN 18001 30

Obrázky

Obrázok 1: Liečebné odporúčania pre r/r MCL podľa ESMO (2026) 22
Obrázok 2: Zastúpenie liečebných režimov u pacientov nevhodných na liečbu CAR-T podľa DR 27
Obrázok 3: Dizajn klinickej štúdie BRUIN 18001 32
Obrázok 4: Prahové hodnoty minimálnej klinicky významnej zmeny v pacientom hlásených ukazovateľoch u pacientov s MCL liečených PIR v štúdii BRUIN 18001 33
Obrázok 5: Vybrané inklúzne a exklúzne kritériá fázy 1/2 štúdie BRUIN 18001 34
Obrázok 6: Inklúzne a exklúzne kritériá pri výbere pacientov s MCL z databázy ConcertAI 34
Obrázok 7: Východiskové charakteristiky pacientov zo štúdie BRUIN 18001 a databázy ConcertAI po adjustácii metódou PSML 35
Obrázok 8: KM krivky OS z porovnania BRUIN 18001 a ConcertAI po adjustácii metódou PSML 36
Obrázok 9: KM krivky PFS INV zo štúdie BRUIN 18001 a rwPFS z databázy ConcertAI po adjustácii metódou PSML 37
Obrázok 10: Zmena skóre celkového zdravotného stavu/kvality života oproti východiskovej hodnote u pacientov s MCL v štúdii BRUIN 18001 (DCO: 01/2025) 38
Obrázok 11: Zmena skóre symptómov súvisiacich s MCL oproti východiskovej hodnote u pacientov s MCL v štúdii BRUIN 18001 (DCO: 01/2025) 38
Obrázok 12: Závažné nežiaduce udalosti (SAE) v bezpečnostnej populácii pacientov s MCL v štúdii BRUIN 18001 (DCO 1/2022) 40
Obrázok 13: Najčastejšie nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (TEAE; výskyt ≥ 10 %) a zodpovedajúce nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (TRAE) v bezpečnostnej populácii pacientov s MCL v štúdii BRUIN 18001 (DCO 01/2022) 40
Obrázok 14: Výsledky účinnosti PIR u pacientov zo štúdie BRUIN 18001 identifikovaných podľa DR definovaných kritérií ako potenciálne nevhodní na CAR-T liečbu 44

Použité skratky

AE	Nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)
AlloSCT	Alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (z angl. Allogeneic Stem-Cell Transplantation)
ASCT	Autológna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (z angl. Autologous Stem-Cell Transplantation)
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)
BCL2	Proteín B-bunkového lymfómu 2 (z angl. B-Cell Lymphoma 2)
BCR	B-bunkový antigénový receptor (z angl. B-Cell Receptor)
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis)
BOR	Najlepšia celková odpoveď (z angl. Best Overall Response)
BR	Liečebný režim bendamustín a rituximab
BRAU	Brexukabtagén autoleucel
BSC	Najlepšia podporná liečba (z angl. Best Supportive Care)
BTK	Brutonova tyrozínkináza (z angl. Bruton Tyrosine Kinase)
BTKi	Inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (z angl. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor)
CAR-T	T-lymfocyty s chimérickým antigénovým receptorom (z angl. Chimeric Antigen Receptor T-cell)
cBTKi	Kovalentný inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (z angl. Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor)
CD5	Marker diferenciácie 5 (z angl. Cluster of Differentiation 5)
CD20	Marker diferenciácie 20 (z angl. Cluster of Differentiation 20)
CD23	Marker diferenciácie 23 (z angl. Cluster of Differentiation 23)
CE	Označenie európskej zhody (z fr. Conformité Européenne)
CI	Interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CLL	Chronická lymfocytová leukémia (z angl. Chronic Lymphocytic Leukemia)
CNS	Centrálna nervová sústava (z angl. Central Nervous System)
CR	Kompletná odpoveď (z angl. Complete Response)
CT	Počítačová tomografia (z angl. Computed Tomography)
CTCAE	Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CUA	Analýza nákladovej užitočnosti (z angl. Cost-Utility Analysis)
ČR	Česká republika
DCO	Dátum ukončenia zberu údajov (z angl. Data Cut-Off)
DNA	Deoxyribonukleová kyselina (z angl. Deoxyribonucleic Acid)
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)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EMR	Elektronické zdravotné záznamy (z angl. Electronic Medical Records)
EORTC	Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny (z angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
EORTC QLQ-C30	Dotazník kvality života EORTC Core 30 (z angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30)
EQ-5D	Dotazník kvality života skupiny EuroQol, 5 hodnotených oblastí (z angl. EuroQol Five-Dimensions)
ESMO	Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology)
EÚ	Európska únia
EUnetHTA	Európska sieť pre hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. European Network for Health Technology Assessment)

FDA	Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (z angl. Food and Drug Administration)
FER	Farmakoekonomický rozbor
FEM	Farmakoekonomický model
GHS/QoL	Celkový zdravotný stav/kvalita života (z angl. Global Health Status/Quality of Life)
HEM	Hematológ
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)
ICUR	Inkrementálny pomer nákladov a užitočnosti (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IHC	Imunohistochemické vyšetrenie (z angl. Immunohistochemistry)
INV	Skúšajúci (z angl. investigator)
IO	Indikačné obmedzenie
IQR	Interkvartilové rozpätie (z angl. Interquartile Range)
IRC	Nezávislá hodnotiaca komisia (z angl. Independent Review Committee)
ISRT	Rádioterapia zameraná na postihnutú oblasť (z angl. Involved-Site Radiotherapy)
ITC	Nepriame porovnanie (z angl. Indirect Treatment Comparison)
KM	Kaplanova-Meierova krivka
LDH	Laktátdehydrogenáza (z angl. Lactate Dehydrogenase)
LySK	Lymfómová skupina Slovenska
MAIC	Nepriame porovnanie upravené párovaním (z angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison)
MCID	Minimálna klinicky významná zmena (z angl. Minimal Clinically Important Difference)
MCL	Lymfóm z plášťových buniek (z angl. Mantle Cell Lymphoma)
MIPI	Medzinárodný prognostický index pre MCL (z angl. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index)
MIPI-c	Kombinovaný medzinárodný prognostický index pre MCL (z angl. Combined Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MRD	Minimálna reziduálna choroba (z angl. Minimal Residual Disease)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
ncBTKi	Nekovalentný inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (z angl. Non-Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor)
NCI	Národný onkologický inštitút (z angl. National Cancer Institute)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NHL	Non-Hodgkinov lymfóm (z angl. Non-Hodgkin Lymphoma)
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravia a starostlivosti (z angl. National Institute for Health and Care Excellence)
NiHiL	Český národný register non-Hodgkinových lymfómov
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NR	Medián nedosiahnutý (z angl. Not Reached)
ONK	Onkológ
ORR	Miera objektívnej odpovede (z angl. Overall Response Rate)
OS	Celkové prežívanie (z angl. Overall Survival)
OZ	Občianske združenie
PAS	Primárny analyzovaný súbor pacientov (z angl. Primary Analysis Set)
PFS	Prežívanie bez progresie (z angl. Progression-Free Survival)
PICOS	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele a dizajn štúdie (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design)
PIR	Pirtobrutinib
PO	Preskripčné obmedzenie
PSML	Párovanie podľa propensity skóre s kaliperom 0,2 na logitovej škále propensity skóre (z angl. propensity score matching with caliper 0.2 based on the logit of the propensity score scale)

r/r MCL	Relabovaný alebo refraktérny lymfóm z plášťových buniek (z angl. Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma)
R-BAC	Liečebný režim rituximab, bendamustín a cytarabín
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)
R-DHAOx	Liečebný režim rituximab, dexametazón, vysokodávkovaný cytarabín a oxaliplatina
R-DHAP	Liečebný režim rituximab, dexametazón, vysokodávkovaný cytarabín a cisplatina
R-HD-cytarabín	Liečebný režim rituximab a vysokodávkovaný cytarabín
R-CHOP	Liečebný režim rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón
R-maxi-CHOP	Liečebný režim rituximab s maximálnymi dávkami cyklofosfamidu, doxorubicínu, vinkristínu a prednizónu
RT	Rádioterapia (z angl. Radiotherapy)
RWD	Údaje z reálnej klinickej praxe (z angl. Real-World Data)
RWE	Dôkazy z reálnej klinickej praxe (z angl. Real-World Evidence)
rwPFS	Prežívanie bez progresie v reálnej klinickej praxi (z angl. Real-World Progression-Free Survival)
SAE	Závažná nežiaduca udalosť (z angl. Serious Adverse Event)
SAP	Štatistický analytický plán (z angl. Statistical Analysis Plan)
SAS	Doplnkový analyzovaný súbor (z angl. supplemental analysis set)
SLL	Malobunkový lymfocytový lymfóm (z angl. Small Lymphocytic Lymphoma)
sMIPI	Zjednodušený medzinárodný prognostický index pre MCL (z angl. Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index)
SoC	Štandardná starostlivosť (z angl. Standard of Care)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SR	Slovenská republika
STE	Prah surogátneho účinku (z angl. Surrogate Threshold Effect)
SÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠDTP	Štandardný diagnostický a terapeutický postup
TEAE	Nežiaduca udalosť vyskytujúca sa počas liečby (z angl. Treatment-Emergent Adverse Event)
TRAE	Nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou (z angl. Treatment-Related Adverse Event)
USA	Spojené štáty americké
VR-CAP	Liečebný režim bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín a prednizón
VšZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	21.11.2025
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	24.03.2026 – 22.04.2026 (23.03.2026 bola zverejnená 1. výzva, DR odpovedal na výzvu 22.04.2026)
Prerušenie konania č. 2 (počas NIHO hodnotenia)	02.07.2026 – 27.07.2026 (01.07.2026 bola zverejnená 2. výzva, DR odpovedal na výzvu 27.07.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	27.10.2026
Celkové trvanie hodnotenia	285 dní

Informácie o dokumente

Autori
Mgr. Veronika Oravcová
Ing. Milan Piroš, PhD.
Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

Rola autorov: VO je prvou autorkou hodnotenia; MPi viedol medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7); IP viedol ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborníčka A: MUDr. Natália Štecová Odborník B: MUDr. Andrej Vranovský, PhD. Odborníčka C: MUDr. Miriam Ladická
Pacientske organizácie:	OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko: Ladislav Lekár

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

Oravcová V., Piroš M., Piovarči I.: Liečivo pirtobrutinib (Jaypirca) na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL), ktorí boli predtým liečení inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). Štandardné hodnotenie lieku číslo L218A; 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 internou smernicou NIHO o transparentnosti vypracovanou podľa princípov Vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2024/2745 z 25. októbra 2024, ktorým sa stanovujú pravidlá uplatňovania nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2021/2282, pokiaľ ide o riadenie konfliktov záujmov v rámci spoločnej práce Koordinačnej skupiny členských štátov pre hodnotenie zdravotníckych technológií a jej podskupín. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych 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. Spĺňa hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (**P**opulation)	
	Diagnóza: • Relabovaný alebo refraktérny lymfóm z plášťových buniek (z angl. relapsed/refractory mantle cell lymphoma, r/r MCL) • MKCH–10[1]: C83.1 **Populácia podľa EMA[2]:** • Dospelí pacienti s relabovaným alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL), ktorí boli predtým liečení inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). **Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:** • Hradená liečba sa môže indikovať: ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL, mantle cell lymphoma), ktorí boli predtým liečení inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (BTK), ktorí nie sú v čase indikovania liečby vhodní na liečbu T-lymfocytmi s chimérickým antigénovým receptorom (z angl. chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) (klinické, technologické alebo kapacitné dôvody) alebo ju už absolvovali. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).
Intervencia (**I**ntervention)	
	Liečivo pirtobrutinib (PIR) • PIR je reverzibilný nekovalentný inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). V B-lymfocytoch je signalizácia sprostredkovaná BTK nevyhnutná pre aktiváciu dráh potrebných pre proliferáciu B-buniek, ich migráciu a chemotaxiu. Inhibícia kinázovej aktivity BTK má viesť k apoptóze nádorových buniek. • Odporúčané dávkovanie je 200 mg denne v tabletovej forme perorálnym podaním. • Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

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

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

	• Navrhované dávkovanie DR je v súlade s SPC[3].
Komparátor (**C**omparator)	
	SoC – štandardná starostlivosť (z angl. Standard of Care): tvorená terapeutickým mixom režimov BR, R-BAC, R-DHAP, VR-CAP a monoterapiou cytarabínom.
Ukazovatele (**O**utcomes)	
○ Klinická účinnosť	**Mortalita** • **OS** (z angl. overall survival; celkové prežívanie) **Morbidita** • **PFS** (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) **Kvalita života** • **HRQoL** (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D[4] 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 (**S**tudy design)	
○ Klinická účinnosť	**Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich.** *Ak nie sú dostupné, tak:* • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu *Ak nie sú dostupné, tak:* • ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
○ Bezpečnosť	**RCTs a metaanalýzy z nich.** *Ak nie sú dostupné, tak:* • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu • Prospektívne observačné štúdie • Jednoramenné štúdie
○ Ekonomické hodnotenie	Farmakoekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

[3] SPC – Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)

[4] 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).
- Klinické postupy vypracované ESMO[5].
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenie NIHO č. 40B /2023 lieku Tecartus.
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskej organizácie a ďalšie zdroje.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a metaanalýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenie zahraničnej HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcie (SÚKL[6]).

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.

[5] ESMO z angl. European Society for Medical Oncology.
[6] SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 12.02.2026.

V rámci zapojenia odborníkov boli dňa 12.02.2026 oslovení krajskí odborníci Ministerstva zdravotníctva SR (MZ SR) pre hematológiu, krajskí odborníci MZ SR pre klinickú onkológiu a ďalší klinickí odborníci pôsobiaci v onkohematologických a hematologických centrách. Následne bola na odporúčanie jedného z oslovených odborníkov oslovená ďalšia klinická odborníčka. Niektorí z oslovených odborníkov uviedli, že s liečbou MCL nemajú skúsenosť alebo sa z časových dôvodov do hodnotenia nezapojili. Do hodnotenia sa zapojili traja klinickí odborníci. Odborníci poskytli vyplnený vstup do hodnotenia a zároveň odpovedali na cielené doplňujúce otázky prostredníctvom e-mailovej komunikácie.

Pacientska organizácia bola vyhľadaná ručne a prvotne kontaktovaná dňa 12.02.2026. Do hodnotenia sa zapojilo občianske združenie (OZ) Lymfoma a Leukémia Slovensko.

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, pacientskych organizácií a zahrnuté dáta nemusia dostatočne reprezentovať klinickú prax na celom Slovensku.

Vysvetlenie k používaniu začiernenia 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 privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôsobiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené 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 hradeným 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 začiernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	**Výskumná otázka**
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
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 [1, 2, 3, 4]

Lymfóm z plášťových buniek (z angl. mantle cell lymphoma, MCL) je zriedkavý, vo všeobecnosti nevyliečiteľný podtyp B-bunkového non-Hodgkinovho lymfómu (z angl. non-Hodgkin lymphoma, NHL) s typicky agresívnym, avšak heterogénnym priebehom (t. j. od indolentného po veľmi agresívny) [1, 2]. Vzniká malígnou transformáciou B-lymfocytov na vonkajšom okraji folikulu lymfatickej uzliny (plášťová zóna) [1].

MCL je charakteristický špecifickými biologickými znakmi, ktoré umožňujú jeho odlíšenie od iných B-bunkových lymfómov. Cyklín D1 je exprimovaný približne u 95 % prípadov a jeho detekcia pomocou imunohistochemického vyšetrenia (z angl. immunohistochemistry, IHC) odlišuje MCL od väčšiny ostatných lymfómov. Z imunofenotypových markerov bývajú nádorové bunky spravidla pozitívne pre marker diferenciácie 5 (z angl. cluster of differentiation 5, CD5) a negatívne (alebo len slabo pozitívne) pre marker diferenciácie 23 (z angl. cluster of differentiation 23, CD23), zároveň sú prakticky vždy pozitívne pre proteín B-bunkového lymfómu 2 (z angl. B-cell lymphoma 2, BCL2) a vo väčšine prípadov exprimujú aj transkripčný faktor SOX11. Odchýlky od typického imunofenotypu sú možné, najmä pri leukemickej nenodálnej forme, ktorá môže byť častejšie CD23-pozitívna a CD5-negatívna a môže mať aj nízku až negatívnu expresiu SOX11 [3].

Klinicky sa MCL najčastejšie prezentuje ako klasická nodálna forma s postihnutím lymfatických uzlín, pričom časť prípadov tvorí leukemická nenodálna forma, ktorá má odlišné klinické a biologické charakteristiky a môže mať indolentnejší priebeh [3].

MCL predstavuje približne 3 – 7 % prípadov NHL v Európe a v Spojených štátoch amerických (USA), pričom incidencia sa odhaduje na 4 – 8 prípadov na milión osôb za rok. Medián veku pri diagnóze je približne 68 rokov a ochorenie postihuje častejšie mužov (približne tri štvrtiny pacientov). Pre MCL je typické, že väčšina pacientov je diagnostikovaná v pokročilom štádiu ochorenia (jednotlivé štádiá podľa Luganovej klasifikácie sumarizuje Tabuľka 4) s častým postihnutím extranodálnych lokalít, najmä kostnej drene alebo periférnej krvi, pričom postihnutie sa môže vyskytovať aj v gastrointestinálnom trakte [3].

MCL je napriek počiatočnej citlivosti na liečbu vo všeobecnosti považovaný za nevyliečiteľné ochorenie, pričom u väčšiny pacientov dochádza v priebehu času k relapsu alebo k rozvoju refraktérneho ochorenia. Pojem relabovaný alebo refraktérny MCL (z angl. relapsed or refractory mantle cell lymphoma, r/r MCL) zahŕňa návrat ochorenia po dosiahnutí kompletnej odpovede (z angl. complete response, CR) alebo nedosiahnutie CR pri úvodnej indukčnej

liečbe (primárne refraktérne ochorenie). Pri r/r MCL má konvenčná chemoimunoterapia limitovaný prínos, najmä v dôsledku rozvoja chemorezistencie, čo viedlo k širšiemu využívaniu cielenej liečby, napríklad inhibítorov Brutonovej tyrozínkinázy (z angl. Bruton tyrosine kinase inhibitors, BTKi), a bunkovej terapie, napríklad terapie T-lymfocytmi s chimérickým antigénovým receptorom (z angl. chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T), v neskorších líniách liečby [4].

Rizikové faktory ochorenia [1, 5, 6]

U viac ako 85 % pacientov s MCL sa vyskytuje translokácia medzi chromozómami 11 a 14 (t(11;14)(q13;q32)), ktorá vedie k nadmernej expresii cyklínu D1 [6]. Cyklín D1 reguluje priebeh bunkového cyklu a jeho nadmerná expresia podporuje proliferáciu buniek MCL. V zriedkavých prípadoch MCL bez expresie cyklínu D1 a bez translokácie t(11;14) sa môžu uplatňovať alternatívne prestavby génov pre cyklín D2 (CCND2) alebo cyklín D3 (CCND3), ktoré vedú k nadmernej expresii príslušných cyklínov [1].

Na odhad prognózy a zaradenie pacientov s MCL do rizikových skupín bol vytvorený medzinárodný prognostický index pre MCL (z angl. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index, MIPI). MIPI sa stanovuje na základe hodnôt zaznamenaných v čase diagnózy a zohľadňuje nasledujúce klinické a laboratórne parametre:

- vek,
- výkonnostný stav podľa stupnice Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG),
- hladinu laktátdehydrogenázy (z angl. lactate dehydrogenase, LDH),
- počet leukocytov v krvi [1].

MIPI rozdeľuje pacientov do troch rizikových skupín s odlišným celkovým prežívaním (z angl. overall survival, OS), ktoré sumarizuje Tabuľka 2.

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	≥ 5,7 < 6,2	51 mesiacov
Vysoké riziko	≥ 6,2	29 mesiacov

Výpočet MIPI = [0,03535x vek (roky)]+ 0,6978 (ak ECOG > 1) + [1,367 x log_{10} (LDH namerané/LDH norma)] + [0,9393 x log_{10} (počet leukocytov)]. NR – medián nedosiahnutý (z angl. not reached)

Zdroj: [7]

Index Ki-67 vyjadruje podiel nádorových buniek imunohistochemicky preukázanou jadrovou expresiou Ki-67 a používa sa ako marker ich proliferačnej aktivity. Vyššia hodnota Ki-67 je spojená s vyššou proliferačnou aktivitou a horšou prognózou. Kombináciou rizikovej skupiny podľa MIPI a indexu Ki-67 vznikol kombinovaný MIPI (z angl. combined MIPI, MIPI-c).

Pri stanovení MIPI-c sa nízkemu, strednému a vysokému riziku podľa MIPI priraďuje postupne 0, 1 a 2 body. Hodnote Ki-67 < 30 % sa priraďuje 0 bodov a hodnote Ki-67 ≥ 30 % sa priraďuje 1 bod. Súčet môže nadobúdať hodnotu 0 – 3 a zaraďuje pacienta do jednej zo štyroch rizikových skupín, ktoré sumarizuje Tabuľka 3.

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)	≥ 30 % (1) < 30 % (0)	72 %
Stredne vysoké riziko (celkové skóre **2**)	Stredné (1) Vysoké (2)	≥ 30 % (1) < 30 % (0)	43 %
Vysoké riziko (celkové skóre **3**)	Vysoké (2)	≥ 30 % (1)	17 %

Výpočet MIPI-c možné stanoviť nasledovným vzorcom: [0,03535x vek (roky)]+ 0,6978 (ak ECOG > 1) + [1,367 x log_{10} (LDH namerané/LDH norma)] + [0,9393 x log_{10} (počet leukocytov)] + (0,02142x Ki-67), pričom MIPI-c < 5,7 – nízke riziko; ≥ 5,7 < 6,6 – stredné riziko; ≥ 6,5 – vysoké riziko.

Zdroj: [8]

Na prognózu vplývajú aj histologické a morfologické vlastnosti nádoru. Blastoidný a pleomorfný variant MCL sú spojené s agresívnejším priebehom a horšou prognózou. Medzi ďalšie nepriaznivé prognostické faktory patria aberácie génov s tumor-supresorovou funkciou TP53 a CDKN2A a hyperproliferatívny fenotyp. Prítomnosť mutácie alebo delécie génu TP53 je spojená s chemorezistenciou, horším OS a horším prežívaním bez progresie (z angl. progression-free survival, PFS) [5].

Voľba vhodnej liečby závisí od viacerých 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. Niektoré z týchto faktorov, konkrétne vek, výkonnostný stav, hladinu LDH, počet leukocytov a index Ki-67, zohľadňuje MIPI-c [5].

Závažnosť a symptómy [1]

Keďže väčšina pacientov má v čase diagnózy pokročilé klinické štádium (III./IV. štádium podľa Luganovej klasifikácie (Tabuľka 4), zasiahnuté bývajú viaceré lymfatické uzliny, ako aj iné orgány v tele. K postihnutiu kostnej drene, pečene a gastrointestinálneho traktu dochádza relatívne skoro v priebehu ochorenia. Jedným z prejavov je tzv. mnohopočetná lymfomatoidná polypóza. Polypy zväčša postihujú tenké aj hrubé črevo. MCL sa môže v zriedkavých prípadoch rozšíriť do centrálnej nervovej sústavy (z angl. central nervous system, CNS).

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

Bežné sú hematologické komplikácie plynúce z progredujúceho ochorenia:

- cytopénie (znížené počty krvných teliesok): neutropénia (nedostatok neutrofilov – typ bielych krviniek), anémia (nedostatok červených krviniek) a/alebo trombocytopénia (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, čím vzniká leukemická fáza ochorenia [1].

MCL je chronické, nevyliečiteľné ochorenie s typickým priebehom charakterizovaným obdobiami odpovede na liečbu a následnými relapsmi. Napriek dostupnej liečbe u väčšiny pacientov dochádza v priebehu času k progresii alebo rozvoju refraktérneho ochorenia. Pri r/r MCL po predchádzajúcej liečbe BTKi ide o populáciu s opakovaným zlyhaním liečby, u ktorej sa môže očakávať vyššie riziko ďalšej progresie a kratšie trvanie kontroly ochorenia v porovnaní s pacientmi v skorších líniách. Progresia ochorenia vedie k zhoršeniu celkového stavu, prehlbovaniu cytopénií a súvisiacim komplikáciám (najmä infekcie a krvácanie), k zvyšovaniu nádorovej masy a ďalšiemu orgánovému postihnutiu, čo môže mať významný dopad na kvalitu života pacienta [3, 4].

