

Liečivo akalabrutinib (Calquence) v kombinácii s bendamustínom a rituximabom na liečbu dospelých pacientov s v minulosti neliečeným lymfómom z plášťových buniek, u ktorých nie je vhodná autológa transplantácia krvotvorných kmeňových buniek

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

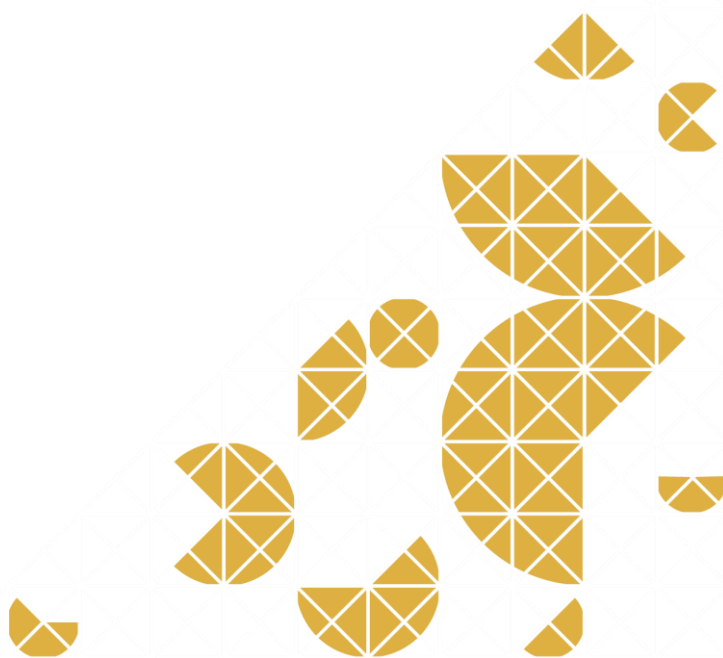
Číslo žiadosti:
38721

ATC skupina:
L01EL02 (L01XE51)

ŠÚKL kód:
3188E

Publikované dňa:
10.8.2026

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 bendamustínom a rituximabom na liečbu v minulosti neliečeného lymfómu z plášťových buniek u dospelých pacientov, u ktorých nie je vhodná autológna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek, **pokiaľ** držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 163 € a ■■■■ % zľave z požadovanej úhrady vo výške 2 221 €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2026.

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

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia (IO) o vetu:

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

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Lymfóm z plášťových buniek (z angl. mantle cell lymphoma, MCL) je zriedkavý nevyliciteľný podtyp B-bunkového non-Hodgkinovho lymfómu (NHL) so všeobecne agresívnym priebehom. Väčšina pacientov je diagnostikovaná vo vyšších štádiách ochorenia a zvyčajne vyžadujú viacero línii terapie. MCL predstavuje približne 3 – 7 % NHL. Odhadovaná ročná incidencia MCL je približne 4 až 8 prípadov na 1 000 000 obyvateľov. Diagnostikuje sa prevažne vo veku 60 – 70 rokov, približne trikrát častejšie u mužov ako u žien. Ochorenie sa často prezentuje klinickými príznakmi vyžadujúcimi hospitalizáciu vrátane tzv. B-symptómov (horúčka, nočné potenie, nechcený úbytok hmotnosti). Medzi ďalšie časté symptómy patrí únava súvisiaca s anémiou, bolesť, tlak, diskomfort alebo pocit nafúknutia v dôsledku zväčšených lymfatických uzlín, pečene alebo sleziny. U pacientov s agresívnym ochorením sa liečba určuje podľa ich funkčného/výkonnostného stavu. Pacienti, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek (z angl. autologous stem cell transplant, ASCT) z dôvodu veku (napr. ≥ 65 rokov), komorbidít alebo obmedzenej fyzickej kondície, užívajú menej intenzívnu chemoimunoterapiu a udržiavaciu liečbu na kontrolu symptómov, zníženie nádorovej záťaže a predĺženie prežívania.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **A + BR** = akalabrutinib (**AKALA**) + bendamustín (**B**) + rituximab (**R**)
Liek Calquence nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP).
- Komparátormi sú režimy:
 - **BR** = bendamustín (**B**) + rituximab (**R**)
 - **R-CHOP** = rituximab + cyklofosfamid + doxorubicín + vinkristín + prednizón

Klinický dôkaz a jeho limitácie

Pridanie AKALA k BR (spolu A + BR) preukázalo prínos v liečbe MCL v prvej línii liečby pacientov nevhodných na ASCT v porovnaní s placebom + BR (PBR) a R-CHOP v oddialení progresie. A + BR nepreukázal prínos voči PBR ani R-CHOP v predĺžení života. Prínos A + BR voči PBR bol preukázaný na základe randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie ECHO, ktorá porovnávala liečbu intervenciou A + BR voči komparátoru PBR u populácie pacientov s MCL v prvej línii liečby vo veku 65 rokov a viac. Prínos bol skúmaný len pre populáciu pacientov nevhodných na ASCT s výkonnostným stavom ECOG 0 – 2. Prínos A + BR voči R-CHOP bol preukázaný pomocou neverejného nepriameho porovnania (z angl. indirect treatment comparison, ITC) bayesiánskym prístupom, ktoré poskytol DR.

- **Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival):** v štúdií ECHO nebol medián OS dosiahnutý v ramene intervencie ani v ramene komparátora. Pomer rizík (**HR**, z angl. hazard ratio) OS bol **0,86** (95 % interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval, CI) 0,65 – 1,13; p = 0,2743), rozdiel medzi ramenami bol štatisticky nevýznamný. Odhadovaná miera prežitia 4 roky po začiatku liečby bola 68 % v ramene A + BR a 64,3 % v kontrolnom ramene. Uvedené výsledky boli pozorované pri mediáne sledovania 45 mesiacov (priebežná analýza). V **ITC** dosiahlo HR pre OS A + BR voči R-CHOP hodnotu [REDACTED] v rámci modelov fixných efektov, rozdiel medzi ramenami bol štatisticky nevýznamný.
- **Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival)** podľa nezávislej hodnotiacej komisie (z angl. independent review committee, IRC): v štúdií ECHO bol medián PFS-IRC 66,4 mesiaca v ramene A + BR a 49,6 mesiaca v ramene PBR; **HR = 0,73** (95 % CI: 0,57 – 0,93; p = 0,0160), rozdiel medzi ramenami bol štatisticky významný. Uvedené výsledky boli pozorované pri mediáne sledovania 45 mesiacov (priebežná analýza). V **ITC** dosiahlo HR pre PFS A + BR voči R-CHOP hodnotu [REDACTED] v rámci modelov fixných efektov, rozdiel medzi ramenami bol štatisticky významný.
- **Kvalita života:** DR nepredložil výsledky, ktoré by naznačovali prínos A + BR voči PBR v zlepšení kvality života. DR uvádza, že v dotazníkoch FACT-Lym (z angl. The Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma), EORTC QLQ-C30 (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) a EQ-5D-5L (dotazník EuroQol Group – 5 dimenzií – 5 úrovní, z angl. levels) mali pacienti v oboch ramenách podobné východiskové skóre, ktoré v rámci každého ramena mierne rástlo. DR predložil vyhodnotenie rozdielu medzi ramenami v daných ukazovateľoch, avšak bez vyhodnotenia štatistickej významnosti. DR nepredložil porovnanie prínosu kvality života v ramene A + BR voči komparátoru R-CHOP.
- **Bezpečnosť:** v štúdií ECHO bola liečba A + BR spojená s vyšším výskytom nežiaducich udalostí vzniknutých počas liečby (z angl. treatment-emergent adverse events, TEAE) stupňa ≥ 3 (64,3 % v ramene A + BR, 55,9 % v kontrolnom ramene) a väčším počtom úmrtí v dôsledku AE (12,1 % pacientov v ramene A + BR, 10,1 % v kontrolnom ramene). V rámci špecifických TEAE stupňa ≥ 3 sa vyskytovali vo veľkej miere v oboch ramenách neutropénia (A + BR: 34 % a PBR: 35,4 %). V ramene A + BR sa vo vyššej miere vyskytoval znížený počet neutrofilov (A + BR: 14,8 % vs. PBR: 9,4 %) a znížený počet leukocytov (A + BR: 9,4 % vs. PBR: 3,4 %). DR nepredložil porovnanie bezpečnosti A + BR voči komparátoru R-CHOP.
- V rámci **internej validity** sú limitáciami štúdie ECHO nezrelé dáta OS z priebežnej analýzy dát a chýbajúca kontrola multiplicity pri vyhodnocovaní štatistickej významnosti výsledkov. V **ITC** sú limitáciami najmä výrazná heterogenita troch zahrnutých štúdií (vrátane rozdielov v populáciách, liečebných protokoloch, komparátoroch, dĺžke sledovania) a predpoklad proporcionality rizík ukazovateľov. V rámci **externej validity** dôkaz zo štúdie ECHO zahŕňa iba pacientov, ktorí boli v dobrom zdravotnom stave s výkonnostným statusom ECOG 0 – 2 a s liečivom v následnej liečbe v ramene komparátora, ktoré nie je podávané v slovenskej klinickej praxi. V **ITC** okrem limitácií štúdie ECHO externú validitu ovplyvňujú charakteristiky populácií v skupinách vybraných v štúdiách BRIGHT a StiL NHL1. Ide najmä o zahrnutie pacientov vo veku 18+ rokov, medzi ktorými môžu byť pacienti vhodní na ASCT, ktorí by nespĺňali požadované IO.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **AKALA pri požadovanej výške úhrady 2 221 € za balenie v kombinácii s BR nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol režim A + BR voči BR ICUR vo výške 8,6-tisíc €/QALY a voči R-CHOP bol dominantný, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 72-tisíc €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje A + BR ICUR voči BR vo výške [REDACTED] €/QALY a voči R-CHOP vo výške [REDACTED] €/QALY, pričom prahová hodnota je 48-tisíc €/QALY. **A + BR** dosahuje klinický prínos voči BR [REDACTED] QALY a voči R-CHOP [REDACTED] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [REDACTED] € voči BR a [REDACTED] € voči R-CHOP.

- **Aby bol liek Calquence nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške** ■■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 163 € a ■■■■ % zľave z požadovanej úhrady vo výške 2 221 €.

Liek pri tejto úhrade spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti iba v prípade, ak doplatok za liek Calquence uvedený v ZKL bude hradiť 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 časti pacientov, ktorá by nespĺňala tieto podmienky, bola z verejných zdrojov hrazená vyššia celková suma za balenie než ■■■■ €, a teda táto úhrada by už nespĺňala zákonnú podmienku nákladovej efektívnosti.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty sú modelované relatívne dávky liečiv, nemodelovanie prínosu v účinnosti následnej liečby, modelované utility a náklady na manažment liečby.
- 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):

- Modelovanie rovnakého podielu pacientov, ktorí po progresii dostanú ďalšiu aktívnu liečbu, naprieč ramenami (+28,5-tisíc €/QALY),
- Modelovanie dĺžky následnej liečby liečivom ibrutinib (IBR) podľa hodnotenia anglickej agentúry National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (+28,3-tisíc €/QALY),
- Modelovanie rovnakého podielu nefatálnych udalostí v rámci PFS naprieč ramenami v súlade s OS (+13,5-tisíc €/QALY),
- Modelovanie rovnakej účinnosti naprieč ramenami v OS (+1,9-tisíc €/QALY),
- Modelovanie odpadu za AKALA a liečivo IBR (-2,7-tisíc €/QALY),
- Zmena extrapolácie zotrvania na liečbe podľa gama rozdelenia (-4,4-tisíc €/QALY),
- Zmena úhrady za balenie AKALA podľa ZKL k 08/2026 (-5,4-tisíc €/QALY).

Ostatné úpravy:

- Úprava nákladov na lieky Imbruvica a Tecartus v následnej liečbe podľa Zmlúv o podmienkach úhrady (z angl. Managed Entry Agreement, MEA), viac v časti 5.1.7.

Dopad na rozpočet

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

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- Navrhujeme zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu pacientov. V kľúčovej štúdii ECHO boli zaradení iba pacienti s výkonnostným stavom ECOG 0 – 2. Pre pacientov s ECOG > 2 preto nie je k dispozícii priamy dôkaz o účinnosti a bezpečnosti v tejto indikácii, keďže v rámci exklúzyv kritérií neboli zahrnutí do štúdie.

