

Liečivo akalabrutinib (Calquence) v kombinácii s venetoklaxom na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou bez závažných pridružených ochorení, bez prítomnosti mutácie génu *TP53* alebo del 17p

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
38544

ATC skupina:
L01EL02 (L01XE51)

ŠÚKL kód:
3188E

Publikované dňa:
31.07.2026

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



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Calquence v indikácii v kombinácii s venetoklaxom na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou bez závažných pridružených ochorení, bez prítomnosti mutácie génu *TP53* alebo del 17p, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne **2 162,76 € za balenie**, čo zodpovedá aktuálne platnej úhrade zdravotnej poisťovne podľa zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) od 01.07.2026.

Táto úhrada spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti iba v prípade, ak doplatok za liek Calquence uvedený v ZKL bude hradiť v plnej výške držiteľ registrácie (DR) pre všetkých pacientov tak, ako deklaroval pre NIHO (viac v Odôvodnení).

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je chronické lymfoproliferatívne ochorenie. Pre CLL je charakteristická heterogenita v priebehu a prognóze ochorenia, ktorá vychádza z rôznorodých genetických aberácií (napr. delécia v krátkom ramienku chromozómu 17 (del 17p) a mutácia génu *TP53* kódujúceho tumor-supresorový proteín p53). Predmetom tejto žiadosti je doposiaľ neliečená CLL bez prítomnosti mutácie génu *TP53* alebo del 17p. Príznakmi ochorenia sú infekcie, autoimunitné komplikácie ako hemolytická anémia, trombocytopénia alebo čistá aplázia červených krviniek. U časti pacientov je pozorované rýchle zhoršenie stavu a zomierajú do 2 – 3 rokov od nástupu komplikácií. Niektorí pacienti sú však v štádiu stabilného, indolentného ochorenia mnoho rokov so žiadnym alebo minimálnym prejavom. Liečba je pacientom indikovaná v centrách.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **ABR** (akalabrutinib) + **VEN** (venetoklax)
Liek Calquence nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. advanced therapy medicinal product).
- Komparátorom je režim:
 - **IBR** (ibrutinib) + **VEN**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Liečba ABR+VEN preukázala podobný prínos v porovnaní s IBR+VEN v liečbe pacientov s CLL v 1. línii liečby.** Podobný prínos bol preukázaný na základe výsledkov neukotveného simulovaného porovnania liečob (z angl. simulated treatment comparison, STC) s využitím individuálnych patientskych dát (z angl. individual patient data, IPD) zo štúdie AMPLIFY a agregovaných údajov zo štúdií komparátora GLOW a CAPTIVATE-FD. **Vzhľadom na popísané limitácie nepriameho porovnania sú výsledky a záver hodnotenia klinického prínosu neisté.**
- **Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival):** Pri čase zberu údajov (z angl. data cut off, DCO) 57,7 mesiaca bol rozdiel v priemernom čase prežitia (z angl. restricted mean survival time, RMST) [redacted].
Výsledky účinnosti ABR+VEN voči IBR+VEN v OS [redacted] štatisticky významné.
- **Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival):** Pri DCO 55,1 mesiaca bol rozdiel v RMST [redacted]. Výsledky účinnosti ABR+VEN voči IBR+VEN v PFS [redacted] štatisticky významné.
- **Kvalita života:** Nepriame porovnanie neporovnávalo výsledky kvality života medzi jednotlivými intervenciami.
- **Bezpečnosť:** Nepriame porovnanie neporovnávalo bezpečnosť intervencií.
- **Neistotou predloženého STC** je najmä zahrnutie štúdie GLOW, nakoľko štúdia GLOW obsahuje pacientov s komorbiditami a s prítomnosťou mutácií v *TP53* resp. del 17p, čo je v rozpore s indikačným obmedzením. Táto neistota bola znížená zlúčením výsledkov štúdií GLOW a CAPTIVATE-FD, z dôvodu,

že CAPTIVATE-FD zahŕňa poväčšine populáciu pacientov bez komorbidít a bez mutácií. Medzi ďalšie limitácie a neistoty patria nízka robustnosť zvoleného nepriameho porovnania, nezrelé dáta OS a PFS v štúdií AMPLIFY a absencia štatistického vyhodnotenia.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **ABR+VEN pri požadovanej výške úhrady 2 220,81 € za balenie spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti.**

Liek Calquence pri požadovanej výške úhrady 2 220,81 € spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti iba v prípade, ak doplatok za liek Calquence uvedený v ZKL bude hradit v plnej výške DR pre všetkých pacientov. DR pre NIHO v emailovej komunikácii deklaroval, že plánuje liek Calquence dodávať bez doplatku, a to bez časového obmedzenia, rovnako ako pri už hradenej indikácii refraktérna/relabujúca CLL. V prípade, že by si pacienti hradili doplatok sami, považujeme za pravdepodobné, že časť z nich by spĺňala podmienky pre limit spoluúčasti podľa § 87 zákona č. 363/2011 Z. z. V tom prípade by časť pacientov, ktorá by nespĺňala tieto podmienky, bola z verejných zdrojov hradená vyššia celková suma za balenie než 2 220,81 €, a teda táto úhrada by už nespĺňala zákonnú podmienku nákladovej efektívnosti.

DR žiada o úhradu za liek Calquence vo výške 2 220,81 € v súlade so ZKL platným v čase podania žiadosti o zmenu indikačného obmedzenia (od 01.11.2025) – bez navrhovanej dodatočnej zľavy. **Podľa aktuálneho ZKL platného od 01.07.2026 je maximálna možná úhrada za liek Calquence vo výške 2 162,76 € za balenie. Z toho dôvodu je nevyhnutné, aby DR upravil požadovanú výšku úhrady v súlade s aktuálnym ZKL.**

- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol ABR+VEN inkrementálne náklady voči IBR+VEN vo výške ■■■ €. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje ABR+VEN inkrementálne náklady voči IBR+VEN vo výške ■■■ €, a preto je nákladovo efektívny.
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s nízkou neistotou,** že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je použitie ■■■ % relatívnej intenzity dávky pre všetky intervencie. Nepredpokladáme však, že tieto faktory by mohli zmeniť vyššie uvedený záver o nákladovej efektívnosti.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom (zoradené podľa veľkosti vplyvu):

- Náklady na ABR (vypnutie nastavenia znižuje inkrementálne náklady o 2,4-tisíc €);
- Počítanie nákladov na VEN v jednotlivých cykloch podľa SPC (vypnutie nastavenia znižuje inkrementálne náklady o 1,6-tisíc €).
- Náklady na VEN (vypnutie nastavenia znižuje inkrementálne náklady o 4,0 €);
- Zotrvanie na liečbe ABR+VEN v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics, SPC; nastavenie nemení výslednú hodnotu inkrementálnych nákladov);
- Zotrvanie na liečbe IBR+VEN v súlade s SPC (nastavenie nemení výslednú hodnotu inkrementálnych nákladov);

Ostatné úpravy (zoradené podľa poradia v texte):

- Úprava nákladov na IBR podľa MEA zmluvy lieku Imbruvica (z angl. Managed Entry Agreement, dohoda o riadenom vstupe).

Dopad na rozpočet

Odhadujeme súmárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Calquence v kombinácii s VEN (hrubý dopad) pri oficiálnej aktuálne platnej úhrade 2 162,76 € za balenie v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■ € (z toho náklady na liek Calquence vo výške ■■■ €) a čistý dopad liečby liekom Calquence v kombinácii s VEN vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odvodenia počtu pacientov.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie

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

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	5
Použité skratky	6
Časový priebeh hodnotenia	7
Informácie o dokumente	8
1. Predmet hodnotenia	9
1.1. Výskumné otázky	9
1.2. Inklúzne kritériá	9
2. Metóda	11
2.1. Výskumné podotázky	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	11
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	14
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	14
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	15
3.3. Opis intervencie (B0001)	15
3.4. Registrácia technológií (A0020)	16
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	16
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	16
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	17
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	18
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	19
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	19
4.2. Výsledky účinnosti	20
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	21
4.4. Výsledky bezpečnosti	21
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	23
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	25
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoeconomického modelu (E0012, E0013)	25
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoeconomického modelu (E0006)	27
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	29
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	30
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	30
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	32
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	33
7.1. Etická analýza	33
7.2. Organizačné aspekty	34
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	34
7.4. Právne aspekty	35
8. Zdroje	36
9. Apendix	38
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	38
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	38

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	9
Tabuľka 2: Výkonnostný stav pacienta podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny	14
Tabuľka 3: Schéma zvyšovania dávky VEN	16
Tabuľka 4: Zastúpenie pacientov na jednotlivých liečbach CLL v 1. línii podľa DR	18
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií	19
Tabuľka 6: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz	19
Tabuľka 7: Výsledky nepriameho porovnania ABR+VEN vs. IBR+VEN (metóda STC) pre parameter OS v úplnom modeli (všetky kovariáty)	20

Tabuľka 8: Výsledky nepriameho porovnania ABR+VEN vs. IBR+VEN (metóda STC) pre parameter PFS v úplnom modeli (všetky kovariáty)	20
Tabuľka 9: Výsledky základného scenára predloženého DR	28
Tabuľka 10: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	29
Tabuľka 11: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	29
Tabuľka 12: PBVL populácia pacientov vhodných na liečbu ABR+VEN, vypočítaná pre rok 2023	31
Tabuľka 13: Pacienti, u ktorých sa predpokladá liečba intervenciou v nasledujúcich 5 rokoch	31
Tabuľka 14: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	32
Tabuľka 15: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	32

Obrázky

Obrázok 1: ESMO odporúčania z roku 2024 pre liečbu prvej línie CLL	15
Obrázok 2: Nežiaduce udalosti a vybrané nežiaduce udalosti klinického záujmu v štúdii AMPLIFY	22
Obrázok 3: Nežiaduce udalosti v štúdii AMPLIFY	23