Tabuľka 4: Lugano klasifikácia lymfómov

Štádium	Charakteristika štádia
I	Postihnutie jednej oblasti lymfatických uzlín (napr. krčnej, axilárnej, inguinálnej, mediastinálnej) alebo lymfoidnej štruktúry, ako je slezina, týmus alebo Waldeyerov prstenec.
II	Postihnutie dvoch alebo viacerých oblastí lymfatických uzlín alebo lymfoidných štruktúr na rovnakej strane bránice. Hilové uzliny sa posudzujú osobitne podľa pravej a ľavej strany. Ich obojstranné postihnutie predstavuje štádium II, pretože obe hilové oblasti sa nachádzajú nad bránicou. 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 nad aj pod bránicou. 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 uzlín v hile sleziny, 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	Jedna uzlinová masa, na rozdiel od viacerých menších uzlín, s veľkosťou ≥ 10 cm alebo ≥ ⅓ transtorakického priemeru na ktorejkoľvek úrovni hrudných stavcov, stanovená pomocou počítačovej tomografie (z angl. computed tomography, CT).
E	Extranodálne spojité rozšírenie (t. j. priame rozšírenie do blízkeho alebo susediaceho extranodálneho tkaniva), 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: významná nevysvetliteľná horúčka, nočné potenie alebo nevysvetliteľný úbytok hmotnosti presahujúci 10 % telesnej hmotnosti počas šiestich mesiacov pred stanovením diagnózy.
RS	RS sa používa na označenie štádia ochorenia v čase relapsu.

Označenia E, A a B sa 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

K dispozícii sú národné odporúčania vypracované Lymfómovou skupinou Slovenska (LySK) z roku 2011, ktoré obsahujú aj odporúčania pre liečbu primárnej progresie alebo relapsu MCL [10]. Odporúčania z roku 2011 považujeme za zastarané. Tretie, doplnené a prepracované vydanie odporúčaní LySK z roku 2018 však aktualizované odporúčania špecificky pre MCL neobsahuje [11].

V tomto hodnotení vychádzame z odporúčaní Európskej spoločnosti pre medicínsku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) pre MCL z roku 2025, ktoré sú pravidelne aktualizované formou tzv. living guidelines. Posledná dostupná verzia je z februára 2026 [12, 13].

Prvá línia liečby MCL [14]

V prvej línii odporúčania ESMO rozlišujú postup podľa klinickej potreby okamžitej liečby, štádia ochorenia, rizikového profilu a vhodnosti pacienta na intenzívnu liečbu. U vybraných novodiagnostikovaných asymptomatických pacientov s nízkou nádorovou náložou a bez vysokorizikových biologických znakov je možný prístup s aktívnym sledovaním [III, B][7]. Pred začatím prvolíniovej liečby možno zvážiť testovanie mutácií TP53 [IV, B]. Ak sa mutácia TP53 potvrdí, možno zvážiť zaradenie pacienta do klinického skúšania [IV, B].

[7] Definície úrovní dôkazov (I – V) a stupňov odporúčania (A – E) sú uvedené v dokumente ESMO Guidelines Committee. Standard Operating Procedures (SOPs) for ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs), verzia 4.2, 06/2026, str. 22 – 23. Dostupné z: https://dam.esmo.org/image/upload/v1772467557/ESMO-CPG-SOPs-Mar2026-FINAL_l5xk1o.pdf.

Pri MCL v skorom (lokalizovanom) štádiu nie je optimálny liečebný postup jednoznačne stanovený. V závislosti od klinickej situácie možno zvážiť aktívne sledovanie, rádioterapiu (z angl. radiotherapy, RT) zameranú na postihnutú oblasť (z angl. involved-site radiotherapy, ISRT), systémovú liečbu alebo kombináciu týchto postupov [IV, B]. Pri prítomnosti rizikových faktorov možno zvoliť systémovú liečbu používanú pri pokročilom štádiu MCL [IV, B].

U mladších pacientov v dobrom klinickom stave vo veku ≤ 65 rokov, prípadne do 70 rokov podľa uváženia lekára, ESMO odporúča jednu z nasledujúcich možností, pričom preferuje režim obsahujúci kovalentný inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (z angl. covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor, cBTKi). Preferovanou možnosťou je indukčná liečba, pri ktorej sa režim R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón) v kombinácii s ibrutinibom strieda s režimom R-DHAP (rituximab, dexametazón, vysokodávkovaný cytarabín a cisplatina) alebo R-DHAOx (rituximab, dexametazón, vysokodávkovaný cytarabín a oxaliplatina) [I, A]. Po indukčnej liečbe nasleduje podávanie ibrutinibu počas dvoch rokov a udržiavacia liečba rituximabom počas troch rokov [I, A]. Alternatívou je indukčná liečba založená na rituximabe a vysokodávkovanom cytarabíne. ESMO uvádza režim R-DHAP [I, A], striedanie režimov R-CHOP a R-DHAP [I, A], striedanie režimov R-maxi-CHOP (rituximab s maximálnymi dávkami cyklofosfamidu, doxorubicínu, vinkristínu a prednizónu) a R-HD-cytarabín (rituximab s vysokodávkovaným cytarabínom) [III, A] alebo režim R-DHAOx [III, A]. Po indukčnej liečbe nasleduje autológna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (z angl. autologous stem-cell transplantation, ASCT) [I, A] a udržiavacia liečba rituximabom počas troch rokov [I, A]. U pacientov bez možnosti zaradiť cBTKi do prvolíniovej liečby, ktorí po indukcii dosiahnu nedetekovateľnú minimálnu reziduálnu chorobu (z angl. minimal residual disease, MRD), ESMO odporúča ASCT vynechať [I, E].

U pacientov nevhodných na indukčnú liečbu vysokodávkovaným cytarabínom a ASCT ESMO preferuje režim BR (bendamustín a rituximab) [I, B], po ktorom možno zvážiť udržiavaciu liečbu rituximabom počas dvoch rokov [II, B]. Medzi ďalšie možnosti patria:

- VR-CAP (bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín a prednizón) [I, B] s následnou udržiavacou liečbou rituximabom počas dvoch rokov [IV, B],
- R-BAC (rituximab, bendamustín a cytarabín) [III, B], po ktorom sa udržiavacia liečba rituximabom neodporúča [IV, D],
- indukčná liečba režimom BR s akalabrutinibom, po ktorej pokračuje liečba akalabrutinibom do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity spolu s udržiavacou liečbou rituximabom počas dvoch rokov [I, B].

ESMO uvádza aj indukčnú liečbu rituximabom v kombinácii s cBTKi, po ktorej nasleduje udržiavacia liečba rituximabom počas dvoch rokov a podávanie cBTKi do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity [I, B]. Tento postup však nie je schválený Európskou liekovou agentúrou (z angl. European Medicines Agency, EMA) ani americkým Úradom pre kontrolu potravín a liečiv (z angl. Food and Drug Administration, FDA).

Liečba r/r MCL [15]

Pri r/r MCL ESMO rozlišuje liečebný postup podľa toho, či k relapsu alebo progresii ochorenia došlo po prvolíniovej liečbe chemoimunoterapiou alebo cBTKi (Obrázok 1).

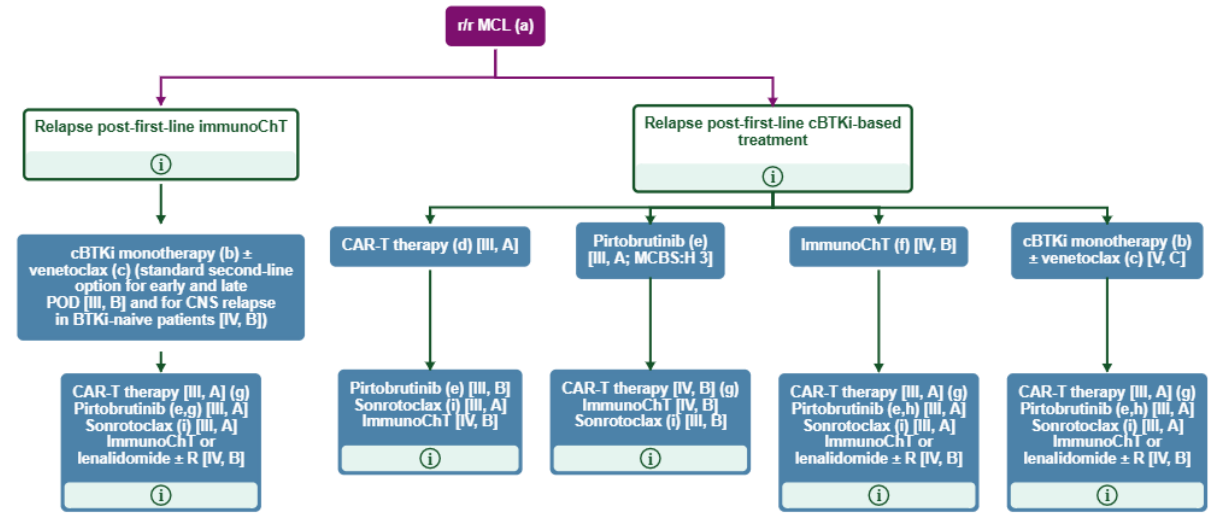
Ak k relapsu alebo progresii dôjde po prvolíniovej chemoimunoterapii, ESMO uvádza ako štandardnú možnosť druhej línie liečby pri skorej aj neskorej progresii ochorenia cBTKi v monoterapii, prípadne v kombinácii s venetoklaxom [III, B]. Tento postup možno použiť aj pri relapse v CNS u pacientov, ktorí predtým neboli liečení BTKi [IV, B]. Po následnej progresii ochorenia počas liečby cBTKi alebo po jej ukončení ESMO zaraďuje medzi možnosti liečbu T-lymfocytmi s chimérickým antigénovým receptorom (z angl. chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T) [III, A], pirtobrutinib (ďalej len PIR) [III, A], sonrotoclax [III, A] a chemoimunoterapiu alebo lenalidomid s rituximabom alebo bez neho [IV, B].
Ak k relapsu alebo progresii dôjde po prvolíniovej liečbe založenej na cBTKi, ESMO uvádza ako možnosti druhej línie CAR-T liečbu u pacientov s vysokým rizikom zlyhania cBTKi [III, A], PIR [III, A], chemoimunoterapiu [IV, B] alebo opätovné nasadenie cBTKi v monoterapii, prípadne s venetoklaxom [V, C]. Opätovné nasadenie cBTKi sa má zvažovať len vtedy, ak bola predchádzajúca liečba ukončená pre intoleranciu alebo bola vopred časovo obmedzená. Nemá sa zvažovať u pacientov, u ktorých ochorenie počas liečby cBTKi progredovalo.

Výber liečby v tretej a ďalších líniách závisí od predchádzajúcej postupnosti liečby. Po druholíniovej CAR-T liečbe ESMO uvádza PIR [III, B], sonrotoclax [III, A] alebo chemoimunoterapiu [IV, B]. Po druholíniovej liečbe PIR možno zvážiť CAR-T liečbu [IV, B], sonrotoclax [III, B] alebo chemoimunoterapiu [IV, B]. Po predchádzajúcej chemoimunoterapii alebo opätovnom nasadení cBTKi patria medzi možnosti CAR-T liečba [III, A], PIR [III, A], sonrotoclax [III, A] a chemoimunoterapia alebo lenalidomid s rituximabom alebo bez neho [IV, B].

Pri rozhodovaní medzi PIR a CAR-T liečbou v tretej línii sa má zohľadniť celkový klinický stav pacienta, rýchlosť progresie ochorenia, preferencia pacienta, jeho spôsobilosť na CAR-T liečbu a dostupnosť tejto liečby. U mladších pacientov v dobrom klinickom stave možno pri nedostupnosti alebo zlyhaní CAR-T liečby zvážiť alogénnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek (z angl. allogeneic stem-cell transplantation, AlloSCT) [IV, B].

Kombinácia ibrutinibu s venetoklaxom nie je pre MCL schválená EMA ani FDA. ESMO uvádza, že jej prípadné použitie môže závisieť od klinického stavu pacienta a biologických vlastností MCL. Sonrotoclax nie je schválený EMA, FDA ho v máji 2026 podmienečne schválila pre dospelých s r/r MCL po najmenej dvoch líniách systémovej liečby vrátane BTKi.

Obrázok 1: Liečebné odporúčania pre r/r MCL podľa ESMO (2026)



Zdroj: [15]

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Klinickú prax na Slovensku v hodnotenej populácii, t. j. u pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe cBTKi, opisujeme primárne na základe vstupov troch oslovených klinických odborníkov (časť 9.1 a 9.2). Ich odpovede interpretujeme ako odborné odhady vychádzajúce zo skúseností jednotlivých pracovísk.

Podľa prieskumu klinickej praxe predloženého DR približne [redacted] % pacientov po liečbe cBTKi vhodných na liečbu liekom Tecartus a približne [redacted] % z nich túto liečbu reálne podstúpi, čo zodpovedá približne [redacted] % všetkých pacientov. Zvyšných [redacted] % pacientov nie je podľa prieskumu vhodných na liečbu liekom Tecartus. Medzi ďalšie možnosti liečby boli v prieskume zaradené venetoklax, bortezomib, lenalidomid, cytarabín, BR, R-BAC, rituximab s venetoklaxom, R-DHAP a VR-CAP [16].

Podľa oslovených odborníkov NIHO závisí výber liečby po zlyhaní cBTKi najmä od celkového a výkonnostného stavu pacienta, veku, komorbidít, predchádzajúcej liečby, priebehu ochorenia a vhodnosti pacienta na CAR-T bunkovú liečbu. U pacientov vo vhodnom klinickom stave predstavuje jednu z hlavných možností CAR-T bunková liečba liekom Tecartus. Z vyjadrení odborníkov B a C zároveň vyplýva významná nenaplnená medicínska potreba účinnej liečby pre pacientov, ktorí nie sú vhodní na CAR-T bunkovú liečbu. Oslovený odborník B odhadol, že v súčasnej praxi dostáva Tecartus približne 40 % pacientov, konvenčnú chemoimunoterapiu približne 40 % pacientov, lenalidomid v kombinácii s rituximabom približne 10 %, venetoklax mimo schválenej indikácie približne 5 % a podpornú liečbu

približne 5 % pacientov. Medzi režimy chemoimunoterapie zaradil najmä BR, R-BAC a ďalšie režimy obsahujúce cytarabín.

Medzi ďalšie možnosti používané v slovenskej praxi odborníci zaradili lenalidomid v monoterapii, režim obsahujúci bortezomib, cyklofosfamid a dexametazón, BR podávaný podľa jednej odborníčky mimo súhrnu charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics, SPC) na výnimku a vysokodávkovanú liečbu obsahujúcu cytarabín a platinovú liečbu s následnou ASCT. AlloSCT sa zvažuje iba u malej skupiny mladších pacientov v dobrom klinickom stave, približne u 10 % pacientov.

Opätovné podanie cBTKi po progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby cBTKi odborníci nezaradili medzi reálne používané možnosti. Rovnaký záver uviedol odborník aj v staršom hodnotení NIHO č. 40B, podľa ktorého opätovné použitie ibrutinibu po progresii nemá význam [1].

3.3. Opis intervencie (B0001)

Pirtobrutinib (PIR) je reverzibilný nekovalentný inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (z angl. non-covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor, ncBTKi). BTK je signálny proteín dráh B-bunkového antigénového receptora (BCR, z angl. B-cell receptor) a cytokínových receptorov. V B-lymfocytoch je signalizácia sprostredkovaná BTK nevyhnutná pre aktiváciu dráh potrebných pre proliferáciu B-buniek, ich migráciu, chemotaxiu a adhéziu. PIR sa viaže na divoký typ (tzv. wild type) BTK, ako aj na BTK s mutáciou lokalizovanou na C481. Inhibícia kinázovej aktivity BTK má prerušiť signalizáciu medzi BCR a efektorovými dráhami potrebnými pre rast a prežitie nádorových buniek, čo má viesť k apoptóze nádorových buniek [17].

PIR je dostupný vo forme filmom obalených tabliet a je určený na perorálne podanie. Odporúčaná dávka podľa SPC je 200 mg jedenkrát denne. Liečba má pokračovať do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity [17].

V rámci farmakoekonomického rozboru (FER) uvádza DR dávkovanie v súlade s SPC [2, 17].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Liek Jaypirca v predmetnej indikácii nemá v súčasnosti status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP). Liek Jaypirca má v súčasnosti iba podmienenú registráciu [18].

Presné znenie hodnotenej indikácie podľa SPC:
„Jaypirca ako monoterapia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL, mantle cell lymphoma), ktorí boli predtým liečení inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (BTK).“

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Jaypirca nie je k dátumu spracovania hodnotenia zaradený v zozname kategorizovaných liekov (ZKL) platnom v 10/2026, t. j. v SR nie je kategorizovaný v žiadnej indikácii [19]. V požadovanej indikácii DR doteraz nežiadal o kategorizáciu daného lieku [2]. Neidentifikovali sme úhradu lieku Jaypirca v rámci výnimkového režimu podľa § 88 zákona č. 363/2011 Z. z. Jaypirca nie je hradený nad rámec kategorizácie zdravotnými poisťovňami (ZP) [20, 21, 22]. V dátach z účtu poistenca Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) neevidujeme spotrebu lieku Jaypirca [23].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR žiada o úhradu lieku Jaypirca 100 mg, filmom obalené tablety (tbl flm 28 × 100 mg; blistre PVC/PCTFE/Al), určeného na perorálne podanie. DR navrhuje maximálnu cenu vo verejnej lekárni vo výške 4 571,64 € za balenie. Táto suma vychádza z navrhovanej úradne určenej ceny 4 098,60 €. DR v žiadosti nenavrhuje zľavu a požaduje plnú

úhradu ZP bez doplatku pacienta. Vo FER DR uvádza úhradu vo výške 4 701,45 € za balenie, ktorá sa nezhoduje s úhradou uvedenou v žiadosti.

Odborníci oslovení pre potreby aktuálneho hodnotenia uviedli, že liečivo PIR nie je používané nad rámec indikácie v SPC (tzv. off label).

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

V pôvodnej žiadosti DR navrhol pre hodnotenú indikáciu nasledujúce IO:

„Hradená liečba sa môže indikovať:

a) ako monoterapia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL, mantle cell lymphoma), ktorí boli predtým liečení inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (BTK).

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Navrhované preskripčné obmedzenie (PO): HEM – hematológ[8], ONK – onkológ.

Navrhované IO je v súlade so znením v SPC.

V rámci výzvy na opravu č. 1 NIHO požiadalo DR o doplnenie klinického dôkazu porovnávajúceho účinnosť a bezpečnosť PIR voči CAR-T bunkovej liečbe brexukabtagén autoleucel (BRAU) a o zapracovanie výsledkov porovnania do farmakoekonomického modelu (FEM) a analýzy dopadu na rozpočet (z angl. budget impact analysis, BIA). **DR požadovaný klinický dôkaz nepredložil, namiesto toho navrhol zúženie IO na pacientov nevhodných na CAR-T bunkovú liečbu alebo pacientov, ktorí už túto liečbu absolvovali.**

Navrhované znenie IO je nasledujúce:

„Hradená liečba sa môže indikovať:

a) ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL, mantle cell lymphoma), ktorí boli predtým liečení inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (BTK)), ktorí nie sú v čase indikovania liečby vhodní na CAR-T bunkovú liečbu (klinické, technologické alebo kapacitné dôvody) alebo ju už absolvovali.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Navrhované preskripčné obmedzenie (PO): HEM – hematológ[8], ONK – onkológ.

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:
Vzhľadom na závery hodnotenia nenavrhujeme úpravu IO.

- V odpovedi na výzvu na opravu č. 1 DR navrhol zúženie IO oproti pôvodnej žiadosti. Upravené IO zahŕňa:
  - pacientov po predchádzajúcej liečbe BTKi, ktorí v čase indikácie PIR nie sú vhodní na CAR-T bunkovú liečbu z klinických, technologických alebo kapacitných dôvodov,
  - pacientov po predchádzajúcej liečbe BTKi, ktorí už CAR-T bunkovú liečbu absolvovali.

  Vo výzve na opravu č. 2 sa znenie IO ďalej nemenilo. NIHO v nej požadovalo predloženie komparatívneho klinického dôkazu osobitne pre populáciu, ktorú DR uvádza v upravenom IO. DR požadované relevantné priame ani nepriame porovnanie pre uvedené kohorty nepredložil. Pacientov po predchádzajúcej liečbe CAR-T alebo transplantácii kmeňových buniek navyše špecificky vylúčil z nepriameho porovnania (Obrázok 6).
- V prípade, ak by napriek záverom hodnotenia došlo ku kategorizácii lieku Jaypirca v predmetnej indikácii odporúčame zvážiť doplnenie IO na pacientov so skóre podľa Východnej kooperatívnej onkologickej

[8] Medzi FER a Žiadosťou typu A1N sme zaznamenali diskrepanciu v navrhovanom PO. Zatiaľ čo vo FER DR uvádza ako navrhované PO ONK, v prípade Žiadosti typu A1N je to HEM a ONK. Za záväznú považujeme žiadosť typu A1N predloženú v rámci pôvodného podania.

skupiny (ECOG z angl. Eastern Cooperative Oncology Group) 0 – 1, keďže klinické dôkazy využité v hodnotení sa vzťahujú len na túto populáciu pacientov.

- V prípade, ak by napriek záverom hodnotenia došlo ku kategorizácii lieku Jaypirca v predmetnej indikácii odporúčame doplnenie IO o podmienku indikácie liečby PIR v špecializovaných centrách. V aktuálne platnom ZKL je liečba ibrutinibom (liek Imbruvica) pri r/r MCL viazaná na vymedzené pracoviská [19]. Takéto nastavenie podporujú aj vyjadrenia odborníčok A a C. Odborníčka A uviedla, že liečba má byť indikovaná v centrách špecialistami v onkohematologických a onkologických ambulanciách. Odborníčka C uviedla, že pracoviská mimo centra pri MCL konzultujú liečbu s lekármi z centra.
- Akceptujeme navrhované PO v žiadosti A1N a podmienenie liečby predchádzajúcim súhlasom poisťovne.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO za relevantný komparátor považuje štandardnú starostlivosť (z angl. Standard of Care, SoC) tvorenú terapeutickým mixom režimov používaných v cieľovej populácii. Uvedený výber je čiastočne v súlade s výberom DR, ktorý považuje režim bendamustín + rituximab (BR) za zástupný režim SoC pre potreby hodnotenia nákladovej efektívnosti však DR uvádza SoC ako možný komparátor.

SoC tvorená terapeutickým mixom v zložení:

- **Bendamustín + rituximab (BR):**
  - **Bendamustín (B)** je cytostatikum zo skupiny alkylačných látok. Lieky s obsahom bendamustínu sú dostupné vo forme prášku na koncentrát na infúzny roztok a podávajú sa intravenózne ako krátkodobá infúzia trvajúca 30 – 60 minút [24]. DR vo FER predpokladá v režime BR dávku bendamustínu 70 mg/m² v 1. a 2. deň každého 28-dňového cyklu, maximálne počas 6 cyklov [2]. Rovnakú dávku a časovanie podania bendamustínu uvádzalo aj hodnotenie NIHO č. 40B lieku Tecartus, v ktorom sa však predpokladalo podávanie BR počas 6 – 8 cyklov [1]. SPC bendamustínu nezahŕňa indikáciu MCL ani použitie bendamustínu v kombinácii s rituximabom. Použitie bendamustínu v režime BR pri MCL predstavuje použitie mimo schválenej indikácie, tzv. off-label [2, 24]. Pre lieky s obsahom bendamustínu bolo vydané skupinové povolenie, ktoré zahŕňa aj prvolíniovú alebo r/r fázu indolentných NHL v kombinácii s rituximabom [25].
  - **Rituximab (R)** je chimérna monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na transmembránový antigén markeru diferenciácie 20 (z angl. Cluster of Differentiation 20, CD20) nachádzajúci sa na B-lymfocytoch, čím má dochádzať k smrti týchto buniek [26]. Je dostupný vo forme koncentrátu na infúzny roztok, ktorý sa po nariedení podáva intravenóznou infúziou. Pred každým podaním sa má podať premedikácia pozostávajúca z antipyretika a antihistaminika [26]. DR vo FER predpokladá v režime BR dávku rituximabu 375 mg/m² v 1. deň každého 28-dňového cyklu, maximálne počas 6 cyklov [2]. Rovnakú dávku a časovanie podania rituximabu v režime BR uvádzalo aj hodnotenie NIHO č. 40B lieku Tecartus [1]. SPC nezahŕňa indikáciu MCL, liečivo sa využíva off-label.