Poznámka

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

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	5
Použité skratky	6
Časový priebeh hodnotenia	8
Informácie o dokumente	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	16
3.3. Opis intervencie (B0001)	18
3.4. Registrácia technológie (A0020)	19
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	19
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	19
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	20
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	22
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	23
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	23
4.2. Výsledky účinnosti	25
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	28
4.4. Výsledky bezpečnosti	28
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	30
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	32
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoeconomického modelu (E0012, E0013)	32
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoeconomického modelu (E0006)	38
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	39
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	40
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	40
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	41
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	43
7.1. Etická analýza	43
7.2. Organizačné aspekty	44
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	44
7.4. Právne aspekty	45
8. Zdroje	46
9. Apendix	49
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	49
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	49

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	10
Tabuľka 2: Zjednodušený bodovací systém MIPI	16
Tabuľka 3: Prognostické faktory pri MCL	16
Tabuľka 4: Zastúpenie liečebných alternatív v liečbe 1. línie MCL u pacientov nevhodných na ASCT v SK praxi	21
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií	23
Tabuľka 6: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz	23
Tabuľka 7: Prehľad dávkovacích režimov v štúdiu ECHO	24
Tabuľka 8: Výsledky ITC pre OS, fixné efekty	26
Tabuľka 9: Výsledky PFS-IRC zo štúdie ECHO, DCO 02/2025	26

Tabuľka 10: Výsledky ITC pre PFS, fixné efekty a náhodné efekty	27
Tabuľka 11: Zhrnutie TEAE zo štúdie ECHO, SAS, DCO 02/2024	28
Tabuľka 12: TEAE hlásené u $\geq 10\%$ pacientov v ktoromkoľvek liečebnom ramene zo štúdie ECHO	29
Tabuľka 13: Utility podľa zdravotných stavov	34
Tabuľka 14: Štatistické zhody podľa výberu analýzy pre TTD	35
Tabuľka 15: Zastúpenie pacientov na aktívnej liečbe u pacientov sprogredovaných na predošlej liečbe	36
Tabuľka 16: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	39
Tabuľka 17: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	39
Tabuľka 18: Odvodenie cieľovej populácie	41
Tabuľka 19: Odvodenie počtu pacientov, u ktorých sa predpokladá liečba intervenciou	41
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO , rozpočítané na kalendárne roky	41
Tabuľka 21: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	42

Obrázky

Obrázok 1: Odborné odporúčanie ESMO pre liečbu MCL, prvá línia, 2025	17
Obrázok 2: Odborné odporúčanie ESMO pre liečbu MCL, všetky línie, 2017	18
Obrázok 3: Kaplan–Meierove krivky OS zo štúdie ECHO, DCO 02/2025	25
Obrázok 4: KM krivky PFS-IRC zo štúdie ECHO, DCO 02/2025	27
Obrázok 5: KM dáta a extrapolácie TTD pre rameno A + BR	35

Použité skratky

1L	Prvá línia liečby
A + BR	Akalabrutinib + bendamustín + rituximab
AE	Nežiaduca udalosť (z angl. adverse event)
AFT	Zrýchlený čas do zlyhania/udalosti (z angl. accelerated failure time)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike information criterion)
AKALA	Akalabrutinib
ASCT	Autológna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (z angl. autologous stem cell transplant)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. anatomical therapeutic chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product)
B	Bendamustín
BIC	Bayesiánske informačné kritérium (z angl. Bayesian information criterion)
BR	Bendamustín + Rituximab
BSA	Plocha povrchu tela (z angl. body surface area)
BTK	Brutonová tyrozínkináza
CAR-T	T-lymfocyty s chimérickým antigénovým receptorom (z angl. Chimeric Antigen Receptor T-cell)
CDA-AMC	Kanadská agentúra pre lieky (z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval)
CLL	Chronická lymfocytová leukémia
CrI	Interval kredibility (z angl. credible interval)
CVP	Cyklofosamid, vinkristín, prednizón
DCO	Čas zberu údajov (z angl. data cut-off)
DIC	Informačné kritérium odchýlky (z angl. deviation information criterion)
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá hodnotiaca skupina pre NICE (z angl. external assessment group)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. evidence-based medicine)
ECOG PS	Výkonnostný stav pacienta podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)

EORTC	Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou, 30 otázok (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire)
QLQ-C30	
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQol five-dimensions)
EQ-5D-5L	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovní odpovede (z angl. The EuroQol five-dimensions)
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
FACT-Lym	Funkčné hodnotenie liečby lymfómu (z angl. Functional Assessment of Cancer therapy-Lymphoma)
FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor
HDP	Hrubý domáci produkt
HEM	Hematológ
HR	Pomer rizík (z angl. hazard ratio)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. health-related quality of life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. health technology assessment)
i.v.	Intravenózne
IA	Predbežná analýza (z angl. interim analysis)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. incremental cost-utility ratio)
IGHV	Variabilný gén ťažkého reťazca imunoglobulínu (z angl. immunoglobulin heavy chain variable region)
IO	Indikačné obmedzenie
IRC	Nezávislá hodnotiacia komisia (z angl. independent review committee)
ITC	Nepriame porovnanie liečob (z angl. indirect treatment comparison)
Ki-67	Marker proliferácie <i>Kiel 67</i>
KM	Kaplan-Meier
LDH	Laktátdehydrogenáza
MCL	Lymfóm z plášťových buniek (z angl. mantle cell lymphoma)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. managed entry agreement)
MIPI	Medzinárodný prognostický index pre MCL (z angl. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NHL	Non-Hodgkinov lymfóm
NHS	Národná zdravotná služba v Spojenom kráľovstve (z angl. National Health Service)
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
ONK	Onkológ
OS	Celkové prežívanie (z angl. overall survival)
p.o.	Perorálne
PBR	Placebo + bendamustín + rituximab
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PD	Stav po progresii ochorenia (z angl. progressed disease)
PF	Stav bez progresie (z angl. progression-free)
PFS	Prežívanie bez progresie ochorenia (z angl. progression-free survival)
PH	Proporcionálne riziká (z angl. proportional hazards)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PR	Čiastočná odpoveď (z angl. partial response)
PS	Výkonnostný stav pacienta (z angl. performance Status)
PSM	Model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. quality-adjusted life year)
R	Rituximab
R-BAC	Rituximab, bendamustín, cytarabín
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. randomized controlled trial)
R-CVP	Rituximab, cyklofosfamid, vinkristín, prednizón
RDI	Relatívna intenzita dávky (z angl. relative dose intensity)
R-HD AraC	Rituximab, vysokodávkový cytarabín

R-CHOP	Rituximab + cyklofosamid + doxorubicín + vinkristín + prednizón
RR	Refraktérne/relabované
SAE	Závažná nežiaduca udalosť (z angl. serious adverse event)
SAS	Súbor pre analýzu bezpečnosti (z angl. safety analysis set)
SD	Štandardná odchýlka, smerodajná odchýlka (z angl. standard deviation)
SOX11	Transkripčný faktor „sex-determining region Y-box 11
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. summary of product characteristics)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TEAE	Nežiaduca udalosť vzniknutá počas liečby (z angl. treatment-emergent adverse event)
TP53	Tumor supresorový gén <i>p53</i>
TTD	Zotrvanie na liečbe, resp. čas do ukončenia liečby (z angl. time to discontinuation)
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VAS	Vizuálna analógová stupnica (z angl. visual analogue scale)
VR-CAP	Bortezomib, rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, prednizón
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (z angl. World Health Organization)
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	19.12.2025
Vydanie NIHO hodnotenia	10.8.2026
Celkové trvanie hodnotenia	234 dní

Informácie o dokumente

Autori

Lucia Grajcarová, M.Sc.
Mgr. Zuzana Katona, PhD.

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

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborník A:	Doc. MUDr. Ľuboš Dragoňa, CSc., MHA, FECMM
	Odborník B:	MUDr. Andrej Vranovský, PhD

Pacientske organizácie: -

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

Grajcarová L., Katona Z.: Liečivo akalabrutinib (Calquence) v kombinácii s bendamustínom a rituximabom na liečbu dospelých pacientov na liečbu v minulosti neliečeného lymfómu z plášťových buniek, u ktorých nie je vhodná autológa transplantácia krvotvorných kmeňových buniek. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL226; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s internou smernicou NIHO o transparentnosti vypracovanou podľa princípov Vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2024/2745 z 25. októbra 2024, ktorým sa stanovujú pravidlá uplatňovania nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2021/2282, pokiaľ ide o riadenie konfliktov záujmov v rámci spoločnej práce Koordinačnej skupiny členských štátov pre hodnotenie zdravotníckych technológií a jej podskupín. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	Diagnóza: • Dospelí pacienti s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL) • MKCH-10¹: C83.1- Populácia podľa EMA²: • V kombinácii s bendamustínom a rituximabom (BR) je indikovaný dospelým pacientom na liečbu v minulosti neliečeného lymfómu z plášťových buniek (MCL), u ktorých nie je vhodná autológna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (autologous stem cell transplant, ASCT). Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Hradená liečba sa môže indikovať: v kombinácii s bendamustínom a rituximabom (BR) dospelým pacientom na liečbu v minulosti neliečeného lymfómu z plášťových buniek (MCL), u ktorých nie je vhodná autológna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (autologous stem cell transplant, ASCT). • Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava; Onkologickom ústave sv. Alžbety s.r.o., Bratislava; Klinike hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB (Nemocnica sv. Cyrila a Metoda); Východoslovenskom onkologickom ústave, a.s., Košice; Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice; Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica; Klinike hematológie a transfúziológie, Univerzitnej Nemocnice Martin; v hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra; Oddelení klinickej hematológie, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov. • Preskripčné obmedzenie: HEM, ONK • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
Intervencia (Intervention)	

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

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

	A + BR = AKALA (akalabrutinib) + B (bendamustín) + R (rituximab)
Komparátor (Comparator)	
	BR R-CHOP (rituximab + cyklofosfamid + doxorubicín + vinkristín + prednizón)
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 Počet 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	RCT 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 a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenie NIHO lieku Tecartus č. 40B.
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (NICE⁵, CDA-AMC⁶, SÚKL⁷).

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 02.04.2026 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 20.4.2026. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia. Dvaja odborníci reagovali na konkrétne otázky emailom (časť 9.1).

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.

⁴ ESMO z angl. European Society for Medical Oncology.

⁵ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence.

⁶ CDA-AMC z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada.

⁷ SÚKL z čes. Státní ústav na kontrolu léčiv

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 poisťovní hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčíernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku

vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začernenie 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, 2, 3]

Lymfóm z plášťových buniek (MCL, z angl. mantle cell lymphoma) je zriedkavý nevyliciteľný podtyp B-bunkového non-Hodgkinovho lymfómu (NHL) so všeobecne agresívnym, hoci heterogénnym klinickým priebehom [1].

MCL vzniká malígnou transformáciou B lymfocytov na vonkajšom okraji folikulu lymfatickej uzliny (plášťová zóna) postihnuté B lymfocyty rastú nekontrolovaným spôsobom a hromadia sa v lymfatickom tkanive, kostnej dreni alebo v krvi. MCL sa spája so zlou prognózou v dôsledku agresívneho klinického priebehu ochorenia a pacienti zvyčajne vyžadujú viacero línii terapie. Napriek vysokej miere počiatkovej odpovede na terapiu prvej línie, takmer všetci pacienti s MCL nakoniec po terapiách prvej línie recidivujú [1]. Diagnóza MCL je vo väčšine prípadov stanovená až v pokročilých štádiách [3].

Podľa 5. vydania Klasifikácie hematolymfoidných tumorov Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO, z angl. World Health Organization) z roku 2022 sa MCL rozdeľuje do dvoch hlavných podskupín s odlišnými klinickými a molekulárnymi vlastnosťami: nodálny (uzlinový) „klasický/agresívny“ MCL a leukemický, nenodálny MCL. Nenodálny MCL sa odlišuje indolentnou formou a lepšou prognózou a predstavuje asi 20 – 25 % MCL [3] (Tabuľka 3). Včasné štádium ochorenia (štádium I – II) je definované postihnutím jednej alebo dvoch oblastí lymfatických uzlín, alebo extranodálnych miest, lokalizovaných na rovnakej strane bránice. U pacientov s MCL sa často diagnostikuje pokročilé ochorenie (štádium III alebo IV podľa Lugano klasifikácie), ktoré sa vyznačuje agresívnym klinickým priebehom. Títo pacienti majú generalizovanú lymfadenopatiu a extranodálne postihnutie krvi, kostnej drene, sleziny a gastrointestinálneho traktu (15 až 30 %). Zriedkavo (< 1 %) môže byť iniciálne prítomné postihnutie centrálného nervového systému (CNS) [1].

MCL sa diagnostikuje približne trikrát častejšie u mužov ako u žien. U populácie bielej farby pleti sa toto ochorenie vyskytuje takmer dvakrát častejšie ako u ľudí čiernej farby pleti. Ochorenie sa typicky vyskytuje vo vyššom veku – mediánový vek v čase stanovenia diagnózy je 60 – 70 rokov, a incidencia stúpa so zvyšujúcim sa vekom [3, 4].

MCL predstavuje približne 3 až 7 % NHL v Spojených štátoch amerických a Európe. Odhadovaná ročná incidencia MCL je približne 4 až 8 prípadov na 1000 000 obyvateľov [3].