Použité skratky

ABR	Akalabrutinib
AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
BR	Bendamustín + rituximab
CE	Označenie európskej zhody (fr. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (angl. Confidence Interval)
CIT	Chemoimunoterapia
CLL	Chronická lymfocytová leukémia
DCO	Čas zberu údajov (angl. Data cut-off)
del	Delécia
del 17p	Delécia v krátkom ramienku chromozómu 17
DR	Držiteľ registrácie
EAG-NICE	Externá hodnotiaci skupina pre NICE (angl. External Assessment Group)
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina (angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
ECOG PS	Výkonnostný stav pacienta podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EORTC	angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core
QLQ-C30	Questionnaire
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQol five-dimensions)
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (angl. European Society for Medical Oncology)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FCR	Fludarabín + cyklofosfamid + rituximab
FEM	Farmakoeconomický model
FER	Farmakoeconomický rozbor
HDP	Hrubý domáci produkt
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
IBR	Ibrutinib
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IGHV	Gén pre ťažký reťazec imunoglobulínu
IO	Indikačné obmedzenie
IPD	Individuálne pacientske dáta (angl. Individual Patient Data)

MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OBI	Obinutuzumab
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PFS	Prežívanie bez progresie ochorenia (angl. Progression-Free Survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PS	Výkonnostný stav pacienta (angl. Performance Status)
PTFU	Následné sledovanie po liečbe (angl. Post-Treatment Follow-Up)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
RDI	Relatívna intenzita dávky (angl. Relative Dose Intensity)
RMST	Priemerný čas prežitia (angl. Restricted Mean Survival Time)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
STC	Simulované porovnanie liečob (angl. Simulated Treatment Comparison)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TLS	Syndróm nádorového rozpadu (angl. Tumour Lysis Syndrome)
TP53	Gén pre tumor-supresorový proteín p53
TOT	Čas na liečbe (angl. Time on Treatment)
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VAS	Vizuálna analógová škála (angl. Visual Analogue Scale)
VEN	Venetoklax
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	29.11.2025
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	24.04.2026 – 22.05.2026 (23.04.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 22.05.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	31.07.2026
Celkové trvanie hodnotenia	216 dní

Informácie o dokumente

Autori

RNDr. Jana Zagrabanová, PhD.

Mgr. Zuzana Katona, PhD.

Rola autorov: JZ je prvou autorkou hodnotenia; ZK je druhou autorkou hodnotenia.

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

Zagrabanová J., Katona Z.: Liečivo akalabrutinib (Calquence) v kombinácii s venetoklaxom na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou bez závažných pridružených ochorení, bez prítomnosti mutácie génu *TP53* alebo del 17p. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL222; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

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

Vyhlásenie

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

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

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

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie (Tabuľka 1).

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	Diagnóza: • Chronická lymfocytová leukémia • MKCH-101: C91.1 Populácia podľa EMA²: • Calquence v kombinácii s venetoklaxom s alebo bez obinutuzumabu je indikovaný dospelým pacientom na liečbu v minulosti neliečenej chronickej lymfocytovej leukémie (CLL). Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov v kombinácii s venetoklaxom dospelým pacientom vo výkonnostnom stave ECOG ≤ 2, bez závažných pridružených ochorení, bez prítomnosti mutácie <i>TP53</i> alebo del 17p, na liečbu v minulosti neliečenej chronickej lymfocytovej leukémie. • Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava; Onkologickom ústave sv. Alžbety s.r.o., Bratislava; Klinike hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB (Nemocnica sv. Cyrila a Metoda); Východoslovenskom onkologickom ústave, a.s., Košice; Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice; Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica; Klinike hematológie a transfúziológie, Univerzitnej Nemocnice Martin; v hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra; Oddelení klinickej hematológie, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Preskripčné obmedzenie: HEM (hematológ), ONK (onkológ).“
Intervencia (Intervention)	
	ABR (akalabrutinib) + VEN (venetoklax)
Komparátor (Comparator)	
	IBR (ibrutinib) + VEN

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

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

Ukazovatele (Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita PFS (z angl. progression-free survival, prežívanie bez progresie) Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu - Prospektívne observačné štúdie - Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmakoekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

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

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

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

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmakoeconomický rozbor, publikácie, farmakoeconomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁴
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenia NIHO č. 33, č. 53A.
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (NICE⁵).

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 10.04.2026 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 24.04.2026. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

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

⁵ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence.

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

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine.
- Hodnotenia SÚKL sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

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

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1]

Chronická lymfocytová leukémia (CLL; MKCH-10 C91.1) je chronické lymfoproliferatívne ochorenie charakterizované progresívnou akumuláciou nefunkčných monoklonových lymfocytov v krvi, kostnej dreni, lymfatických uzlinách a slezine [2]. Pre CLL je charakteristická heterogenita v priebehu a prognóze ochorenia, ktorá vychádza z rôznorodých genetických aberácií. Predovšetkým delécia v krátkom ramienku chromozómu 17 (del 17p) a mutácia génu kódujúceho tumor-supresorový proteín p53 (*TP53*) má za následok zlú prognózu pre pacienta [3]. Prevalencia mutácií génu *TP53* sa u neliečenej CLL pohybuje od 7 % do 11 % a prevalencia del 17p od 4 % do 8 %. Z pacientov s mutáciou *TP53* má približne 62 % až 76 % aj del 17p. Abnormality v géne *TP53* sa zvyšujú s progresiou ochorenia a relapsom po liečbe [4].

Výkonnostný stav pacienta podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) slúži na meranie vplyvu ochorenia na každodenné životné schopnosti pacienta [5]. Jednotlivé skóre sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Výkonnostný stav pacienta podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny

ECOG PS	Popis
0	Plne aktívny, schopný všetkých bežných aktivít bez obmedzení
1	Obmedzený vo fyzicky namáhavej činnosti, ale pohyblivý a schopný vykonávať prácu ľahkej alebo sedavej povahy, napr. ľahké domáce práce, kancelárska práca
2	Chodiaci, schopný starostlivosti o seba, ale neschopný pracovať, mimo lôžko viac než 50 % dňa
3	Schopný obmedzenej starostlivosti o seba, pripútaný na posteľ alebo stoličku viac než 50 % dňa
4	Neschopný starostlivosti o seba, úplne pripútaný na posteľ alebo stoličku
5	Mŕtvy

Zdroj: [5]

Predmetom tejto žiadosti je doposiaľ neliečená CLL vo výkonnostnom stave ECOG PS ≤ 2 , bez závažných pridružených ochorení, bez prítomnosti mutácie génu *TP53* alebo del 17p.

Závažnosť a symptómy [1]

Viac ako 40 % pacientov je asymtomatických a CLL sa zistí náhodne, alebo v rámci vyšetrenia nebolestivej lymfadenopatie alebo absolútnej lymfocytózy. Väčšina chorých má nebolestivé zväčšenie lymfatických uzlín [6]. Prvým príznakom môžu byť prejavy imunodeficiencie (infekcie), autoimunitné komplikácie ako hemolytická anémia, trombocytopenia alebo čistá aplázia červených krviniek. V pokročilej fáze ochorenia sa môžu vyskytovať príznaky ako výrazná slabosť, nočné potenie, horúčky a strata hmotnosti. Medzi pozorované laboratórne abnormality patrí lymfocytóza, cytopénia a hypogammaglobulinémia [7].

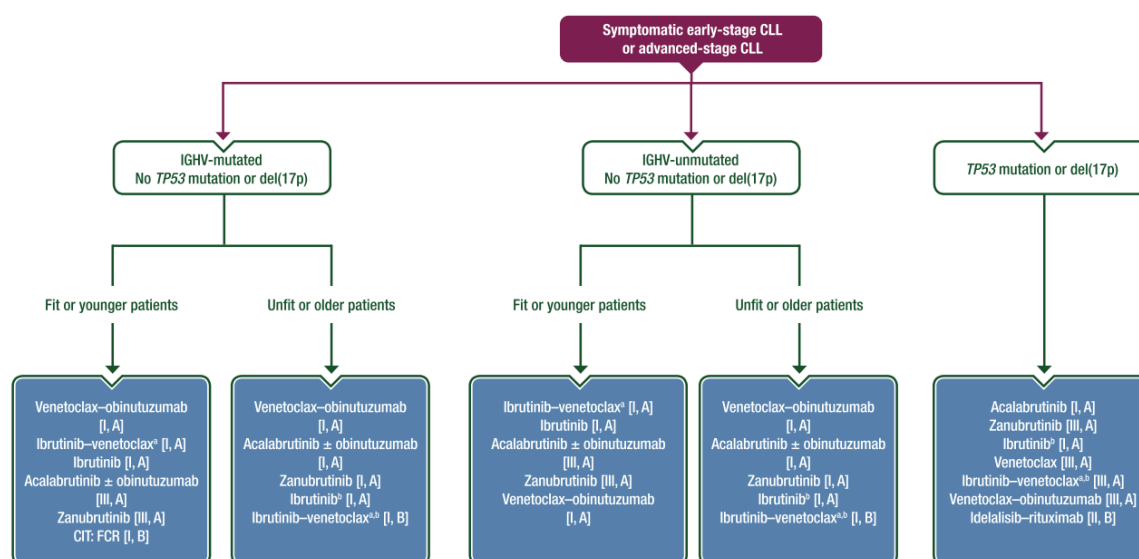
Prirodzený priebeh CLL je veľmi variabilný. U časti pacientov je pozorované rýchle zhoršenie stavu a zomierajú do 2 – 3 rokov po komplikáciách. Niektorí pacienti sú však v štádiu stabilného, indolentného ochorenia mnoho rokov so žiadnym alebo minimálnym prejavom. Ochorenie po čase prejde do progresívneho štádia alebo pacient zomrie na inú príčinu. V terminálnej fáze majú pacienti zlý výkonnostný stav s komplikáciami a opakovanou potrebou hospitalizácie. Najčastejšou príčinou smrti sú závažné systémové infekcie (napr. pneumónia), krvácanie a kachexia [8].