- **R-DHAP:**
  - **Rituximab (R)** je bližšie opísaný v rámci vyššie uvedeného liečebného režimu.
  - **Dexametazón (D)** je glukokortikoid s protizápalovým a imunosupresívnym účinkom [27]. V SR sú kategorizované a hradené lieky Dexametazón Krka 4 mg a 20 mg vo forme tabliet a lieky DEXAMED a Dexamethasone Noridem vo forme injekčného roztoku [19]. Tablety sa podávajú perorálne. SPC lieku Dexametazón Krka zahŕňa liečbu NHL v kombinácii s inými liekmi. Pre kombinovanú liečbu NHL SPC uvádza obvyklú dávku 20 mg alebo 40 mg jedenkrát denne, pričom dávka a frekvencia podávania závisia od terapeutického protokolu a súvisiacej liečby. Osobitná dávkovacia schéma pre r/r MCL v režime R-DHAP nie je v SPC uvedená.
  - **Cytarabín (HA[9])** je cytostatikum zo skupiny antimetabolitov, analóg pyrimidínu. Po vnútrobunkovej aktivácii inhibuje syntézu deoxyribonukleovej kyseliny (z angl. deoxyribonucleic acid, DNA). Liek Cytarabine Accord 100 mg/ml je dostupný vo forme injekčného/infúzneho roztoku, ktorý možno podávať intravenózne alebo subkutánne [28]. Pri opise režimov R-DHAP a R-BAC ide o intravenózne podávanie. SPC lieku Cytarabine Accord zahŕňa liečbu akútnych leukémií, nezahŕňa však indikáciu MCL. Jeho použitie pri MCL preto predstavuje off-label použitie. Dávkovanie pre r/r MCL v režimoch R-DHAP a R-BAC nie je v SPC uvedené. Lieky Cytarabine Accord 100 mg/ml v baleniach 1 × 1 ml a 1 × 10

[9] Vysokodávkovaný (z angl. high-dose) + Ara-C (cytarabín)

ml a lieky CYTOSAR 100 mg a 1 g sú uvedené v zozname liekov hradených VšZP nad rámec kategorizácie s preskripčným obmedzením na hematológa a onkológa [20].
    - **Cisplatina (P)** je cytostatikum obsahujúce platinu. Vytvára priečne väzby v DNA, čím narúša jej syntézu a funkciu. Podáva sa intravenóznou infúziou [29]. Pre neregistrované lieky Celplat a Cisplatin Accord boli vydané skupinové povolenia platné od 01.08.2026 do 31.01.2027, ktoré zahŕňajú aj liečbu malígnych lymfómov [25]. VšZP uvádza v zozname úhrad nad rámec kategorizácie lieky Celplat v baleniach 10 ml/10 mg a 50 ml/50 mg a Cisplatin Accord v balení 50 ml/50 mg [20]. Dôvera uvádza napr. liek Cisplatina 50 mg/50 ml, Celplat [21].

- **VR-CAP:**
    - **Bortezomib (V)** je inhibítor proteazómu, ktorý narúša odbúravanie vnútrobunkových proteínov a vedie k smrti nádorových buniek [30]. V SR sú kategorizované a hradené lieky s obsahom bortezomibu vo forme prášku na injekčný roztok alebo injekčného roztoku s obsahom 3,5 mg bortezomibu v balení [19]. Podľa konkrétneho lieku sa podáva intravenózne alebo subkutánne. SPC lieku Velcade zahŕňa jeho použitie v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom u dospelých pacientov s predtým neliečeným MCL, ktorí nie sú vhodní na transplantáciu. Použitie v hodnotenej populácii pacientov s r/r MCL po liečbe cBTKi predstavuje off-label použitie. Dávkovanie pre túto populáciu nie je v SPC uvedené [31].
    - **Rituximab (R)** je bližšie opísaný v rámci vyššie uvedeného liečebného režimu.
    - **Cyklofosfamid (C)** je cytostatikum zo skupiny alkylačných látok. V pečeni sa premieňa na aktívne metabolity, ktoré poškodzujú DNA prostredníctvom alkylácie, tvorby priečnych väzieb a zlomov jej reťazcov [32]. Cyklofosfamid je v SR kategorizovaný a hradený vo forme liekov Endoxan 200 mg, 500 mg a 1000 mg prášok na injekčný roztok a podáva sa intravenózne [19]. SPC zahŕňa liečbu NHL v monoterapii alebo ako súčasť kombinovaných chemoterapeutických režimov. Osobitné dávkovanie pre r/r MCL v režime VR-CAP nie je v SPC uvedené. Dávka, trvanie a intervaly liečby sa stanovujú podľa zvolenej chemoterapeutickej schémy, celkového stavu pacienta, funkcie orgánov a laboratórnych parametrov [32]. Endoxan je hradený nad rámec kategorizácie ZP [20, 21, 22].
    - **Doxorubicín (A)** je cytostatikum zo skupiny antracyklínov. Jeho protinádorový účinok súvisí s interkaláciou medzi dvojice báz DNA a inhibíciou topoizomerázy II, čím narúša syntézu a funkciu DNA [33]. V SR je kategorizovaný a hradený liek Doxorubicin Sandoz 2 mg/ml vo forme injekčného/infúzneho roztoku v baleniach 1 × 5 ml/10 mg a 1 × 25 ml/50 mg [19]. Pri liečbe NHL sa podáva intravenózne. SPC zahŕňa liečbu NHL. Osobitné dávkovanie pre r/r MCL v režime VR-CAP nie je v SPC uvedené. Dávkovacia schéma sa stanovuje podľa indikácie a zvoleného liečebného protokolu, pričom sa zohľadňuje funkcia pečene, obličiek a srdca, predchádzajúca liečba a kumulatívna dávka doxorubicínu [33].
    - **Prednizón (P)** je syntetický glukokortikoid s protizápalovým, imunosupresívnym a antiproliferatívnym účinkom. V pečeni sa premieňa na aktívny metabolit prednizolón. Podáva sa perorálne [34]. V SR sú kategorizované a hradené lieky Prednison 5 Léčiva a Prednison 20 Léčiva vo forme tabliet a Prednisone Olikla vo forme tabliet v silách 5 mg, 10 mg a 20 mg [19]. SPC lieku Prednison 20 Léčiva zahŕňa liečbu lymfómov a použitie ako doplnok liečby cytostatikami. Osobitné dávkovanie pre r/r MCL v režime VR-CAP nie je v SPC uvedené. Dávkovanie sa stanovuje individuálne podľa povahy a závažnosti ochorenia a odpovede pacienta na liečbu [34].

- **R-BAC:**
    - **Rituximab (R)** je bližšie opísaný v rámci vyššie uvedeného liečebného režimu.
    - **Bendamustín (B)** je bližšie opísaný v rámci vyššie uvedeného liečebného režimu.
    - **Cytarabín (AC)** je bližšie opísaný v rámci vyššie uvedeného liečebného režimu.

- **Cytarabín v monoterapii** je bližšie opísaný v rámci vyššie uvedeného liečebného režimu.

<u>Diskusia k výberu relevantných komparátorov:</u>
Výber liečebných režimov vstupujúcich do terapeutického mixu je spojený s vysokou mierou neistoty, ktorá vyplýva najmä z heterogenity klinickej praxe v liečbe MCL, zameniteľnosti jednotlivých režimov v rámci mixu a dávkovania jednotlivých liečiv v rámci liečebných režimov. Zdôvodnenie uvádzame v bodoch nižšie:

- Po zlyhaní predchádzajúcej liečby cBTKi nie je v cieľovej populácii etablovaný jeden štandardný liečebný režim. Výber liečby závisí od predchádzajúcej liečby, klinického stavu, komorbidít a vhodnosti pacienta na CAR-T bunkovú liečbu. ESMO uvádza chemoimunoterapiu ako jednu z možností liečby po predchádzajúcej

liečbe cBTKi bez uvedenia konkrétneho preferovaného chemoimunoterapeutického režimu. Výber režimu má závisieť od cieľa liečby, dostupnosti alternatívnych možností, predchádzajúcej chemoimunoterapie, klinického stavu a preferencií pacienta [13].

- V prieskume predloženom DR [16] (Obrázok 2) boli u pacientov nevhodných na liečbu liekom Tecartus uvedené viaceré liečebné režimy. [redacted] BR a R-BAC, [redacted] %, [redacted] R-DHAP so [redacted] % a cytarabín a VR-CAP, každý s [redacted] %. Po vylúčení režimov, ktoré v prieskume predloženom DR neboli označené ako hradené z verejného zdravotného poistenia (VZP), tvorili v prepočítanom terapeutickom mixe BR a R-BAC [redacted] %, R-DHAP [redacted] %, cytarabín a VR-CAP [redacted] % a bortezomib [redacted] %. Uvedené zastúpenia nie sú podložené údajmi o spotrebe liekov v predmetnej indikácii na Slovensku. Prieskum rozlišoval pacientov vhodných a nevhodných na Tecartus, neposkytuje však samostatné údaje o liečbe pacientov po predchádzajúcej CAR-T bunkovej liečbe. Zloženie SoC v tejto subpopulácii navrhovaného IO preto nie je známe.
- Odborník B odhadol, že v slovenskej praxi dostáva po predchádzajúcej liečbe cBTKi približne 40 % pacientov Tecartus, 40 % konvenčnú chemoimunoterapiu, 10 % lenalidomid v kombinácii s rituximabom, 5 % venetoklax mimo schválenej indikácie a 5 % podpornú liečbu. Medzi chemoimunoterapeutické režimy zaradil najmä BR, R-BAC a ďalšie režimy obsahujúce cytarabín. Odborníčka A uviedla ako relevantné komparátory lenalidomid v monoterapii, režim obsahujúci bortezomib, cyklofosfamid a dexametazón a vysokodávkovanú liečbu obsahujúcu cytarabín a platinu s následnou ASCT.
- S otázkou zameniteľnosti jednotlivých režimov v rámci terapeutického mixu sme oslovili odborníkov, ktorí v rámci hodnotenia dodali odborný vstup. Vyjadrenia oslovených odborníkov k vzájomnej zameniteľnosti režimov neboli jednotné. Odborník B uviedol, že režimy možno z hľadiska účinnosti vo všeobecnosti považovať za zameniteľné, keďže pravdepodobnosť a trvanie odpovede po zlyhaní BTKi sú pri nich nízke. Upozornil však na významné rozdiely v toxicite. Odborníčka A uviedla, že účinnosť režimov je všeobecne nízka a môže stúpať s intenzitou liečby, ale za cenu vyššej toxicity a náročnejšej podpornej liečby. Odborníčka C režimy za vzájomne zameniteľné nepovažovala najmä pre rozdiely v hematologickej toxicite, neurotoxicite, nefrotoxicite a vhodnosti pre rôzne skupiny pacientov.
- V hodnotení Tecartus č. 40B NIHO [1] považovalo za relevantný komparátor BR, pri ktorom sa na základe dostupných údajov predpokladalo najvyššie zastúpenie vtedajšej slovenskej praxe. Hodnotenie zároveň uvádzalo režimy na báze cytarabínu a ďalšie liečby, pri ktorých nebolo možné vylúčiť relevantné zastúpenie [1]. Tento predchádzajúci výber však sám osebe nepovažujeme za dostatočné odôvodnenie použitia BR ako zástupného režimu v súčasnom hodnotení, najmä vzhľadom na heterogénne zloženie SoC a upravenú cieľovú populáciu.
- Je klinicky plauzibilné, že zastúpenie jednotlivých režimov v SoC, ktorú považujeme za reprezentatívny terapeutický mix v predmetnej indikácii, nemusí plne zachytávať všetky režimy používané v klinickej praxi. Pri definovaní terapeutického mixu sme však vychádzali z dostupných údajov získaných v rámci hodnotenia, pričom nebolo možné jednoznačne overiť používanie a spôsob úhrady všetkých uvádzaných režimov a ich percentuálne zastúpenie. Vzhľadom na heterogenitu liečebnej praxe môže byť zloženie terapeutického mixu pri dostupnosti robustnejších údajov v budúcnosti pri hodnoteniach v rovnakej indikácii prehodnotené.

Obrázok 2: Zastúpenie liečebných režimov u pacientov nevhodných na liečbu CAR-T podľa DR



Vysvetlivka: Nie sú uvedené režimy, ktoré si pacienti hradia sami.

Zdroj: [16]

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

NIHO nepovažuje za samostatné relevantné komparátory CAR-T bunkovú liečbu BRAU, opakovanú liečbu cBTKi, cielenú liečbu (bortezomib, venetoklax, lenalidomid) v monoterapii a v kombinácii s rituximabom, najlepšiu podpornú liečbu (z angl. best supportive care, BSC), ASCT a AlloSCT. Dôvody uvádzame v bodoch nižšie:

- **BRAU** nepovažujeme za relevantný komparátor vzhľadom na navrhované IO, podľa ktorého má byť PIR hradený iba pacientom, ktorí nie sú v čase indikovania liečby vhodní na CAR-T bunkovú liečbu z klinických, technologických alebo kapacitných dôvodov, alebo ju už absolvovali. BRAU preto v cieľovej populácii nepredstavuje alternatívu zvažovanú v rovnakom bode liečebného algoritmu ako PIR. Ak by upravené IO nebolo akceptované a úhrada PIR by sa vzťahovala na všetkých pacientov po predchádzajúcej liečbe BTKi, BRAU by naďalej predstavoval relevantný komparátor.
- **Opakovanú liečbu cBTKi** vrátane ibrutinibu nepovažujeme za relevantný komparátor. ESMO uvádza opätovné použitie cBTKi iba pri predchádzajúcej intolerancii alebo po ukončení časovo ohraničenej liečby, nie ako štandardný postup po progresii počas liečby cBTKi [13]. V prieskume klinickej praxe predloženom DR sa opakovaná liečba cBTKi [redacted] [16]. Žiadny z odborníkov oslovených NIHO opakovanú liečbu cBTKi neuviedol medzi aktuálne používanými možnosťami po progresii počas predchádzajúcej liečby cBTKi. V hodnotení Tecartus 40B oslovený odborník uviedol, že opakovaná liečba ibrutinibom nemá v predmetnom kontexte význam [1].
- **Cielená liečba v monoterapii alebo v kombinácii s rituximabom** má podľa prieskumu DR [redacted]. V prípade kombinácie s rituximabom DR uvádza, že cielená liečba [redacted]. Na základe vyjadrení odborníkov možno predpokladať, že kombinácia rituximabu a cielenej liečby má potenciálne miesto v klinickej praxi v predmetnej indikácii. Podľa vyjadrenia odborníčky C však táto kombinácia nie je hradená. Nezahrnutie uvedenej kombinácie medzi relevantné komparátory preto predstavuje určitú neistotu. Vzhľadom na závery hodnotenia však túto neistotu nepovažujeme za zásadnú.
- **Sonrotoclax** nepovažujeme za relevantný komparátor, keďže v ZKL platnom k 10/2026 nemá úhradu v predmetnej indikácii [19]. Jeho používanie v slovenskej klinickej praxi neuviedli ani oslovení odborníci.
- **BSC** nepovažujeme za samostatný relevantný komparátor. Odborník B odhadol, že samotnú podpornú liečbu dostáva približne 5 % pacientov. BSC zároveň zahŕňa podporné opatrenia, ktoré môžu byť poskytované súbežne s aktívnou liečbou, a nepredstavuje preto rovnocennú alternatívu k PIR. Vzhľadom na jej nízke odhadované zastúpenie ju nezaraďujeme medzi samostatné relevantné komparátory.
- **ASCT ani AlloSCT** nepovažujeme za relevantný komparátor. Ide o postupy uplatňované v inej línii liečby, ktoré nepredstavujú alternatívu k PIR v rovnakom bode liečebného algoritmu.

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 a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

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

Hlavným klinickým dôkazom pre PIR je jednoramenná, otvorená, multicentrická štúdia fázy 1/2 BRUIN 18001 (Tabuľka 5). Do štúdie boli zaradení pacienti s B-bunkovými malignitami vrátane MCL, ktorí zlyhali na SoC alebo ju netolerovali. Pre hodnotenú indikáciu sú relevantní pacienti s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe BTKi. Primárny analyzovaný súbor pacientov (PAS, z angl. primary analysis set) tvorilo prvých 90 pacientov s MCL predliečených BTKi [35].

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03740529	BRUIN 18001	PIR	bez komparátora	PAS (n = 90)	Ukončená 12/2025

PIR – pirtobrutinib, PAS – primárny analyzovaný súbor pacientov (z angl. primary analysis set)

Zdroj: [36]

Keďže štúdia BRUIN 18001 neobsahovala kontrolné rameno, DR dodal ako hlavný komparatívny dôkaz pre účely tohto hodnotenia neukotvené nepriame porovnanie upravené párovaním (z angl. matching-adjusted indirect comparison, MAIC), v ktorom porovnal pacientov liečených PIR v štúdii BRUIN 18001 s externými údajmi z reálnej klinickej praxe (z angl. real-world evidence, RWE) z americkej databázy ConcertAI. V porovnaní boli dostupné individuálne údaje pacientov z oboch zdrojov a na zníženie rozdielov medzi porovnávanými populáciami boli použité viaceré metódy párovania a váženia (Tabuľka 6) [37, 38].

Tabuľka 6: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz

Názov publikácie	Intervencia a komparátory	Čas publikácie	Zdroj financovania	Ref.
COMPARATIVE ANALYSIS REPORT: PIRTOBRUTINIB versus RWE STANDARD OF CARE*	PIR zo štúdie BRUIN 18001 vs SoC z databázy ConcertAI	nepublikované / predložené v rámci žiadosti	DR	Príloha k FER – MAIC Report
Real-World Comparator Cohort for BRUIN-18001 for Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL): Generation of the External Comparator Arm and Comparative Outcome Results **	PIR zo štúdie BRUIN 18001 vs SoC z databázy ConcertAI	nepublikované / predložené v rámci žiadosti	DR	Príloha k FER – MAIC Report

PIR – pirtobrutinib, SoC – štandardná starostlivosť (z angl. standard of care), DR – držiteľ registrácie, FER – farmakoekonomický rozbor

** predložený report obsahuje dve samostatné nepriame porovnania PIR voči externým RWE kohortám; údaje zo štúdie BRUIN 18001 boli porovnávané osobitne s databázou ConcertAI a osobitne so štúdiou SCHOLAR-2; zdroje ConcertAI a SCHOLAR-2 neboli porovnávané navzájom.*

*** report bol predložený DR prostredníctvom e-mailovej komunikácie v odpovedi na žiadosť NIHO o súčinnosť.*

Zdroj: [39]

DR v rámci predloženého dokumentu uviedol aj MAIC voči SoC zo štúdie SCHOLAR-2 [40], ktorá predstavuje európsku retrospektívnu štúdiu založenú na prehľade zdravotnej dokumentácie pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe BTKi. Do porovnania vstupovali individuálne údaje pacientov liečených PIR zo štúdie BRUIN 18001 a publikované agregované údaje zo SCHOLAR-2. Individuálne údaje o OS pacientov zo SCHOLAR-2 boli rekonštruované z digitalizovanej Kaplanovej-Meierovej (KM) krivky. Porovnanie voči SCHOLAR-2 do ďalšieho hodnotenia klinickej účinnosti samostatne nereportujeme. Za hlavný komparatívny dôkaz považujeme v súlade so zdrojom modelovaného prínosu vo FEM porovnanie PIR voči SoC z databázy ConcertAI.

V rámci výzvy na opravu č. 2 bol DR požiadaný o doplnenie klinického dôkazu porovnávajúceho účinnosť a bezpečnosť PIR voči relevantnej SoC osobitne u pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe cBTKi, ktorí nie sú vhodní na CAR-T terapiu, a u pacientov po predchádzajúcej CAR-T terapii. DR uviedol, že priame porovnania v uvedených populáciách nie sú dostupné a dodatočné nepriame porovnanie s využitím databázy ConcertAI nebolo možné vykonať, keďže pôvodné individuálne údaje z databázy boli po dokončení analýzy vymazané (bližšie v časti 9.5). **DR požadovaný komparatívny dôkaz nepredložil ani pre jednu z populácií zahrnutých v upravenom IO.**

DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 2 predložil naivné porovnanie výsledkov zo štúdie BRUIN 18001 s údajmi z českého národného registra non-Hodgkinových lymfómov (NiHiL). Do registra bolo zahrnutých [redacted] pacientov, [redacted]. Samostatne bola analyzovaná aj kohorta [redacted] pacientov [redacted]. Toto naivné porovnanie s českým registrom do ďalšieho hodnotenia komparatívnej účinnosti nezahŕňame. [redacted]
(Tabuľka 7). Naivné porovnanie nepovažujeme za dostatočne spoľahlivé na odhad relatívneho účinku PIR voči SoC.

Tabuľka 7: Porovnanie východiskových charakteristík pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe cBTKi v kohortách českého registra NiHiL a v štúdii BRUIN 18001

	Register pacientov s MCL v ČR				[redacted]
[redacted]					

Zdroj: [41]

4.1.1 Základná charakteristika

Štúdia BRUIN 18001 [36, 42]

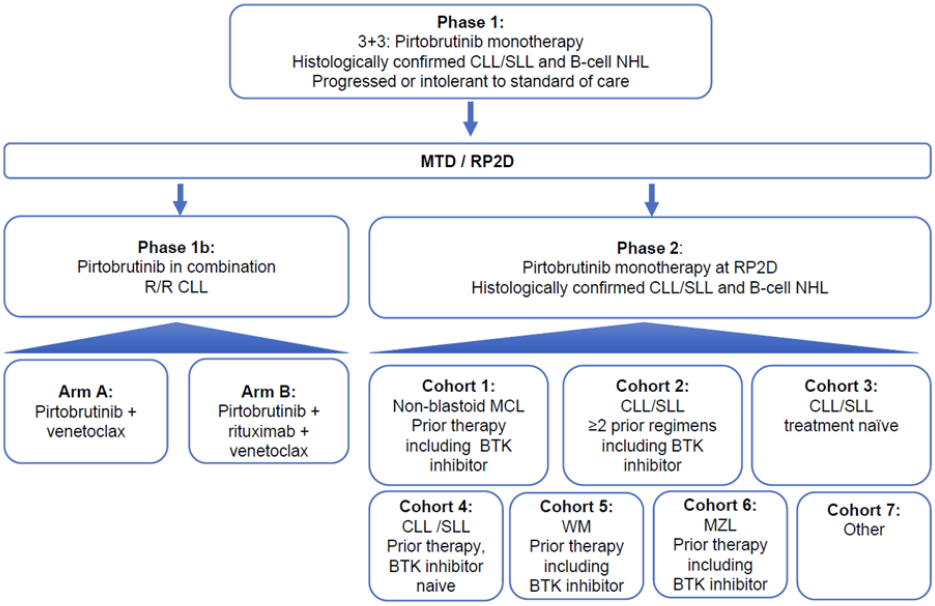
BRUIN 18001 bola multicentrická, otvorená, jednoramenná štúdia fázy 1/2, hodnotiaca PIR u dospelých pacientov s predtým liečenými B-bunkovými malignitami, vrátane MCL. Obrázok 3 zobrazuje dizajn štúdie BRUIN 18001.

- Do fázy 1 mohli byť zaradení dospelí pacienti s histologicky potvrdenou B-bunkovou malignitou, vrátane chronickej lymfocytovej leukémie (z angl. chronic lymphocytic leukemia, CLL), malobunkového lymfocytového lymfómu (z angl. small lymphocytic lymphoma, SLL), Waldenströmovej makroglobulinémie a B-bunkových NHL vrátane MCL, ktorí zlyhali alebo netolerovali najmenej dva predchádzajúce režimy SoC, prípadne dostali najmenej jeden predchádzajúci režim obsahujúci BTKi, ak bol BTKi schválený v prvej línii. Fáza 1 zahŕňala eskaláciu a následnú expanziu dávky s cieľom stanoviť maximálnu tolerovanú dávku a odporúčanú dávku PIR pre fázu 2. PIR sa podával perorálne v dávkach 25 – 300 mg jedenkrát denne v 28-dňových cykloch. Ako odporúčaná dávka PIR pre fázu 2 bola stanovená dávka 200 mg jedenkrát denne. Súčasťou štúdie bola aj fáza 1b hodnotiaca PIR v kombinácii s venetoklaxom s alebo bez rituximabu u pacientov s r/r CLL/SLL.
- Vo fáze 2 boli pacienti zaraďovaní do siedmich expanzných kohort podľa typu B-bunkovej malignity a predchádzajúcej liečby. Kohorta 1 bola určená pre pacientov s neblastoidným MCL s nadmernou expresiou cyklínu D1 a/alebo translokáciou t(11;14), ktorí boli predtým liečení režimom obsahujúcim BTKi. Vo fáze 2 bol PIR podávaný perorálne v dávke 200 mg jedenkrát denne v 28-dňových cykloch. Liečba pokračovala do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo ukončenia liečby z iného dôvodu. Pacienti s progresiou mohli v liečbe PIR pokračovať, ak podľa skúšajúceho naďalej dosahovali klinický prínos. Primárnym ukazovateľom účinnosti vo fáze 2 bola miera objektívnej odpovede (z angl. overall response rate, ORR) hodnotená nezávislou hodnotiacou komisiou (z angl. independent review committee, IRC), pričom pri MCL sa použili Lugano kritériá (2014). Medzi sekundárne ukazovatele patrili ORR hodnotená skúšajúcim, najlepšia celková odpoveď (z angl. best overall response, BOR), trvanie odpovede (z angl. duration of response, DOR), PFS, OS, bezpečnosť a tolerabilita, farmakokinetika a u pacientov s MCL aj zlepšenie symptómov súvisiacich s ochorením a fyzického fungovania.