Závažnosť a symptómy

Väčšina pacientov je diagnostikovaná až v pokročilých štádiách, keď nádorové bunky už infiltrovali ďalšie orgány, ako sú slezina, kostná dreň, periférna krv, pečeň či gastrointestinálny trakt. V dôsledku toho sa ochorenie často prezentuje klinickými príznakmi vyžadujúcimi hospitalizáciu vrátane tzv. B-symptómov (horúčka, nočné potenie, nechcený úbytok hmotnosti). Medzi ďalšie časté symptómy patrí únava súvisiaca s anémiou, bolesť, tlak, diskomfort alebo pocit nafúknutia v dôsledku zväčšených lymfatických uzlín, pečene alebo sleziny [4].

Prognóza pacientov s MCL sa štandardne hodnotí pomocou indexu MIPI (z angl. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), ktorý je v súlade s odporúčaniami Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) využívaný aj pri rozhodovaní o liečebnej stratégii [4, 5]. Zjednodušená verzia MIPI je založená na štyroch prognostických parametroch:

- vek pacienta,
- výkonnostný stav (podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny, z angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS),
- hladina laktátdehydrogenázy (LDH),
- počet leukocytov.

Tabuľka 2: Zjednodušený bodovací systém MIPI

Body	Vek (roky)	ECOG PS	LDH (horná hranica normy)	Počet leukocytov ($10^9/l$)
0	< 50	0/1	< 0,67	< 6 700
1	50 – 59	–	0,67 – 0,99	6 700 – 9 999
2	60 – 69	1/2	1 – 1,49	10 000 – 14 999
3	≥ 70	–	≥ 1,5	≥ 15 000

Cellkové bodové skóre MIPI bez Ki-67: 0–3 = nízke riziko; 4–5 = stredné riziko; 6–11 = vysoké riziko.

Zdroj: [2; upravené NIHO]

Skórovací systém MIPI neposkytuje dostatočnú prediktívnu silu pre prognózu u všetkých pacientov s MCL. Prognostické faktory pre diagnostiku indolentného a agresívneho MCL zahŕňajú aj ďalšie faktory (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Prognostické faktory pri MCL

Indolentný MCL	Agresívny MCL
Asymptomatický	Symptomatický (B-symptómy)
Ki-67 < 30 %	Ki-67 ≥ 30 %
Nízke skóre MIPI	Vysoké skóre MIPI
Malé bunky v morfológickom obraze	Môžu byť prítomné blastoidné bunky
SOX11-negatívny	SOX11-pozitívny
Neprítomnosť mutácie TP53	Prítomnosť mutácie TP53
Mutovaný IGHV	Nemutovaný IGHV
< 3 chromozómové abnormality	≥ 3 chromozómové abnormality (komplexný karyotyp)

Skratky: IGHV = variabilný gén ťažkého reťazca imunoglobulínu; Ki-67 = marker proliferácie (Kiel 67); SOX11 = transkripčný faktor „sex-determining region Y-box 11“; TP53 = tumor supresorový gén p53

Zdroj: [2, 4]

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Súčasný európske štandardy ESMO pre liečbu prvej línie MCL sú relatívne nové, publikované v 11/2025 (Obrázok 1) [5]. Donedávna boli platné štandardy ESMO z roku 2017 (Obrázok 2) [6]. Neidentifikovali sme slovenské štandardné postupy.

Podľa odporúčaní ESMO 2025 sa liečba sa rozdeľuje podľa typu ochorenia a stavu pacientov.

Pacienti s indolentným ochorením (cca 25 %) typicky nevyžadujú okamžitú liečbu a sú sledovaní v tzv. „watch-and-wait“ („pozorovať a čakať“) režime.

U pacientov s agresívnym ochorením sa liečba určuje podľa ich funkčného/výkonnostného stavu.

- Pacienti s dobrým stavom (tzv. „fit“ pacienti) sú kandidátmi na intenzívnejšie formy liečby, vrátane autológnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek (z angl. Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT). Podľa UpToDate sa stav pacienta vyhodnocuje na základe:
 - Výkonnostného stavu – ECOG/Karnofského skóre
 - Vhodnosti na transplantáciu – ASCT je štandardným prístupom v konsolidačnej liečbe MCL. Krátko po stanovení diagnózy MCL sa fit pacienti vo veku ≤ 65 rokov majú odoslať k transplantáčnym špecialistom na posúdenie vhodnosti pre ASCT, ktorá vyžaduje dostatočný výkonnostný stav a dobrú funkciu obličiek, pečene, srdca a pľúc.
- Pacienti, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu z dôvodu veku (napr. ≥ 65 rokov), komorbidít alebo obmedzenej fyzickej kondície, užívajú menej intenzívnu chemoimunoterapiu a udržiavaciu liečbu na kontrolu symptómov, zníženie nádorovej záťaže a predĺženie prežívania [7].

Obrázok 1: Odborné odporúčanie ESMO pre liečbu MCL, prvá línia, 2025

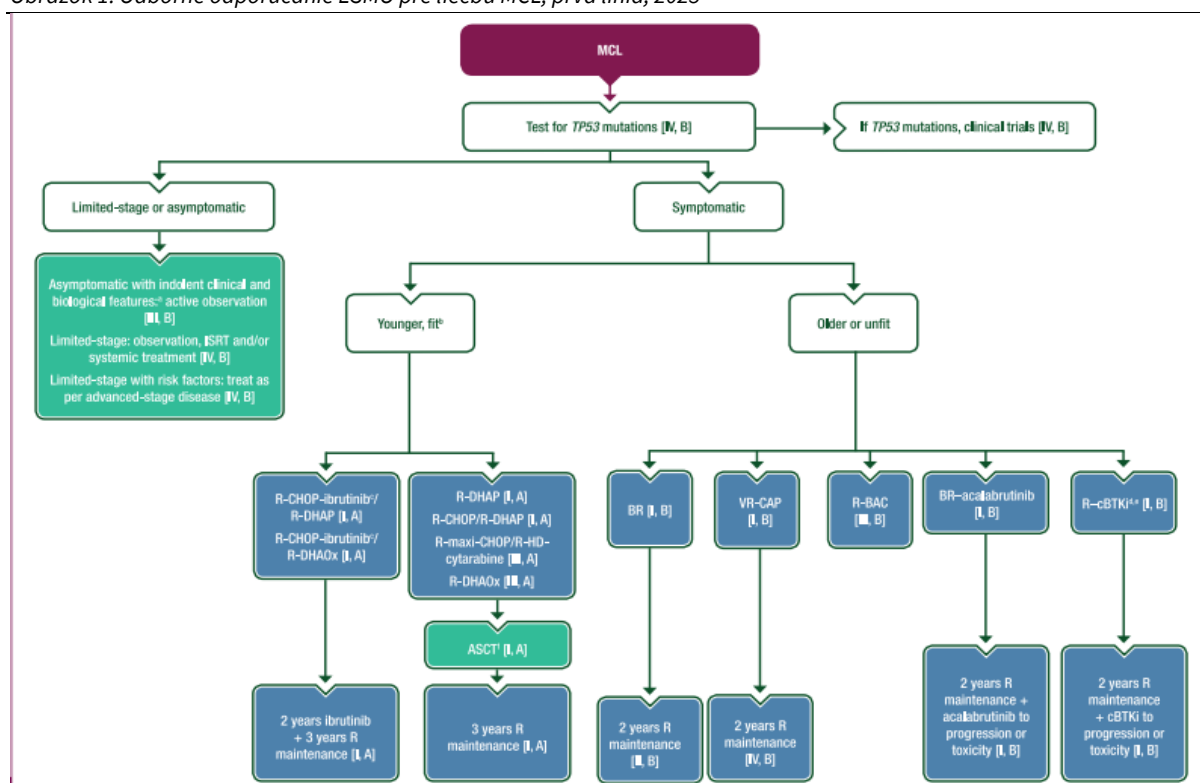


Figure 7. First-line management of MCL.

Purple: algorithm title; blue: systemic anticancer therapy or their combination; turquoise: non-systemic anticancer therapies or combination of treatment modalities; white: other aspects of management and non-treatment aspects.

ASCT, autologous stem-cell transplantation; BR, bendamustine–rituximab; cBTKi, covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor; CD, cluster of differentiation; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; HD, high dose; ISRT, involved-site radiotherapy; LN, lymph node; MCL, mantle cell lymphoma; MRD, minimal residual disease; R, rituximab; R-BAC, rituximab–bendamustine–cytarabine; R-CHOP, rituximab–cyclophosphamide–doxorubicin–vincristine–prednisone; R-DHAox, rituximab–dexamethasone–high-dose cytarabine–oxaliplatin; R-DHAP, rituximab–dexamethasone–high-dose cytarabine–cisplatin; R-maxi-CHOP, rituximab plus maximum strength cyclophosphamide–doxorubicin–vincristine–prednisone; VR-CAP, bortezomib–rituximab–cyclophosphamide–doxorubicin–prednisone.

*Typically leukaemic or nodal MCL with LNs ≤3 cm, Ki67 ≤30%, classical or small-cell morphology, no cytopenia or organ compromise.

†Patients ≤65 years (≤70 years at physician’s discretion). First-line treatment with a cBTKi-containing regimen is preferred.

**First-line ibrutinib is EMA approved, not FDA approved. Other cBTKi considered dependent on availability and preference.

†Not EMA or FDA approved.

†Evidence from randomised trials for R–ibrutinib only, although zanubrutinib and acalabrutinib are under investigation alongside anti-CD20 therapy and may represent reasonable alternatives.

†ASCT should be omitted if MRD assessment demonstrates undetectable MRD (10^{−5}) [I, A].

Zdroj: [5]

Obrázok 2: Odborné odporúčanie ESMO pre liečbu MCL, všetky línie, 2017

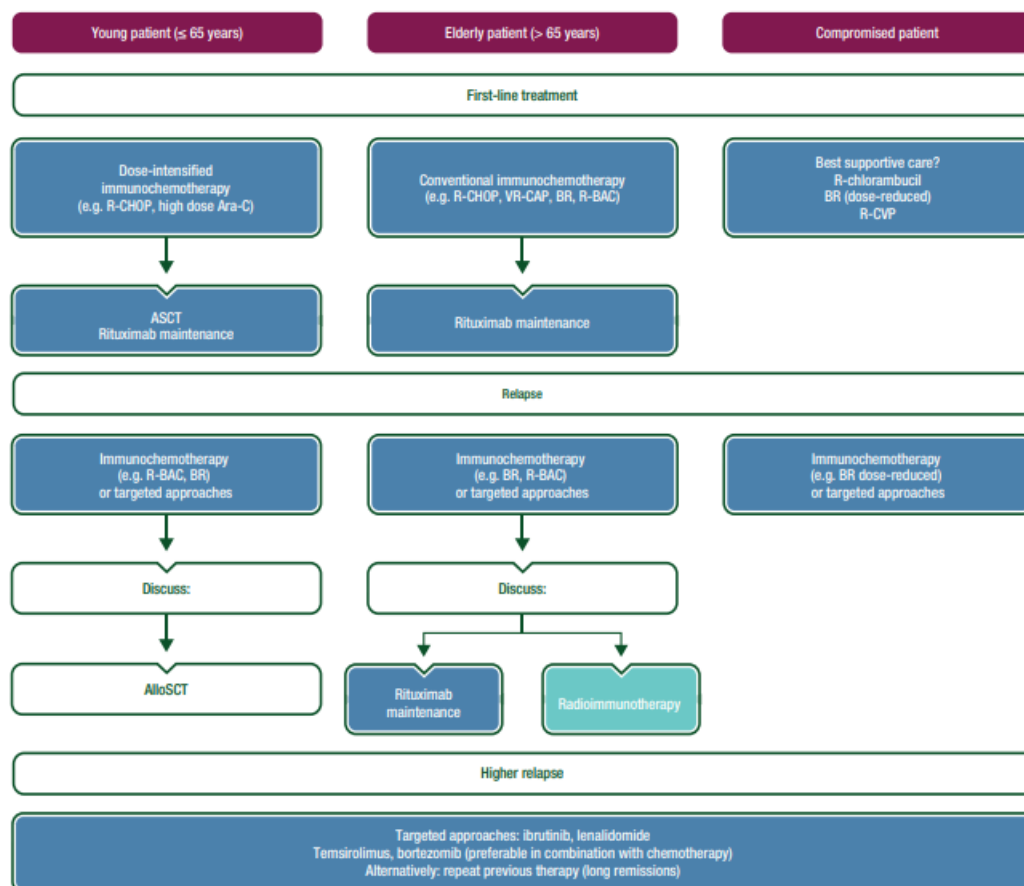


Figure 2. Therapeutic recommendations.