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Prvolíniová terapia CLL odporúčaná ESMO z roku 2024 [9] je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 1). V schéme sú pacienti rozdelení na 2 populácie:

- Fit populáciu – mladší pacienti v dobrom výkonnostnom stave bez komorbidít,
- Unfit populáciu – starší pacienti a/alebo pacienti s prítomnými komorbiditami [1].

Obrázok 1: ESMO odporúčania z roku 2024 pre liečbu prvej línie CLL



CIT = chemoimunoterapia, del = delécia, FCR = fludarabín-cyklofosamid-rituximab, IGHV = gén pre ťažký reťazec imunoglobulínu

^a ibrutinib-venetoklax s fixnou dĺžkou trvania liečby 15 mesiacov

^b ibrutinib alebo ibrutinib-venetoklax sa má starostlivo zvážiť u starších pacientov so srdcovými komorbiditami

Zdroj: [9]

3.3. Opis intervencie (B0001)

Akalabrutinib + venetoklax

Akalabrutinib (ABR; liek Calquence, 100 mg filmom obalené tablety, perorálne podanie) patrí medzi cytostatiká, inhibítory proteínkinázy (ATC kód: L01EL02). ABR má nasledovné dávkovanie: Odporúčaná dávka je 100 mg ABR dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 200 mg). Dávkovací interval je približne 12 hodín. V liečbe v kombinácii s venetoklaxom sa má pokračovať až do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo absolvovania 14 cyklov liečby (každý cyklus trvá 28 dní) [10].

Venetoklax (VEN; liek Venclyxto, 10 mg, 50 mg a 100 mg filmom obalené tablety, perorálne podanie) patrí medzi cytostatiká, iné cytostatiká (ATC kód: L01XX52). VEN má nasledovné dávkovanie: Začiatková dávka je 20 mg jedenkrát denne počas 7 dní. Dávka sa postupne zvyšuje v priebehu 5 týždňov, až kým sa nedosiahne denná dávka 400 mg (Tabuľka 3) [11]. Venetoklax sa má začať podávať v 1. deň 3. cyklu celkovo počas 12 cyklov (dokopy 14 cyklov), počnúc úvodnou dávkou 20 mg a zvyšovaním každý týždeň na 50 mg, 100 mg, 200 mg a nakoniec 400 mg [10].

Tabuľka 3: Schéma zvyšovania dávky VEN

Týždeň	Denná dávka VEN
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Zdroj: [11]

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Akalabrutinib mal orphan dezignáciu 03/2016-09/2020, ktorá mu bola odobratá na základe žiadosti DR. Akalabrutinib nemá aktuálne orphan dezignáciu. Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP) [12].

Indikácia podľa EMA: „Calquence v kombinácii s venetoklaxom s alebo bez obinutuzumabu je indikovaný dospelým pacientom na liečbu v minulosti neliečenej chronickej lymfocytovej leukémie (CLL)“ [10].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

ABR je aktuálne na Slovensku kategorizovaný v indikáciách:

- v monoterapii u dospelých pacientov s doteraz neliečenou CLL a komorbiditou, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu (žiadosť A1P v konaní ID 21204).
- v monoterapii u dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), vo výkonnostnom stave ECOG PS 0 – 2, ktorí sú refraktérni alebo u ktorých došlo k relapsu do 36 mesiacov od predchádzajúcej liečby alebo u pacientov s prítomnou mutáciou génu *TP53* alebo del 17p (žiadosť ZM v konaní ID 29516, NIHO hodnotenie ZHL91A).

DR v uvedených indikáciách nemá uzatvorenú MEA (Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku, z angl. Managed Entry Agreement).

V minulosti sme túto indikáciu nehodnotili ani o ňu DR nežiadal. Nemáme indície, že by sa kombinácia ABR+VEN užívala v hodnotenej indikácii vo výnimkovom režime.

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v žiadosti navrhuje úhradu za balenie lieku Calquence 100 mg filmom obalené tablety (tbl flm 60x100 mg (blis.Al/Al)) vo výške 2 220,81 € za balenie, čo predstavovalo úhradu zdravotnej poisťovne (ÚZP) v čase podania žiadosti (k 11/2025). DR po výzve na opravu č. 1 vo farmakoekonomickom modeli (FEM) používa náklady vo výške 1 973,65 €, ktoré vychádzajú z aktuálne prebiehajúceho konania (ID 39252) v rámci znižovania nákladov liekov v rámci medzinárodného referencovania [13]. Aktuálna ÚZP k 01.07.2026 je 2 162,76 € za balenie, pričom aktuálna konečná cena lieku je 4 994,15 €/balenie lieku Calquence 100 mg filmom obalené tablety (doplatok poistenca je vo výške 2 831,39 €/balenie).

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s venetoklaxom dospelým pacientom vo výkonnostnom stave ECOG ≤ 2 , bez závažných pridružených ochorení, bez prítomnosti mutácie TP53 alebo del 17p, na liečbu v minulosti neliečenej chronickej lymfocytovej leukémie.

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

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

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Akceptujeme navrhované IO. Navrhované indikačné obmedzenie (IO) je užšie oproti indikácii v EMA, nakoľko bližšie špecifikuje pacientov vhodných na liečbu ABR+VEN.

Stanovisko k požadovaným podmienkam úhrady:

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

Za DR požadovanú úhradu považujeme úhradu uvedenú v žiadosti: 2 220,81 € za balenie.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, za relevantný komparátor považujeme kombináciu ibrutinib (IBR) + VEN. Relevantný komparátor je v súlade s komparátormi predloženými DR.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

S komparátorom navrhnutými DR súhlasíme. Pôvodne DR považoval za komparátory kombinácie VEN + obinutuzumab (OBI) a IBR+VEN. Vo výzve č. 1 DR predložil vyjadrenie klinickej odborníčky z 05/2026, podľa ktorej sa situácia v liečbe CLL za posledné 2 roky významne zmenila a aktuálne v liečbe CLL používa kombinácia VEN+OBI u približne ■ % pacientov, pričom nepredpokladá, že by sa kategorizovaním kombinácie ABR+VEN uvedené zastúpenie zmenilo. Podľa klinickej odborníčky kleslo používanie kombinácie VEN+OBI z dôvodu komplikovanej logistiky podávania a potreby hospitalizácie, avšak predpokladá, že uvedený počet ostane stabilný, nakoľko je vhodná pre pacientov s autoimunitnými komplikáciami. Podľa klinickej odborníčky bude kombinácia ABR+VEN nahrádzať výlučne IBR+VEN.

Okrem toho DR v rámci žiadosti predložil výstup zo stretnutia z odborníkmi z 06/2025 [14], ktorí deklarovali zastúpenie pacientov v prvej línii uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 4).

Stotožňujeme sa s vyjadrením DR a klinickej odborníčky.

Tabuľka 4: Zastúpenie pacientov na jednotlivých liečbach CLL v 1. línii podľa DR

Intervencia	Podiel pacientov, ktorí v roku 2025 zahájili liečbu v 1. línii CLL
Ibrutinib v monoterapii	
Ibrutinib + venetoklax	
Venetoklax + obinutuzumab	
FCR (fludarabín, cyklofosfamid, rituximab)	
BR (bendamustín, rituximab)	
Iné	

*Z vyjadrení klinickej odborníčky, ktorá bola zároveň súčasťou konzultácie uvedeného zastúpenia, vyplýva, že sa medzi 06/2025 – 05/2026 zmenila liečba a aktuálne zastúpenie je ■■■ % pacientov na režime ibrutinib + venetoklax a ■■■ % pacientov na režime venetoklax + obinutuzumab

Zdroj: [14]

Ibrutinib + venetoklax

Ibrutinib (liek Imbruvica, 140 mg, 280 mg, 420 mg a 560 mg filmom obalené tablety, perorálne podanie) patrí medzi antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy (ATC kód: L01EL01) [15]. Kategorizovaný je v kombinácii s VEN na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou CLL [16]. Odporúčaná dávka je 420 mg jedenkrát denne. V kombinácii s VEN na liečbu CLL sa má IBR podávať v monoterapii počas 3 cyklov (1 cyklus je 28 dní), po ktorých nasleduje 12 cyklov IBR+VEN [15].

Venetoklax bol opísaný vyššie, v podkapitole 3.3. Kategorizovaný je v indikácii v kombinácii s IBR na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou CLL [16]. Dávkovanie je popísané v podkapitole 3.3, pričom v kombinácii s IBR je VEN podávaný 12 týždňov [10].