Pre hodnotenú indikáciu je z hľadiska účinnosti relevantný PAS, ktorý tvorilo prvých 90 pacientov s MCL predliečených BTKi zaradených vo fáze 1 alebo 2 štúdie. PAS teda nezahŕňal výhradne pacientov zaradených do kohorty 1 fázy 2. Pacienti z fázy 1, ktorí spĺňali kritériá príslušnej kohorty fázy 2, mohli byť zahrnutí do analýzy.

Sponzorom štúdie bola spoločnosť Loxo Oncology, Inc., súčasť Eli Lilly and Company.

Obrázok 3: Dizajn klinickej štúdie BRUIN 18001



Abbreviations: BTK = Bruton's tyrosine kinase; CLL = chronic lymphocytic leukemia; CNS = central nervous system; MCL = nonblastoid mantle cell lymphoma; MTD = maximum tolerated dose; MZL = marginal zone lymphoma; NHL = non-Hodgkin lymphoma; RP2D = recommended phase 2 dose; R/R = relapsed/refractory; SLL = small lymphocytic lymphoma; WM = Waldenström macroglobulinemia.

Note: Cohort 7 includes patients with CLL/SLL or NHL not otherwise specified in Cohorts 1 through 6, inclusive of CLL/SLL, Richter's transformation, or low-grade NHL with transformation, blastoid MCL, and patients with history of CNS involvement or primary CNS lymphoma.

Zdroj: [42]

MAIC [39]

DR predložil adjustované, neukotvené, nepriame porovnanie pacientov liečených PIR v štúdii BRUIN 18001 s pacientmi liečenými SoC podľa údajov z americkej databázy ConcertAI. Predložený report (Tabuľka 6) obsahoval aj samostatné nepriame porovnanie PIR so SoC zo štúdie SCHOLAR-2, ktoré je opísané vyššie a samostatne ho nereportujeme.

Databáza ConcertAI [38, 39]

ConcertAI predstavuje americký externý zdroj údajov z reálnej klinickej praxe (z angl. real-world data, RWD). Ide o onkologickú databázu elektronických zdravotných záznamov (z angl. electronic medical records, EMR) z viacerých onkologických ambulancií a pracovísk v USA, pričom identifikačné údaje pacientov boli odstránené. Samotná databáza zahŕňa širšie onkologické údaje, pre túto analýzu však boli vybraní dospelí pacienti s potvrdenou diagnózou MCL po predchádzajúcej liečbe cBTKi. Databáza obsahuje štruktúrované údaje na úrovni jednotlivých pacientov, ktoré zachytávajú ich liečebnú cestu v čase, a tieto údaje boli doplnené manuálnou kontrolou zdravotnej dokumentácie. V analýze boli dostupné údaje o veku, pohlaví, klinických charakteristikách, charakteristikách ochorenia, potvrdenej diagnóze MCL, podanej intravenóznej a perorálnej liečbe vrátane dátumov podania a o mesiaci a roku úmrtia. Údaje v publikovanej analýze boli dostupné za obdobie január 2011 až júl 2021.

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita [39, 42]

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované v štúdii BRUIN 18001 ako čas od prvej dávky PIR po smrť z akejkoľvek príčiny. OS predstavovalo sekundárny ukazovateľ štúdie.

V adjustovanom nepriamom porovnaní PIR voči SoC s využitím údajov z databázy ConcertAI bolo OS primárnym hodnoteným ukazovateľom.

Morbidita [39, 42, 43]

PFS (z angl. progression-free survival) je prežívanie bez progresie definované v štúdii BRUIN 18001 ako čas od prvej dávky PIR po progresiu ochorenia alebo smrť z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastalo skôr. PFS predstavovalo sekundárny ukazovateľ štúdie BRUIN 18001. V databáze ConcertAI bolo prežívanie bez progresie v reálnej klinickej praxi (z angl. real-world progression-free survival, rwPFS) definované ako čas od začiatku vybranej línie liečby po cBTKi do zdokumentovanej progresie alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny. DR porovnával rwPFS z databázy ConcertAI s PFS zo štúdie BRUIN 18001 hodnoteným skúšajúcim (z angl. investigator, INV), označovaným ako PFS INV, ktoré použil aj ako vstup do farmakoekonomického modelu (FEM). PFS hodnotené nezávislou hodnotiacou komisiou (z angl. independent review committee, IRC), označované ako IRC PFS, analyzoval osobitne.

Kvalita života [39, 42, 44]

HRQoL (z angl. health-related quality of life, HRQoL) je kvalita života súvisiaca so zdravím. V štúdii BRUIN 18001 bola hodnotená pomocou subškál fyzického fungovania a celkového zdravotného stavu/kvality života **EORTC QLQ-C30 verzia 3.0** (z angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30). Symptómy súvisiace s MCL boli hodnotené pomocou 13 položiek z EORTC Item Library a únava pomocou samostatného súboru 6 položiek z EORTC Item Library. Všetky škály nadobúdali hodnoty od 0 do 100. Vyššie skóre pri fyzickom fungovaní a kvalite života predstavovalo priaznivejší výsledok, zatiaľ čo vyššie skóre pri symptómoch MCL a únave predstavovalo závažnejšie symptómy.

Vopred definovaná minimálna klinicky významná zmena (z angl. minimal clinically important difference, MCID) pre jednotlivé pacientom hlásené ukazovatele sumarizuje Obrázok 4. Zmeny nedosahujúce uvedené hranice boli klasifikované ako stabilný výsledok.

Obrázok 4: Prahové hodnoty minimálnej klinicky významnej zmeny v pacientom hlásených ukazovateľoch u pacientov s MCL liečených PIR v štúdii BRUIN 18001



Zdroj: [44]

HRQoL sa v nepriamom porovnaní PIR voči SoC s využitím údajov z databázy ConcertAI nehodnotila.

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá

Štúdia BRUIN 18001 [36, 42, 44]

Vybrané inklúzne a exklúzne kritériá štúdie BRUIN 18001 sumarizuje Obrázok 5. Uvedené inklúzne a exklúzne kritériá sa vzťahujú na širšiu populáciu pacientov zaraďovaných do štúdie BRUIN 18001. Pre hodnotenie účinnosti je relevantný PAS (n = 90). PAS tvorilo prvých 90 po sebe zaradených pacientov s MCL z fázy 1 alebo 2, ktorí mali pri vstupe do štúdie merateľné ochorenie podľa hodnotenia skúšajúceho, boli predliečení režimom obsahujúcim cBTKi, nemali známe postihnutie CNS a dostali aspoň jednu dávku PIR.

Obrázok 5: Vybrané inklúzne a exklúzne kritériá fázy 1/2 štúdie BRUIN 18001

Inclusion criteria	Exclusion criteria
▪ At least 18 years of age ▪ Histologically confirmed B-cell malignancy (e.g., CLL/SLL, WM, NHL). Failed or intolerant to either ≥ 2 prior standard of care regimens given in combination or sequentially or have received 1 prior BTKi-containing regimen when a BTKi is approved as first-line therapy or prior treatment defined for phase 2 cohort ▪ ECOG PS 0-2 ▪ Ability to receive trial drug therapy orally ▪ Willingness of men and women of reproductive potential to observe conventional and effective birth control	▪ Investigational agent or anticancer therapy within 5 half-lives ▪ No concurrent systemic anticancer therapy is permitted ▪ Major surgery within the past 4 weeks or radiation for palliation within 7 days of the first dose of pirtobrutinib ▪ Pregnancy or lactation ▪ Patients requiring therapeutic anticoagulation with warfarin ▪ Any unresolved toxicities from prior therapy greater than CTCAE v5.0 Grade 2 or greater at the time of starting trial treatment except for alopecia ▪ History of allogeneic or autologous stem cell transplant or CAR-T therapy within the past 60 days ▪ CNS involvement by systemic lymphoma ▪ Active uncontrolled autoimmune cytopenia ▪ Clinically significant cardiovascular disease ▪ Active uncontrolled systemic bacterial, viral, fungal, or parasitic infection ▪ Known HIV infection ▪ Clinically significant active malabsorption syndrome ▪ Current treatment with certain strong CYP3A4 inhibitors or inducers and/or strong P-gp inhibitors ▪ Prior treatment with pirtobrutinib or known hypersensitivity to any component or excipient of pirtobrutinib ▪ Active second malignancy unless in remission and with life expectancy > 2 years

Abbreviations: BTKi, Bruton tyrosine kinase inhibitor; CAR-T, chimeric antigen receptor T cell; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; CNS, central nervous system; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP3A4, cytochrome P450, family 3, subfamily A; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HIV, human immunodeficiency virus; NHL, non-Hodgkin lymphoma; SLL, small lymphocytic lymphoma; WM, Waldenström macroglobulinemia.

Source: NCT03740529

Zdroj: [44]

MAIC

Pre vytvorenie externého ramena komparátora boli z databázy ConcertAI vybraní pacienti s MCL s cieľom zosúladiť populáciu s pacientmi zo štúdie BRUIN 18001. Postup výberu pacientov do analyzovanej kohorty ConcertAI sumarizuje Obrázok 6.

Obrázok 6: Inklúzne a exklúzne kritériá pri výbere pacientov s MCL z databázy ConcertAI



Zdroj: [43]

Opis populácie [43]

Do neadjustovaného porovnania vstupovalo [redacted] pacientov liečených PIR zo štúdie BRUIN 18001 a [redacted] pacientov z databázy ConcertAI. Z PAS štúdie BRUIN 18001 (n = 90) bol z porovnania vylúčený jeden pacient s ECOG = 2. Na zníženie rozdielov vo východiskových charakteristikách porovnávaných populácií boli hodnotené viaceré metódy párovania a váženia. Vyváženosť populácií bola posudzovaná pomocou absolútneho štandardizovaného rozdielu priemerov a zohľadňovala sa aj efektívna veľkosť vzorky. DR použil párovanie pacientov v pomere 1 : 1 pomocou metódy PSML (z angl. propensity score matching on the logit of the propensity score). Každému pacientovi z jednej skupiny bol priradený jeden pacient z druhej skupiny s čo najpodobnejším tzv. propensity skóre. Pri párovaní bol povolený rozdiel v tzv. logite propensity skóre do 0,2-násobku jeho spoločnej smerodajnej odchýlky. Do modelov párovania a váženia boli zahrnuté charakteristiky dostupné v oboch zdrojoch údajov, konkrétne vek, pohlavie, štádium ochorenia podľa Ann Arbor, postihnutie kostnej drene a gastrointestinálneho traktu, hladina LDH, histologický typ MCL, dôvod ukončenia predchádzajúcej liečby BTKi a počet predchádzajúcich línií liečby. Po aplikovaní metódy PSML bolo do porovnania zahrnutých [redacted] pacientov zo štúdie BRUIN 18001 a [redacted] pacientov z databázy ConcertAI. Východiskové charakteristiky po adjustácii sumarizuje Obrázok 7.

Rameno komparátora predstavoval terapeutický mix. Po adjustácii metódou PSML tvorili liečby založené na anti-CD20 [redacted] %, opakovaná liečba iným BTKi [redacted] %, ostatné chemoterapeutické režimy [redacted] %, monoterapia lenalidomidom [redacted] % a venetoklax [redacted] %. Predložený MAIC neuvádza podrobnejšie zloženie jednotlivých anti-CD20 a chemoterapeutických režimov [39].

Obrázok 7: Východiskové charakteristiky pacientov zo štúdie BRUIN 18001 a databázy ConcertAI po adjustácii metódou PSML

[redacted]

Zdroj: [45]

4.1.4 Čas analýzy dát

Výsledky komparatívnej účinnosti reportujeme z MAIC. Do MAIC vstupovali dáta z PAS štúdie BRUIN 18001 pri dátume ukončenia zberu údajov (z angl. data cut-off, DCO) 01/2022 a dáta z databázy ConcertAI dostupné do 07/2021. Pacienti z databázy ConcertAI začínali liečbu po predchádzajúcej liečbe cBTKi v období rokov [redacted]. Medián dĺžky sledovania pre OS bol [redacted] mesiaca (95 % interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval, CI): [redacted]) v kohorte zo štúdie BRUIN 18001 a [redacted] mesiaca (95 % CI: [redacted]) v kohorte ConcertAI [43].

Výsledky kvality života zo štúdie BRUIN 18001 reportujeme z DCO 01/2025. V populácii pacientov s MCL zahrnutej do finálnej analýzy kvality života (n = 124) bol medián dĺžky sledovania 39,7 mesiaca (interkvartilové rozpätie (z angl. interquartile range, IQR): 27,8 – 45,0) [46]. Do analýzy kvality života boli zahrnutí iba pacienti s neblastoidným MCL.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS)

Obrázok 8: KM krivky OS z porovnania BRUIN 18001 a ConcertAI po adjustácii metódou PSML

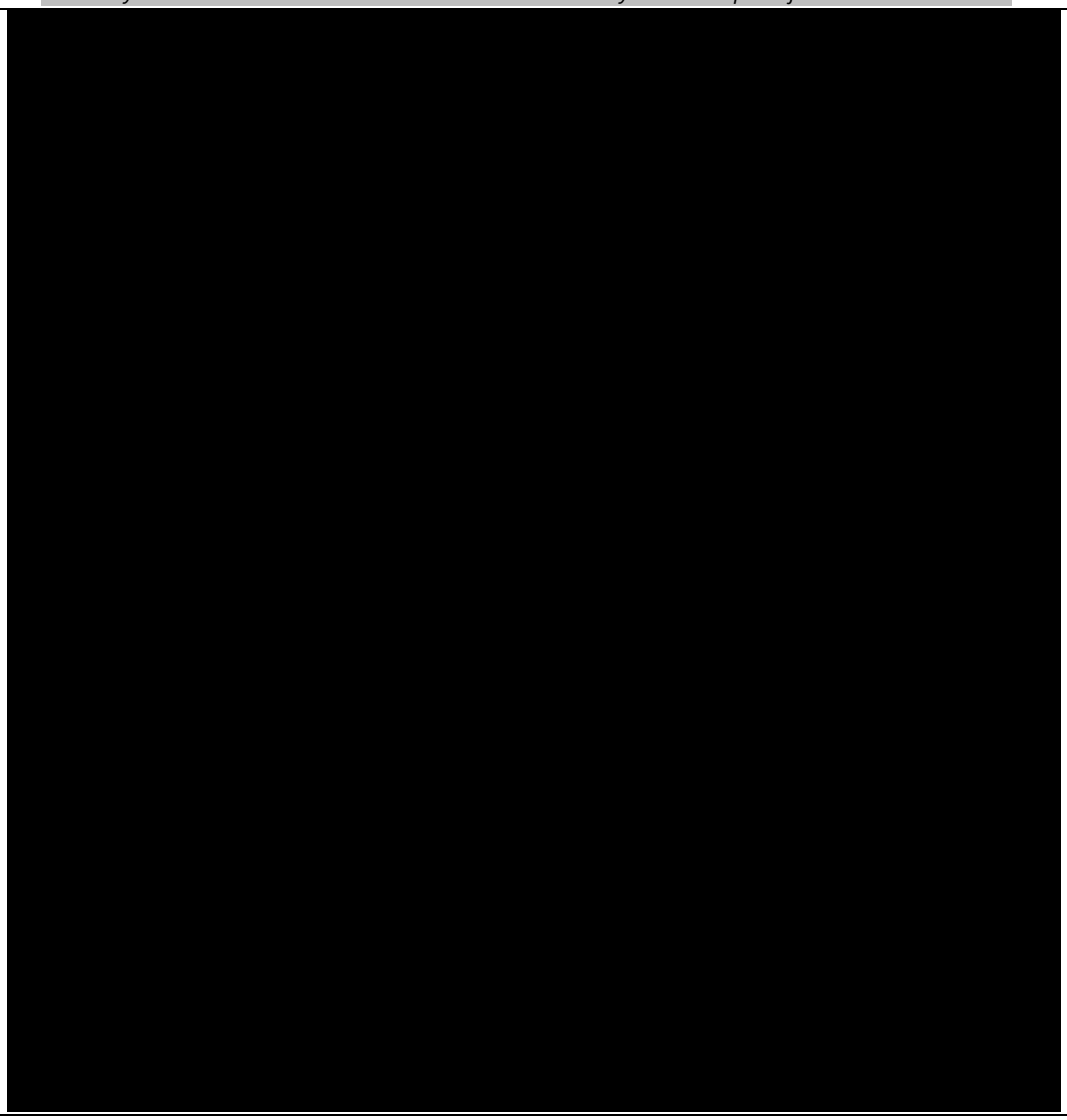
[redacted]

Zdroj: [43]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie (PFS)

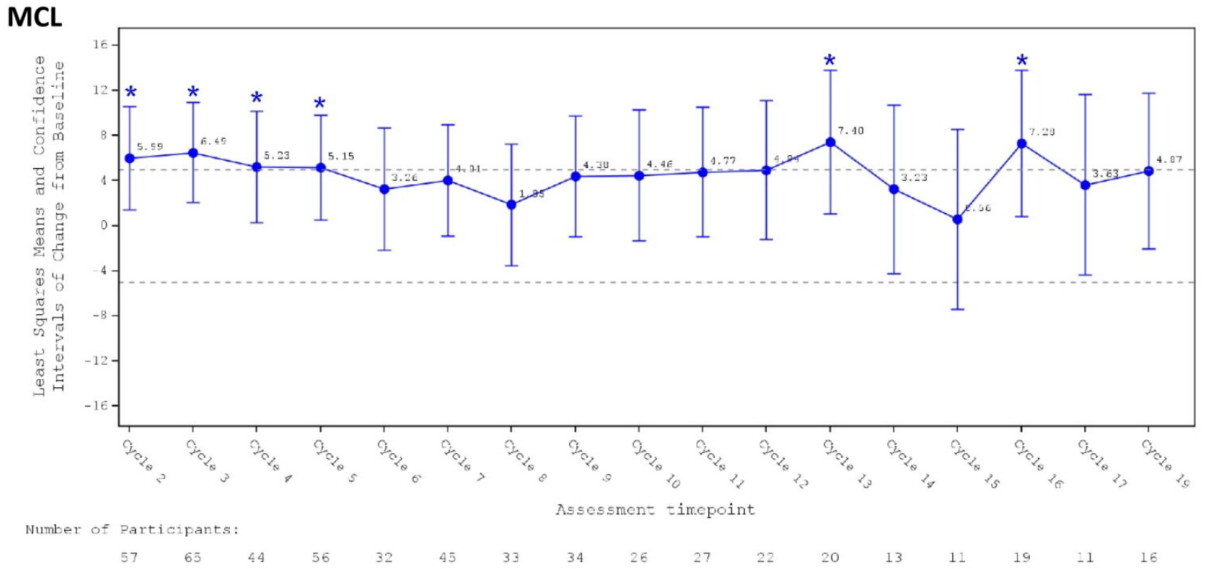
Obrázok 9: KM krivky PFS INV zo štúdie BRUIN 18001 a rwPFS z databázy ConcertAI po adjustácii metódou PSML



Zdroj: [43]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

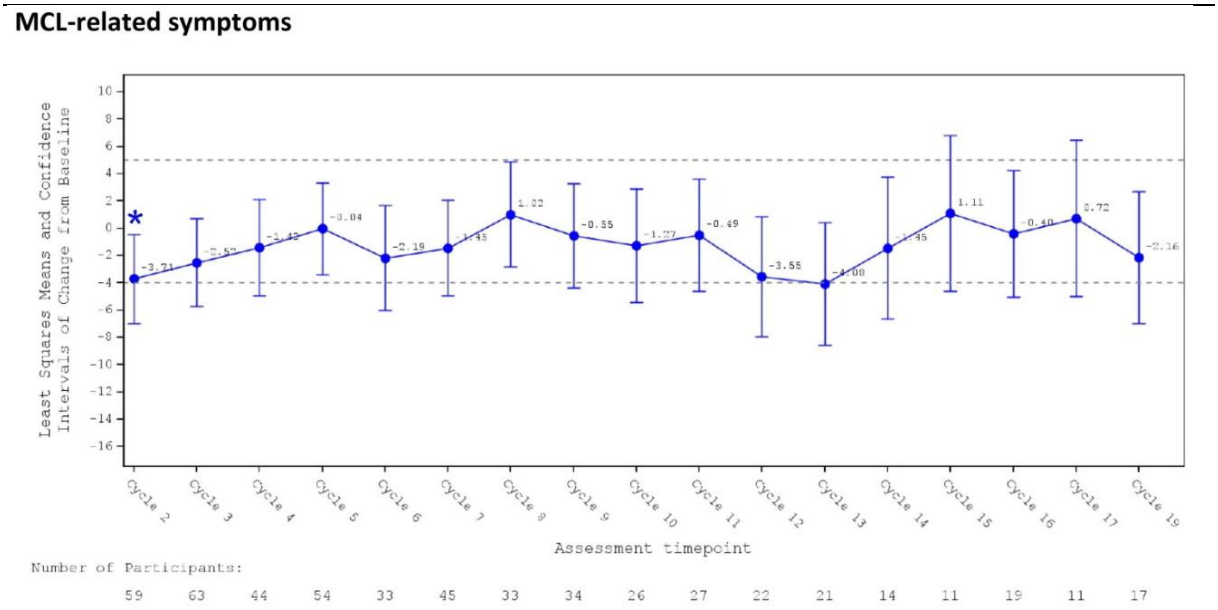
Obrázok 10: Zmena skóre celkového zdravotného stavu/kvality života oproti východiskovej hodnote u pacientov s MCL v štúdii BRUIN 18001 (DCO: 01/2025)



*Zvýšenie skóre oproti východiskovej hodnote znamená zlepšenie kvality života, čiarkovaná čiara nižšie označuje klinicky významné zhoršenie, čiarkovaná čiara vyššie označuje klinicky významné zlepšenie, *p < 0,05 oproti východiskovej hodnote*

Zdroj: [46]

Obrázok 11: Zmena skóre symptómov súvisiacich s MCL oproti východiskovej hodnote u pacientov s MCL v štúdii BRUIN 18001 (DCO: 01/2025)



*Zvýšenie skóre oproti východiskovej hodnote znamená zhoršenie symptómov súvisiacich s MCL, čiarkovaná čiara nižšie označuje klinicky významné zlepšenie, čiarkovaná čiara vyššie označuje klinicky významné zhoršenie, *p < 0,05 oproti východiskovej hodnote*

Zdroj: [46]

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Nie sú dostupné výsledky komparatívnej bezpečnosti PIR voči SoC, keďže bezpečnosť nebola súčasťou MAIC. V databáze ConcertAI boli samostatne zaznamenané AE súvisiace s vopred definovanými sentinelovými udalosťami.

Vzhľadom na odlišný spôsob zberu údajov ich nepovažujeme za porovnateľné s údajmi o bezpečnosti zo štúdie BRUIN 18001 [43].

Bezpečnosť PIR hodnotíme na základe štúdie BRUIN 18001, ktorej dizajn je bližšie opísaný v časti 4.1.1 a inklúzne a exklúzne kritériá štúdie sú opísané v časti 4.1.3. Pre hodnotenie bezpečnosti používame DCO 01/2022. Do analýzy bolo zahrnutých 164 pacientov s r/r MCL liečených PIR, z ktorých 150 pacientov (91,5 %) bolo predtým liečených cBTKi a 14 pacientov (8,5 %) cBTKi predliečených nebolo. Aspoň jednu dávku PIR vo výške 200 mg dostalo 151 pacientov (92,1 %). Medián trvania liečby predstavoval 4,5 mesiaca [35].

Hodnotené ukazovatele [42]

Závažná nežiaduca udalosť (z angl. serious adverse event, **SAE**) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [47] akýkoľvek neočakávaný škodlivý prejav, ktorý po podaní akejkoľvek dávky vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, má za následok trvalé alebo významné zdravotné postihnutie alebo práceneschopnosť, prejavuje sa vrodenou úchylkou alebo znetvorením, či predstavuje ohrozenie na živote alebo vyústi do úmrtia.

Nežiaduca udalosť vyskytujúca sa počas liečby (z angl. treatment-emergent adverse event, **TEAE**) je AE zaznamenaná počas obdobia po začatí hodnotenej liečby. V štúdii BRUIN 18001 boli frekvencia, intenzita a príčinná súvislosť TEAE hodnotené skúšajúcim od podania prvej dávky PIR.

Klasifikácia stupňa intenzity AE

Stupeň intenzity AE bol hodnotený podľa Spoločných terminologických kritérií pre AE v 5.0 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [48] Národného onkologického inštitútu (z angl. National Cancer Institute, NCI) na päťbodovej stupnici (stupeň 1 až 5):

- Stupeň 1: mierne AE. Bez príznakov alebo mierne príznaky, len klinické alebo diagnostické pozorovanie, intervencia nie je indikovaná.
- Stupeň 2: stredne ťažké AE. Indikovaný je minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie aktivít každodenného života je veku primerané.
- Stupeň 3: ťažké AE alebo medicínsky významné AE, 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 AE. Indikovaný je urgentný zásah.
- Stupeň 5: smrť súvisiaca s AE.