AlloSCT, allogeneic stem cell transplantation; ASCT, autologous stem cell transplantation; BAC, bendamustine and cytarabine; BR, bendamustine and rituximab; Ara-C, cytarabine; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone; CVP, cyclophosphamide, vincristine and prednisone; R, rituximab; VR-CAP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone with bortezomib.

Zdroj: [6]

3.3. Opis intervencie (B0001)

Akalabrutinib (AKALA) je selektívny inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK; ATC L01EL02). Má nasledovné dávkovanie: odporúčaná dávka je perorálne 100 mg dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 200 mg, spolu 2 tablety). Dávkovací interval je približne 12 hodín. V liečbe AKALA sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity [8].

AKALA sa v požadovanej indikácii užíva v kombinácii s **BR** – spolu **A + BR**:

Bendamustín (B), resp. bendamustínium-chlorid je alkylačná protinádorová látka s cytostatickým a cytocidným účinkom (ATC L01AA09). SPC lieku Bendamustine Glenmark 2,5 mg/ml neudáva dávkovanie pre hodnotenú indikáciu [9]. V klinickej štúdii ECHO u pacientov s MCL sa bendamustín podával v dávke 90 mg/m² intravenózne počas 30 minút 1. a 2. deň každého zo šiestich 28-dňových cyklov [2]. Dávkovanie v štúdii ECHO zodpovedá povoleniu Národnej zdravotnej služby v Anglicku (z angl. National Health Service England, NHS England) pre liečbu MCL režimom BR [10]. Liečivo je na Slovensku kategorizované bez indikačného obmedzenia [11].

Rituximab (R) je monoklonálna protilátka typu IgG1, ktorá sa viaže na antigén CD20 exprimovaný na povrchu B-lymfocytov (ATC L01FA01). SPC lieku Riximyo neuvádza MCL medzi schválenými indikáciami [12]. V štúdii ECHO u pacientov s MCL sa rituximab podával v dávke 375 mg/m² intravenózne 1. deň každého zo šiestich 28-dňových cyklov s bendamustínom v indukčnej fáze a následne v rovnakej dávke každé dva cykly po dobu 2 rokov

v udržiavacej fáze [2]. Dávkovanie v štúdiu ECHO zodpovedá povoleniu NHS England [10]. Liečivo je na Slovensku kategorizované pre viaceré indikácie vrátane niektorých typov NHL, avšak nie je kategorizované pre MCL [11]. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) vydalo povolenie na jeho užívanie v neschválenej indikácii MCL [13], zdravotné poisťovne pre NIHO potvrdili, že uhrádzajú R v danej indikácii vo výnimkovom režime v súlade s § 88 zákona 363/2011, dáta Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) za rok 2023 udávajú 1 635 spotrebovaných balení liekov s liečivom Rituximab na liečbu MCL [14].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Liek Calquence nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP) [15].

Liek Calquence je indikovaný v kombinácii s BR dospelým pacientom na liečbu v minulosti MCL, u ktorých nie je vhodná ASCT [8].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Calquence je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný v indikáciách v monoterapii na liečbu doposiaľ neliečenej chronickej lymfocytovej leukémie (CLL) a refraktérnej/relabujúcej CLL [11].

Nemáme k dispozícii indície, že by bol liek Calquence preplácaný cez tzv. výnimkový režim v zmysle § 88 Zákona 363/2011. Dostupné dáta o spotrebe liekov podľa diagnóz z roku 2023 poskytovaných NCZI neudávajú žiadne balenie lieku Calquence na liečbu MCL [14].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Na Slovensku DR požaduje rozšírenie indikačného obmedzenia (IO) pre balenie lieku Calquence filmom obalené tablety, tbl flm 60x100 mg (blis.Al/Al), perorálne použitie.

V žiadosti z 12/2025 požaduje DR úhradu za balenie lieku Calquence vo výške 2 220,81 € ako oficiálnu úhradu zdravotnej poisťovne (ÚZP) pri konečnej cene 5 128,17 €, teda počíta s doplatkom pacienta 2 907,36 €. DR v danej indikácii neponúka neverejnú zľavu za balenie lieku [2].

V Zozname kategorizovaných liekov (ZKL) platnom k 08/2026 je ÚZP lieku Calquence vo výške 2 162,76 € s doplatkom pacienta 2 747,00 €, konečná cena lieku predstavuje 4 909,76 € [11].

Hradená liečba sa môže indikovať:

- v kombinácii s bendamustínom a rituximabom (BR) dospelým pacientom na liečbu v minulosti neliečeného lymfómu z plášťových buniek (MCL), u ktorých nie je vhodná autológna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (autologous stem cell transplant, ASCT).

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

Preskripčné obmedzenie: HEM, ONK

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Stanovisko NIHO k požadovanému IO:

IO nevyklučuje liečbu asymptomatických pacientov/pacientov s indolentným MCL. Vzhľadom na odporúčania ESMO (Obrázok 1) však nepredpokladáme, že v klinickej praxi by pacienti bez symptómov boli indikovaní na akúkoľvek aktívnu liečbu.

Odporúčame zvážiť úpravu IO na nasledovné znenie (odporúčané doplnenie je vyznačené tučným písmom):

Hradená liečba sa môže indikovať:

- v kombinácii s bendamustínom a rituximabom (BR) dospelým pacientom na liečbu v minulosti neliečeného lymfómu z plášťových buniek (MCL), u ktorých nie je vhodná autológna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (autologous stem cell transplant, ASCT). **Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG PS škále ako skóre 0 – 2.**

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.

Preskripčné obmedzenie: HEM, ONK

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Odôvodnenie:

V kľúčovej štúdii ECHO boli zaradení iba pacienti s výkonnostným stavom ECOG 0 – 2. Pre pacientov s ECOG > 2 preto nie je k dispozícii priamy dôkaz o účinnosti a bezpečnosti v tejto indikácii, keďže v rámci exklúzyvnych kritérií neboli zahrnutí do štúdie (viac v časti 4.5).

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantné komparátory režimy BR a R-CHOP, čo je v súlade s návrhom DR.

Režim BR je popísaný vyššie (časť 3.3).

Režim R-CHOP sa skladá z liečiv uvedených nižšie. Súhrny charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary product characteristics, SPC) jednotlivých liečiv neudávajú ich dávkovanie v rámci režimu R-CHOP. DR v predloženej farmakoekonomickom rozbere (FER) udáva dávkovanie, ktoré je v súlade s protokolom NHS [16]:

- **Rituximab.** Odporúčané dávkovanie v režime R-CHOP je 375 mg/m² i. v. 0. alebo 1. deň 21-dňového cyklu po dobu 6 cyklov. Viac o liečive v časti 3.3.
- **Cyklofosamid.** Je analóg dusíkatého yperitu (ATC L01AA). Odporúčané dávkovanie v režime R-CHOP je 750 mg/m² i. v. 1. deň 21-dňového cyklu po dobu 6 cyklov. Lieky s daným liečivom sú Slovensku kategorizované bez indikačného obmedzenia [11].
- **Doxorubicín.** Je cytotoxické antracyklínové antibiotikum (ATC L01DB01). Odporúčané dávkovanie v režime R-CHOP je 50 mg/m² i. v. 1. deň 21-dňového cyklu po dobu 6 cyklov. Lieky s daným liečivom sú Slovensku kategorizované bez indikačného obmedzenia [11].
- **Vinkristín.** Je alkaloid získaný zo zimozelene druhu *Vinca rosea* (Linn) (ATC L01CA02). Odporúčané dávkovanie v režime R-CHOP je 1,4 mg/m² i. v. 1. deň 21-dňového cyklu po dobu 6 cyklov. Liek s daným liečivom na Slovensku nie je registrovaný, MZ SR vydalo povolenie na jeho užívanie v neschválenej indikácii NHL [17], ktorého podtypom je MCL.

- **Prednizón.** Je glukokortikoid (ATC H02AB07). Odporúčané dávkovanie v režime R-CHOP je 50 mg/m² p. o. 1. až 5. deň 21-dňového cyklu po dobu 6 cyklov. Lieky s daným liečivom sú Slovensku kategorizované bez indikačného obmedzenia [11].

Diskusia k výberu relevantných komparátorov:

Režimy BR a R-CHOP boli v prieskume DR identifikované ako režimy s najčastejším zastúpením v liečbe doposiaľ neliečeného MCL u pacientov nevhodných na ASCT (Tabuľka 4). Dáta pre DR poskytla Lymfómová skupina Slovenska na základe databázy Slovlymp, DR následne poskytol analýzu NIHO prostredníctvom verejnej časti kategorizačného portálu. Dokument obsahuje viacero tabuľkových štatistických výstupov, na základe ktorých sme nezreplikovali zastúpenia uvedené v tabuľke vo FER. Avšak pri prepočte podľa vybraných údajov pre pacientov nad 65 rokov bez ASCT sme identifikovali počty a podiely zastúpenia režimov, ktoré potvrdzujú zastúpenie nad 20 % u oboch režimov (Tabuľka 4).

Režim BR s relatívne silným odporúčaním (I, B)⁸ na liečbu týchto pacientov uvádzajú odporúčania ESMO 2025 (Obrázok 1) aj ESMO 2017 (Obrázok 2).

Režim R-CHOP má na Slovensku podľa prieskumu DR najvyššie zastúpenie v liečbe týchto pacientov. Tento režim sa nachádza v starších odporúčaní ESMO 2017 (Obrázok 2), avšak najnovšie odporúčania ESMO 2025 (Obrázok 1) tento režim neuvádzajú. V súlade s Metodickou príručkou k FER MZ SR považujeme liečbu za relevantný komparátor, ak má zastúpenie na úrovni aspoň 20 % v klinickej praxi [18]. Predpokladáme, že postupným nábehom na liečbu podľa novších odporúčaní ESMO sa od režimu R-CHOP bude postupne upúšťať.

Tabuľka 4: Zastúpenie liečebných alternatív v liečbe 1. línie MCL u pacientov nevhodných na ASCT v SK praxi

Liečebná alternatíva	Zastúpenie na Slovensku – FER**	Zastúpenie - NIHO - podľa vstupov DR** – Prvotínová liečba pacientov nad 65 rokov, bez ASCT	
		počet	podiel
BR	■	■	■
R-CHOP*	■	■	■
VR-CAP	■	■	■
R-BAC	■	■	■
CVP	■	■	■
Ibrutinib	■	■	■
Rituximab	■	■	■
Kladribín	■	■	■
Gemcitabín	■	■	■
Spolu	100 %	■	100 %

* režimy na báze R-CHOP, t. j. R-CHOP alebo R-CHOP/R-HD AraC

** Tabuľka 3 vo FER

*** Dokument poskytnutý DR – Analýza z databázy Slovlymp pre DR. Údaje z tabuliek B.3. a B.3.1.

Skratky: VR-CAP – bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, prednizón; R-BAC – rituximab, bendamustín, cytarabín; CVP – cyklofosfamid, vinkristín, prednizón; R-HD AraC – rituximab, vysokodávkový cytarabín.

Zdroj: [2]

⁸ (I, B) – najvyššia úroveň dôkazu (randomizovaná kontrolovaná štúdia), silný až stredne silný dôkaz o účinnosti s limitovaným klinickým prínosom, všeobecne odporúčané. Viac o úrovniach dôkazu a stupňoch odporúčania ESMO: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11055998/>.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme VR-CAP, R-BAC, iné BTK inhibítory a ich kombinácie s R, monoterapia R, kladribín, gemcitabín z nasledujúcich dôvodov:

- **Režim VR-CAP** (bortezomib, rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, prednizón) je pre danú indikáciu uvedený v odporúčaní ESMO 2025 aj ESMO 2017 (Obrázok 1, Obrázok 2), podľa prieskumu Slolymp však na Slovensku v rokoch 2022 – 2024 nemal dostatočné zastúpenie (Tabuľka 4) [2]. Predpokladáme, že postupným nábehom na liečbu podľa novších odporúčaní ESMO sa bude zastúpenie liečby VR-CAP zvyšovať.
- **Režim R-BAC** (rituximab, bendamustín, cytarabín) je pre danú indikáciu uvedený v odporúčaní ESMO 2025 aj ESMO 2017 (Obrázok 1, Obrázok 2), podľa prieskumu Slolymp však na Slovensku v rokoch 2022 – 2024 nemal dostatočné zastúpenie (Tabuľka 4) [2]. Predpokladáme, že postupným nábehom na liečbu podľa novších odporúčaní ESMO sa bude zastúpenie liečby VR-CAP zvyšovať.
- **Režim CVP** (cyklofosamid, vinkristín, prednizón) je uvedený v prieskume Slolymp na Slovensku pre roky 2022 – 2024, jeho zastúpenie je však nízke [2]. Odporúčania ESMO 2017 (Obrázok 2) uvádzajú režim CVP len v kombinácii s R ako terapeutickú možnosť pre kompromitovaných pacientov, odporúčania ESMO 2025 tento režim už neuvádzajú (Obrázok 1).
- **Iné BTK inhibítory +/- R** (napr. R + ibrutinib). Režim R + BTK inhibítor je uvedený v odporúčaní ESMO 2025 (Obrázok 1), podľa prieskumu Slolymp na Slovensku v rokoch 2022 – 2024 bol podaný ibrutinib v monoterapii, avšak nemal dostatočné zastúpenie (Tabuľka 4) [2]. V hodnotenej indikácii na Slovensku v čase hodnotenia nie sú kategorizované iné BTK inhibítory [11].
- **Monoterapia R** je uvedená v prieskume Slolymp na Slovensku pre roky 2022 – 2024, jej zastúpenie je však nízke (Tabuľka 4) [2]. Odporúčania ESMO uvádzajú monoterapiu R iba v udržiavacej liečbe po indukčnej fáze kombináciami (Obrázok 1, Obrázok 2).
- **Kladribín** je uvedený v tabuľke 3 predloženého FER. V prieskume Slolymp na Slovensku pre roky 2022 – 2024 je uvedený iba na liečbu pacientov do 65 rokov [2]. Odporúčania ESMO neuvádzajú kladribín ako terapeutickú možnosť v prvej línii MCL (Obrázok 1, Obrázok 2). SPC lieku Mavenclad s liečivom kladribín uvádza výlučne indikáciu na liečbu sklerózy multiplex [19].
- **Gemcitabín** je uvedený v prieskume Slolymp na Slovensku pre roky 2022 – 2024, jeho zastúpenie je však nízke [2]. Odporúčania ESMO neuvádzajú gemcitabín ako terapeutickú možnosť v prvej línii MCL (Obrázok 1, Obrázok 2).