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, nepovažujeme za relevantné komparátory VEN+OBI, ABR v monoterapii, kombináciu ABR+OBI, zanubrutinib, kombináciu fludarabín + cyklofosfamid + rituximab (FCR) a kombináciu bendamustín + rituximab (BR) z nasledujúcich dôvodov:

- **Kombinácia VEN+OBI** nakoľko nepredpokladáme, že kombinácia ABR+VEN bude v klinickej praxi nahrádzať kombináciu VEN+OBI, viac v podkapitole 3.7.
- **IBR v monoterapii** je na Slovensku kategorizovaný v danej indikácii, avšak má nízke zastúpenie v klinickej praxi podľa prieskumu DR [14], pričom nepredpokladáme navýšenie jeho používania v prvej línii liečby.
- **ABR v monoterapii** nie je na Slovensku kategorizovaný v indikácii tzv. fit pacientov. Nedisponujeme informáciou, že by bol štandardne používaný v tejto indikácii a mal relevantné zastúpenie v klinickej praxi.
- **Kombinácia ABR+OBI** nie je na Slovensku kategorizovaná v danej indikácii. Nedisponujeme informáciou, že by bola štandardne používaná v tejto indikácii a mala relevantné zastúpenie v klinickej praxi.
- **Zanubrutinib v monoterapii** nie je na Slovensku kategorizovaný v danej indikácii. Nedisponujeme informáciou, že by bol štandardne používaný v tejto indikácii a mal relevantné zastúpenie v klinickej praxi.
- **Kombinácia FCR** je na Slovensku kategorizovaná v danej indikácii, avšak má nízke zastúpenie v klinickej praxi podľa prieskumu DR [14], pričom predpokladáme klesajúcu tendenciu.
- **Kombinácia BR** je na Slovensku kategorizovaná v danej indikácii, avšak má nízke zastúpenie v klinickej praxi podľa prieskumu DR [14], pričom predpokladáme klesajúcu tendenciu.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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

4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

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

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03836261	AMPLIFY	ABR+VEN	FCR/BR	(291:284):259	prebiehajúca

ABR = akalabrutinib, VEN = venetoklax, FCR = fludarabín + cyklofosamid + rituximab; BR = bendamustín + rituximab

[14]

Tabuľka 6: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz

Názov publikácie	Intervencia a komparátory	Čas publikácie	Zdroj financovania	Ref.
Indirect treatment comparison of acalabrutinib plus venetoclax versus alternative treatment for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia	ABR + VEN IBR + VEN	07/2025	AstraZeneca	Astra Zeneca. July 2025

ABR = akalabrutinib, VEN = venetoklax, IBR = ibrutinib

[14]

Štúdia AMPLIFY je multicentrická, otvorená, randomizovaná štúdia fázy 3. Pacienti boli v štúdii rozdelení do troch liečebných ramien: ABR+VEN, ABR+VEN+OBI a FCR/BR [17]. Pre toto hodnotenie sú dôležité ramená ABR+VEN a FCR/BR.

Nepriame porovnanie vychádzalo z 3 štúdií: AMPLIFY (ABR + VEN ± obinutuzumab), GLOW (IBR + VEN vs. obinutuzumab + chlorambucil) a zo štúdie fázy II CAPTIVATE-FD (IBR + VEN). Ide o neukotvené simulované porovnanie liečob (z angl. simulated treatment comparison, STC) s využitím individuálnych patientskych dát (z angl. individual patient data, IPD) zo štúdie AMPLIFY a agregovaných údajov z publikácií GLOW a CAPTIVATE-FD [14].

Čas analýzy dát

Pacienti v štúdiu AMPLIFY boli randomizovaní medzi 02/2019 a 04/2021. Všetky ukazovatele účinnosti boli analyzované v čase predbežnej analýzy (čas zberu údajov 04/2024). Medián dĺžky sledovania bol 40,8 mesiaca (rozsah 0 – 59 mesiacov). Pacienti sú naďalej sledovaní, pričom sa zbierajú údaje o celkovom prežívaní [17].

V nepriamom porovnaní bola použitá dĺžka sledovania najdlhšieho spoločného dostupného sledovania (tzv. follow-up). V analýze bol použitý harmonizovaný priemerný čas prežitia (z angl. restricted mean survival time, RMST) v čase uzávierky dát (data cut-off, DCO) 57,7 mesiaca pre OS a 55,1 mesiaca pre PFS [14].

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [14]

Do analýzy OS vstupovalo 291 pacientov zo štúdie AMPLIFY, 106 pacientov zo štúdie GLOW a 159 pacientov zo štúdie CAPTIVATE-FD.

Tabuľka 7: Výsledky nepriameho porovnania ABR+VEN vs. IBR+VEN (metóda STC) pre parameter OS v úplnom modeli (všetky kovariáty)

Cieľová štúdia (IBR+VEN)	DCO	RMST rozdiel (ABR+VEN – IBR+VEN)
CAPTIVATE-FD + GLOW (IBR+VEN)	57,7 mesiaca	

ABR+VEN = akalabrutinib + venetoklax; IBR+VEN = ibrutinib + venetoklax; DCO = dátum uzavretia dát (z angl. data cut-off); CI = interval spoľahlivosti

Zdroj: [14]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie (PFS) [14]

Do analýzy PFS vstupovalo 291 pacientov zo štúdie AMPLIFY, 106 pacientov zo štúdie GLOW a 159 pacientov zo štúdie CAPTIVATE-FD.

Tabuľka 8: Výsledky nepriameho porovnania ABR+VEN vs. IBR+VEN (metóda STC) pre parameter PFS v úplnom modeli (všetky kovariáty)

Cieľová štúdia (IBR+VEN)	DCO	RMST rozdiel (ABR+VEN – IBR+VEN)
CAPTIVATE-FD+GLOW (IBR+VEN)	55,1 mesiaca	

ABR+VEN = akalabrutinib + venetoklax; IBR+VEN = ibrutinib + venetoklax; DCO = dátum uzavretia dát (z angl. data cut-off); CI = interval spoľahlivosti

Zdroj: [14]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Nepriame porovnanie neporovnávalo výsledky kvality života medzi ABR+VEN voči IBR+VEN. Z toho dôvodu prezentujeme výsledky kvality života ABR+VEN voči FCR/BR v štúdiu AMPLIFY.

EQ-5D-5L [14, 18]

V štúdiu AMPLIFY boli indexové a VAS (vizuálna analógová škála, z angl. visual analogue scale) skóre EQ-5D-5L na začiatku konzistentne na dolnej hranici vo všetkých 3 skupinách s relatívne podobnými hodnotami. Obe skóre sa postupne zlepšovali v priebehu aktívnej fázy liečby vo všetkých 3 skupinách. Numericky malo rameno ABR+VEN vyššie skóre VAS pre sledovanie bezpečnosti a na konci liečby v porovnaní s ramenom FCR/BR.

EORTC QLQ-C30 [14, 18]

V štúdií AMPLIFY sa merala kvalita života pomocou 2-položkovej škály globálneho zdravotného stavu v dotazníku EORTC QLQ-C30 (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire). Priemerné skóre bolo na začiatku mierne (■) pre všetky skupiny.

Celkovo priemerná zmena oproti východiskovým skóre vykazovala postupné zlepšenie, ktoré sa zvýšilo až na maximum 12,8 bodu, čo naznačuje klinicky významné zlepšenie zdravotného stavu v ramene ABR+VEN. V čase zberu dát v 3. roku následného sledovania po liečbe (z angl. post-treatment follow-up, PTFU) bola zmena priemerného skóre od východiskovej hodnoty ■ (smerodajná odchýlka ■) v ramene ABR+VEN. V ramene FCR/BR bola zmena priemerného skóre od východiskovej hodnoty v rozmedzí ■ (smerodajná odchýlka ■) v 1., 2. a 3. roku PTFU.

Rozdiely medzi ramenami neboli porovnávané.

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

4.4. Výsledky bezpečnosti

Nepriame porovnanie neporovnávalo bezpečnosť ABR+VEN voči IBR+VEN. Z toho dôvodu prezentujeme bezpečnosť ABR+VEN voči FCR/BR v štúdií AMPLIFY.

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Nežiaduce udalosti (z angl. adverse events, AE) zo štúdie AMPLIFY v populácii všetkých randomizovaných pacientov, ktorí dostali akékoľvek množstvo študovaného liečiva sú dostupné na obrázkoch nižšie (Obrázok 2, Obrázok 3).

Obrázok 2: Nežiaduce udalosti a vybrané nežiaduce udalosti klinického záujmu v štúdií AMPLIFY

Table 2. Adverse Events and Selected Events of Clinical Interest (Safety Population).*

Adverse Events	Acalabrutinib–Venetoclax (N = 291)		Acalabrutinib–Venetoclax– Obinutuzumab (N = 284)		Chemoimmunotherapy (N = 259)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
<i>number of patients (percent)</i>						
Events						
Any adverse event	270 (92.8)	156 (53.6)	269 (94.7)	197 (69.4)	236 (91.1)	157 (60.6)
Any serious adverse event	72 (24.7)		109 (38.4)		71 (27.4)	
Serious adverse event leading to death						
Any	10 (3.4)		17 (6.0)		9 (3.5)	
Due to Covid-19	8 (2.7)		15 (5.3)		7 (2.7)	
Adverse event leading to treatment discontinuation	23 (7.9)		57 (20.1)		28 (10.8)	
Selected events of clinical interest						
Any event of clinical interest	222 (76.3)	136 (46.7)	242 (85.2)	188 (66.2)	185 (71.4)	141 (54.4)
Cardiac event						
Any	27 (9.3)	5 (1.7)	34 (12.0)	7 (2.5)	9 (3.5)	3 (1.2)
Atrial fibrillation or flutter	2 (0.7)	1 (0.3)	6 (2.1)	2 (0.7)	2 (0.8)	2 (0.8)
Ventricular tachyarrhythmia†	2 (0.7)	0	3 (1.1)	0	0	0
Hypertension	12 (4.1)	8 (2.7)	11 (3.9)	6 (2.1)	7 (2.7)	2 (0.8)
Hemorrhage						
Any	94 (32.3)	3 (1.0)	86 (30.3)	6 (2.1)	11 (4.2)	1 (0.4)
Major	3 (1.0)	3 (1.0)	8 (2.8)	6 (2.1)	2 (0.8)	1 (0.4)
Neutropenia‡	108 (37.1)	94 (32.3)	143 (50.4)	131 (46.1)	132 (51.0)	112 (43.2)
Infection	148 (50.9)	36 (12.4)	153 (53.9)	67 (23.6)	82 (31.7)	26 (10.0)
Second primary cancer						
Any	15 (5.2)	5 (1.7)	12 (4.2)	5 (1.8)	2 (0.8)	0
Excluding nonmelanoma skin cancer	8 (2.7)	5 (1.7)	7 (2.5)	4 (1.4)	1 (0.4)	0
Tumor lysis syndrome	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	8 (3.1)	8 (3.1)

* Shown are the adverse events reported during the treatment period with a date of onset (or a date of worsening) on or after the date of the first dose of trial treatment and up to and including 30 days after the date of the last dose of treatment or up to the day before the start of subsequent anti-CLL therapy, whichever came first. Patients with multiple occurrences in the same category were counted once per category regardless of the number of occurrences. The median duration of exposure was 12.9 months (range, 1 to 18) in the acalabrutinib–venetoclax group, 12.9 months (range, 0 to 18) in the acalabrutinib–venetoclax–obinutuzumab group, and 5.6 months (range, 1 to 11) in the chemoimmunotherapy group.