Ukončenie liečby v dôsledku AE.

4.4. Výsledky bezpečnosti

BRUIN 18001 [35]

AE sa vyskytli približne u 90 % pacientov. AE stupňa 3/4 sa vyskytli u 39,6 %, pričom približne polovica z nich sa pripisovala liečbe PIR. SAE boli zaznamenané u 55 zo 164 pacientov (33,5 %), pričom u 8 pacientov (4,9 %) boli posúdené ako súvisiace s PIR. Najčastejšou SAE bola pneumónia, zaznamenaná u 13 pacientov (7,9 %). U 3 pacientov (1,8 %) bola posúdená ako súvisiaca s PIR. Prehľad SAE sumarizuje Obrázok 12.

AE viedli k prerušeniu dávkovania u 42 pacientov (25,6 %) a k zníženiu dávky u 8 pacientov (4,9 %). TEAE viedli k trvalému ukončeniu liečby u 15 pacientov (9,1 %), pričom najčastejšou príčinou bola pneumónia u 2 pacientov (1,2 %). Trvalé ukončenie liečby kvôli vedľajším účinkom sa vyskytli u 5 pacientov (3,0 %).

Najčastejšie TEAE bez ohľadu na príčinnú súvislosť s liečbou sumarizuje Obrázok 14.

TEAE stupňa 5 boli zaznamenané u 11 pacientov (6,7 %). Žiadna z týchto udalostí nebola skúšajúcim posúdená ako súvisiaca s PIR, hoci príčinnú súvislosť s liečbou nemožno úplne vylúčiť.

Obrázok 12: Závažné nežiaduce udalosti (SAE) v bezpečnostnej populácii pacientov s MCL v štúdii BRUIN 18001 (DCO 1/2022)

	MSAS (N = 164)		CSAS (N = 311)		OMTSAS (N = 725)	
PT, n (%)	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
Any SAE	55 (33.5)	8 (4.9)	120 (38.6)	26 (8.4)	255 (35.2)	41 (5.7)
Pneumonia	13 (7.9)	3 (1.8)	17 (5.5)	5 (1.6)	34 (4.7)	8 (1.1)
COVID-19 pneumonia	5 (3.0)	0	16 (5.1)	2 (0.6)	28 (3.9)	2 (0.3)
COVID-19	2 (1.2)	0	11 (3.5)	0	17 (2.3)	0
Febrile neutropenia	1 (0.6)	1 (0.6)	9 (2.9)	5 (1.6)	13 (1.8)	8 (1.1)
Anaemia	1 (0.6)	0	7 (2.3)	2 (0.6)	12 (1.7)	2 (0.3)
Pyrexia	1 (0.6)	0	3 (1.0)	0	11 (1.5)	1 (0.1)
Sepsis	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (1.3)	1 (0.3)	11 (1.5)	2 (0.3)
Acute kidney injury	2 (1.2)	0	4 (1.3)	0	10 (1.4)	0
Bacteraemia	1 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	7 (1.0)	1 (0.1)
Pleural effusion	3 (1.8)	0	2 (0.6)	0	7 (1.0)	0
Respiratory failure	2 (1.2)	0	3 (1.0)	1 (0.3)	7 (1.0)	1 (0.1)
Urinary tract infection	0	0	6 (1.9)	0	7 (1.0)	0

Abbreviations: CLL = chronic lymphocytic leukaemia; CSAS = CLL/SLL Safety Analysis Set; COVID-19 = coronavirus disease 2019; MCL = mantle cell lymphoma; MSAS = MCL Safety Analysis Set; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; OMTSAS = Overall Monotherapy Safety Analysis Set; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SLL = small lymphocytic lymphoma

Zdroj: [49]

Obrázok 13: Najčastejšie nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (TEAE; výskyt ≥ 10 %) a zodpovedajúce nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (TRAE) v bezpečnostnej populácii pacientov s MCL v štúdii BRUIN 18001 (DCO 01/2022)

	MCL Safety Population (n = 164)			
	TEAE, (≥10%), No. (%)		TRAE, No. (%)	
Adverse Event	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Fatigue	49 (29.9)	4 (2.4)	34 (20.7)	4 (2.4)
Diarrhea	35 (21.3)	0	20 (12.2)	0
Dyspnea	27 (16.5)	3 (1.8)	15 (9.1)	1 (0.6)
Contusion	24 (14.6)	0	16 (9.8)	0
Anemia	21 (12.8)	8 (4.9)	10 (6.1)	4 (2.4)
Back pain	21 (12.8)	2 (1.2)	2 (1.2)	0
Cough	20 (12.2)	0	10 (6.1)	0
Pyrexia	19 (11.6)	0	6 (3.7)	0
Constipation	18 (11.0)	0	3 (1.8)	0
Nausea	18 (11.0)	0	7 (4.3)	0
Pneumonia	17 (10.4)	14 (8.5)	5 (3.0)	4 (2.4)
Myalgia	17 (10.4)	0	14 (8.5)	0

Zdroj: [35]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita

Internú validitu MAIC porovnávajúceho PIR so SoC považujeme za **nedostatočnú na vyhodnotenie klinického prínosu.** Hlavné limitácie uvádzame v bodoch nižšie:

- Ide o neukotvené nepriame porovnanie založené na údajoch z jednoramennej, otvorenej štúdie fázy I/II BRUIN, a na RWE z americkej databázy ConcertAI, ktoré reprezentujú SoC. Obe skupiny pacientov pochádzajú z nerandomizovaných zdrojov údajov a porovnanie nie je ukotvené prostredníctvom spoločného komparátora.
- V MAIC nebol vyhodnotený možný vplyv následnej CAR-T liečby na OS. V PAS štúdie BRUIN dostalo po liečbe PIR CAR-T liečbu 17 z 90 pacientov (18,9 %) [35]. Do analýzy MAIC po párovaní metódou PSML vstúpilo [redacted] pacientov v ramene PIR. MAIC neuvádza, koľkí z nich dostali následnú CAR-T liečbu [39]. Pri výbere pacientov z databázy ConcertAI bolo vylúčených [redacted] pacientov, ktorí bezprostredne po cBTKi dostali CAR-T liečbu alebo podstúpili transplantáciu. Počet pacientov s následnou CAR-T liečbou v ramene SoC taktiež nie je uvedený. Pacienti z databázy ConcertAI začali vybranú líniu liečby v rokoch [redacted], pričom FDA schválila BRAU (Tecartus) na liečbu r/r MCL v júli 2020 [50]. Dostupnosť následnej CAR-T liečby sa preto medzi ramenami mohla líšiť. DR nepredložil analýzu, ktorá by možný vplyv následnej CAR-T liečby na OS očistila. Rovnaký problém eviduje aj SÚKL [51, s. 15].
    - Gorzewski a kol. (2026) [52] v systematickom prehľade štúdií fázy III pri MCL skúmali, či účinok liečby na PFS umožňuje predpovedať účinok na OS. Do analýzy zahrnuli 16 štúdií fázy III, z ktorých získali 19 porovnaní liečebných ramien.
        - Päť z týchto porovnaní sa týkalo pacientov s r/r MCL. V tejto skupine zistili štatisticky významnú koreláciu medzi účinkami na PFS a OS (R^2 = 0,79; p = 0,04).
        - V celom súbore 19 porovnaní liečebných ramien bola korelácia podľa klasifikácie autorov stredne silná (R^2 = 0,75; interval R^2: 0,60 – 0,80).
        - V porovnaniach zo štúdií (n = 11), v ktorých bol nábor pacientov ukončený v roku 2013 alebo neskôr, teda v období po zavedení BTKi podľa definície autorov, bola korelácia silná (R^2 = 0,82, p < 0,001).
        - Zároveň v štúdii odhadli prah surogátneho účinku (z angl. surrogate threshold effect, STE): pri štúdii s priemernou veľkosťou 334 pacientov predstavoval pomer rizík (z angl. hazard ratio, HR) pre PFS 0,59. Tento prah vyjadruje veľkosť prínosu v PFS potrebnú na predpovedanie prínosu v OS. Nevzťahuje sa osobitne na skupinu piatich porovnaní týkajúcich sa r/r MCL a neumožňuje spätne predpovedať PFS z výsledku OS. V MAIC porovnávajúcom PIR so SoC bolo HR pre OS [redacted] (95 % CI: [redacted]) (Obrázok 8), zatiaľ čo HR pre PFS INV oproti rwPFS bolo [redacted] (95 % CI: [redacted]) (Obrázok 9).
        - [redacted] [53, str. 6]. Predpokladáme, že uvedený [redacted] súvisí s následnou liečbou v štúdii BRUIN 18001.
- Rozsah adjustácie populácií zahrnutých do MAIC bol obmedzený dostupnosťou údajov.
    - Do adjustácie nebolo možné zahrnúť niektoré prognosticky relevantné charakteristiky, najmä čas do progresie alebo relapsu ochorenia, genetické faktory vrátane mutácie TP53, stav metylácie DNA a proliferačný index Ki-67. Rovnakú limitáciu v súvislosti s porovnaním s databázou ConcertAI uviedol aj český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv, SÚKL) [51, s. 15].
    - Počet leukocytov nebol pre vysoký podiel chýbajúcich údajov zahrnutý do adjustácie, hoci predstavuje jednu zo zložiek zjednodušeného MIPI skóre [43, s. 40 – 41].
- Pri viacerých charakteristikách boli chýbajúce alebo nezaznamenané údaje zlúčené s konkrétnymi klinickými kategóriami.
    - Chýbajúce štádium ochorenia bolo zaradené spolu so štádiom III alebo IV.
    - Chýbajúce alebo nezdokumentované postihnutie kostnej drene a gastrointestinálneho traktu sa považovalo za neprítomné.
    - Chýbajúca hodnota LDH sa považovala za normálnu.

- Histologický variant bol síce zahrnutý do adjustácie, blastoidný a pleomorfný variant však boli zlúčené do spoločnej kategórie neklasického MCL. Adjustácia preto nezohľadnila potenciálne rozdielnu prognózu jednotlivých histologických variantov.
- Nezdokumentovaný histologický variant sa považoval za klasický variant MCL [43, s. 5 – 6]. Takýto postup mohol viesť k nesprávnej klasifikácii pacientov a k zdanlivej rovnováhe medzi kohortami.
- Z analýzy boli vylúčení pacienti s ECOG skóre 2. Premenná ECOG následne nebola zahrnutá do adjustácie, keďže po vylúčení týchto pacientov zostali iba pacienti s ECOG skóre 0 alebo 1, ktorí boli autormi MAIC považovaní za jednu klinickú skupinu [49, s. 4 a 7]. Nie je preto možné vylúčiť rozdielne zastúpenie pacientov s ECOG skóre 0 a 1 medzi porovnávanými kohortami ani jeho vplyv na výsledky.

- Spôsob hodnotenia PFS sa medzi zdrojmi údajov líšil. V štúdii BRUIN 18001 sa progresia hodnotila podľa vopred stanovených kritérií a v plánovaných časových intervaloch, zatiaľ čo rwPFS v databáze ConcertAI vychádzalo z vyšetrení a záznamov o progresii v bežnej klinickej praxi, ktoré sa nevykonávali v predpísaných intervaloch ani podľa jednotných kritérií [43, s. 8 – 9 a 41]. PFS hodnotené skúšajúcim zo štúdie BRUIN 18001 je (aj podľa samotného DR) svojou definíciou bližšie k rwPFS z databázy ConcertAI ako PFS hodnotené nezávislou hodnotiacou komisiou, ani tieto ukazovatele však nie sú plne porovnateľné [43, s. 20].
- MAIC neposkytuje komparatívne údaje o kvalite života ani bezpečnosti. Nie je preto možné posúdiť relatívny účinok PIR voči SoC v týchto ukazovateľoch, čo obmedzuje celkové posúdenie klinického prínosu PIR [43].
- Rameno komparátora tvoril heterogénny mix liečebných režimov. Samotní autori MAIC upozornili, že výsledky je z dôvodu použitia zmiešaného ramena komparátora potrebné interpretovať s opatrnosťou [43, s. 40]. Na základe dostupných údajov nie je možné porovnať účinnosť jednotlivých režimov v terapeutickom mixe.
- Definícia PAS nebola konzistentná medzi protokolom a štatistickými analytickými plánmi. V štúdii boli použité dva paralelne vypracované štatistické analytické plány (SAP), ktoré sa líšili v definícii analyzovaných populácií a plánovanom počte pacientov [str. 93 – 94; 49]. Prvý SAP (Interim CSR – plán štatistickej analýzy pre priebežnú správu z klinickej štúdie) predpokladal samostatnú analýzu 65 pacientov z kohorty 1, do ktorej mohli byť zaradení iba pacienti s neblastoidným MCL po predchádzajúcej liečbe BTKi. Pacienti s blastoidným MCL mohli byť zaradení do kohorty 7 a výsledky oboch kohort mali byť reportované samostatne. V druhom SAP (SCE SAP – plán štatistickej analýzy pre súhrn klinickej účinnosti) však boli pacienti z kohorty 1 a kohorty 7 tzv. poolovaní a PAS bol následne zvýšený zo 65 na prvých 90 pacientov s MCL zaradených vo fáze 1 alebo 2. Finálna definícia PAS už neobsahovala obmedzenie na neblastoidný MCL a PAS zahŕňal 8 (8,9 %) pacientov s blastoidným a 12 (13,3 %) pacientov s pleomorfným variantom. Rozhodnutie zvýšiť PAS na 90 pacientov bolo opísané iba v jednom z nich. Prvé verzie oboch SAP boli zároveň finalizované až po viac ako dvoch rokoch od začatia štúdie a oba dokumenty boli revidované krátko pred dátumom ukončenia zberu údajov. EMA upozornila, že rozdielne definície analytických populácií a neskoré zmeny plánovaných analýz sťažujú interpretáciu výsledkov a zvyšujú riziko skreslenia.
- Liek Jaypirca má v EÚ podmienečnú registráciu. EMA pri registrácii v indikácii r/r MCL po predchádzajúcej liečbe BTKi uviedla, že dostupné údaje boli obmedzené malým počtom pacientov a absenciou komparátora v štúdii BRUIN 18001. Pozorovanú mieru a trvanie odpovede považovala v kontexte nenaplnenej medicínskej potreby za dostatočný podklad iba pre podmienečnú registráciu [18].
- Boli zverejnené novšie výsledky štúdie BRUIN 18001 s DCO 01/2025, ktoré DR nepredložil a ktoré neboli zahrnuté do MAIC. V novšej analýze dosiahol PIR u 152 pacientov predliečených cBTKi ORR 49,3 %, medián DOR 21,6 mesiaca, medián PFS 5,6 mesiaca a medián OS 23,9 mesiaca [46]. Podľa Metodickej príručky MZ SR nebol splnený predpoklad na vyžiadanie aktualizovaného MAIC od DR [54]. DR v priebehu hodnotenia aktualizované údaje nedodal.
- Údaje o OS zo štúdie BRUIN boli v čase analýzy nezrelé. Rameno PIR malo [redacted] medián sledovania ako rameno SoC ([redacted] vs. [redacted] mesiaca) a [redacted] podiel cenzurovaných pacientov. Po adjustácii bolo cenzurovaných [redacted] % pacientov v ramene PIR a [redacted] % pacientov v ramene SoC [43, s. 9 a 15 – 16]. Odhad účinku na OS je preto neistý, najmä pri dlhšom časovom horizonte.

Externá validita

Externú validitu MAIC porovnávajúceho PIR s SoC považujeme za **nedostatočnú na vyhodnotenie klinického prínosu.** Hlavné limitácie uvádzame v bodoch nižšie:

- Do MAIC vstupujú údaje o pacientoch s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe cBTKi bez výberu alebo adjustácie podľa vhodnosti na CAR-T liečbu. Rameno PIR bolo vytvorené z údajov pacientov zo štúdie BRUIN a rameno SoC z individuálnych údajov databázy ConcertAI. Upravené IO však zahŕňa iba pacientov, ktorí v čase indikácie PIR nie sú vhodní na CAR-T liečbu z klinických, technologických alebo kapacitných dôvodov, a pacientov, ktorí už CAR-T liečbu absolvovali. Z údajov ConcertAI použitých na vytvorenie ramena SoC boli vylúčení pacienti, ktorí bezprostredne po cBTKi absolvovali CAR-T liečbu alebo transplantáciu kmeňových buniek. Celkovo bolo vylúčených [redacted] pacientov. V údajoch štúdie BRUIN použitých pre rameno PIR boli iba 4 z 90 pacientov (4,4 %) predliečení CAR-T. DR v odpovedi na výzvu č. 2 predložil samostatné výsledky účinnosti PIR pre túto podskupinu. Ide však o jednoramenné výsledky bez porovnania so SoC [41]. MAIC preto neposkytuje dôkaz o relatívnom účinku PIR voči SoC u pacientov po predchádzajúcej CAR-T liečbe. Výsledný odhad relatívneho účinku zároveň priamo nezodpovedá populácii pacientov nevhodných na CAR-T liečbu podľa požadovaného IO.
- Podľa prieskumu predloženého DR [16] je približne [redacted] % pacientov po cBTKi vhodných na CAR-T liečbu a približne [redacted] % z nich túto liečbu reálne absolvuje. Zo 100 pacientov po cBTKi by tak bolo približne [redacted] pacientov nevhodných na CAR-T a ďalších [redacted] pacientov by CAR-T napriek indikovaniu liečbu nedostalo, napríklad z technologických alebo kapacitných dôvodov. Spomedzi [redacted] pacientov, ktorí by CAR-T neabsolvovali, by preto približne [redacted] % tvorili pacienti nevhodní na CAR-T a [redacted] % pacienti vhodní na CAR-T, ktorí by ju reálne nedostali. Bez zohľadnenia samostatnej populácie po predchádzajúcej CAR-T liečbe by tak cieľovú populáciu PIR na Slovensku podľa dostupných údajov od DR tvorili prevažne pacienti nevhodní na CAR-T z klinických dôvodov.
- DR sa pri zdôvodnení použitia predloženého MAIC odvoláva aj na hodnotenie NIHO č. 58 lieku Zynlonta, v ktorom boli akceptované klinické dôkazy zo širšej populácie napriek IO obmedzenému na pacientov nevhodných na CAR-T liečbu alebo pacientov, ktorí ju už absolvovali. Tento postup však nepovažujeme za dostatočné odôvodnenie akceptovania predloženého MAIC pre PIR z nasledujúcich dôvodov:
    - V hodnotení lieku Zynlonta bol odhad relatívneho účinku na OS v MAIC upravený o vplyv následnej CAR-T liečby dvojstupňovou metódou. HR OS sa po úprave zmenilo a NIHO akceptovalo s neistotou takto upravené údaje pre modelovanie OS [55]. V aktuálnom hodnotení DR obdobnú analýzu nepredložil a zastúpenie následnej CAR-T liečby (v upravenej populácií) v porovnávaných ramenách nie je známe.
    - Podľa českého SÚKL výsledky v podskupine pacientov nevhodných na liečbu CAR-T v štúdii LOTIS-2 lieku Zynlonta naznačujú porovnateľnú účinnosť s celkovou populáciou štúdie a ne/vhodnosť pacientov na CAR-T nemá vplyv na výsledky liečby. SÚKL akceptoval použitie robustnejších výsledkov celkovej populácie aj pre podskupinu pacientov, pre ktorú bola požadovaná úhrada [str. 7 – 8, 56]. Naopak, v štúdii BRUIN výsledky v podskupine pacientov potenciálne nevhodných na liečbu CAR-T naznačujú výrazne horšie OS v porovnaní s celkovou hodnotenou populáciou (bod nižšie).
- EMA v rámci dokumentu hodnotenia zachovania statusu lieku na ojedinelé ochorenia uviedla post hoc analýzu 40 pacientov zo štúdie BRUIN, ktorí boli na základe kritérií odvodených zo štúdie ZUMA-2 identifikovaní ako potenciálne nevhodní na CAR-T liečbu. Medián OS v tejto podskupine predstavoval 13,34 mesiaca v porovnaní s 23,5 mesiaca v celkovom PAS (DCO 7/2022) (Obrázok 14). Zvyšných 50 z 90 pacientov nebolo v post hoc analýze identifikovaných ako potenciálne nevhodných na CAR-T. Hoci tak väčšina pacientov v PAS nebola identifikovaná ako potenciálne nevhodná na CAR-T, nemožno ich automaticky považovať za pacientov jednoznačne vhodných na túto liečbu. Analýza bola vykonaná post hoc a kritériá vhodnosti neboli v štúdii vopred stanovené. Výsledok preto neumožňuje spoľahlivo určiť účinok PIR podľa vhodnosti na CAR-T, naznačuje však, že prognóza pacientov nevhodných na CAR-T z klinických dôvodov môže byť výrazne horšia než prognóza celkového PAS. Použitie údajov celkového PAS na vytvorenie ramena PIR v MAIC tak môže viesť k nadhodnoteniu očakávaného OS u pacientov nevhodných na CAR-T z klinických dôvodov [str. 17 – 20; 57].

Obrázok 14: Výsledky účinnosti PIR u pacientov zo štúdie BRUIN 18001 identifikovaných podľa DR definovaných kritérií ako potenciálne nevhodní na CAR-T liečbu

	PAS (N = 16)	SAS1 (N = 18)	SAS2 (N = 6)	Total (N = 40)
Overall Response Rate				
n (%)	7 (43.8)	7 (38.9)	2 (33.3)	16 (40.0)
95% Confidence Interval	19.8, 70.1	17.3, 64.3	4.3, 77.7	24.9, 56.7
Duration of Response (months)				
Median	14.82	NE	NE	14.82
95% Confidence Interval	6.47, NE	3.22, NE	NE, NE	6.47 NE
Duration of Progression-free Survival (months)				
Median	8.28	5.59	5.55	5.59
95% Confidence Interval	1.58, 16.59	1.87, NE	1.87, NE	3.25, 16.59
Duration of Overall Survival (months)				
Median	8.57	NE	NE	13.34
95% Confidence Interval	2.83, NE	4.70, NE	2.60, NE	5.82, NE
Rate of Duration of Overall Survival				
At 12 months (%)	49.6	53.8	60.0	53.9
95% Confidence Interval	21.8, 72.4	25.9, 75.2	12.6, 88.2	35.9, 68.9

Abbreviations: CAR-T = chimeric antigen receptor-modified T cell; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable; PAS = primary analysis set; SAS = supplemental analysis set.

Zdroj: [57]

- Český SÚKL zamietol žiadosť o stanovenie maximálnej ceny a prvej dočasnej úhrady lieku Jaypirca. SÚKL považoval BRAU za relevantný komparátor pre celkovú populáciu pacientov po BTKi a na základe samostatného nepriameho porovnania konštatoval nižšiu účinnosť PIR. Predložené porovnania PIR s údajmi z ConcertAI a SCHOLAR-2 zároveň neakceptoval ako dôkaz prínosu u pacientov nevhodných na CAR-T liečbu, keďže neboli vykonané osobitne pre túto skupinu. Podľa SÚKL preto nebolo dostatočne preukázané splnenie českých podmienok pre požadovanú dočasnú úhradu [51].
- DR k výzve č. 2 doložil prílohu s vyjadrením LySK, v ktorej uvádza, že populácia pacientov nevhodných na CAR-T je heterogénna a nemožno ju redukovať iba na pacientov s vysokou krehkosťou alebo vysokým vekom. Podľa LySK populácia štúdie BRUIN primerane reprezentuje klinicky relevantných pacientov nevhodných na CAR-T z klinických, technologických alebo kapacitných dôvodov [58]. Nevhodnosť na CAR-T nemusí vždy znamenať horší zdravotný stav. Uvedené vyjadrenie však neodstraňuje neistotu pri prenose výsledkov MAIC, keďže vhodnosť na CAR-T nebola stratifikačným ani adjustačným faktorom a pre jednotlivé skupiny podľa dôvodu nevhodnosti neboli predložené samostatné výsledky porovnania PIR s SoC. Požadované IO taktiež nestanovuje objektívne kritériá ani jednotný postup posúdenia nevhodnosti pacienta na CAR-T liečbu. Zahŕňa klinické dôvody súvisiace so zdravotným stavom pacienta, ale aj technologické a kapacitné dôvody, ktoré nemusia súvisieť s jeho prognózou. Cieľová populácia preto môže byť klinicky heterogénna. Výsledky MAIC neumožňujú určiť, či je účinok PIR porovnateľný pri jednotlivých dôvodoch nevhodnosti na CAR-T liečbu.
- Do adjustovaného nepriameho porovnania boli zahrnutí iba pacienti s ECOG skóre 0 alebo 1 [43, s. 4 a 7], teda pacienti v dobrom výkonnostnom stave. Výsledky preto považujeme za prenositeľnejšie skôr na pacientov, ktorí nemôžu absolvovať CAR-T liečbu z technologických alebo kapacitných dôvodov. Prenositeľnosť na pacientov nevhodných na CAR-T liečbu z klinických dôvodov považujeme za obmedzenú, keďže u týchto pacientov predpokladáme horší výkonnostný stav a celkovo nepriaznivejšiu prognózu. Limitácia výkonnostným stavom nie je reflektovaná v navrhovanom IO.
- Zloženie ramena SoC v MAIC, tvoreného z údajov databázy ConcertAI, nezodpovedá v plnom rozsahu relevantnej SoC na Slovensku. Po adjustácii metódou PSML tvorili liečby založené na anti-CD20 protilátkach [redacted] %, ostatné režimy založené na chemoterapii [redacted] %, opätovná liečba iným BTKi [redacted] %, lenalidomid v monoterapii [redacted] % a venetoklax [redacted] % [str. 2; 39]. Keďže MAIC neuvádza podrobné zloženie anti-CD20 ani chemoterapeutických režimov, nemožno určiť zastúpenie jednotlivých režimov relevantných pre slovenskú prax. Opakovanú liečbu cBTKi nepovažujeme za relevantný komparátor, pričom tento postup za relevantný nepovažoval ani DR. Napriek tomu opakovaná liečba BTKi tvorila [redacted] % ramena SoC po adjustácii metódou PSML. Odhad účinku PIR voči celému mixu z databázy ConcertAI preto nie je priamo prenositeľný na porovnanie s relevantným terapeutickým mixom SoC na Slovensku.
- Údaje použité na vytvorenie ramena SoC pochádzali výlučne z onkologických pracovísk v USA a zahŕňali pacientov, ktorí začali hodnotenú liečbu v rokoch [redacted] [43]. Rozdiely oproti súčasnej slovenskej praxi môžu súvisieť s dostupnosťou a postupnosťou jednotlivých režimov, dostupnosťou CAR-T liečby,

organizáciou zdravotnej starostlivosti a následnou liečbou. Prenositeľnosť výsledkov, predovšetkým OS, na súčasnú slovenskú prax je preto neistá.