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. Pre porovnanie s komparátorom R-CHOP DR predložil nepriame porovnanie (z angl. Indirect treatment comparison, ITC).

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT číslo	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02972840	ECHO trial (ACE-LY-308)	A + 6 cyklov BR (A + BR)	placebo + 6 cyklov BR (PBR)	598 (297 : 297)	Prebiehajúca*

Skratky: A – akalabrutinib, BR – bendamustín + rituximab, PBR – placebo + bendamustín + rituximab

*predpokladané ukončenie v 02/2027

Zdroj: [20, 21]

Tabuľka 6: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz

Názov publikácie	Intervencia a komparátory	Čas publikácie	Zdroj financovania
Indirect treatment comparison of Acalabrutinib plus bendamustine-rituximab versus alternative treatments for previously untreated mantle cell lymphoma	A + BR vs. R-CHOP* A + BR vs. BR	Nepublikované – dodané ako príloha k FER	AstraZeneca

Skratky: A + BR – akalabrutinib + bendamustín + rituximab, P – placebo, R-CHOP – rituximab + cyklofosamid + doxorubicín + vinkristín, FER – farmakoekonomický rozbor

Zdroj: [22]

Štúdia ECHO

Štúdia ECHO je prebiehajúca, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná klinická štúdia fázy III, ktorá hodnotí účinnosť kombinácie A + BR v porovnaní s kombináciou PBR u pacientov vo veku 65 rokov a starších s predtým neliečeným MCL.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa:

1. Geografickej oblasti (Severná Amerika vs. západná Európa vs. ostatné regióny)
2. Zjednodušeného medzinárodného prognostického indexu pre MCL (MIPI) – nízke riziko (0 – 3), stredné riziko (4 – 5) a vysoké riziko (6 – 11).

Pacienti v oboch ramenách, ktorí po ukončení 6 cyklov BR dosiahli čiastočnú odpoveď (z angl. partial response, PR) alebo lepšiu odpoveď, dostávali udržiavaciu liečbu rituximabom – až 12 dávok podávaných každých 8 týždňov. Pacienti užívali AKALA alebo placebo v monoterapii až do progresie alebo výskytu neprijateľnej toxicity. Dávkovanie uvádza Tabuľka 7.

Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku 65 a viac rokov s potvrdeným MCL, bez predošlej systémovej protinádorovej liečby, s ECOG PS ≤ 2 . Do štúdie neboli zaradení pacienti so závažnými kardiovaskulárnymi alebo gastrointestinálnymi ochoreniami, nekontrolovanými aktívnymi systémovými infekciami alebo na intravenózne liečbe antiinfektívami.

Pacienti randomizovaní do ramena PBR, u ktorých došlo k progresii ochorenia podľa hodnotenia skúšajúceho a potvrdenej nezaslepeným lekárom (ktorý nebol členom študijného tímu, ale bol súčasťou tímu sponzora), mohli prejsť na liečbu AKALA (z angl. treatment switching) v monoterapii v dávke 100 mg dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo výskytu neprijateľnej toxicity. Po progresii na PBR prešlo na liečbu A + BR 51 pacientov.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (z angl. progression-free survival, PFS) vyhodnotené podľa nezávislého kontrolného výboru (z angl. Independent Review Committee, IRC), ďalej len PFS-IRC. Progresia bola vyhodnotená na základe kritérií Luganského klasifikačného systému pre NHL [23]. Celkové prežívanie (z angl. overall survival, OS) bolo sekundárnym ukazovateľom.

Kvalita života bola meraná dotazníkmi FACT-Lym (z angl. The Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma), EORTC QLQ-C30 (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) a EQ-5D-5L (dotazník EuroQol Group – 5 dimenzií – 5 úrovní, z angl. levels).

Sponzorom štúdie bola spoločnosť Acerta Pharma BV, člen skupina AstraZeneca Group.

Tabuľka 7: Prehľad dávkovacích režimov v štúdii ECHO

Liečba	Dávkovací režim
Rameno A: A + BR	A 100 mg dvakrát denne perorálne až do progresie ochorenia alebo výskytu neprijateľnej toxicity
	Bendamustín 90 mg/m ² IV v 1. a 2. deň každého cyklu, maximálne počas 6 cyklov
	Rituximab 375 mg/m ² IV v 1. deň každého cyklu počas 6 cyklov
Rameno B: PBR	PLA 100 mg dvakrát denne perorálne až do progresie ochorenia alebo výskytu neprijateľnej toxicity
	Bendamustín 90 mg/m ² IV v 1. a 2. deň každého cyklu, maximálne počas 6 cyklov
	Rituximab 375 mg/m ² IV v 1. deň každého cyklu počas 6 cyklov
Udržiavacia liečba rituximabom	Rituximab 375 mg/m ² IV v 1. deň každého druhého cyklu, počnúc nasledujúcim párnym cyklom po ukončení liečby BR, maximálne počas 12 ďalších dávok, najneskôr do cyklu 30

Skratky: A – akalabrutinib, BR – bendamustín + rituximab, PBR – placebo + bendamustín + rituximab

Zdroj: [2]

Nepriame porovnanie

DR predložil verejnú analýzu ITC pre porovnanie účinnosti A + BR voči režimu BR a režimu R-CHOP v rámci hodnotenej indikácie. Cieľová populácia pre ITC zahŕňala predtým neliečených pacientov s MCL, ktorí sú považovaní za nevhodných kandidátov na agresívnu indukčnú liečbu a/alebo SCT. Do ITC boli zaradené tri štúdie spĺňajúce kritériá zaradenia:

- Štúdia ECHO štúdia (viac vyššie)
- Štúdia BRIGHT (2019) – otvorená, randomizovaná štúdia porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť BR a R-CHOP/R-CVP (rituximab, cyklofosamid, vinkristín, prednizón) v prvej línii liečby pacientov s pokročilým indolentným NHL alebo MCL [24, 25].

- Štúdiá StIL NHL1 (2013) – prospektívna, multicentrická, randomizovaná, otvorená, štúdiá non-inferiority v nemeckých centrách porovnávajúca účinnosť BR voči R-CHOP v prvej línii liečby pacientov s indolentným NHL alebo MCL [26].

ITC bolo uskutočnené bayesiánskym prístupom podľa metód opísaných v technických odporúčaniach Národného inštitútu pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [27]. Autorom ITC je DR – spoločnosť AstraZeneca.

Čas analýzy dát

V rámci štúdie ECHO DR predložil dáta z priebežnej analýzy (z angl. interim analýza, IA) k času zberu dát (z angl. data cut-off, DCO) k 15.2.2024. Medián dĺžky sledovania bol 46,1 mesiaca v ramene A + BR a 44,4 mesiaca v ramene PBR. Podľa protokolu štúdie má byť finálna analýza vykonaná pri dosiahnutí 268 PFS-IRC udalostí, približne po 101 mesiacoch od randomizácie prvého účastníka štúdie. V čase IA bolo dosiahnutých 247 PFS-IRC udalostí pri 80 mesiacoch od randomizácie prvého účastníka štúdie, protokol definoval čas IA pri dosiahnutí cca 227 PFS-IR po 80 mesiacoch.

Predložené ITC zahŕňa vstupy zo štúdií k nasledujúcim DCO a mediánom dĺžky sledovania:

- Štúdiá ECHO – 15.2.2025, 46,1 mesiaca v ramene A + BR a 44,4 mesiaca v ramene PBR
- Štúdiá BRIGHT – 15.12.2016, 65 mesiacov
- Štúdiá StIL NHL – 31.10.2011, 45 mesiacov

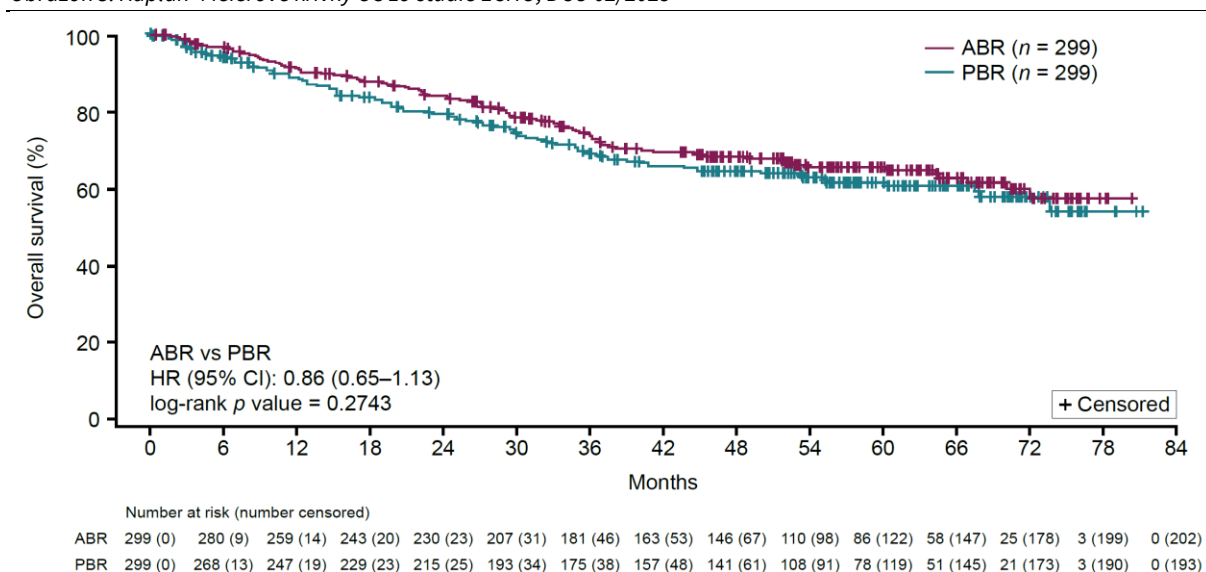
4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS)

V štúdií ECHO nebol medián OS dosiahnutý v žiadnom ramene. Pomer rizík (z angl. hazard ratio, HR) OS v ramene A + BR voči ramenu PBR bol 0,86 (95 % CI⁹: 0,65–1,13; p = 0,2743) k DCO 02/2025. Kaplan–Meierove (KM) dáta pre OS ukazujú, že v 48. mesiaci bolo v ramene A + BR nažive 68,0 % pacientov a v ramene PBR 64,3 % pacientov (Obrázok 3). V ramene A + BR došlo k 53 udalostiam a v ramene PBR k 38 udalostiam (Tabuľka 9).

Obrázok 3: Kaplan–Meierove krivky OS zo štúdie ECHO, DCO 02/2025



Zdroj: [21]

⁹CI –interval spoľahlivosti, z angl. confidence interval

V rámci OS v ITC dosiahlo HR A + BR voči R-CHOP hodnotu [REDACTED] v rámci modelov fixných efektov. DR nevykonala analýzu v rámci modelov náhodných efektov pre ukazovateľ OS, keďže porovnával iba dve štúdie (ECHO a BRIGHT).

Tabuľka 8: Výsledky ITC pre OS, fixné efekty

Intervencia	Komparátor	OS HR (95 % CrI) – fixné efekty
A + BR	R-CHOP	[REDACTED]

Skratky: ITC – nepriame porovnanie liečob, z angl. indirect treatment comparison; OS – celkové prežívanie, z angl. overall survival; HR – pomer rizík, z angl. hazard ratio; CrI – interval kredibility, z angl. credible interval; A + BR – akalabrutinib + bendamustín + rituximab; R-CHOP – rituximab + cyklofosamid + doxorubicín + vinkristín.