† Ventricular tachyarrhythmias consisted of ventricular extrasystoles (one patient in the acalabrutinib–venetoclax group and two patients in the acalabrutinib–venetoclax–obinutuzumab group) and ventricular tachycardia (one patient in the acalabrutinib–venetoclax group and one patient in the acalabrutinib–venetoclax–obinutuzumab group).

‡ This category includes neutropenia, a decreased neutrophil count, and febrile neutropenia.

Zdroj: [17]

Obrázok 3: Nežiaduce udalosti v štúdiu AMPLIFY

AEs (individual preferred term)	AV (N=291)		AVO (N=284)		FCR/BR (N=259)	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Neutropenia	90 (30.9)	78 (26.8)	114 (40.1)	100 (35.2)	99 (38.2)	84 (32.4)
Diarrhea	95 (32.6)	5 (1.7)	103 (36.3)	4 (1.4)	28 (10.8)	1 (0.4)
Headache	102 (35.1)	4 (1.4)	80 (28.2)	1 (0.4)	20 (7.7)	1 (0.4)
Nausea	43 (14.8)	0	62 (21.8)	2 (0.7)	93 (35.9)	0
Infusion-related reaction	0	0	56 (19.7)	6 (2.1)	85 (32.8)	9 (3.5)
COVID-19	55 (18.9)	8 (2.7)	58 (20.4)	19 (6.7)	6 (2.3)	4 (1.5)
Fatigue	43 (14.8)	1 (0.3)	41 (14.4)	0	35 (13.5)	2 (0.8)
Pyrexia	17 (5.8)	1 (0.3)	44 (15.5)	5 (1.8)	47 (18.1)	6 (2.3)
Contusion	40 (13.7)	0	44 (15.5)	0	4 (1.5)	0
Arthralgia	37 (12.7)	3 (1.0)	31 (10.9)	1 (0.4)	9 (3.5)	0
Rash	24 (8.2)	1 (0.3)	34 (12.0)	1 (0.4)	18 (6.9)	1 (0.4)
Neutrophil count decreased	18 (6.2)	16 (5.5)	29 (10.2)	29 (10.2)	27 (10.4)	22 (8.5)
Constipation	19 (6.5)	1 (0.3)	23 (8.1)	0	31 (12.0)	1 (0.4)
Thrombocytopenia	13 (4.5)	4 (1.4)	24 (8.5)	17 (6.0)	33 (12.7)	22 (8.5)
Vomiting	16 (5.5)	0	19 (6.7)	0	31 (12.0)	0
Back pain	31 (10.7)	2 (0.7)	19 (6.7)	0	14 (5.4)	1 (0.4)
COVID-19 pneumonia	21 (7.2)	16 (5.5)	35 (12.3)	33 (11.6)	7 (2.7)	7 (2.7)
Pruritus	32 (11.0)	0	13 (4.6)	0	14 (5.4)	0
Febrile neutropenia	5 (1.7)	5 (1.7)	7 (2.5)	7 (2.5)	24 (9.3)	24 (9.3)
Anemia	20 (6.9)	11 (3.8)	13 (4.6)	6 (2.1)	25 (9.7)	17 (6.6)

AV = akalabrutinib + venetoklax; AVO = akalabrutinib + venetoklax + obinutuzumab; FCR/BR = fludarabín + cyklofosamid + rituximab

Zdroj: [17]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

Analýzu STC predloženú DR akceptujeme, interná validita je však nízka. Pri hodnotení validity STC sme vychádzali z hodnotenia externej hodnotiacej skupiny pre NICE (z angl. External Assessment Group, EAG-NICE) [19]. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v internej validite štúdie:

- Neistotou predloženého STC je zahrnutie štúdie GLOW. Štúdia GLOW zahŕňala tzv. unfit populáciu pacientov (starší pacienti s komorbiditami) a s prítomnými del 17p alebo mutáciami génu *TP53*. Túto populáciu vylučuje požadované IO. V rámci výzvy na doplnenie č. 1 sme žiadali DR o porovnanie účinnosti ABR+VEN v štúdiu AMPLIFY so štúdiou, ktorá by zahŕňala komparátor IBR+VEN vo fit populácii pacientov bez mutácií. DR porovnanie nedodal, čo argumentuje tým, že k dispozícii je iba štúdia CAPTIVATE-FD, ktorá je jednoramenná štúdia fázy 2 bez ramena s komparátorom a DR nedisponuje individuálnymi patientskymi údajmi. DR preto pre rameno IBR+VEN zabezpečil väčšiu vzorku údajov v nepriamom porovnaní zahrnutím aj štúdie GLOW, aby znížil neistotu vyplývajúcu zo štúdie CAPTIVATE-FD. Podľa DR bola zabezpečená rôznymi krokmi porovnateľnosť populácií. Akceptujeme argumentáciu DR a zahrnutie štúdie GLOW, neistotu znižuje zlúčenie výsledkov štúdií GLOW a CAPTIVATE-FD, nakoľko štúdia CAPTIVATE-FD zahŕňala fit pacientov, z ktorých 81 % nemalo del 17p alebo mutáciu génu *TP53* [20]. Limitáciu štúdie CAPTIVATE-FD je jednoramenný dizajn.
- Štúdie GLOW a CAPTIVATE-FD zahŕňali pacientov s mutáciou génu *TP53* alebo del 17p, čo sú podľa EAG-NICE známe prognostické faktory. Nakoľko ich štúdia AMPLIFY nezahŕňala, nemohli byť použité na adjustáciu dát. Nezahrnutie tohto faktora predstavuje riziko skreslenia výsledkov, ktoré by mohlo viesť k nadhodnoteniu účinnosti ABR+VEN [19, str. 459].
- Podľa EAG-NICE je otázne, prečo sa DR rozhodol spojiť štúdie GLOW a CAPTIVATE, namiesto toho, aby predložil samostatnú analýzu porovnávajúcu CAPTIVATE samostatne. EAG-NICE na základe naivného porovnania štúdií uvádza, že záver o rovnakej účinnosti je založený na veľmi neistých analýzách, ktoré pravdepodobne nadhodnocujú prínosy ABR+VEN a nie sú podložené externými analýzami. EAG-NICE zároveň konštatuje, že podľa odborníkov je tento vstup neistý a odráža špekulatívne predpoklady, ako napríklad absencia biologického dôvodu pre horšiu účinnosť ABR+VEN [19, str. 462].

- Podľa EAG-NICE neukotvené STC patria medzi najmenej robustné typy nepriameho porovnania. STC sa spoliehajú na predpoklad, že všetky relevantné faktory modifikujúce efekt liečby sú brané do úvahy, čo je predpoklad, ktorý je v praxi zriedkavo splnený (najmä v onkológii). Podľa EAG-NICE DR nepodložil splnenie tohto predpokladu žiadnym empirickým tvrdením ani analýzou citlivosti [19, str. 458].
- Do STC vstupovali výsledky zo sledovania 57,7 mesiaca pre OS a 55,1 mesiaca pre PFS, čo je najdlhšie sledovanie v AMPLIFY. Avšak štúdia AMPLIFY stále prebieha a má nezrelé údaje o prežívaní s mediánom sledovania 40,8 mesiaca. Napriek tomu, že je to v STC analýze štandardný postup, tieto dáta nezahŕňajú dlhodobé údaje zo zrelších porovnávacích štúdií. Preto výsledky STC môžu podhodnocovať dlhodobú účinnosť komparátorov. Podľa EAG-NICE je tento faktor obzvlášť dôležitý pri chronickom ochorení, ako je CLL, kde je kľúčovým faktorom trvanie odpovede [19, str. 460 – 461].
- V rámci analýz senzitivity EAG-NICE testovali rôzne parametrické distribúcie pre STC model, pričom výsledky boli naprieč modelmi konzistentné a neviedli k štatisticky významným rozdielom [19, str. 461].
- Limitáciou štúdie je otvorený dizajn všetkých 3 štúdií zahrnutých v STC.
- Limitáciou analýzy je absencia p hodnoty vo výsledkoch.

Externá validita

Analýzu STC predloženú DR akceptujeme z hľadiska externej validity. Hlavnou neistotou v externej validite je použitie štúdie GLOW, nakoľko štúdia zahŕňala iba pacientov, ktorí sú unfit s prítomnosťou del 17p alebo mutácií génu *TP53*. Týchto pacientov vylučuje navrhované indikačné obmedzenie. Neistotu znižuje zlúčenie výsledkov štúdií GLOW a CAPTIVATE-FD.

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)

V rámci výzvy na doplnenie č. 1 DR doplnil FEM s aktualizovanými nákladmi. Okrem toho boli vykonané zmeny, ktoré sa týkali režimu VEN+OBI, ktorý po odpovedi DR na výzvu nepovažujeme za relevantný komparátor (viac v podkapitolách 3.7 a 9.2). Tento model považujeme za základný scenár a nižšie hodnotíme nákladovú efektívnosť v aktualizovanom FEM.