- Spôsob podávania PIR v štúdii BRUIN 18001 zodpovedá SPC a predpokladanému použitiu na Slovensku. PIR sa podával perorálne v dávke 200 mg jedenkrát denne do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity [17]. Z hľadiska dávkovania, spôsobu podávania a dĺžky liečby nepredpokladáme významné obmedzenie externej validity.

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Klinickú účinnosť PIR voči SoC nie je možné spoľahlivo vyhodnotiť vzhľadom na nedostatočnú validitu nepriameho porovnania. Predložený klinický dôkaz pre porovnanie účinnosti PIR voči SoC nie je v súlade s cieľovou populáciou podľa navrhovaného IO, ktoré DR v priebehu hodnotenia zmenil. Komparatívne výsledky kvality života a bezpečnosti PIR voči SoC nie sú dostupné. Internú aj externú validitu MAIC považujeme za nedostatočnú pre vyhodnotenie prínosu liečby PIR voči SoC.

Mortalita (OS): Prínos PIR voči SoC nie je možné na základe dodaného nepriameho porovnania spoľahlivo vyhodnotiť. V rámci dodaného MAIC bolo zaznamenaných [redacted] úmrtí v ramene PIR a [redacted] úmrtí v ramene SoC. Medián OS [redacted] v ramene PIR [redacted], zatiaľ čo v ramene SoC predstavoval [redacted] mesiaca (95 % CI: [redacted]). HR predstavovalo [redacted] (95 % CI: [redacted]; p = [redacted]). Údaje o OS v ramene PIR však boli v čase analýzy nezrelé. Rameno PIR malo [redacted] medián sledovania než rameno SoC ([redacted] vs. [redacted] mesiaca) a [redacted] podiel cenzurovaných pacientov ([redacted] % vs. [redacted] %). Relevantnosť týchto výsledkov nie je možné spoľahlivo vyhodnotiť vzhľadom na nedostatočnú validitu nepriameho porovnania.

Morbidita (PFS): Prínos PIR voči SoC nie je možné na základe dodaného nepriameho porovnania spoľahlivo vyhodnotiť. Pri PFS INV bolo zaznamenaných [redacted] udalostí v ramene PIR a [redacted] udalostí v ramene SoC. Medián PFS predstavoval [redacted] mesiaca pri PIR a [redacted] mesiaca pri SoC. Rozdiel medzi ramenami [redacted] štatisticky významný s HR [redacted] (95 % CI: [redacted]; p = [redacted]). Porovnanie PFS INV s rwPFS považujeme v tomto prípade z metodologického hľadiska za vhodnejšie z dôvodu spôsobu hodnotenia progresie v ramene SoC, keďže hodnotenie skúšajúcim lepšie odráža spôsob zaznamenávania progresie v bežnej klinickej praxi, v ktorej sa progresia neposudzuje nezávislou hodnotiacou komisiou.

Kvalita života: **Komparatívne výsledky kvality života PIR voči SoC nie sú dostupné.** Prínos PIR voči SoC v kvalite života preto nepovažujeme za preukázaný. Výsledky kvality života pre rameno PIR pochádzajú zo štúdie BRUIN 18001 z analýzy 124 pacientov s neblastoidným MCL po predchádzajúcej liečbe cBTKi. Kvalita života pri symptómoch súvisiacich s MCL bola prevažne stabilná, bez klinicky významného zhoršenia alebo zlepšenia, oproti pôvodnému stavu. Klinicky významné zlepšenie celkového zdravotného stavu a kvality života (z angl. Global Health Status / Quality of Life, GHS/QoL) bolo dosiahnuté iba v niektorých cykloch. Do 20. cyklu zostalo v štúdii iba 23 pacientov a pri DCO zostávalo v štúdii 9 pacientov. Výsledky preto môžu byť ovplyvnené klesajúcim počtom hodnotiteľných pacientov a selekciou pacientov, ktorí zotrvali na liečbe.

Bezpečnosť: Komparatívne výsledky bezpečnosti PIR a SoC nie sú dostupné. Nie je preto možné posúdiť, či je bezpečnostný profil PIR oproti SoC priaznivejší. V jednoramennej analýze 164 pacientov s MCL boli najčastejšími TEAE bez ohľadu na príčinnú súvislosť s liečbou únava (29,9 %), hnačka (21,3 %) a dyspnoe (16,5 %). SAE boli zaznamenané u 55 pacientov (33,5 %), pričom u 8 pacientov (4,9 %) boli posúdené ako súvisiace s PIR. Najčastejšou SAE bola pneumónia (7,9 %). AE viedli k prerušeniu dávkovania u 42 pacientov (25,6 %) a k zníženiu dávky u 8 pacientov (4,9 %). TEAE viedli k trvalému ukončeniu liečby u 15 pacientov (9,1 %), zatiaľ čo trvalé ukončenie liečby kvôli vedľajším účinkom sa vyskytli u 5 pacientov (3,0 %). TEAE stupňa 5 boli zaznamenané u 11 pacientov (6,7 %). Žiadna z týchto udalostí nebola skúšajúcim posúdená ako súvisiaca s PIR. Interpretáciu výsledkov obmedzuje jednoramenný dizajn štúdie, absencia komparátora, krátky medián trvania liečby 4,5 mesiaca a zahrnutie 14 pacientov bez predchádzajúcej liečby cBTKi, ktorí nepatria do cieľovej populácie hodnotenia.

Interná a externá validita: Internú aj externú validitu predloženého MAIC považujeme za nedostatočnú na spoľahlivé vyhodnotenie klinického prínosu PIR v požadovanej populácii, a to z nasledujúcich dôvodov:

- Predložený klinický dôkaz nezodpovedá populácii podľa upraveného IO. NIHO v rámci výzvy na opravu č. 1 požiadalo DR o doplnenie porovnania PIR s relevantným komparátorom BRAU. DR požadované porovnanie nepredložil. Namiesto toho navrhol zúženie IO na pacientov nevhodných na CAR-T liečbu z klinických, technologických alebo kapacitných dôvodov alebo pacientov, ktorí ju už absolvovali. V nadväznosti na túto zmenu NIHO vyzvalo DR na predloženie porovnania účinnosti a bezpečnosti PIR voči relevantnej SoC v tejto populácii. DR predložil iba naivné porovnanie mediánov OS a PFS s českým registrom pacientov a jednoramenné výsledky podskupín zo štúdie BRUIN 18001 vrátane pacientov po predchádzajúcej CAR-T liečbe. Ďalej žiadal o akceptovanie pôvodne predloženého MAIC, ktorý považuje za relevantný aj pre populáciu podľa upraveného IO. Komparatívny dôkaz osobitne pre uvedené populácie tak nebol predložený.
- Pacienti nevhodní na CAR-T liečbu z klinických dôvodov môžu mať horšiu prognózu než celková populácia štúdie BRUIN 18001. EMA uviedla post hoc analýzu 40 pacientov identifikovaných ako potenciálne nevhodní na CAR-T liečbu, u ktorých bol medián OS 13,34 mesiaca v porovnaní s 23,5 mesiaca (DCO 7/2022) v celkovom PAS. Keďže vhodnosť na CAR-T nebola v pôvodnom MAIC zohľadnená a do porovnania boli zahrnutí iba pacienti s ECOG skóre 0 alebo 1, prenositeľnosť výsledkov na pacientov nevhodných na CAR-T z klinických dôvodov je obmedzená. Použitie údajov celkového PAS preto môže viesť k nadhodnoteniu očakávaného OS v tejto časti cieľovej populácie. Dôkaz pre pacientov po predchádzajúcej CAR-T liečbe je takisto obmedzený, keďže v PAS boli iba štyria takíto pacienti.
- Pozorovaný rozdiel [redacted] PIR mohol byť ovplyvnený následnou CAR-T liečbou, ktorej vplyv nebol v MAIC vyhodnotený. V štúdii BRUIN 18001 dostalo následnú CAR-T liečbu 17 z 90 pacientov (18,9 %), pričom jej zastúpenie v ramenách MAIC po adjustácii nie je známe. V MAIC [redacted] pozorovaný [redacted] v OS [redacted] PIR (HR = [redacted]; 95 % CI: [redacted]), [redacted] v PFS INV oproti rwPFS [redacted] (HR = [redacted]; 95 % CI: [redacted]). Gorzewski a kol. (2026) identifikovali pri r/r MCL štatisticky významnú koreláciu medzi účinkami liečby na PFS a OS (R^2 = 0,79; p = 0,04). Táto korelácia však sama osebe neumožňuje označiť pozorovanú kombináciu výsledkov OS a PFS za neplauzibilnú. Výraznejší bodový odhad [redacted] v kontexte ostatných limitácií podporuje potrebu osobitne posúdiť vplyv následnej liečby. Nie je možné vylúčiť, že [redacted] v OS čiastočne odráža rozdiely v následnej liečbe alebo reziduálne skreslenie, samotné výsledky však príčinný vplyv následnej CAR-T liečby nepreukazujú.
- Odkaz DR na hodnotenie NIHO č. 58 lieku Zynlonta uvedené neistoty neodstraňuje. DR argumentuje akceptovaním dôkazov zo širšej populácie napriek obdobne vymedzenému IO. V hodnotení lieku Zynlonta však NIHO nesúlad medzi populáciami výslovne identifikovalo ako zdroj neistoty. Odhad relatívneho účinku na OS bol navyše upravený o vplyv následnej CAR-T liečby dvojstupňovou metódou, po ktorej sa HR OS zmenilo. NIHO akceptovalo s neistotou upravené údaje pre modelovanie OS. Pri PIR obdobná analýza chýba a zastúpenie následnej CAR-T liečby (v upravenej populácii) v porovnávaných ramenách nie je známe. Podľa českého SÚKL výsledky v podskupine pacientov nevhodných na liečbu CAR-T v štúdii LOTIS-2 lieku Zynlonta naznačujú porovnateľnú účinnosť s celkovou populáciou štúdie a ne/vhodnosť pacientov na CAR-T nemá vplyv na výsledky liečby. SÚKL akceptoval použitie robustnejších výsledkov celkovej populácie aj pre podskupinu pacientov, pre ktorú bola požadovaná úhrada. Naopak, v štúdii BRUIN výsledky v podskupine pacientov potenciálne nevhodných na liečbu CAR-T naznačujú výrazne horšie OS v porovnaní s celkovou hodnotenou populáciou.
- Ďalšou zásadnou limitáciou internej validity je neukotvený dizajn MAIC a nedostatočná adjustácia, čo zvyšuje riziko skreslenia. Porovnanie vychádzalo z dvoch nerandomizovaných zdrojov údajov bez spoločného komparátora. Adjustácia metódou PSML nezohľadňovala viaceré prognosticky relevantné faktory a pri viacerých charakteristikách boli chýbajúce údaje zlúčené s konkrétnymi klinickými kategóriami.
- Neistotu zvyšuje aj rozdielny spôsob hodnotenia PFS v štúdii BRUIN 18001 a rwPFS v databáze ConcertAI.
- Zloženie ramena SoC nezodpovedá v plnom rozsahu relevantnej SoC na Slovensku. Po adjustácii metódou PSML tvorila opakovaná liečba iným BTKi [redacted] % ramena SoC, aj keď opakovanú liečbu cBTKi po progresii ochorenia nepovažujeme za relevantný komparátor. Podrobné zastúpenie jednotlivých anti-CD20 a chemoterapeutických režimov DR neuvádza. Údaje pre rameno SoC pochádzajú USA, čo obmedzuje prenositeľnosť výsledkov na slovenskú klinickú prax.
- Komparatívne údaje o kvalite života a bezpečnosti PIR voči SoC nie sú dostupné, čo ďalej obmedzuje celkové posúdenie klinického prínosu PIR.

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)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže PIR podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.2 Populácia

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže PIR podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.3 Klinická účinnosť

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže PIR podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.4 Klinická bezpečnosť

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže PIR podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže PIR podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.6 Náklady

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže PIR podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

FER vykazoval nedostatky z hľadiska úplnosti prezentovaných informácií. Viaceré aspekty analýzy boli opísané len všeobecne. Niektoré relevantné informácie navyše neboli v rozbore uvedené vôbec, v dôsledku čoho bolo potrebné ich dohľadávať v iných zdrojoch. Uvedené nedostatky zvyšovali časovú náročnosť hodnotenia.

Identifikovali sme diskrepanciu medzi navrhovanou úhradou lieku Jaypirca uvedenou v žiadosti A1N a úhradou použitou vo FEM a BIA. DR v žiadosti A1N uvádza navrhovanú maximálnu úhradu ZP vo výške 4 571,64 € za balenie, zatiaľ čo v predložených modeloch a FER používa úhradu vo výške 4 701,45 € za balenie. DR vo FER uvádza, že úhrada 4 701,45 € bola platná v čase jeho vypracovania a bola použitá v analýze nákladovej užitočnosti (z angl. cost-utility analysis, CUA) aj v BIA. Vzhľadom na záver hodnotenia však tento aspekt nepovažujeme za predmetný.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže PIR podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže PIR podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže PIR podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže PIR podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

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

Dopad na rozpočet nebol kontrolovaný, keďže PIR podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Dopad na rozpočet nebol kontrolovaný, keďže PIR podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

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 ujmách 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 priania 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)

Klinický prínos PIR voči relevantnému terapeutickému mixu SoC nie je možné na základe predloženého MAIC spoľahlivo vyhodnotiť pre jeho nedostatočnú internú a externú validitu. [redacted], výsledok nepovažujeme za spoľahlivý dôkaz klinického prínosu v cieľovej populácii podľa upraveného IO. [redacted] a komparatívne výsledky kvality života a bezpečnosti nie sú dostupné. Nenaplnená medicínska potreba neodstraňuje uvedené limitácie dôkazu. Klinický prínos PIR voči relevantnej SoC preto nepovažujeme za preukázaný.

Implementácia PIR môže rozšíriť možnosti aktívnej liečby pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe cBTKi, najmä pacientov nevhodných na CAR-T bunkovú liečbu a pacientov po jej absolvovaní. Odborníci identifikovali nenaplnenú medicínsku potrebu predovšetkým u pacientov nevhodných na CAR-T, pre ktorých sú možnosti ďalšej aktívnej liečby obmedzené (bližšie v časti 9.1 a 9.2). Výhodou PIR je perorálne užívanie v ambulantnom režime, ktoré v porovnaní s intravenóznymi režimami nevyžaduje podanie liečby v zdravotníckom zariadení.

Oslovená pacientska organizácia Lymfoma a Leukémia Slovensko uviedla, že pacienti nemali skúsenosť s PIR a od novej liečby očakávajú predĺženie života, návrat k bežným činnostiam a sebestačnosti. Úspešná kontrola ochorenia by podľa pacientskej organizácie mohla znížiť potrebu pomoci zo strany príbuzných a opatrovateľov. Príbuzní v súčasnosti pacientov sprevádzajú do zdravotníckych zariadení, pomáhajú im s domácnosťou a sú vystavení psychickej záťaži. Nežiaduce účinky liečby môžu naopak potrebu opatery dočasne zvýšiť. Keďže pacientska organizácia nemala skúsenosť s pacientmi liečenými PIR a komparatívny prínos v kvalite života nebol hodnotený, uvedené prínosy predstavujú očakávania, nie preukázané účinky PIR (bližšie v časti 9.3).

Neimplementovanie PIR by zachovalo súčasný stav, v ktorom sú pacienti odkázaní na individuálne zvolené režimy SoC, v niektorých prípadoch na BSC, prípadne na dostupnosť PIR prostredníctvom pacientskeho programu. Odborník B uviedol, že obmedzený prístup k aktívnej liečbe sa týka najmä pacientov po zlyhaní cBTKi, ktorí nie sú vhodní na CAR-T bunkovú liečbu. Nemožno však predpokladať, že PIR bude vhodný pre všetkých týchto pacientov, keďže výber liečby ovplyvňuje celkový zdravotný stav, komorbidity a riziko toxicity.

Osobitné etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách PIR sme neidentifikovali.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

V rámci hodnotenia sme neidentifikovali aspekty implementácie PIR, ktoré by mali negatívny vplyv na profesionálne hodnoty alebo etické presvedčenie zdravotníckych pracovníkov. Klinickí odborníci vnímajú PIR ako ďalšiu možnosť liečby. Oslovená odborníčka uviedla, že jeho implementácia bude spojená najmä so získavaním vlastných skúseností lekára a manažmentom prípadnej toxicity. Zároveň upozornila, že pacienti a ich príbuzní majú prehľad o nových možnostiach liečby a môžu sa ich dožadovať. Pre zachovanie dôvery medzi pacientom a lekárom preto považujeme za dôležité primerane komunikovať očakávané prínosy a riziká liečby.

Eticky relevantnou výzvou je aj posudzovanie nevhodnosti pacienta na CAR-T bunkovú liečbu z technologických alebo kapacitných dôvodov. V takom prípade nemusí byť výber liečby založený iba na klinických charakteristikách pacienta, ale aj na aktuálnej dostupnosti zdravotnej starostlivosti. Na predchádzanie rozdielnemu rozhodovaniu medzi pracoviskami považujeme za dôležité transparentne a jednotne uplatňovať a dokumentovať dôvody nevhodnosti pacienta na CAR-T bunkovú liečbu.

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 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.).

7.2. Organizačné aspekty

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

Liečbu PIR má začať a kontrolovať lekár so skúsenosťami s protinádorovou liečbou. PIR sa podáva perorálne v dávke 200 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla, približne v rovnakom čase. Pacient užíva tablety samostatne v domácom prostredí. Liečba pokračuje do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity [17]. Podanie PIR nevyžaduje prípravu lieku zdravotníckym pracovníkom, intravenózny prístup, špeciálne vybavenie ani priestory. PIR nevyžaduje osobitný sprievodný diagnostický test nad rámec potvrdenia diagnózy a štandardného posúdenia

pacienta pred protinádorovou liečbou. Počas liečby sa podľa medicínskej indikácie sleduje celkový krvný obraz, prejavy infekcie a krvácania a príznaky fibrilácie alebo flutteru predsiení. Pri vybraných hematologických a nehematologických toxicitách sa liečba prerušuje [17].

Relevantnú SoC tvorí heterogénny terapeutický mix režimov, ktoré sa líšia spôsobom podávania, dĺžkou liečby a nárokmi na zdravotnú starostlivosť. Parenterálne režimy vyžadujú prípravu a podanie liekov zdravotníckymi pracovníkmi, injekčný alebo infúzny prístup a návštevy zdravotníckeho zariadenia. Pri režimoch obsahujúcich rituximab sa pred jeho podaním podáva premedikácia antipyretikom a antihistaminikom. Niektoré intenzívnejšie režimy zahrnuté v mixe môžu podľa odbornej konzultácie vyžadovať hospitalizáciu, podpornú liečbu, rastové faktory, transfúzie alebo antibiotickú liečbu. V porovnaní s parenterálnymi režimami môže PIR znížiť počet návštev zdravotníckeho zariadenia súvisiacich s prípravou a podaním liečby a potrebu využívania infúznych kapacít a personálu. Neodstraňuje však potrebu pravidelných ambulantných kontrol a monitorovania toxicity a na rozdiel od časovo ohraničeného režimu BR sa užíva dlhodobo. PIR predstavuje ďalšiu terapeutickú možnosť po predchádzajúcej liečbe cBTKi a môže nahradiť časť režimov používaných v rámci heterogénnej SoC.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa navrhovaného PO môže PIR predpisovať hematológ alebo onkológ. Hradenie liečby má podliehať predchádzajúcemu súhlasu ZP. O spôsobilosti pacienta a začatí liečby rozhoduje ošetrujúci lekár na základe potvrdenej diagnózy r/r MCL, predchádzajúcej liečby BTKi a podľa upraveného IO aj nevhodnosti na CAR-T z klinických, technologických alebo kapacitných dôvodov, prípadne predchádzajúceho absolvovania CAR-T.

Navrhované IO nestanovuje osobitný diagnostický test, hranicu výkonnostného stavu ani objektívne kritériá a spôsob posúdenia nevhodnosti na CAR-T. Keďže toto posúdenie rozhoduje o nároku na PIR, považujeme za dôležité jeho zdokumentovanie a konzultáciu so špecializovaným centrom, najmä pri posudzovaní klinickej vhodnosti na CAR-T. Odborníčka C uviedla, že liečba PIR má byť predpisovaná v centrách špecialistami v onkohematologických alebo onkologických ambulanciách. Ďalší oslovený odborník uviedol, že pracoviská mimo špecializovaného centra konzultujú liečbu pacientov s MCL s lekármi z centra.

V prípade kategorizácie lieku Jaypirca v predmetnej indikácii napriek záverom hodnotenia NIHO odporúča zvážiť doplnenie IO o zoznam špecializovaných pracovísk, v ktorých sa môže indikovať liečba PIR. Takéto vymedzenie by mohlo podporiť jednotné posudzovanie nevhodnosti na CAR-T bunkovú liečbu, správnu indikáciu PIR a primeraný manažment toxicity.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Oslovená pacientska organizácia uviedla, že oslovení pacienti o PIR nepočuli a nemali s ním skúsenosť. Ich vyjadrenia preto predstavujú očakávania, nie pozorované prínosy liečby. Vzhľadom na zlyhanie predchádzajúcich línií liečby pacienti od PIR očakávajú najmä predĺženie života a potlačenie ochorenia. Za dôležitý považujú návrat k väčšej sebestačnosti, každodenným činnostiam, rodine, záľubám, športu, štúdiu a sebarozvoju, ako aj zníženie potreby pomoci zo strany príbuzných. Pacientska organizácia ako možné riziko PIR uviedla výskyt AE. Spokojnosť pacientov s PIR nebolo možné vyhodnotiť.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Oslovený odborník B uviedol, že možnosti liečby po zlyhaní cBTKi sú obmedzené najmä pre pacientov nevhodných na CAR-T. Ďalšia oslovená odborníčka A uviedla, že PIR je v súčasnosti dostupný iba v rámci pacientskeho programu. Pacientska organizácia považuje za dôležité zaradenie PIR do ZKL, aby pacienti indikovaní na liečbu neboli odkázaní na samoplatbu alebo úhradu na výnimku, ktorú ZP nemusí schváliť.

Odborníčka C zároveň upozornila, že pacienti s nedostatočným sociálnym zázemím môžu mať problém s dochádzaním do centra na infúznu alebo injekčnú liečbu, napríklad na režim BR podávaný dva po sebe nasledujúce dni raz mesačne alebo na bortezomib podávaný jeden až dvakrát týždenne. Perorálne užívanie PIR má potenciál znížiť záťaž spojenú s opakovaným dochádzaním za podaním liečby.

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

Pacientska organizácia uviedla, že aktuálne dostupná liečba spôsobuje nežiaduce účinky vrátane infekcií, neutropénie, anémie, trombocytopénie, nevoľnosti, únavy a pneumónie. Pacienti v hodnotenej populácii podľa nej spravidla nepracujú pre závažnosť ochorenia, oslabenie a nežiaduce účinky liečby.