Zdroj: [22]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie

V štúdií ECHO dosiahla liečba A + BR HR v rámci PFS hodnotené IRC (PFS-IRC) voči ramenu PBR vo výške 0,73 (95 % CI: 0,57 – 0,94; p = 0,0160) k DCO 02/2025. Medián PFS-IRC bol 66,4 mesiaca v ramene A + BR a 49,6 mesiaca v ramene PBR. KM dáta pre PFS-IRC ukazujú, že v 48. mesiaci bolo v ramene A + BR nažive bez progresie 59,5 % pacientov a v ramene PBR 50,4 % (Obrázok 4). Ďalšie podrobnosti sa nachádzajú v tabuľke nižšie (Tabuľka 9).

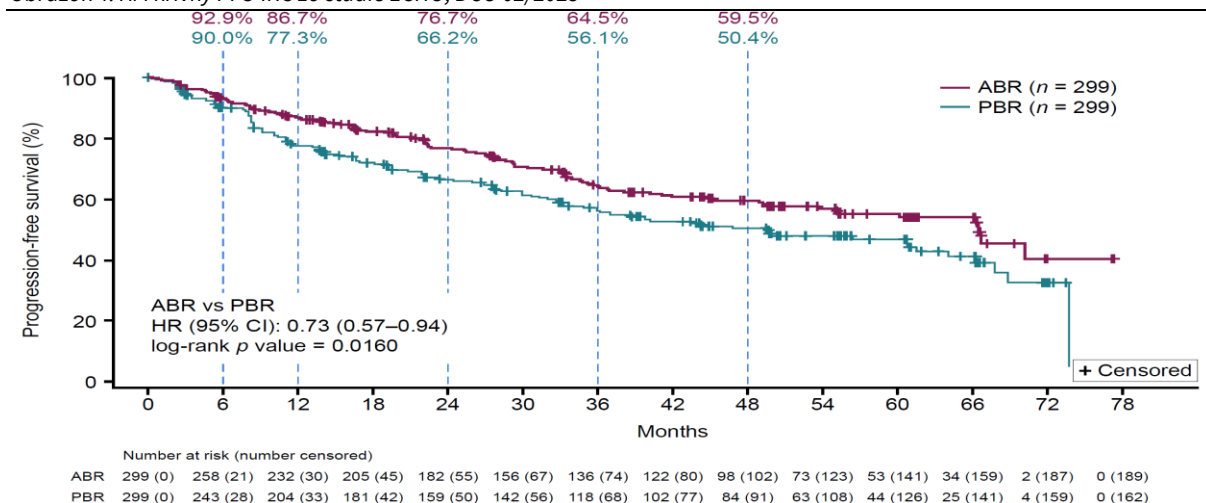
Tabuľka 9: Výsledky PFS-IRC zo štúdie ECHO, DCO 02/2025

Ukazovateľ	A + BR (n = 299)	PBR (n = 299)
Stav pacienta		
Udalosti, počet (%)	110 (36,8 %)	137 (45,8 %)
Úmrtie, počet (%)	53 (17,7 %)	38 (12,7 %)
Progresia ochorenia, počet (%)	57 (19,1 %)	99 (33,1 %)
PFS-IRC (mesiace)		
Medián (95 % CI)	66,4 (55,1 – NE)	49,6 (36,0 – 64,1)
HR A + BR vs. PBR		
HR (95 % CI)	0,73 (0,57 – 0,94)	–
p-hodnota	0,0160	–

Skratky: A + BR – akalabrutinib + bendamustín + rituximab; P – placebo; PFS – prežívanie bez progresie ochorenia, z angl. progression-free survival; IRC – nezávislá hodnotiacia komisia (z angl. independent review committee); HR – pomer rizík, z angl. hazard ratio; NE – nie je možné odhadnúť, z angl. not estimable.

Zdroj: [2, 21]

Obrázok 4: KM krivky PFS-IRC zo štúdie ECHO, DCO 02/2025



Zdroj: [2, 21]

V rámci PFS v ITC dosiahlo HR A + BR voči R-CHOP hodnotu [redacted] v rámci modelov fixných efektov. DR vykonal aj analýzu pomocou modelu náhodných efektov.

Tabuľka 10: Výsledky ITC pre PFS, fixné efekty a náhodné efekty

Intervencia	Komparátor	PFS HR (95 % CrI) – fixné efekty	PFS HR (95 % CrI) – náhodné efekty
A + BR	R-CHOP	[redacted]	[redacted]

Skratky: ITC – nepriame porovnanie liečob, z angl. indirect treatment comparison; PFS – prežívanie bez progresie ochorenia, z angl. progression-free survival; HR – pomer rizík, z angl. hazard ratio; CrI – interval kredibility, z angl. credible interval; A + BR – akalabrutinib + bendamustín + rituximab; R-CHOP – rituximab + cyklofosfamid + doxorubicín + vinkristín.

Zdroj: [22]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

V rámci štúdie ECHO DR uviedol zhrnutie výsledkov analýzy kvality života vo FER [2], nedodal však samostatný publikovaný alebo nepublikovaný report s analýzou a podrobnými výsledkami.

Dotazník FACT-Lym (skóre Total): DR uvádza východiskový priemer v ramene A + BR 129,2 (štandardná odchýlka (z angl. standard deviation, SD) 20,68) a v ramene PBR 125,5 (SD 21,19), rozdiel priemerov 3,7. Skóre FACT-Lym Total bolo podľa DR vo všetkých časových bodoch spravidla podobné medzi ramenami a v rámci každého ramena mierne rástlo oproti východiskovým hodnotám. Priemerné zmeny boli v oboch ramenách < 7 bodov. Podobný vzorec sa pozoroval aj pri komponentoch FACT-Lym.

Dotazník EQ-5D-5L (index a vizuálna analógová škála (z angl. visual analogue scale, VAS): DR uvádza východiskové rozloženie na úrovni 2 (mierne problémy): A + BR 68,6 %, PBR 67,2 %; na úrovni 1 (plné zdravie): A + BR 24,7 %, PBR 22,4 %. V priebehu cyklov bol podľa DR prítomný všeobecný trend zlepšovania v oboch ramenách. DR uvádza východiskové VAS skóre v ramene A + BR 75,64 (SD 17,56) a v ramene PBR 71,31 (SD 19,02). Podľa DR mali priemery VAS stúpajúci trend v oboch ramenách.

Dotazník EORTC QLQ-C30: DR uvádza východiskový priemer Global Health Status v ramene A + BR 70,08 a v ramene PBR 66,85. Podľa DR bolo v ďalších časových bodoch skóre vo všeobecnosti podobné medzi ramenami s trendom zlepšovania. Skóre funkčných škál (fyzická, rola, emocionálna, kognitívna, sociálna) boli podľa DR východiskovo podobné a počas liečby stabilné až mierne sa zlepšujúce v oboch ramenách. Symptómové škály (únava, nevoľnosť a vracanie, bolesť, dýchavičnosť, nespavosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka, finančné ťažkosti) vykazovali podľa DR podobný vzorec v oboch ramenách.

Predložené ITC neobsahovalo porovnanie A + BR s komparátormi v ukazovateľoch kvality života.

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Klinická štúdia ECHO porovnávajúca bezpečnosť A + BR voči BR je opísaná v časti 4.1. DR predložil výsledky analýzy súboru pre analýzu bezpečnosti (z angl. safety analysis set, SAS) k DCO 15.2.2024. SAS pre hlavné obdobie štúdie zahŕňal všetkých randomizovaných pacientov, ktorí počas hlavného obdobia štúdie dostali aspoň jednu dávku liečby.

Bezpečnosť bola reportovaná v ukazovateľoch nežiaduce udalosti vzniknuté počas liečby (z angl. treatment-emergent adverse events, TEAE) podľa stupňov 1 – 5 a zníženie dávky a ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí. TEAE boli definované ako akákoľvek udalosť s dátumom nástupu v deň alebo po dni podania prvej dávky skúšaného lieku, alebo ako akákoľvek prebiehajúca udalosť, ktorá sa zhoršila po dni podania prvej dávky skúšaného lieku a pred uplynutím 30 dní od dátumu poslednej dávky skúšaného lieku alebo od prvého dňa začatia novej anti-MCL liečby. Mimo obdobia definovaného pre TEAE boli nežiaduce udalosti zaznamenávané a zhromažďované iba v prípade, že boli závažné a súviseli s ktorýmkoľvek zo skúšaných liekov, alebo ak boli považované za klinicky významné, podľa posúdenia skúšajúceho lekára a medicínskeho monitora [28].

DR nepredložil porovnanie bezpečnosti A + BR voči komparátoru R-CHOP.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Tabuľka 11: Zhrnutie TEAE zo štúdie ECHO, SAS, DCO 02/2024

	Počet (%) pacientov	
	A + BR (n = 297)	PBR (n = 297)
TEAE podľa stupňa závažnosti		
Ľubovoľný stupeň	296 (99,7)	294 (99,0)
Stupeň 1	3 (1,0)	3 (1,0)
Stupeň 2	29 (9,8)	29 (9,8)
Stupeň 3	121 (40,7)	131 (44,1)
Stupeň 4	107 (36,0)	101 (34,0)
Stupeň 5	36 (12,1)	30 (10,1)
Stupeň ≥ 3	264 (88,9)	262 (88,2)
Liečbou podmienené závažné nežiaduce udalosti (angl. Serious Adverse Events) podľa stupňa		
Ľubovoľný stupeň	205 (69,0)	184 (62,0)
Stupeň 1	2 (0,7)	1 (0,3)
Stupeň 2	12 (4,0)	17 (5,7)
Stupeň 3	130 (43,8)	109 (36,7)
Stupeň 4	25 (8,4)	27 (9,1)
Stupeň 5	36 (12,1)	30 (10,1)
Stupeň ≥ 3	191 (64,3)	166 (55,9)
TEAE súvisiace s liečbou		
Akékoľvek skúmané liečivo	281 (94,6)	274 (92,3)
Iba Akalabrutinib	202 (68,0)	165 (55,6)
Iba bendamustín	139 (46,8)	111 (37,4)
Iba rituximab	106 (35,7)	118 (39,7)
TEAE vedúce k vynechaniu dávky		
Akékoľvek skúmané liečivo	242 (81,5)	207 (69,7)
Iba Akalabrutinib/placebo	219 (73,7)	179 (60,3)
Iba bendamustín	100 (33,7)	79 (26,6)
Iba rituximab	141 (47,5)	115 (38,7)
TEAE vedúce k prerušeniu infúzie		
Akékoľvek skúmané liečivo	50 (16,8)	81 (27,3)

Iba bendamustín	2 (0,7)	8 (2,7)
Iba rituximab	50 (16,8)	79 (26,6)
TEAE vedúce k zníženiu dávky		
Akémkoľvek skúmané liečivo	94 (31,6)	77 (25,9)
Iba Akalabrutinib/placebo	30 (10,1)	25 (8,4)
Iba bendamustín	77 (25,9)	60 (20,2)
TEAE vedúce k ukončeniu liečby		
Akémkoľvek skúmané liečivo	150 (50,5)	105 (35,4)
Iba Akalabrutinib/placebo	127 (42,8)	92 (31,0)
Iba bendamustín	46 (15,5)	35 (11,8)
Iba rituximab	60 (20,2)	60 (20,2)

Zdroj: [2]

Tabuľka 12: TEAE hlásené u ≥ 10 % pacientov v ktoromkoľvek liečebnom ramene zo štúdie ECHO

	N (%) pacientov			
	A + BR (n = 297)		PBR (n = 297)	
	Ľubovoľný stupeň	Stupeň $\geq$ 3	Ľubovoľný stupeň	Stupeň $\geq$ 3
Pacienti s aspoň jedným liečbou súvisiacim TEAE	281 (94,6)	223 (75,1)	274 (92,3)	220 (74,1)
Neutropénia	115 (38,7)	101 (34,0)	119 (40,1)	105 (35,4)
Nauzea	107 (36,0)	4 (1,3)	93 (31,3)	3 (1,0)
Bolesť hlavy	67 (22,6)	3 (1,0)	20 (6,7)	1 (0,3)
Únava	65 (21,9)	7 (2,4)	52 (17,5)	9 (3,0)
Hnačka	62 (20,9)	5 (1,7)	49 (16,5)	6 (2,0)
Vracanie	58 (19,5)	1 (0,3)	25 (8,4)	2 (0,7)
Znížený počet neutrofilov	48 (16,2)	44 (14,8)	45 (15,2)	28 (9,4)
Anémia	48 (16,2)	16 (5,4)	43 (14,5)	17 (5,7)
Pyrexia (horúčka)	42 (14,1)	5 (1,7)	38 (12,8)	3 (1,0)
Infúziou podmienená reakcia	41 (13,8)	1 (0,3)	65 (21,9)	6 (2,0)
Znížený počet leukocytov	40 (13,5)	28 (9,4)	28 (9,4)	10 (3,4)
Vyrážka	38 (12,8)	3 (1,0)	25 (8,4)	3 (1,0)
Zápcha	37 (12,5)	2 (0,7)	33 (11,1)	0
Trombocytopénia	35 (11,8)	16 (5,4)	33 (11,1)	15 (5,1)
Makulopapulózna vyrážka	33 (11,1)	17 (5,7)	9 (3,0)	0
Znížený počet trombocytov	30 (10,1)	11 (3,7)	29 (9,8)	8 (2,7)

Zdroj: [2]

K prerušeniu liečby AKALA došlo u ■■■ % pacientov (z toho ■■■ % z dôvodu AE a ■■■ % z dôvodu progresie) a placebom ■■■ % pacientov (z toho ■■■ % z dôvodu AE a ■■■ % z dôvodu progresie). K prerušeniu liečby bendamustínom došlo u ■■■ % v ramene A + BR a ■■■ % pacientov v ramene PBR. K prerušeniu liečby rituximabom došlo u ■■■ % v ramene A + BR a ■■■ % pacientov v ramene PBR [2].