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

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

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Preferovali by sme použitie iného zdroja na vyvodzovanie AE u populácie pacientov v ramene IBR, nakoľko DR používa zastúpenie pacientov s AE zo štúdie GLOW. Pacienti v štúdii GLOW boli unfit pacienti s komorbiditami, čo môže viesť k skresleniu počtu AE v tomto ramene a k neadekvátnemu zvýhodneniu intervencie. Preferovali by sme použitie AE zo štúdie CAPTIVATE-FD. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

5.1.3 Populácia

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

5.1.4 Klinická účinnosť

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

5.1.5 Údaje o kvalite života

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Preferovali by sme použitie hodnôt utilít podľa štúdie Kosmas et al. [21] namiesto štúdie AMPLIFY, nakoľko vypočítané utility zo štúdie AMPLIFY sú klinicky neplauzibilné. V hodnotení NICE boli hodnoty utilít zo štúdie Kosmas et al. [21] použité ako základný scenár v scenári EAG-NICE [19, str. 499 – 500]. Na odvodenie vekovo podmieneného poklesu v kvalite života by sme preferovali použitie postupu, ktorý berie do úvahy aj pohlavie jedinca (použitá metodika berie do úvahy iba vek jedinca), nakoľko zanedbanie pohlavia jedinca môže viesť ku klinicky neplauzibilným výsledkom. Obe nastavenia akceptujeme, keďže ich zmena nemá významný vplyv na výsledok.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Preferovali by sme použitie rovnakých AE pre ramená IBR+VEN a ABR+VEN z dôvodov, že nemáme dáta s dostatočnou metodickou kvalitou, podľa ktorých by DR dokázal lepšiu bezpečnosť ABR+VEN voči IBR+VEN. Okrem toho, na odvodenie AE u pacientov v ramene IBR+VEN bola použitá štúdia GLOW, ktorá zahŕňa unfit pacientov s komorbiditami (viac v podkapitole 5.1.6). Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

5.1.7 Náklady

Zotrvanie na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

Neakceptujeme predložené nastavenie DR. V ramene s ABR+VEN modeluje DR TOT podľa štúdie AMPLIFY, kde niektorí pacienti (■ pacientov s klesajúcim charakterom v nasledujúcich cykloch) pokračovali na liečbe ABR+VEN až do 20. cyklu. Takéto nastavenie nie je v súlade s SPC lieku Calquence, podľa ktorého sa má liečba ABR+VEN v kombinácii s venetoklaxom užívať maximálne po dobu 14 cyklov [10]. Z toho dôvodu sme model upravili tak, aby liečba ABR+VEN netrvala viac ako 14 cyklov. Nastavenie ovplyvňuje prínosy liečiva v štádiu PFS na liečbe a mimo liečby. Nastavenie nemení výslednú hodnotu inkrementálnych nákladov ani prínosov ABR+VEN voči IBR+VEN. V ramene s IBR+VEN DR nepredpokladá rozdiel v TOT medzi ABR+VEN a IBR+VEN a z toho dôvodu modeluje TOT krivky v oboch ramenách na základe rovnakých dát. Podľa SPC lieku Imbruvica [15] má liečba IBR+VEN trvať o 1 cyklus dlhšie ako liečba ABR+VEN, tzn. dokopy 15 cyklov. Podľa FER to DR zohľadnil predĺžením krivky TOT pre IBR+VEN (odvodenej z ABR+VEN) o jeden liečebný cyklus, čo je v rozpore s modelom, v ktorom je liečba IBR+VEN modelovaná počas celého časového horizontu. Z toho dôvodu sme model upravili tak, aby liečba v kombinácii IBR+VEN nepretrvávala viac ako 15 cyklov. Nastavenie ovplyvňuje prínosy liečiva v štádiu PFS na liečbe a mimo liečby. Nastavenie nemení výslednú hodnotu inkrementálnych nákladov ani prínosov ABR+VEN voči IBR+VEN.

Jednotkové náklady na lieky

Neakceptujeme predložené nastavenie DR. V modeli sme aplikovali nasledovné úhrady:

- Náklady na IBR sme upravili v súlade s neverejnou úhradou dohodnutou v MEA. Nastavenie ■ výslednú hodnotu inkrementálnych nákladov ABR+VEN voči IBR+VEN o ■ €.
- Náklady na ABR sme upravili v súlade s aktuálne platným ZKL (platný od 01.07.2026) [16]. DR v žiadosti navrhuje úhradu za balenie lieku vo výške 2 220,81 € za balenie, čo predstavovalo ÚZP v čase podania žiadosti (k 11/2025). Túto úhradu pokladáme za DR požadovanú úhradu. DR v modeli používa náklady vo výške 1 973,65 €, ktoré vychádzajú z aktuálne prebiehajúceho konania (ID 39252) v rámci znižovania nákladov liekov v rámci medzinárodného referencovania [13]. Preferujeme použitie úhrady 2 162,76 € za balenie podľa aktuálne platného ZKL (platný od 01.07.2026). Nastavenie zvyšuje výslednú hodnotu inkrementálnych nákladov ABR+VEN voči IBR+VEN o 2,4-tisíc €.
- Náklady na VEN sme upravili v súlade s aktuálne platným ZKL (platný od 01.07.2026). DR v modeli používa náklady podľa ZKL platného o 01.11.2025. Preferujeme použitie úhrady podľa aktuálne platného ZKL. Nastavenie nemení výslednú hodnotu inkrementálnych nákladov ABR+VEN voči IBR+VEN.

Neakceptujeme počítanie nákladov na VEN. V DR scenári sa počítajú náklady na liečbu VEN v ramene ABR+VEN v cykloch 1 až 13 a v ramene IBR+VEN v cykloch 1 až 12. Takéto nastavenie nie je v súlade s SPC liekov, podľa ktorých má liečba VEN užívať v kombinácii ABR+VEN od 3. do 14. cyklu a v kombinácii IBR+VEN od 4. po 15. cyklus [10, 14]. Z toho dôvodu sme model upravili tak, aby liečba VEN prebiehala v súlade s SPC. Nastavenie zvyšuje výslednú hodnotu inkrementálnych nákladov ABR+VEN voči IBR+VEN o 1,6-tisíc €.

Akceptujeme s neistotou modelovanú relatívnu intenzitu dávky (z angl. relative dose intensity, RDI) na úrovni ■ % pre všetky intervencie. Podľa EAG-NICE je IBR+VEN spojený s vyššou toxicitou, a preto by bolo viac plauzibilné použitie nižšej intenzity dávky. EAG-NICE toto tvrdenie podložila vyjadrením klinických expertov a tento scenár skúmala v rámci analýzy scenárov [19, str. 487]. Stotožňujeme sa s vyjadrením NICE, avšak klinickí odborníci sa v kvalifikovanom odhade odborníkov z roku 2025, ktorý bol dodaný DR [14], vyjadrili, že pri fixných režimoch zatiaľ nezaznamenali zvýšenú toxicitu vplyvom IBR. Preto nepredpokladáme výrazný rozdiel v RDI medzi intervenciami.

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Celkovo predpokladáme na základe dostupných údajov iné zloženie následnej liečby, ako je modelovaná DR. Avšak, zloženie následnej liečby predpokladáme v oboch ramenách rovnaké v súlade s DR, preto zmena nastavenia naďalej vedie k rovnakým nákladom a prínosom v oboch ramenách. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Preferovali by sme započítanie nákladov na polovicu nespotrebovaného balenia. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Ostatné náklady

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Zároveň upozorňujeme na diskrepanciu v počítaní nákladov na syndróm nádorového rozpadu (z angl. tumour lysis syndrome, TLS). Modelovanie nákladov na TLS je v základnom scenári vypnuté, čo je v súlade s nastavením NIHO. Avšak v prípade zapnutia nastavenia sú náklady v ramene ABR+VEN prenasobené nulou. Ani v jednom ramene nie je zobrazené do úvahy zastúpenie pacientov, u ktorých sa vyvinie TLS, ktoré je uvedené v tabuľkách v inej časti modelu (■ % pacientov v ramene ABR+VEN a ■ % pacientov v ramene IBR+VEN). Takéto nastavenie vedie k tomu, že v prípade zapnutia nastavenia by boli počítané náklady na TLS u ■ % pacientov v ramene ABR+VEN a u ■ % pacientov v ramene IBR+VEN. Nastavenie nepokladáme za klinicky plauzibilné. Nakoľko syndróm TLS je spojený s užívaním venetoklaxu, predpokladáme rovnaké zastúpenie pacientov s TLS v oboch ramenách. Zapnutie nastavenia by po úprave vzorcov a počtu pacientov viedlo k rovnakým nákladom a prínosom v oboch ramenách, a preto by nebola zmena v nákladovej efektívnosti medzi nastavením NIHO a základným scenárom, kde je nastavenie vypnuté. Nezapočítanie TLS preto akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný farmakoekonomický model s aktualizovanými nákladmi, ktorý DR dodal v odpovedi na výzvu na doplnenie č. 1. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 9).

Tabuľka 9: Výsledky základného scenára predloženého DR

	ABR+VEN	IBR+VEN
Dĺžka života (roky - nediskontované)		
Pre progression (on treatment)		
Pre progression (off treatment)		
Post progression (on treatment)		
Post progression (off treatment)		
Spolu	17,92	17,92
Prínosy (QALY)		
Pre progression (on treatment)		
Pre progression (off treatment)		
Post progression (on treatment)		
Post progression (off treatment)		
AE		
Spolu		
Náklady (€)		
Náklady na lieky		
Náklady na podanie		
Následná liečba		
Manažment ochorenia		
AE		
Koniec života		
Spolu (celkové náklady, €)		
ABR+VEN vs. IBR+VEN		
Inkrementálne prínosy		
Inkrementálne náklady		

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

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 10), kombinácia ABR+VEN dosahuje inkrementálne náklady voči IBR+VEN vo výške ■■■ €, a preto je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade 2 220,81 €/balenie.

Liek Calquence pri požadovanej výške úhrady 2 220,81 € spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti iba v prípade, ak doplatok za liek Calquence uvedený v ZKL bude hradit' v plnej výške DR pre všetkých pacientov.

DR pre NIHO v emailovej komunikácii deklaroval, že plánuje liek Calquence dodávať bez doplatku, a to bez časového obmedzenia, rovnako ako pri už hradenej indikácii refraktérna/relabujúca chronická lymfocytová leukémia. V prípade, že by si pacienti hradili doplatok sami, považujeme za pravdepodobné, že časť z nich by spĺňala podmienky pre limit spoluúčasti podľa § 87 zákona č. 363/2011 Z. z. V tom prípade by časť pacientov, ktorá by nespĺňala tieto podmienky, bola z verejných zdrojov hradená vyššia celková suma za balenie než 2 220,81 €, a teda táto úhrada by už nespĺňala zákonnú podmienku nákladovej efektívnosti.