Podľa pacientskej organizácie PIR zachraňuje životy, potláča ochorenie a umožňuje pacientom postupne sa vrátiť ku každodenným ľahkým činnostiam, rodine a záľubám, ktorým sa pre ochorenie nemohli venovať. Pacientske očakávania sú teda pozitívne, vo vstupe pacientskej organizácie sa však zároveň uvádza, že jej pacienti o liečbe PIR dovtedy nepočuli a nemali s ňou skúsenosť. Uvedené vyjadrenia preto predstavujú očakávania pacientov, nie pozorované účinky PIR.

Perorálne užívanie PIR môže v porovnaní s inými chemoimunoterapeutickými režimami znížiť záťaž spojenú s opakovaným dochádzaním za podaním liečby. Nie sú však dostupné komparatívne údaje, ktoré by preukazovali priaznivejší vplyv PIR na kvalitu života, pracovnú schopnosť, sebestačnosť alebo každodenné fungovanie v porovnaní so SoC. Rovnako nie sú dostupné komparatívne výsledky bezpečnosti, preto nemožno určiť, či je PIR z hľadiska nežiaducich účinkov tolerovaný lepšie ako SoC.

7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Pacientska organizácia uviedla, že pacient má dostať od ošetrujúceho hematoonkológa úplné a konkrétne informácie ústne aj písomne. Na podporu adherencie je potrebné vysvetliť každodenné užívanie PIR približne v rovnakom čase, potrebu prehltnúť tablety celé a postup pri vynechanej dávke alebo vracaní. Pacient má byť poučený, aby neužíval náhradnú alebo dvojnásobnú dávku a aby lekára informoval o všetkých užívaných liekoch a doplnkoch. Dôležité je tiež komunikovať potrebu pravidelných kontrol a príznaky infekcie, krvácania alebo poruchy srdcového rytmu, pri ktorých má pacient kontaktovať lekára. Pacient má lekára informovať aj o plánovanej operácii, tehotenstve alebo dojčení [17].

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Liečba PIR je indikovaná pre dospelých pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe cBTKi, ktorí v čase indikácie PIR nie sú vhodní na CAR-T bunkovú liečbu z klinických, technologických alebo kapacitných dôvodov alebo ktorí už CAR-T bunkovú liečbu absolvovali. Zvýšenú pozornosť si vyžadujú pacienti s infekciou alebo zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií, cytopéniami, zvýšeným rizikom krvácania, pacienti užívajúci antikoagulanciá alebo antiagregancią a pacienti s fibriláciou predsiení alebo viacerými kardiovaskulárnymi komorbiditami. Zvýšené riziko syndrómu rozpadu nádoru majú pacienti s vysokou nádorovou záťažou. Potrebné je tiež posúdiť súbežne užívané lieky pre možné liekové interakcie [17].

PIR sa nesmie užívať pri precitlivenosti na liečivo alebo pomocné látky ani pri vybraných zriedkavých dedičných poruchách metabolizmu galaktózy. Počas gravidity sa nemá užívať a dojčenie sa má prerušiť počas liečby a jeden týždeň po poslednej dávke. Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a päť týždňov po jej ukončení. U mužov sa antikoncepcia odporúča počas liečby a tri mesiace po jej ukončení. Bezpečnosť a účinnosť u osôb mladších ako 18 rokov neboli stanovené a údaje nie sú dostupné ani u pacientov na dialýze. Keďže PIR pacient užíva samostatne, riziko môže vyplývať aj z nesprávneho dávkovania alebo nezohľadnených liekových interakcií [17].

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

[1] Bacik A., Szivakova D., Juracka M., Seliga L., Kozak D., Palencar M.: Liečivo brexukabtagén autoleucel (Tecartus) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 40B; 2023; Bratislava: NIHO.

[2] DR. Farmakoekonomický rozbor lieku Jaypirca a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID konania: 38372 – typ A1N – Jaypirca (pirtobrutinib). Dostupné z: https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38372. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.

[3] UpToDate: Freedman A. S., Aster J. C. Mantle cell lymphoma: Epidemiology, pathobiology, clinical manifestations, diagnosis, and prognosis; 2024. Dostupné z: https://www.uptodate.com/contents/mantle-cell-lymphoma-epidemiology-pathobiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis#H15.

[4] UpToDate. Freedman A. S., Friedberg J. W. Treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma; 2024. Dostupné z: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma.

[5] Belada D., Trněný M., a kol. (Kooperativní lymfomová skupina): Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s malignými lymfomy – XIV. vydání; 2024. Dostupné z: https://www.lymphoma.cz/_uploads/attachments/KLS_guidelines_2024_final_1.pdf.

[6] Veloza L., Ribera-Cortada I., Campo E. Mantle cell lymphoma pathology update in the 2016 WHO classification. Annals of Lymphoma. 2019;3:3. doi:10.21037/aol.2019.03.01. Dostupné z: https://aol.amegroups.org/article/view/5078/html.

[7] 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 z: https://ashpublications.org/blood/article-abstract/111/2/558/103675/A-new-prognostic-index-MIPI-for-patients-with?redirectedFrom=fulltext.

[8] 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 z: https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-196v2rmvo07ac.erproxy.cvtisr.sk/26926679/.

[9] UpToDate; Lugano classification for staging of lymphomas. Dostupné z: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F66651.

[10] Lymfómová skupina Slovenska (LySK); Stratégia liečby malígnych lymfómov. Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov. Druhé, doplnené a prepracované vydanie; 2011. Dostupné z: https://lysk.sk/wp-content/uploads/2022/10/strategia-liecby-2011.pdf.

[11] Lymfómová skupina Slovenska (LySK); Stratégia liečby malígnych lymfómov. Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov. Tretie, doplnené a prepracované vydanie; 2018; Onkológia – Suplement 1/2018. Dostupné z: https://lysk.sk/wp-content/uploads/2022/10/strategia-liecby_Solen_2018.pdf.

[12] Eyre T. A., Cwynarski K., d'Amore F. et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2025; 36(11): 1263 – 1284. Dostupné z: https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2825%2900911-1.

[13] ESMO Living Guideline: Lymphomas – Mantle Cell Lymphoma (MCL). Dostupné z: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-lymphomas/mantle-cell-lymphoma-mcl.

[14] ESMO Living Guideline: Lymphomas – MCL: First Line. Dostupné z: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-lymphomas/mantle-cell-lymphoma-mcl/mcl-disease-management/mcl-first-line.

[15] ESMO Living Guideline: Relapsed/Refractory MCL: First Line. Dostupné z: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-lymphomas/mantle-cell-lymphoma-mcl/mcl-disease-management/relapsed-refractory-mcl.

[16] DR; Zdravotná starostlivosť u pacientov s r/r MCL. Súhrnná správa z konzultácie s odborníkom. Prieskum klinickej praxe predložený v rámci žiadosti o kategorizáciu lieku Jaypirca. Nepublikovaný dokument predložený DR ako príloha k FER v rámci žiadosti o kategorizáciu lieku Jaypirca, ID 38372.

[17] EMA; SPC lieku Jaypirca. Dostupné z: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250328165776/anx_165776_sk.pdf.

[18] EMA; Jaypirca. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jaypirca#authorisation-details.

[19] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov. Dostupné z: https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov.

[20] Všeobecná zdravotná poisťovňa; Zoznam liekov, ktoré hradí VšZP nad rámec kategorizácie. Dostupné z: https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/.

[21] Zdravotná poisťovňa Dôvera; Zoznam liekov, ktoré hradí zdravotná poisťovňa Dôvera nad rámec kategorizácie. Dostupné z: https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas.

[22] Zdravotná poisťovňa Union; Zoznam liekov, ktoré hradí zdravotná poisťovňa Union nad rámec kategorizácie. Dostupné z: https://www.union.sk/uhrada-registrovanych-nekategorizovanych-liekov/.

[23] NCZI; Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca; rok 2023. Dostupné z: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx.

[24] ŠÚKL; SPC lieku Bendamustine Glenmark 2,5 mg/ml. Dostupné z: https://www.sukl.sk/bendamustine-glenmark-25-mg-ml-6404b.

[25] MZ SR; Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov. Dostupné z: https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov.

[26] EMA; SPC lieku Riximyo. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/riximyo-epar-product-information_sk.pdf.

[27] SPC lieku Dexametazón Krka 4 mg tablety (dexametazón). Dostupné z: https://www.sukl.sk/dexametazon-krka-4-mg-tablety-1253c.

[28] SPC lieku Cytarabine Accord 100 mg/ml injekčný/infúzny roztok (cytarabín). Dostupné z: https://www.sukl.sk/cytarabine-accord-100-mg-ml-injekcny-infuzny-roztok-3730c.

[29] HPRA. SPC lieku Cisplatin 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion (cisplatina). Dostupné z: https://assets.hpra.ie/products/Human/27566/Licence_PA2315-081-001_10072026160843.pdf.

[30] SPC lieku Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml injekčný roztok (bortezomib). Dostupné z: https://www.sukl.sk/bortezomib-ever-pharma-25-mg-ml-injekcny-roztok-3026e.

[31] EMA; SPC lieku Velcade (bortezomib). Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_en.pdf.

[32] SPC lieku Endoxan 200 mg prášok na injekčný roztok (cyklofosfamid). Dostupné z: https://www.sukl.sk/endoxan-200-mg-prasok-na-injekcny-roztok-0384b.

[33] SPC lieku Doxorubicin Sandoz 2 mg/ml (doxorubicín). Dostupné z: https://www.sukl.sk/doxorubicin-sandoz-2-mg-ml-12664.

[34] SPC lieku Prednison 20 Léčiva (prednizón). Dostupné z: https://www.sukl.sk/prednison-5-leciva-00269.

[35] Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, et al.; Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41(24):3988–3997. doi:10.1200/JCO.23.00562. Dostupné z: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.00562.

[36] ClinicalTrials.gov; A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (BRUIN); NCT03740529. Dostupné z: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03740529.

[37] Hess L. M., Chen Y., Abada P. B., Konig H., Walgren R. A.; Outcomes among Patients with Mantle Cell Lymphoma Post-Covalent BTK Inhibitor Therapy in the United States: A Real-World Electronic Medical Records Study. Advances in Hematology. 2022;2022:8262787. doi: 10.1155/2022/8262787.

[38] Outcomes among Patients with Mantle Cell Lymphoma Post-Covalent BTK Inhibitor Therapy in the United States: A Real-World Electronic Medical Records Study. Dostupné z: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9812614/.

[39] DR; Comparative Analysis Report: Pirtobrutinib versus RWE Standard of Care. Nepublikovaný dokument predložený DR ako príloha k FER v rámci žiadosti o kategorizáciu lieku Jaypirca, ID 38372.

[40] Hess G., Dreyling M., Oberic L., et al.; Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. Br J Haematol. 2023;202:749–759. doi: 10.1111/bjh.18519. Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36257914/.

[41] DR; Odpoveď na výzvu na opravu č. 2 k žiadosti o kategorizáciu lieku Jaypirca, konanie ID 38372, z dňa 27.07.2026, vrátane prílohy č. 2 Analýza reálnej praxe v ČR u pacientov s MCL po cBTKi. Dostupné z: https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38372. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.

[42] Loxo Oncology, Inc.; Clinical Protocol LOXO-BTK-18001 (BRUIN): A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). Version 10.0; 21.01.2022.Dostupné z: https://ascopubs.org/action/downloadSupplement?doi=10.1200%2FJCO.23.00562&file=protocol_JCO.23.00562.pdf.

[43] DR; Real-World Comparator Cohort for BRUIN-18001 for Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL): Generation of the External Comparator Arm and Comparative Outcome Results. Final Study Report; 11.01.2024; Pangaea ID: 2020-9661. Dokument poskytnutý DR v rámci žiadosti o súčinnosť, neverejný podklad.

[44] DR. 2021-10488 International Payer Dossier: Pirtobrutinib for MCL. Verzia 3.0. Výňatok, s. 51–76. Podklad predložený DR v rámci hodnotenia lieku Jaypirca, ID konania 38372.

[45] DR; Odpoveď na žiadosť NIHO o súčinnosť k žiadosti o kategorizáciu lieku Jaypirca, ID 38372; odpoveď zo dňa 13.03.2026; komunikácia prostredníctvom elektronickej pošty.

[46] Coombs C. C., Woyach J. A., Brown J. R., Ghia P., Roeker L. E., Patel K., Eyre T. A., Tam C. S., Seymour J. F., Shah N. N., et al. Patient-reported outcomes among patients with mantle cell lymphoma or chronic lymphocytic leukemia receiving pirtobrutinib in the BRUIN phase 1/2 study: final analysis. Curr Med Res Opin. 2025;41(12):2323–2338. doi: 10.1080/03007995.2025.2607542. Dostupné online z: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2025.2607542.

[47] Official Journal of the European Union, L 158, 27 May 2014 (OJ L 158 27.05.2014,)

[48] 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 z: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf

[49] EMA; Assessment report. Jaypirca. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report_en.pdf

[50] FDA. Tecartus (brexucabtagene autoleucel): informácie o registrácii lieku. Dostupné z: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/tecartus.

[51] Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Rozhodnutí vo veci lieku JAYPIRCA, sp. zn. SUKLS16563/2024, č. j. sukl286646/2024, zo dňa 07.11.2024.

[52] Gorzewski AM, Raker C, Gill VA, Palladino T, Kota SP, Pelcovits AR. Association Between Progression-Free Survival and Overall Survival in Mantle Cell Lymphoma: A Trial-level Surrogate Endpoint Analysis. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*2026;26(7):e969-e977. doi:10.1016/j.clml.2026.05.001. Dostupné z: https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(26)00144-8/fulltext

[53] Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). 1. hodnotící zpráva o stanovení maximální ceny a výše a podmínek první dočasné úhrady léčivého přípravku JAYPIRCA. Sp. zn. SUKLS16563/2024.

[54] MZ SR; Metodická príručka k vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmakoekonomického rozboru lieku. Dostupné z: https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1.

[55] Doanova V., Grajcarova L., Juracka M., Kralovic N., Seliga L., Palencar M., Kozak D.: Liečivo lonkastuximab-tesirín (Zynlonta) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým Blymfómom alebo vysokomalígnym B-lymfómom po 2 alebo viacerých líniách liečby; Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 58; 2024; Bratislava: NIHO.

[56] Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL); 4. hodnotící zpráva o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku Zynlonta, sp. zn. SUKLS307198/2023, zo dňa 19.09.2024.

[57] EMA; Orphan Maintenance Assessment Report. Jaypirca (pirtobrutinib). Treatment of mantle cell lymphoma. EU/3/21/2450. EMA/OD/0000124200. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/jaypirca-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.

[58] Lymfómová skupina Slovenska (LySK); Stanovisko Lymfómovej skupiny Slovensko k potrebe a možnostiam liečby pirtobrutinibom (Jaypirca) u pacientov s r/r MCL po liečbe BTKi nevhodných na CAR-T bunkovú terapiu; 23.07.2026. Dokument predložený DR ako príloha č. 3 k odpovedi na výzvu na opravu č. 2, žiadosť o kategorizáciu lieku Jaypirca, ID 38372.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinickej odborníčky A

Liečivo **pirtobrutinib (Jaypirca)** na liečbu relabovaného alebo refraktérneho lymfómu z plášťových buniek (r/r MCL) po predchádzajúcej liečbe inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (BTK).

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 *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, 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. 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. Natália Štecová
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica L.Pasteura, Klinika hematológie a onkohematológie, 04190 Košice
Pracovná pozícia	Lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov X špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
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. prežívanie bez progresie (PFS), možnosť dosiahnutia remisie, bezpečnosť liečby, kvalita života pacienta 2. ideálne by bolo dosiahnutie aspoň parciálnej remisie, kompletnej remisie, predĺženie PFS aspoň na 12 mesiacov, bez významnejšej toxicity, vymiznutie ťažkostí pacienta súvisiacich s chorobou 3. keďže nemáme vlastné klinické skúsenosti (1 pacient v tejto indikácii), musíme sa opierať o dáta z klinických štúdií: **štúdia BRUIN ½** , pacienti predliečení BTKi: objektivných odpovedí na liečbu 56,7% (95% CI 45,8 – 67,1). Z toho 18,9% pacientov dosiahlo kompletné odpovede (CR) a 37,8% dosiahlo parciálne odpovede na liečbu (PR). Medián doby trvania odpovede na liečbu boli 17,6 mesiaca (95% CI: 7,29 – 27,24) pri mediáne sledovania pre dobu

	trvania odpovede 12,6 mesiaca. Medián prežívania bez progresie ochorenia (PFS) bol 7,4 mesiaca (95% CI: 5,3 – 13,3) pri mediáne sledovania pre PFS 13,8 mesiaca. Medián celkového prežívania (OS) bol 23,5 mesiaca (95% CI: 15,9 – nedosiahnutý) pri mediáne sledovania pre dobu celkového prežívania 23,5 mesiaca - To znamená, že s dĺžkou liečby prbúdali liečebné odpovede a niektorí pacienti dosiahli liečebnú odpoveď aj neskôr, preto má význam pokračovať v liečbe dlhodobo, výsledky zo štúdie významne prevyšujú naše skúsenosti so súčasnou praxou. **Nepriame porovnania:** s ConcertAI a retrospektívna štúdia SCHOLAR-2 – porovnávanie s režimami na báze anti CD20, iný BTKi, retreatment s identickým BTKi, venetoclax, chemoterapia -
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. nemám dáta za Slovensko, v našom centre v Košiciach tzn. za Košický kraj cca 5-7 pacientov ročne 2. nevhodní by boli pacienti alergickí na účinnú látku, pacienti s ťažkými kardiálnymi komorbiditami, menej efektívna by bola liečba pri nemožnosti podávania plných dávok
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Nepoužíva sa off label
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi na Slovensku u pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe inhibítorom BTK. Uveďte prosím predpokladané percentuálne zastúpenie (súčet = 100 %) 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Ochorenie je takmer v 100% diagnostikované priamo v hematologických ambulanciach v okresoch, alebo v centrách – histologickým vyšetrením zväčšenej lymfatickej uzliny a/alebo vyšetrením kostnej drene, podrobným rozborom krvného obrazu a kostnej drene včítane prietokovej cytometrie, + genetickým vyšetrením za účelom identifikovania vysokorizikových mutácií. Súčasťou vyš. je aj CT hrudníka a abdomenu, a ak stav pacienta umožňuje počkať s liečbou, tak PET/CT, pretože na toto veľmi potrebné vyšetrenie sú dlhé čakacie lehoty. 2. Lenalidomid ako monoterapia, bortezomib s cyklofosfamidom a dexametazonom, bendamustin s rituximabom mimo SPC na výnimku, klasická vysokodávkovaná chemoterapia na báze cytosin-arabinosidu a platiny s následnou autológnou transplantáciou – nevhodná pre starších pacientov, ktorých je viac ako polovica, alogénna transplantácia len u mladších v dobrom zdravotnom stave, ktorých je minimum – cca 10% 3. existujú v rámci pracovnej lymfómovej skupiny 4. opakujú sa tie isté liečby: lenalidomid, bortezomib, rituximab + bendamustin- všetky s nedostatočným liečebným potenciálom, vysokodávkovaná chemoterapia
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Ide o dlhodobú ambulantnú liečbu, ktorá je predpisovaná v centrách špecialistami v odbore hematológia a onkológia
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Mnohí pacienti s nedostatočným sociálnym zázemím majú problém dochádzať na infúznu liečbu do centra, najmä na režim bendamustin + rituximab, ktorý sa podáva dva dni po sebe raz za mesiac, ako aj na injekcie bortezomibu 1-2x týždenne

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.	Implementácia lieku bude výzvou v pozitívnom zmysle - ako s každým novým liekom - získanie vlastných skúseností, menežment eventuálnej toxicity
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	V centrách špecialistami v onkohematologických a onkologických ambulanciach
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• Je potrebné pružne implementovať nové účinné lieky v súlade s medzinárodnými odporúčaniami • väčšina pacientov a ich príbuzných má pomocou AI aplikácií prehľad o nových možnostiach liečby a oprávnene sa ich dožadujú • spektrum pacientov a ich medicínskych potrieb je veľmi rôznorodé a nie je možné ich pokryť dvomi, ani tromi liekmi
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Je potrebné pružne implementovať nové, účinné lieky v súlade s medzinárodnými odporúčaniami • väčšina pacientov a ich príbuzných má pomocou AI aplikácií prehľad o nových možnostiach liečby a oprávnene sa ich dožadujú • spektrum pacientov a ich medicínskych potrieb je veľmi rôznorodé a nie je možné ich pokryť dvomi, ani tromi liekmi • nové lieky majú výsledky z veľkých randomizovaných klinických štúdií, o ktoré je možné sa oprieť, na rozdiel od klasických – starších liekov - cytostatík • primeraným tlakom na ceny liekov zabezpečiť ich lepšiu dostupnosť	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

V priebehu hodnotenia vznikla potreba pre kvalifikovaný názor odborníka z klinickej praxe v súvislosti s predmetnou diagnózou. Klinického odborníka sme preto požiadali o konzultáciu doplňujúcich otázkach prostredníctvom elektronickej komunikácie:

1. **U pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe BTK inhibítorom sa v klinickej praxi môžu použiť viaceré aktívne liečebné režimy vrátane chemoimunoterapie a cielených režimov. Považujete nižšie uvedené možnosti za vzájomne zameniteľné z hľadiska ich účinnosti a bezpečnosti?**

   Konkrétne máme na mysli nasledovné režimy:
   - **BR – bendamustín + rituximab,**
     ambulantný režim, dlhodobá imunosupresia po liečbe
   - **R-BAC – rituximab + bendamustín + cytarabín,**
     bendamustin nemá úhradu v tejto kombinácii + nutnosť hospitalizácie, robí ťažké cytopénie
   - **R-DHAP – rituximab + dexametazón + cytarabín + cisplatina,**
     nutnosť hospitalizácie, nefrotoxický a myelotoxický režim
   - **VR-CAP – bortezomib + rituximab + cyklofosfamid + doxorubicín + prednizón,**
     nutnosť hospitalizácie, nefrotoxický a myelotoxický režim

- **R-Ara-C / R-cytarabín – rituximab + cytarabín,**
  nutnosť hospitalizácie, myelotoxický režim
- **lenalidomid + rituximab.**
  ambulantný režim, len monoterapia, kombinácia nemá úhradu

účinnosť všetkých je nízka, stúpa ale s intenzitou (4-5 kombinácie) ale na úkor bezpečnosti, režimy vyžadujú náročnú podpornú liečbu (rastové faktory, ATB, transfúzie), častokrát dlhú hospitalizáciu - zaťažujúce náklady poskytovateľa, rituximab nemá úhradu v týchto kombinaciach

Ak ich nepovažujete za vzájomne zameniteľné, vedeli by ste prosím stručne uviesť, medzi ktorými režimami vnímate relevantné rozdiely z hľadiska účinnosti, bezpečnosti, vhodnosti pre konkrétne skupiny pacientov alebo cieľa liečby?

2. **U pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe BTK inhibítorom, ktorí sú v 3. alebo vyššej línii liečby a v súčasnosti dostávajú najlepšiu podpornú liečbu (BSC), by ste v klinickej praxi uvažovali o liečbe pirtobrutinibom? Alebo ide podľa Vás spravidla o pacientov, pre ktorých už pirtobrutinib nie je vhodnou liečebnou možnosťou?**

   Jednoznačne by sme uvažovali o pirtobrutinibe.... ak by pacient nebol indikovaný na CART liečbu, zároveň by sme narážali na možné kontraindikácie kombinovaných imunochemoterapií, najmä závažné cytopénie, na kardiovaskulárne a obličkové ochorenia u starších pacientov a pod., kde hrozí poškodenie iných orgánov aj ich zlyhanie. Preto pirto by mohla byť alternatíva pre týchto pacientov.

   - **Zároveň by sme Vás chceli poprosiť o odhad, aký počet, resp. podiel pacientov s r/r MCL v 3. alebo vyššej línii liečby je v súčasnosti na Slovensku liečený len BSC.**

     Cca 25.

   - **Ak je to možné, uveďte prosím aj dôvod, prečo títo pacienti dostávajú BSC – napríklad nevhodnosť na ďalšiu aktívnu liečbu z dôvodu celkového stavu/komorbidít, alebo skôr nedostupnosť vhodnej aktívnej liečebnej možnosti.**

     Neboli vhodní, alebo nesúhlasili, alebo nebola dostupná liečba CART. R/R MCL má veľmi krátky median prežívania, preto ak pacient nie je intenzívne liečený, prežívanie je v týždňoch, výnimočne pár mesiacov. Väčšinou ide o nedostupnosť vhodnej aktívnej liečebnej možnosti, od ktorej by sme mohli očakávať nejaký efekt bez poškodenia iných orgánov.

3. **Ak by ste u časti pacientov aktuálne liečených BSC o pirtobrutinibe uvažovali, viete prosím odhadnúť, o aký typ pacientov by išlo, resp. aké klinické charakteristiky by mali spĺňať?**

   Ak by nebol indikovaný, alebo by odmietol, alebo z kapacitných dôvodov by nemohol podstúpiť CART liečbu. Mal by to byť pacient bez srdcového zlyhávania, bez fibrilácie predsiení, alebo inej arytmie, bez nekontrolovanej hypertenzie, bez závažnejšieho krvácania a trombocytopénie 3. a 4. stupňa, nemal by mať zároveň iný aktívny zhubný nádor.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinického odborníka B

Liečivo **pirtobrutinib (Jaypirca)** na liečbu relabovaného alebo refraktérneho lymfómu z plášťových buniek (r/r MCL) po predchádzajúcej liečbe inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (BTK).