Predložené ITC neobsahovalo porovnanie A + BR s komparátormi v ukazovateľoch bezpečnosti.

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

Pri hodnotení internej validity **štúdie ECHO** sme vychádzali z hodnotenia kanadskej HTA inštitúcie CDA-AMC [29]. Randomizovanú klinickú štúdiu ECHO považujeme za adekvátnu pre zhodnotenie prínosu liečby A + BR voči komparátoru BR. Kvalita dôkazov je pomerne vysoká. Limitácie štúdie diskutujeme v bodoch nižšie:

- Výsledky pre ukazovateľ OS sú nezrelé, medián OS nebol dosiahnutý v žiadnom ramene. Prínos A + BR v OS v rámci priebežnej analýzy je preto spojený s neistotou. Túto neistotu môžu znížiť výsledky finálnej analýzy, ktorú možno očakávať v roku 2027.
- Treatment switching sprogredovaných pacientov v ramene PBR na liečbu AKALA mohol nadhodnotiť účinnosť v ramene PBR, a pravdepodobne vyrovnal prínos AKALA v prvej línii v OS. Úprava o treatment switching nebola vykonaná.
- Hoci DR použil metódy na kontrolu multiplicity pre PFS, ORR a OS, testovacia hierarchia sa zastavila na ORR, pretože p hodnota presiahla 0,05.
- Analýzy podskupín pre PFS naznačili, že účinok liečby sa výrazne líšil medzi mužmi a ženami účastnými v štúdiu. DR pre CDA-AMC tento rozdiel označil za náhodný.
- V analýze kvality života bol zaznamenaný výrazný úbytok pacientov. Okrem toho poskytlo údaje o kvalite života viac pacientov v ramene A + BR než v ramene PBR. Existuje vysoké riziko skreslenia v dôsledku chýbajúcich údajov o kvalite života, keďže charakteristiky pacientov, ktorí zostali v štúdiu, sa môžu líšiť od tých, ktorí z nej odišli.
- Vyšší podiel pacientov v ramene A + BR než v ramene PBR užíval súbežné antibakteriálne lieky a nižší podiel pacientov v skupine s A + BR než v ramene PBR užíval súbežné lieky proti ochoreniu dna. To môže ovplyvniť bezpečnosť bendamustínu, pretože súbežné užívanie týchto liekov môže byť podľa klinických expertov a súhrnu charakteristických vlastností lieku pre bendamustín spojené s výskytom vyrážky. Táto nevyváženosť mohla skresliť výsledky bezpečnosti v prospech AKALA.
- DR uvádza tiež výsledky analýzy dát OS a PFS cenzorovaných o úmrtia z dôvodu COVID-19. V súlade s NICE-EAG preferujeme analýzu bez cenzorovania o tieto úmrtia [30].

Pri hodnotení internej validity **predloženého ITC** sme vychádzali z hodnotenia anglickej HTA inštitúcie NICE [31, str. 442 - 448].

Validitu predloženej analýzy ITC považujeme za dostatočnú pre analýzu prínosu liečby A + BR voči komparátoru R-CHOP. Limitácie štúdie diskutujeme v bodoch nižšie:

- Medzi štúdiami je výrazná heterogenita:
 - Štúdia ECHO bola dvojito zaslepená randomizovaná kontrolovaná štúdia (z angl. randomised controlled trials, RCT), zvyšné dve štúdie boli otvorené RCT.
 - Štúdia ECHO bola vykonaná v počas pandémie COVID-19, zvyšné dve štúdie pred pandemiou, čo mohlo skresliť výsledky.
 - Štúdia ECHO zahŕňala pacientov vo veku 65+ rokov s MCL, kým zvyšné dve štúdie zahŕňali pacientov vo veku 18+ rokov s MCL a indolentným NHL. DR do ITC zahrnul iba pacientov s MCL, čím výrazne znížil vzorku pacientov zo štúdie BRIGHT a StiL NHL1. DR pre ITC neupravoval populáciu o vek pacientov.
 - Zastúpenie pacientov na udržiavacej liečbe rituximabom sa líšilo medzi štúdiami, v ITC sa na tieto rozdiely neprihliadalo. DR predpokladal, že liečba s udržiavacou liečbou rituximabom alebo bez nej vykazovala podobné prínosy. Vychádza pritom z výsledkov štúdie BRIGHT, v ktorej účinnosť BR bola podobná medzi pacientmi, ktorí dostávali udržiavaciu liečbu rituximabom (HR 0,60; 95 % CI 0,34 - 1,03), a pacientmi, ktorí ju nedostávali (HR 0,60; 95 % CI 0,41 až 0,89) [25].
 - Štúdia BRIGHT obsahovala zmiešané rameno komparátora R-CHOP/R-CVP. Na základe analýzy podskupín v štúdiu BRIGHT DR predpokladal podobnú účinnosť R-CHOP a R-CVP. V štúdiu pre PFS dosiahla liečba BR HR 0,65 (95 % CI 0,4 - 1,06; p = 0,0800) a HR 0,59 (95 % CI 0,38 - 0,90; p = 0,0128) v porovnaní s liečbou R-CVP. Autori publikácie výsledkov štúdie BRIGHT uvádzajú, že rozdiely medzi týmito podskupinami nepozorovali ani v ukazovateli OS [25].
 - Do ITC zahrnul aj pacientov na R-CVP, aby nedošlo k zníženiu vzorky.
 - Pacienti v štúdiu ECHO mali v priemere vyššie štádium podľa Ann Arbor klasifikácie.
 - Medián sledovania bol približne 45 mesiacov v štúdiu ECHO a StiL NHL1 a 65 mesiacov v štúdiu BRIGHT.

- V rámci analýzy OS boli zahrnuté iba štúdie ECHO a BRIGHT, keďže štúdia StiL NHL1 OS nesledovala.
- DR zvolil metódu, ktorá predpokladá proporionalitu rizík vo všetkých zahrnutých štúdiách. DR testoval tento predpoklad pomocou štandardných nástrojov ako sú log-kumulatívne riziká a Schoenfeldov test. Tieto analýzy indikovali riziko neproporcionality pri PFS aj OS, čo DR uvádza ako jednu z limitácií predloženého ITC.
- Externá hodnotiacia skupina (z angl. External Assessment Group, EAG) pre NICE (NICE-EAG) celkovo považovala použité metódy ITC za vhodné.
- DR uprednostnil výsledky ITC pre model fixných efektov z dôvodu priaznivejšej hodnoty informačného kritéria odchýlky (z angl. deviation information criterion, DIC) a malých rozdielov v porovnaní s modelom náhodných efektov. Tento prístup akceptujeme v súlade s NICE-EAG, ktorá výsledky modelov fixných efektov považovala za relevantné a konzistentné s výsledkami modelov náhodných efektov.

Externá validita

Externú validitu **štúdie ECHO** považujeme za dostatočnú. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Populácia v štúdii zodpovedá požadovanému IO. Štúdia zaradila len pacientov vo veku 65 rokov a viac, pričom IO definuje populáciu ako nevhodnú na ASCT. Odporúčania ESMO definujú populáciu starších pacientov vo veku 65+ rokov a unfit populáciu, v ktorých liečbe nefiguruje ako možnosť ASCT. Preto máme za to, že dané inklúzne kritérium je v súlade s požadovaným IO.
- Pacienti v ramene PBR po progresii mohli prestúpiť na liečbu AKALA. V slovenskej klinickej praxi je v následnej liečbe v rámci BTK inhibítorov dostupná výlučne liečba ibrutinibom. Účinnosť liečby týchto pacientov v praxi sa môže líšiť od účinnosti u populácie v štúdii.
- V štúdii boli zaradení len pacienti s výkonnostným stavom ECOG 0 – 2. V slovenskej praxi by sa však mohli liečiť aj pacienti s ECOG > 2, ktorí neboli v štúdii zastúpení. Pre pacientov s ECOG > 2 preto nie je k dispozícii priamy dôkaz o účinnosti a bezpečnosti. Odporúčame zvážiť doplnenie IO o vetu: ***Podmienkou hradenej liečby je výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG PS škále ako skóre 0 – 2.***
- Populácia v štúdii môže byť zdravšia, než liečená populácia na Slovensku, keďže takmer polovica pacientov mala ECOG 0. Klinickí odborníci CDA-AMC uvádzajú, že pacienti liečení v praxi majú typicky horší výkonnostný status. Účinnosť liečby týchto pacientov v praxi sa môže líšiť od účinnosti u populácie v štúdii [29].
- Do štúdie neboli zaradení pacienti, u ktorých je cieľom liečby zníženie nádorovej masy pred ASCT, pacienti s anamnézou iného malígneho ochorenia, anamnézou lymfómu CNS alebo leptomeningeálneho postihnutia, s nekontrolovanou autoimunitnou hemolytickou anémiou alebo idiopatickou trombocytopenickou purpurou, závažným kardiovaskulárnym ochorením, syndrómom malabsorpcie, prebiehajúcou imunosupresívnou liečbou alebo nedávno požadovanou alebo podávanou antikoagulačnou liečbou warfarínom alebo iným ekvivalentným antagonistom vitamínu K. Takíto pacienti môžu byť podľa IO v praxi liečení, ale účinnosť ich liečby sa môže líšiť od populácie AEGEAN.

Externú validitu **predloženého ITC** považujeme za dostatočnú, avšak spojenú s neistotou. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Okrem limitácií štúdie ECHO externú validitu ovplyvňujú charakteristiky populácií v skupinách vybraných v štúdiách BRIGHT a StiL NHL1. Ide najmä o zahrnutie pacientov vo veku 18+ rokov, medzi ktorými môžu byť pacienti vhodní na ASCT, ktorí by nespĺňali požadované IO.
- Viaceré údaje o patientskych charakteristikách v týchto štúdiách vrátane ECOG PS alebo MIPI nie sú dostupné, čo popri heterogenite vnáša neistotu aj do toho, či sú výsledky ITC prenositeľné na slovenskú patientsku populáciu.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

DR predložil farmakoekonomický model (FEM) ako model rozdeleného prežívania (z angl. partitioned survival model, PSM) s tromi vzájomne sa vylučujúcimi zdravotnými stavmi: stav bez progresie (z angl. progression-free, PF), stav po progresii ochorenia (z angl. progressed disease, PD) a smrť.

DR modeloval účinnosť A + BR voči komparátoru BR na základe extrapolovaných dát OS a PFS zo štúdie ECHO z DCO 15.2.2024, pričom použil spojené modelovanie. DR modeloval rovnakú účinnosť BR a R-CHOP na základe výsledkov predloženého ITC.

Pre modelovanie kvality života DR aplikuje utility podľa zdravotných stavov PF a PD a disutility na základe výsledkov štúdie ECHO, hodnotenia NICE liečiva ibrutinib (IBR) [32] a literatúry, aplikuje tiež disutility z dôvodu AEs a znižovanie kvality života v dôsledku zvyšujúceho sa veku podľa Alva a Hernandez (2014) [33].

DR modeluje náklady na AKALA podľa krivky zotrvania na liečbe zo štúdie ECHO (z angl. time-to-discontinuation, TTD), náklady na BR a R-CHOP podľa fixného trvania liečby. Náklady na následnú liečbu modeluje DR v dvoch ďalších líniách so zastúpením liečob podľa štúdie ECHO a predloženého prieskumu u slovenských klinických odborníkov. Náklady aplikuje jednorazovo na podiel pacientov, ktorí mali ako udalosť v PFS progresiu, v dĺžke trvania liečby podľa štúdie ECHO v prípade IBR, resp. podľa literatúry. Náklady na manažment zdravotných stavov modeluje DR podľa spotreby zdravotnej starostlivosti v hodnotení NICE liečiva IBR [32] a úhrad uvedených v databáze jednotkových nákladov MZ SR [34]. Ďalej modeluje náklady na podanie liečiv, manažment AE, terminálne štádium ochorenia a zahŕňa odpad pri liečivách dávkovaných podľa plochy tela.