DR požaduje úhradu za liek Calquence vo výške 2 220,81 € za balenie v súlade so ZKL platným od 01.11.2025 – bez navrhovanej dodatočnej zľavy. **Podľa aktuálneho ZKL platného od 01.07.2026 je maximálna možná úhrada za liek Calquence vo výške 2 162,76 € za balenie. Z toho dôvodu je nevyhnutné, aby DR upravil požadovanú výšku úhrady v súlade s aktuálnym ZKL.**

Tabuľka 10: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

	ABR+VEN	IBR+VEN
Dĺžka života (roky – nediskontované)		
Pre progression (on treatment)		
Pre progression (off treatment)		
Post progression (on treatment)		
Post progression (off treatment)		
Spolu	17,92	17,92
Prínosy (QALY)		
Pre progression (on treatment)		
Pre progression (off treatment)		
Post progression (on treatment)		
Post progression (off treatment)		
AE		
Spolu		
Náklady (€)		
Náklady na lieky		
Náklady na podanie		
Následná liečba		
Manažment ochorenia		
AE		
Koniec života		
Spolu (celkové náklady, €)		
ABR+VEN vs. IBR+VEN		
Inkrementálne prínosy		
Inkrementálne náklady		€

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 11: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

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

Model obsahoval zdroj neistoty, na základe ktorých môže byť výsledok nákladovej efektívnosti optimistický:

- Použitie RDI na úrovni ■ % pre všetky intervencie, nakoľko na základe vyjadrení klinických odborníkov pre EAG-NICE liečba IBR+VEN môže byť spojená s vyššou toxicitou oproti ABR+VEN. Klinickí odborníci sa v kvalifikovanom odhade odborníkov z roku 2025, ktorý bol dodaný DR [14], vyjadrili, že pri fixných režimoch zatiaľ nezaznamenali zvýšenú toxicitu vplyvom IBR.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme použité predpoklady v scenári predloženom DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** odvodzovanie populácie pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) vo viacerých bodoch:
 - Neakceptujeme odvodené počty symptomatických a nesymptomatických pacientov (66 % symptomatickí pacienti, 34 % nesymptomatickí pacienti). DR vychádzal podania DR Janssen (ID 27156) [6] a k nemu náležiteho NIHO hodnotenia č. 33 (liek Imbruvica) [22]. V uvedenom podaní DR lieku Imbruvica odvodil podiel symptomatických a asymptomatických pacientov z údajov prezentovaných na odborných hematologických podujatiach v roku 2022, pričom konkrétne zdroje údajov neboli uvedené. Namiesto toho sme použili podiel pacientov z publikácie Mikušková et al. [23], ktoré boli zároveň použité aj v NIHO hodnotení č. 53A (liek Brukinsa) [24].
 - Neakceptujeme podiel pacientov, ktorí sú asymptomatickí a sprogredujú (49 %). DR vychádzal podania DR Janssen (ID 27156) [6] a k nemu náležiteho NIHO hodnotenia č. 33 (liek Imbruvica) [22]. V uvedenom podaní DR lieku Imbruvica predpokladá, že 1/3 z celkového počtu pacientov s novodiagnostikovanou CLL (50,7% z asymptomatických) nebude nikdy v priebehu života vyžadovať liečbu a budú iba pravidelne sledovaní. U zvyšných 49 % predpokladá progresiu niekedy v priebehu nasledujúcich rokov. Namiesto toho sme použili podiel pacientov 25 %, ktorí ročne sprogredujú. Predpoklad bol vykonaný na základe diskusie s klinickými odborníkmi v priebehu hodnotenia č. 53A (liek Brukinsa) [24].
 - Populáciu odvodenú DR sme (okrem zmien opísaných vyššie) zúžili o:
 - 6 % pacientov, ktorí budú bez prítomnosti mutácie v súlade s IO (tzn. 94 % pacientov vhodných na liečbu ABR+VEN). Podiel pacientov sme odvodili na základe publikácie Chudej a Guman [25], ktoré boli zároveň použité aj v NIHO hodnotení č. 53A (liek Brukinsa) [24].
 - ■ % pacientov, ktorí budú vhodní na liečbu VEN+OBI a iné liečby (tzn. ■ % pacientov vhodných na liečbu ABR+VEN). Podiel pacientov sme odvodili na základe kvalifikovaného odhadu odborníkov z roku 2025, dodaným DR [14].
- V tabuľke nižšie uvádzame odvodenie počtu pacientov v NIHO nastavení (Tabuľka 12).
- **Neakceptujeme** použitú penetráciu trhu. DR odvádza penetráciu trhu na základe NIHO hodnotenia č. 33 [22] a kvalifikovaného odhadu odborníkov z roku 2025 [14]. V rámci penetrácie trhu počíta, že podiel pacientov na liečbe IBR+VEN bude ■ než na liečbe ABR+VEN, čo nie je v súlade s kvalifikovaným odhadom odborníkov z roku 2025 [14], kde je predpoklad, ■. Okrem toho DR v tomto odhade berie do úvahy aj iné intervencie (VEN+OBI a iné), pri ktorých nepredpokladáme, aj v súlade so stanoviskom odborníčky doplneným v rámci odpovede na výzvu č. 1, že ich bude liečba ABR+VEN nahrádzať (viac v podkapitolách 3.7 a 3.8). Na základe kvalifikovaného odhadu odborníkov z roku 2025 [14], kde sa ■ odborníci z ■ priklonili k ■ predpisovaniu kombinácie ABR+VEN než IBR+VEN, predpokladáme postupný nárast penetrácie trhu z ■ % na ■ %. Pacienti, u ktorých sa predpokladá liečba intervenciou v nasledujúcich 5 rokoch, je zobrazená v tabuľke nižšie (Tabuľka 13).
- **Neakceptujeme** rozdelenie pacientov medzi intervencie v ramene s nahrádzanou liečbou. DR predpokladá ■ % pacientov na liečbe IBR+VEN a ■ % pacientov na liečbe VEN+OBI. Nakoľko VEN+OBI nie je relevantný komparátor (viac v podkapitolách 3.7 a 3.8) a pacientov vhodných na liečbu VEN+OBI sme redukovali pri výpočte cieľovej populácie, nastavili sme 100 % pacientov na liečbe IBR+VEN v ramene s nahrádzanou liečbou.
- **Neakceptujeme** zotrvanie na liečbe modelované DR. Zotrvanie na liečbe v ramenách ABR+VEN a IBR+VEN sme upravili tak, aby dĺžka liečby bola v súlade s SPC liekov Calquence a Imbruvica [10, 15] a v súlade s FEM, viac v podkapitole 5.1.7.

- **Neakceptujeme** počítanie nákladov na VEN. Rovnako ako vo FEM, v DR scenári sa počítajú náklady na liečbu VEN v ramene ABR+VEN v cykloch 1 až 13 a v ramene IBR+VEN v cykloch 1 až 12. Takéto nastavenie nie je v súlade s SPC liekov, podľa ktorých má liečba VEN užívať v kombinácii ABR+VEN v od 3. do 14. cyklu a v kombinácii IBR+VEN od 4. po 15. cyklus [10, 14]. Z toho dôvodu sme model upravili, rovnako ako FEM, tak, aby sa liečba VEN modelovala v súlade s SPC.
- **Neakceptujeme** použité náklady na liek Imbruvica. Náklady na IBR sme upravili v súlade s MEA.
- **Neakceptujeme** použité náklady na liek Calquence. DR v modeli používa úhradu za balenie lieku vo výške 2 220,81 € za balenie, čo predstavovalo ÚZP v čase podania žiadosti (k 11/2025). Preferujeme použitie úhrady 2 162,76 € za balenie podľa aktuálne platného ZKL (platný od 01.07.2026).

Tabuľka 12: PBVL populácia pacientov vhodných na liečbu ABR+VEN, vypočítaná pre rok 2023

	Kritériá cieľovej populácie v zmysle navrhovanej indikácie	% podiel	Absolútny počet	Zdroj
	PBVL			
a	Počet obyvateľov 2023	-	5 428 792	Štatistický úrad
b = a/100000*5	Incidencia CLL	5/100 000 obyvateľov/rok	271	[22]
c = % podiel * b	Symptomatickí pacienti	64 %	174	[23, 24]
d = % podiel * b	Asymptomatickí pacienti	36 %	98	[23, 24]
-	Z nich	-		
e = % podiel * c	Symptomatickí pacienti, ktorí okamžite zahájajú liečbu	100 %	271	[6, 22]
f = % podiel * d	Zvyšní pacienti liečení v prípade symptomatickej progresie ročne	25 %	24	[24 - diskusia s odborníkmi]
g = e + f	Celkový počet pacientov s CLL, ktorí zahájajú liečbu v 1L	-	296	
h = % podiel * g	Ročný potenciál pacientov vhodných na kombinovanú liečbu ABR+VEN bez komorbidít	■	■	Kvalifikovaný odhad odborníkov 2025 [14]
i = % podiel * h	Bez aberácií (aberrácie má 6 %)	■	■	[24, 25]
j = % podiel * i	Vhodní na liečbu VEN+OBI a iné (na liečbe VEN+OBI a iných sa predpokladá ■ % pacientov)	■	■	Kvalifikovaný odhad odborníkov 2025 [14]

Zdroj: NIHO na základe údajov dodaných DR a iných zdrojov

Tabuľka 13: Pacienti, u ktorých sa predpokladá liečba intervenciou v nasledujúcich 5 rokoch

	Rok 0	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Medziročný nárast	2 %	2 %	2 %	2 %	2 %	2 %
PBVL						
PBVL – cieľová populácia	■	■	■	■	■	■
Penetrácia trhu pre PBVL	■	■	■	■	■	■
Pacienti, u ktorých sa predpokladá liečba intervenciou	■	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO na základe údajov dodaných DR a iných zdrojov

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Výsledky projektovaného dopadu na rozpočet podľa NIHO sú uvedené pri oficiálnej aktuálnej platnej úhrade 2 162,76 € za balenie.