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 *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, 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. 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	Andrej Vranovský
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 (uveďte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	[redacted]
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), celkové prežívanie (OS) 2. Prežívanie bez progresie. Ideálne zlepšenie celkového prežívania. 3. Áno.
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?	1. 20/rok

2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	2. Dve podskupiny pacientov po zlyhaní kovalentne viazaných BTKi: - Premostenie (bridging) ku CAR T liečbe - Liečba pacientov nevhodných na CAR T
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Žiadne
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi na Slovensku u pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe inhibítorom BTK. Uveďte prosím predpokladané percentuálne zastúpenie (súčet = 100 %) 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách 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. 2. Tecartus 40%; Konvenčná chemoimunoterapia 40% (Bendamustín + rituximab, R-BAC, R-ARA-C, ...); Lenalidomid + rituximab 10%; venetoclax off-label 5%; suportívna liečba 5% 3. Áno 4. Niektorá z možností v bode 2
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Ide o perorálnu formu, preto sa predpisuje v hematologických a onkologických ambulanciách. Predpisuje hematológ alebo klinický onkológ.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Áno, najmä pacienti s relapsom ochorenia po liečbe inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy, ktorí nie sú vhodnými kandidátmi na liečbu CAR T (Tecartus).
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 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: • Možnosti liečby po zlyhaní cBTKi sú limitované, najmä pre pacientov nevhodných na CAR T liečbu • Pirtobrutinib dosahuje odpoveď u cca 50% pacientov zlyhaných po cBTKi, medián PFS v štúdii Bruin ½ bol až 28 mesiacov • Pirtobrutinib je preto v súčasnosti dobrou alternatívou liečby R/R MCL po zlyhaní cBTKi • Pirtobrutinib je aj vhodnou možnosťou premosťovacej liečby pred CAR T liečbou • Pirtobrutinib je veľmi dobre tolerovaný liek	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

V priebehu hodnotenia vznikla potreba pre kvalifikovaný názor odborníka z klinickej praxe v súvislosti s predmetnou diagnózou. Klinického odborníka sme preto požiadali o konzultáciu doplňujúcich otázkach prostredníctvom elektronickej komunikácie:

1. **U pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe BTK inhibítorom sa v klinickej praxi môžu použiť viaceré aktívne liečebné režimy vrátane chemoimunoterapie a cielených režimov. Považujete nižšie uvedené možnosti za vzájomne zameniteľné z hľadiska ich účinnosti a bezpečnosti?**
   Konkrétne máme na mysli nasledovné režimy:
   - **BR – bendamustín + rituximab,**
   - **R-BAC – rituximab + bendamustín + cytarabín,**
   - **R-DHAP – rituximab + dexametazón + cytarabín + cisplatina,**
   - **VR-CAP – bortezomib + rituximab + cyklofosfamid + doxorubicín + prednizón,**
   - **R-Ara-C / R-cytarabín – rituximab + cytarabín,**
   - **lenalidomid + rituximab.**

   Ak ich nepovažujete za vzájomne zameniteľné, vedeli by ste prosím stručne uviesť, medzi ktorými režimami vnímate relevantné rozdiely z hľadiska účinnosti, bezpečnosti, vhodnosti pre konkrétne skupiny pacientov alebo cieľa liečby?

   Vo všeobecnosti ich možno považovať za zameniteľné, najmä keď platí (zahraničné dáta + naše skúsenosti), že pacientom, ktorým zlyhá liečba BTKi, je len nízka šanca na dosiahnutie liečebnej odpovede po vyššie uvedených liečebných režimoch a odpovede sú veľmi krátke (rádovo v mesiacoch). Odlišujú sa výrazne čo sa týka profilu toxicity, napr. lenalidomid + rituximab je podstatne menej toxický, ako napr. R-BAC.
   Po zlyhaní BTKi je ďaleko najúčinnejšou liečbou CAR T (Tecartus), u časti pacientov je účinný aj pirtobrutinib a krátkodobé remisie sú dosiahnuteľné venetoklaxom. Dva posledne uvedené lieky môžu byť vhodným premostením (bridge) ku CAR T liečbe.

2. **U pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe BTK inhibítorom, ktorí sú v 3. alebo vyššej línii liečby a v súčasnosti dostávajú najlepšiu podpornú liečbu (BSC), by ste v klinickej praxi uvažovali o liečbe pirtobrutinibom? Alebo ide podľa Vás spravidla o pacientov, pre ktorých už pirtobrutinib nie je vhodnou liečebnou možnosťou?**
   - **Zároveň by sme Vás chceli poprosiť o odhad, aký počet, resp. podiel pacientov s r/r MCL v 3. alebo vyššej línii liečby je v súčasnosti na Slovensku liečený len BSC. Ak je to možné, uveďte prosím aj dôvod, prečo títo pacienti dostávajú BSC – napríklad nevhodnosť na ďalšiu aktívnu liečbu z dôvodu celkového stavu/komorbidít, alebo skôr nedostupnosť vhodnej aktívnej liečebnej možnosti.**

Ak by išlo o pacientov, ktorí by neboli vhodní na CAR T, alogénnu transplantáciu, ani chemoterapiu (vek, komorbidity, odmietnutie intenzívnejšej liečby pacientom). Pre túto skupinu pacientov by pirtobrutinib predstavoval vhodnú alternatívu. Odhadujem, na základe skúsenosti z nášho pracoviska, cca 20-30%. Ostatným, aj keď nie sú kandidátmi na CAR T alebo intenzívnejšiu liečbu, sa snažíme podať aspoň paliatívnu chemoterapiu (chemoimunoterapiu). A samozrejme, jedným z dôvodov je, že nemáme dostupné niektoré liečebné možnosti (napr. venetoklax, lenalidomid).

3. **Ak by ste u časti pacientov aktuálne liečených BSC o pirtobrutinibe uvažovali, viete prosím odhadnúť, o aký typ pacientov by išlo, resp. aké klinické charakteristiky by mali spĺňať?**

Chemorefraktérni pacienti, nevhodní na CAR T a/alebo alogénnu transplantáciu, resp. tí, ktorí relabovali po CAR T a/alebo alogénnej transplantácii. Ale predpokladám, že by išlo o nízky počet pacientov.

Vstup klinickej odborníčky C

Liečivo **pirtobrutinib (Jaypirca)** na liečbu relabovaného alebo refraktérneho lymfómu z plášťových buniek (r/r MCL) po predchádzajúcej liečbe inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (BTK).

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 *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, 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. 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	Miriam Ladická
Názov organizácie	Národný onkologický ústav
Pracovná pozícia	Hematológ- onkológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	[redacted]
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	1. Efektivita: mierna odpovedí, prežívanie bez progresie, celkové prežívanie, toxicita

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?	2. Každý liečebný výsledok, ktorý prináša lepšie liečebné výsledky ako štandardná liečba 3. Určite
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. Cca do 15 pacientov do roka/Slovensko 2. Aktuálne neviem o podskupine ktorá by z liečby neprofitovala. Hoci je predpoklad, že pacienti s rizikovým podtypom MCL (napr. blastoidný variat, krátke trvanie odpovede pri prech. liečbach, nepriaznivá genetika napr myc pozitivita) nebudú mať takú liečebnú odpoveď ako pacienti bez týchto rizikových faktorov.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Zatiaľ neviem.
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi na Slovensku u pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe inhibítorom BTK. Uveďte prosím predpokladané percentuálne zastúpenie (súčet = 100 %) 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Cestou rôznych špecializácií, kde prebieha diferenciálna diagnostika prejavov MCL (najčastejšie sú to zväčšené uzliny, menej časti výrazný vzostup leukocytov. 2. Bezprostredne u časti, tzv fit pacientov je to CAR-T bunková liečba, v prípade zlyhania aj tejto formy liečby stále môže pacient profitovať z liečby pritobrutinibom pomery neviem odhadnúť 3. Posledné odporúčanie na liečbu je z roku 2011 „ Stratégia liečby malígnych lymfómov“, resp. t.č je aktualizované ESMO odporúčanie na liečbu lymfómov 4. Rádioterapia na symptomatické miesta, chemoterapia (režim bendamustin a rituximab ak neboli v minulosti podané)
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Ide o tabletovú formu, čiže lieky sa vystavujú na odborných hematoonkol. ambulanciách.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Aktuálne je dostupný liek iba v rámci pacientskeho programu
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	Určite je tento liek bude prínosom pre pacientov, u ktorých liečba ibrutinibom nie je efektívna. Rozhodne bude indikovaný v rámci prekripčných obmedzení.

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?	Hematoonkológ Pracoviská mimo centra liečby obzvlášť pri MCL konzultujú cez lekárov z centra
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• Pirtobrutinib vzhľadom na nižšiu toxicitu je vhodný aj u pacientov, ktorí majú výraznú toxicitu na liečbe ibrutinibom
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Pirtobrutinib je aktuálne veľmi dobrou liečebnou možnosťou po zlyhaní ibrutinibu • Popisovaná je lepšia tolerancia v porovnaní s ibrutinibom a môže byť indikovaný v prípade výraznej toxicity ibrutinibu • Výhodou je perorálna (pohodlná) forma • Dokumentovaná účinnosť aj po liečbe ibrutinibom	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

V priebehu hodnotenia vznikla potreba pre kvalifikovaný názor odborníka z klinickej praxe v súvislosti s predmetnou diagnózou. Klinického odborníka sme preto požiadali o konzultáciu doplňujúcich otázkach prostredníctvom elektronickej komunikácie:

1. **U pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe BTK inhibítorom sa v klinickej praxi môžu použiť viaceré aktívne liečebné režimy vrátane chemoimunoterapie a cielených režimov. Považujete nižšie uvedené možnosti za vzájomne zameniteľné z hľadiska ich účinnosti a bezpečnosti?**
   Konkrétne máme na mysli nasledovné režimy:
   - **BR – bendamustín + rituximab,**
   - **R-BAC – rituximab + bendamustín + cytarabín,**
   - **R-DHAP – rituximab + dexametazón + cytarabín + cisplatina,**
   - **VR-CAP – bortezomib + rituximab + cyklofosfamid + doxorubicín + prednizón,**
   - **R-Ara-C / R-cytarabín – rituximab + cytarabín,**
   - **lenalidomid + rituximab.**

   Ak ich nepovažujete za vzájomne zameniteľné, vedeli by ste prosím stručne uviesť, medzi ktorými režimami vnímate relevantné rozdiely z hľadiska účinnosti, bezpečnosti, vhodnosti pre konkrétne skupiny pacientov alebo cieľa liečby?

   na úvod, navzájom neboli uvedené režimy z hľadiska účinnosti hodnotené, o to ťažšie sa hodnotí efektivita v situácii ako je progresia/recidíva na liečbe BTKi (ide o pacientov so zlou prognózou).
   Tieto režimy sa navzájom nedajú zameniť, keďže majú rôzny bezpečnostný profil (hematologická toxicita, neurotoxicita, renálne poškodenie).
   S výnimkou režimu lena + rituximab, ide o časovo obmedzené liečby (max. 6 cyklov), v reálnom živote u predliečených pacientov sa tieto formy chemoimunoterapie spravidla používajú ako premostenie k inej inovatívnej liečbe.
   Uvedené chemoimunoterap. režimy sa používajú hlavne v 1. línii liečby.
   Preferencie podľa krehkosti/fit stavu pri prvej línii
   BR, R-BAC u pacientov, ktorí sú starší
   R-DHAP - mladší pacienti
   R-AraC -podľa použitej dávky araC použiteľný u mladších aj starších pacientov

VR-CAP sa používa minimálne pre vyššiu hematologickú toxicitu, neurotoxicitu a vyšší výskyt herp. infekcií v porovnaní s režimom R-CHOP (porovnávajúce rameno fázy III štúdie v 1. línovej liečbe), hoci sa preukázala vyššia liečebná účinnosť
Lena- rituximab- bez ohľadu na vek, ale keďže nie je katagorizovaný v SK na liečbu MCL sa prakticky nepoužíva.
Efekt režimov závisí aj od charakteristík ochorenia, blastoidný/pleomorfný podtyp je ťažšie liečebne ovplyvniteľný.

2. **U pacientov s r/r MCL po predchádzajúcej liečbe BTK inhibítorom, ktorí sú v 3. alebo vyššej línii liečby a v súčasnosti dostávajú najlepšiu podpornú liečbu (BSC), by ste v klinickej praxi uvažovali o liečbe pirtobrutinibom? Alebo ide podľa Vás spravidla o pacientov, pre ktorých už pirtobrutinib nie je vhodnou liečebnou možnosťou?**
   - **Zároveň by sme Vás chceli poprosiť o odhad, aký počet, resp. podiel pacientov s r/r MCL v 3. alebo vyššej línii liečby je v súčasnosti na Slovensku liečený len BSC. Ak je to možné, uveďte prosím aj dôvod, prečo títo pacienti dostávajú BSC – napríklad nevhodnosť na ďalšiu aktívnu liečbu z dôvodu celkového stavu/komorbidít, alebo skôr nedostupnosť vhodnej aktívnej liečebnej možnosti.**

v praxi, v 3. línii málokedy indikujeme BSC. Keď sa rozhodujeme pre BSC, ide o vysokopaliatívnych pacientov so zlým výkonnostným stavom/komorbiditami, ktoré limitujú toleranciu onkologickej liečby. Samozrejme, keď sú obmedzené liečebné možnosti, prechod na BSC nastáva skôr.
Neviem odhadnúť koľko pacientov na Slovensku dostáva BSC. Hrubým odhadom na našom pracovisku je to cca 1 pacient za 6 mesiacov.

3. **Ak by ste u časti pacientov aktuálne liečených BSC o pirtobrutinibe uvažovali, viete prosím odhadnúť, o aký typ pacientov by išlo, resp. aké klinické charakteristiky by mali spĺňať?**

Vzhľadom na dobrú toleranciu pirtobrutinibu nevidím výraznejšie limity k jeho podávaniu. Snáď výrazná kardiálna komorbidita pre skupinovú BTKi kardiálnu toxicitu, hoci pri novogeneračných BTKi je výskyt významnej nižší. Dokonca podľa SPC nie je potrebná úprava pri poškodení obličiek, pečene či starších pacientov.

9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup pacientskej organizácie

Liečivo **pirtobrutinib (Jaypirca)** na liečbu relabovaného alebo refraktérneho lymfómu z plášťových buniek (r/r MCL) po predchádzajúcej liečbe inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (BTK).

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu pacientsku 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 *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, 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 pacientskej podpory.
Krátky opis organizácie	OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko je pacientska organizácia, ktorá združuje pacientov s lymfómami, alebo leukémiami a tiež ich príbuzných. Zameriava sa na kompletný pacientsky 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, poriada 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, hematoonkológ a v súbehu 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 úrady, 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 si 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 atd. Pomáhajú rsp. 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 pomáhajú 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	Krvné testy, trepanobiopsia, rtg plúc.

Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?	Môže ísť o týždne až mesiace nakoľko únava , zadýchanie, potenie, malé skrytéuzlinky , postupné chudnutie nebývajú hneď signálom k tomu aby človek urgentne vyhľadal lekársku pomoc
A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia: 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?	1. Kontroly prebiehajú u hematoonkologa alebo hematologa v závislosti na stave v odstupoch 1-3 mesiace .Ďalej sú to špecialisti v obore neurológie, psychiatrie, psychológie, gynekológie, kardiológie, dermatológie,gastroenteorologie, urologie….. 2. V rámci liečby je pacientom podávaná chemoterapia, rádioterapia,cielená terapia, imunoterapi, kombinovaná chemoterpia, monoklonálne protilátky, bišpecifické protilátky ..... 3. Liečba väčšinou spôsobuje infekcie, neutropéniu, anémiu, trombocytopéniu , nevolnosti 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 samoplatbe.
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 a nakoľko ich predchádzajúce línie liečby zlyhali, mali očakávania vo forme záchrany života . Hodnotené liečivo v prvom rade zachraňuje život pacienta ,vracia ho do životného komfortu a to je to najdôležitejšie. Používa sa , tam, kde sa pacienti stali refraktérni na predchádzajúce línie liečby a už iná možnosť na potlačenie choroby nejestvuje a preto je nesmierne dôležité aby bolo liečivo na Slovensku dostupné pre všetkých, ktorí ho potrebujú.
D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? **Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.*	
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, avšak pridružené ochorenia, ktoré by spôsobovali spomínané riziko, nemali. Riziko vnímali skôr vo vedľajších účinkoch. /infekcie, sepsa, neutropénia, hnačka, únava, zápcha, trombocytopénia,nevolnosť/
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 kompletné a konkrétne informácie k liečivu od ošetrujúceho hematoonkologa 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 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.
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. 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 tak je pre príbuzných náročnejšia opatera, a však v krátkom čase sa pacient stáva sebestačným bez akejkoľvek potreby opatery. Vracia sa ku svojim bežným činnostiam, záľubám, športu, atď.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uveďte, 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 nepreżijú, nakoľko u nich zlyhali všetky predchádzajúce línie a stali sa refraktérnymi na ostatné liečivá • Liečivo zachraňuje životy, vracia človeka do jeho životného komfortu až do polohy, že sa môže znovu venovať rodine, záľubám, koníčkom, je sebestačný, nevyžaduje opateru a pomoc. Môže sa venovať štúdiu a sebarozvoju. • Liečba zabezpečuje potlačenie choroby , ktoré je tiež dôležité na ďalšie možné línie liečby pri ktorých by nebolo možné vstupovať do procesu liečenia(TKB)	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od pacientskej 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 pirtobrutinib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 23.03.2026	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 22.04.2026	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Doplniť klinický dôkaz porovnania PIR vs BRAU v populácii zodpovedajúcej navrhovanému IO lieku Jaypirca a platnému IO lieku Tecartus. V prípade dostupnosti malo ísť o priame porovnanie, v prípade jeho nedostupnosti o nepriame porovnanie v primeranej metodickej kvalite vrátane technických príloh.	DR nepredložil požadované klinické porovnanie PIR vs BRAU. Uviedol, že BRAU nepovažuje za relevantný komparátor, keďže CAR-T liečba je podľa DR medicínsky, logisticky a kapacitne náročná a je určená iba pre užšiu skupinu pacientov v dobrom zdravotnom stave. DR zároveň uviedol, že PIR predstavuje širšie dostupnú perorálnu liečbu, ktorú je možné začať bezprostredne po indikovaní. DR navrhol úpravu IO tak, aby bola liečba PIR indikovaná u pacientov, ktorí nie sú v čase indikovania liečby vhodní na CAR-T bunkovú liečbu z klinických, technologických alebo kapacitných dôvodov alebo ju už absolvovali.	Odpoveď akceptujeme čiastočne. DR nepredložil požadované porovnanie PIR vs BRAU. Navrhovanú úpravu IO a relevantnosť BRAU ako komparátora hodnotíme vyššie.
Zapracovať režim BRAU ako komparátor do FEM a BIM.	DR režim BRAU nezapracoval ako komparátor do FEM ani BIM. Odôvodnil to navrhovanou úpravou IO v indikácii r/r MCL. DR zároveň uviedol, že už v pôvodnom BIM predpokladal rozdelenie pacientov po progresii na cBTKi na pacientov vhodných na CAR-T a pacientov vhodných na PIR.	Odpoveď akceptujeme čiastočne. DR nezapracoval BRAU ako komparátor do FEM ani BIM. Dôsledky nezahrnutia BRAU a súlad s navrhovaným IO hodnotíme vyššie.

Výzva na opravu č. 2

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 01.07.2026	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 27.07.2026	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Doplniť klinický dôkaz porovnávajúci účinnosť a bezpečnosť PIR voči SoC u pacientov nevhodných na CAR-T a u pacientov po predchádzajúcej liečbe CAR-T. SoC mala zodpovedať klinickej praxi na Slovensku, najmä mixu chemoimunoterapeutických režimov. V prípade dostupnosti malo ísť o priame porovnanie, inak o nepriame porovnanie v primeranej metodickej kvalite.	DR požadované komparatívne porovnanie nepredložil. Uviedol, že pôvodné nepriame porovnania s využitím údajov ConcertAI a SCHOLAR-2 neboli vypracované osobitne pre požadované populácie. Údaje ConcertAI boli po vykonaní pôvodnej analýzy vymazané a nové porovnanie DR nepredložil ani zo SCHOLAR-2. Namiesto toho predložil deskriptívne výsledky zo štúdie BRUIN pre 40 pacientov potenciálne nevhodných na CAR-T a 13 pacientov po CAR-T, neadjustované porovnanie s českým registrom NiHiL a stanovisko LySk. DR sa zároveň odvoláva na hodnotenie NIHO č. 58 lieku Zynlonta, pričom poukazuje na postup NIHO v danom hodnotení.	Odpoveď neakceptujeme. Predložené údaje nepredstavujú požadované priame ani nepriame porovnanie PIR voči relevantnej SoC v žiadnej z požadovaných populácií. Výsledky BRUIN sú jednoramenné, populácia po CAR-T je veľmi malá a použité kritériá nevhodnosti na CAR-T nepokrývajú celé navrhované IO. Porovnanie s českým registrom je neadjustované, pričom medzi populáciami boli významné rozdiely najmä v MIPI a ECOG a pri viacerých charakteristikách chýbali údaje. Stanovisko LySk neposkytuje komparatívne klinické údaje. DR sa odvoláva na hodnotenie NIHO č. 58 lieku Zynlonta, predmetnú situáciu však nepovažujeme za skutkovo

		podobnú. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v časti 4.5.
Zapracovať výsledky požadovaného klinického porovnania do FEM a BIM.	DR FEM ani BIM neupravil, keďže požadované klinické porovnanie nepredložil.	Odpoveď neakceptujeme. DR požadované klinické porovnanie nepredložil a jeho výsledky nezapracoval do FEM ani BIM. Ekonomické analýzy preto nezodpovedajú populáciám v navrhovanom IO.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 06. 03. 2026	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 13. 03. 2026	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Doplniť vysvetlenie, ako bola v databáze ConcertAI zostavená analyzovaná kohorta (n = [redacted]), vrátane popisu východiskovej populácie, postupne aplikovaných selekčných kritérií a počtov vylúčených pacientov v jednotlivých krokoch.	DR predložil podrobnejšiu správu k MAIC porovnaniu PIR voči SoC podľa databázy ConcertAI. DR uviedol postup výberu pacientov z databázy ConcertAI, vrátane jednotlivých krokov selekcie pacientov až po analyzovanú kohortu n = [redacted].	Odpoveď akceptujeme s neistotou. Evidujeme nesúlad medzi počtom pacientov s MCL po cBKTi z publikovaných údajov z databázy ConcertAI a z výpočtu, ktorý bol predložený DR [39]. Doplnené informácie sme zohľadnili pri hodnotení validity nepriameho porovnania.
Doplniť presné podiely jednotlivých liečebných režimov tvoriacich SoC v kohorte ConcertAI (n = [redacted]), vrátane konkrétnych liečebných režimov a ich zastúpenia.	DR uviedol, že podrobné zloženie liečebných režimov v porovnávacej skupine SoC v kohorte ConcertAI je uvedené v predloženom FER, v tabuľke 29 v stĺpci „ConcertAI“.	Odpoveď neakceptujeme. Uvedené informácie sa týkajú jednotlivých liečiv použitých na liečbu pacientov v rámci ConcertAI. Tabuľka však neuvádza zastúpenie režimov, ktorých súčasťou sú jednotlivé liečivá. Informácie o zastúpení režimov sme čerpali z [37]. Uvedené zastúpenia neboli špecifikované pre jednotlivé režimy.
Doplniť prehľad východiskových charakteristík porovnávaných populácií pred adjustáciou a po adjustácii v rámci MAIC, vrátane neadjustovaných výsledkov a ich priameho porovnania s adjustovanými výsledkami. Zároveň doplniť výstupy z KM kriviek vrátane počtov pacientov v riziku v jednotlivých časových bodoch.	DR predložil doplňujúce údaje k neadjustovaným a adjustovaným charakteristikám a výsledkom porovnania v rámci MAIC.	Odpoveď akceptujeme s neistotou. Doplnené údaje sme zohľadnili pri hodnotení neistoty a validity nepriameho porovnania.
Potvrdiť, či údaje prezentované v Tabuľke 2 v dokumente „15_Comparative analysis report MAIC REPORT_BRUIN-CONCERTAI-SCHOLA.pdf“ sa vzťahujú na porovnanie PIR voči komparátoru z databázy ConcertAI.	DR potvrdil, že údaje v Tabuľke 2 sa vzťahujú na porovnanie PIR voči komparátoru z databázy ConcertAI.	Odpoveď akceptujeme.