Tabuľka 14: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2026 *	2027	2028	2029	2030
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
Náklady na liek Calquence pri oficiálnej aktuálnej platnej úhrade (2 162,76 €)	884 787 €	1 613 415 €	1 785 589 €	1 861 949 €	1 899 188 €
Náklady na VEN v kombinácii s intervenciou	■	■	■	■	■
Hrubý dopad pri oficiálnej aktuálnej platnej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu IBR+VEN	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri oficiálnej aktuálnej platnej úhrade	■	■	■	■	■

*DR predpokladá dátum zaradenia lieku do ZKL 01.01.2027

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

Tabuľka 15: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1. – 12. mesiac	13. – 24. mesiac	25. – 36. mesiac
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
Náklady na liek Calquence pri oficiálnej aktuálnej platnej úhrade (2 162,76 €)	884 787 €	1 613 415 €	1 785 589 €
Náklady na VEN v kombinácii s intervenciou	■	■	■
Hrubý dopad pri oficiálnej aktuálnej platnej úhrade	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu IBR+VEN	■	■	■
Čistý dopad pri oficiálnej aktuálnej platnej úhrade	■	■	■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva 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)

Klinické dáta ukazujú podobný účinok liečiv ABR+VEN a IBR+VEN. Bezpečnosť ABR+VEN voči IBR+VEN nebola porovnávaná. Nepredpokladáme iný významný prínos ani straty na zdraví pri kategorizovaní ABR+VEN v porovnaní s IBR+VEN.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

V rámci hodnotenia neboli identifikované aspekty implementácie lieku, ktoré by mali vplyv na profesionálne hodnoty, alebo etické presvedčenie.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

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

7.2. Organizačné aspekty

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

Vzhľadom na perorálne užívanie liekov ABR+VEN a IBR+VEN nepredpokladáme vplyv ABR+VEN na proces poskytovania zdravotnej starostlivosti.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu preskripčného obmedzenia môže liek predpisovať hematológ alebo onkológ. Podľa návrhu IO liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava; Onkologickom ústave sv. Alžbety s.r.o., Bratislava; Klinike hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB (Nemocnica sv. Cyrila a Metoda); Východoslovenskom onkologickom ústave, a.s., Košice; Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura, Košice; Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica; Klinike hematológie a transfúziológie, Univerzitetnej Nemocnice Martin; v hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra; Oddelení klinickej hematológie, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

V priebehu hodnotenia sme neobdržali vstup patientskej organizácie. Vzhľadom na podobný účinok liečiv ABR+VEN a IBR+VEN predpokladáme rovnaké patientske očakávania.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Na základe informácií získaných v priebehu hodnotenia nepredpokladáme, že existujú skupiny pacientov, ktoré by nemali prístup k súčasne dostupným terapiám.

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

V priebehu hodnotenia neboli získané žiadne informácie od pacientov ohľadne vplyvu technológie na tieto aspekty.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacient by mal byť informovaný o liečbe, ako aj o nežiaducich účinkoch, ktoré sú s ňou spojené. Rovnako dôležité je vysvetliť pacientom aké sú mília a ciele liečby.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Neidentifikovali sme inú špecifickú podskupinu pacientov, ktorá by bola zraniteľnejšia ako ostatní.

7.4. Právne aspekty

DR deklaroval zámer hradiť doplatok v plnej výške bez časového obmedzenia len formou odpovede na otázku NIHO e-mailom. NIHO nie je známe, či DR predložil vyhlásenie, ktoré by bolo právne záväzné.

8. Zdroje

- [1] Blahová J., Juračka M.: Liečivo akalabrutinib (Calquence) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL91A; 2024; Bratislava: NIHO; https://niho.sk/wp-content/uploads/2024/08/NIHO_akalabrutinib-Calquence_CLL-RR_hodnotenie-ZHL91A.pdf
- [2] Rai R. K., Stilgenbauer S., Pathobiology of chronic lymphocytic leukemia, UpToDate, 2023, použité 02/2023; https://www.uptodate.com/contents/pathobiology-of-chronic-lymphocytic-leukemia?search=chronic%20lymphocytic%20leukemia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
- [3] Schoeller, M., Šeliga, L., Tomek, F., Kráľovič, N., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo zanubrutinib (Brukinsa) na liečbu pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 53B; 2024; Bratislava: NIHO.
- [4] Griffin R, Wiedmeier-Nutor JE, Parikh SA, et al. Differential prognosis of single and multiple TP53 abnormalities in high-count MBL and untreated CLL. *Blood Adv.* 2023;7(13):3169-3179; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36877634/>
- [5] ECOG-ACRIN Cancer Research Group; ECOG Performance Status Scale; použité v 04/2026; <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
- [6] DR Janssen - Cilag International N.V., Farmakoekonomický rozbor lieku Imbruvica a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 27156 – typ ZM – Imbruvica (ibrutinib). Dostupné 09.04.2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27156>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny Portálu kategorizácie.
- [7] Rai R. K., Stilgenbauer S.; Clinical features and diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, UpToDate, 2023, dostupné online 02/2023 z odkazu: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma?search=chronic%20lymphocytic%20leukemia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- [8] Rai R. K., Stilgenbauer S.; Staging and prognosis of chronic lymphocytic leukemia, UpToDate, 2023, dostupné online 02/2023 z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/staging-and-prognosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia>
- [9] ESMO; Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al.; ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia; published online, 09/2024; <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2824%2900747-6>
- [10] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Calquence; použité v 04/2026; https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/calquence-epar-product-information_sk.pdf
- [11] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Venclyxto; použité v 04/2026; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_sk.pdf
- [12] EMA; Calquence: Authorisation details; použité v 04/2026; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence#assessment-history>
- [13] AstraZeneca AB; Údaje o úradne určenej cene lieku v iných členských štátoch EÚ; ID 39252 – typ KON – Konanie začaté z podnetu ministerstva. Dostupné 21.07.2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/39252>
- [14] DR; Farmakoekonomický rozbor lieku Calquence a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 38544 – typ ZM – Calquence (akalabrutinib). Dostupné 09.04.2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38544>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny Portálu kategorizácie.
- [15] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Imbruvica; použité v 04/2026; https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_sk.pdf
- [16] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 01.07.2026 – 31.07.2026; dostupné online 04/2026 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202607>
- [17] Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, et al. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2025;392(8):748-762; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39976417/>
- [18] Acerta Pharma/AstraZeneca; A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investigator's Choice of

Chemoimmunotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Without del(17p) or TP53 Mutation (AMPLIFY): Interim Clinical Study Report. 09/2024. Dokument poskytnutý prostredníctvom verejnej zóny Portálu kategorizácie.

[19] NICE - National Institute for Health and Care Excellence; Single Technology Appraisal: Acalabrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukaemia [ID6232]: Committee Papers; 03/2026; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11230/documents/committee-papers>

[20] Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood. 2022;139(22):3278-3289; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35196370/>

[21] Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, et al. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. Leuk Lymphoma. 2015;56(5):1320-1326; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25213185/>

[22] Juračka M., Blahová J., Kozák D., Palenčár M.: Liečivo Ibrutinib (Imbruvica) v kombinácii s venetoklaxom na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 33; 2023; Bratislava: NIHO; https://niho.sk/wp-content/uploads/2023/03/NIHO_2023_ibrutinib-Imbruvica_CLL_hodnotenie-33.pdf

[23] Mikušková E, Marúšáková E, Drgoňa L, et al. Vybrané epidemiologické aspekty chronickej lymfocytovej leukémie na Slovensku – výsledky prierezovej štúdie. Onkológia (Bratisl.), 2020;15(1):51-56; https://www.solen.sk/storage/file/article/ONKO_01_2020_final-Mikusova.pdf

[24] Katona Z., Šeliga L., Tomek F., Kozák D., Palenčár M.: Liečivo zanubrutinib (Brukinsa) v 1. línii liečby dospelých pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 53A; 2024; Bratislava: NIHO; https://niho.sk/wp-content/uploads/2023/10/NIHO_zanubrutinib-Brukinsa_1L-CLL_hodnotenie-53A.pdf

[25] Chudej J, Guman T. Výskyt chronickej lymfocytovej leukémie (CLL) na Slovensku v roku 2021. Slovenský hematologický portál (Hematology.sk), 2021. Dostupné 22.07.2026 z: https://hematology.sk/docs/Epidemiologia_CLL_2021_09.2021.pdf

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

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

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum poslania: 17.04.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 20.04.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplnenie výsledkov účinnosti a bezpečnosti ABR+VEN voči IBR + VEN a VEN + OBI v populácii mladších pacientov s doposiaľ neliečenou CLL bez komorbidít (tzv. fit populácia), bez prítomnosti mutácie v TP53 alebo del 17p. Zároveň žiadame v súlade so žiadaným upraviť FEM a model dopadu na rozpočet.	DR doplnil požadované a aktualizoval náklady na AE a iné náklady v modeli. Zároveň doplnil vyjadrenie klinickej odborníčky, podľa ktorej nie je VEN+OBI relevantný komparátor.	Odpoveď akceptujeme . Na základe podkladov dodaných DR nepovažujeme VEN+OBI za relevantný komparátor, viac v podkapitole 3.7.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 17.04.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 20.04.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Upresniť, či plánuje DR kompenzovať doplatok pacienta, ak áno, v akej výške a v akom časovom období.	DR deklaroval, že plánuje liek Calquence dodávať bez doplatku a bez časového obmedzenia.	Odpoveď akceptujeme .