DR zvolil perspektívu platcu zdravotnej starostlivosti, celoživotný časový horizont 30 rokov, dĺžka cyklu predstavuje 28 dní. Vo FEM je aplikovaná diskontácia pre prínosy a náklady vo výške 5 % a korekcia na polovicu cyklu okrem nákladov na lieky.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme s neistotou predložený model. DR predložil model typu PSM, ktorý sa štandardne používa pre modelovanie priebehu onkologických ochorení. NICE však kritizoval tento model ako príliš zjednodušujúci, keďže nemodeluje účinnosť následnej liečby, ale len jej náklady, a mohol tak potenciálne nadhodnocovať celkový prínos A + BR [31, str. 408]. Tento aspekt vychádza zo skutočnosti, že vzhľadom na algoritmus liečby pacienti po progresii na intervencii dostanú výrazne lacnejšiu liečbu v porovnaní s následnou liečbou po progresii na komparátoroch, najmä ibrutinib (viac v časti 5.1.7). NICE by preferoval model typu Markovov, DR ho však neposkytol.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

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

5.1.3 Populácia

Akceptujeme modelovanú výšku pacientov (168 cm), hoci by sme predpokladali vyššiu priemernú výšku v slovenskej populácii, aj vzhľadom na prevažné zastúpenie mužov (71 %). Nastavenie DR akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

5.1.4 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

Neakceptujeme modelovanie prínosu v OS A + BR voči komparátorom. Nastavili sme rovnakú účinnosť intervencie a komparátorov v OS. Ako uvádzame vyššie (časť 4.2.1), v štúdií ECHO v OS A + BR dosiahol numerický prínos voči BR, rozdiel medzi ramenami však nebol štatisticky významný. KM krivky ramien sa oddeľujú veľmi mierne, ku koncu dochádza aj k ich kríženiu. Dáta sú nezrelé, ani v jednom ramene nebol dosiahnutý medián OS. Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv, SÚKL) rovnako preferoval modelovať rovnakú účinnosť v OS intervencie a komparátora [35, str. 21]. Modelovanie rovnakej účinnosti v OS naprieč ramenami zvyšuje ICUR voči BR o 1,9-tisíc €/QALY (ďalej reportujeme len dopady voči BR, keďže voči nemu vychádza vyššia výsledná zľava).

Akceptujeme spojené modelovanie OS pre ramená A + BR a BR. Keďže DR má k dispozícii patientske dáta za obe ramená, v súlade so štandardnými postupmi NIHO aj metodickými preferenciami NICE by sme preferovali oddelené modelovanie. DR taktiež predložil výsledky testov predpokladu proporcionality rizík, ktoré naznačujú, že tento predpoklad nemusel byť splnený. Navyše dochádza ku kríženiu KM kriviek (časť 4.2.1). Zároveň pri nastavení oddeleného modelovania model zmení gama extrapoláciu na exponenciálnu, ktorú by sme vzhľadom na priebeh KM dát a fit extrapolácií preferovali. Nastavenie DR akceptujeme, keďže jeho zmena na oddelené modelovanie s exponenciálnou extrapoláciou nemá významný vplyv na výsledok.

Prežívanie bez progresie

Akceptujeme spojené modelovanie PFS pre ramená A + BR a BR. Preferovali by sme oddelené modelovanie z rovnakých dôvodov ako pri OS (vyššie). Nastavenie DR akceptujeme, keďže jeho zmena na oddelené modelovanie s exponenciálnou extrapoláciou nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme modelovanie limitácie rizika PFS rizikom OS, resp. rizikom všeobecnej mortality. V súlade so štandardnými postupmi v hodnoteniach NIHO by sme preferovali limitáciu krivky PFS krivkou OS (podiel pacientov bez udalosti) s tým, že krivka OS by zahŕňala limitáciu rizika OS rizikom všeobecnej mortality. Limitáciu rizika PFS rizikom OS alebo všeobecnej mortality považujeme za klinicky neplauzibilné, keďže PFS v sebe zahŕňa aj riziko progresie, ktorého nemusí byť nevyhnutne nižšie než riziko úmrtnosti vo všeobecnej populácii/OS. Nastavenie DR akceptujeme, keďže jeho zmena na oddelené modelovanie s exponenciálnou extrapoláciou nemá významný vplyv na výsledok.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Akceptujeme nezahrnutie vyprchania prínosu intervencie vzhľadom na modelovanie rovnakej účinnosti v intervencii a komparátorov v nastavení NIHO.

5.1.5 Klinická bezpečnosť

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

5.1.6 Údaje o kvalite života

Akceptujeme s neistotou modelované hodnoty utilít pre zdravotné stavy. V štúdii ECHO boli pre dané stavy namerané pomerne vysoké hodnoty s malým rozdielom, ktoré možno považovať za nepravdepodobné z klinického hľadiska (Tabuľka 13). V stave PF nameraná hodnota presahuje hodnotu v bežnej populácii v danom veku pacientov podľa Hernandez et al., (2014) [36]. Vysokú hodnotu pre stav PD možno čiastočne vysvetliť veľmi malou vzorkou dopytovaných pacientov. Z týchto dôvodov DR upravil utilitu pre stav PD tak, že od hodnoty utility PF odčítal rozdiel medzi utilitami stavov v hodnotení NICE bortezomibu na liečbu 1L MCL (TA370) [37]. Vzhľadom na závažnosť ochorenia považujeme modelovanú hodnotu v stave PF za nadhodnotenú, preferovali by sme minimálne aplikovať hodnotu v bežnej populácii v danom veku, t. j. 0,803. Táto zmena však nemá významný vplyv na ICUR. Čo sa týka stavu PD, zvažili sme utility použité v nastavení NIHO v hodnotení č. 40B lieku Tecartus v tretej línii MCL. Hodnota použitá DR lieku Calquence (■) sa nachádza medzi hodnotami pre stavy PF a PD v hodnotení č. 40B, považujeme ju preto za akceptovateľnú. Hodnoty EAG pre NICE preferovala zapracovanie rôznych utilít pre viaceré línie v následnej liečbe a nakoniec modelovala utilitu na začiatku stavu PD vo výške 0,787 a exponenciálny pokles na hodnotu 0,45 po 3 rokoch. Komisia NICE považovala túto metódu EAG za potenciálne príliš konzervatívnu. Ďalej tak považujeme modelované hodnoty utilít za neisté, avšak prípadné zmeny nemali významný dopad na výsledok.

Tabuľka 13: Utility podľa zdravotných stavov

Zdroj	ECHO (obe ramená spolu)		DR lieku Calquence pre 1L MCL	NIHO nastavenie v hodnotení lieku Tecartus pre 3L MCL	Preferencia NICE EAG	Možné nastavenie NIHO
	utilita	počet pacientov				
PF	■	■	■	0,78	0,83	0,803
PD	■	■	■	0,68	0,787; 0,45 po 3 rokoch	0,73

Zdroj: [1, 2, 30]

5.1.7 Náklady

Zotrvanie na liečbe (čas do ukončenia liečby, z angl. time to discontinuation, TTD)

Neakceptujeme modelovanie TTD AKALA pomocou Weibullovej extrapolácie, zvolili sme gama extrapoláciu. V rámci štatistickej zhody sa hodnoty Akaikeho informačného kritéria (z angl. Akaike Information Criterion, AIC) pohybujú v rozpätí cca 2 body pre všetky extrapolácie okrem exponenciálnej, v rámci Bayesiánskeho informačného kritéria (z angl. Bayesian Information Criterion, BIC) sa prvé štyri najnižšie hodnoty (pre log-logistickú, Gompertzovu, Weibullovu a gama extrapoláciu) tiež pohybujú v rozpätí 2 bodov (Tabuľka 14). V tomto prípade nie je možné zvoliť najlepšiu extrapoláciu na základe AIC/BIC. DR tiež predložil predikciu klinického odborníka, ktorý odhadol, že po 10 rokoch bude AKALA užívať viac ako 15 %¹⁰ pacientov. Spomedzi extrapolácií s najnižšími BIC hodnotami spĺňajú toto kritérium Weibullova a gama extrapolácia. Na základe vizuálneho fitu preferujeme gama extrapoláciu, keďže Weibullova extrapolácia výraznejšie podhodnocuje KM dáta v čase, keď ešte je viac ako ■ % pacientov v riziku a prilieha na chvoste (po ■ mesiaci), až keď sú v riziku menej ako ■ % pacientov. Táto zmena znižuje ICUR voči BR o 4,4-tisíc €/QALY.

¹⁰ DR vo FER uvádza 15 % v texte, avšak v tabuľke 39 uvádza ■.

Tabuľka 14: Štatistické zhody podľa výberu analýzy pre TTD

Extrapolácia	Nezávislé modelovanie na rameno A + BR v štúdiu ECHO - AIC	Nezávislé modelovanie na rameno A + BR v štúdiu ECHO - BIC
Exponenciálna (PH)		
Weibullova (AFT)		
Log-normálna (AFT)		
Log-logistická (AFT)		
Gompertzova (PH)		
Generalizovaná gamma (AFT)		
Gamma (AFT)		
Generalizovaná F (AFT)		

Skratky: A + BR – akalabrutinib + bendamustín + rituximab; AIC - Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike Information Criterion), BIC- Bayesiánske informačné kritérium (z angl. Bayesian information criterion), AFT - zrýchlený čas do zlyhania/udalosti, z angl. accelerated failure time; PH - proporcionálne riziká, z angl. proportional hazards.

Zdroj: [2]

Obrázok 5: KM dáta a extrapolácie TTD pre rameno A + BR



Zdroj: [2]

Akceptujeme modelovanie limitácie rizika TTD liečiva AKALA rizikom OS, resp. rizikom všeobecnej mortality. Keďže sa AKALA užíva do progresie, v súlade so štandardnými postupmi v hodnoteniach NIHO by sme preferovali limitáciu krivky TTD krivkou PFS (podiel pacientov bez udalosti) s tým, že krivka PFS by zahŕňala limitáciu krivkou OS (už limitovanou rizikom všeobecnej mortality, viac v časti 5.1.4). Limitáciu rizika TTD rizikom OS alebo všeobecnej mortality považujeme za klinicky neplauzibilnú, keďže riziko prerušenia liečby nemusí byť nevyhnutne nižšie než riziko úmrtnosti vo všeobecnej populácii/OS. Nastavenie DR akceptujeme, keďže jeho zmena na oddelené modelovanie s exponenciálnou extrapoláciou nemá významný vplyv na výsledok.

Jednotkové náklady na lieky

Neakceptujeme požadovanú úhradu za balenie AKALA, upravili sme ju podľa Zoznamu kategorizovaných liekov k 08/2026. DR požaduje úhradu za balenie AKALA vo výške verejnej úhrady zo zdravotného poistenia, avšak od predloženia žiadosti táto maximálna úhrada mierne klesla (časť 3.6). Zmena znižuje ICUR voči BR o 5,4-tisíc €/QALY.

Akceptujeme s neistotou modelovanú relatívnu dávku liečiva (z angl. relative dose intensity, RDI). DR modeloval RDI pre liečivá v prvej línii podľa štúdie ECHO. NICE EAG akceptovalo toto nastavenie [31, str. 478], naopak CDA-AMC nastavila RDI AKALA a BR na 100 % [29]. Nemáme k dispozícii údaje o potenciálnom RDI v slovenskej klinickej praxi. Pri nastavení všetkých RDI v prvej línii liečby na 100 % by ICUR voči BR vzrástol o 25,7-tisíc €/QALY. Vzhľadom na vplyv na výsledok akceptujeme toto nastavenie s neistotou.

Náklady na následnú liečbu

Neakceptujeme jednotkovú úhradu za liečivo IBR, použili sme úhradu v súlade so zmluvou o podmienkach úhrady lieku (z angl. managed-entry agreement, MEA) lieku Imbruvica. V modeli sme pre všetky modelované veľkosti balení IBR použili úhradu [REDACTED] €, táto zmena zvýšila ICUR voči BR o [REDACTED] €/QALY.

Neakceptujeme jednotkovú úhradu za liečivo brexukabtagén autoleucel v rámci CAR-T liečby, použili sme úhradu v súlade s MEA zmluvou lieku Tecartus. V modeli sme aplikovali úhradu [REDACTED] €, a to iba za samotné liečivo, zvyšné náklady v rámci CAR-T liečby sme ponechali. Táto zmena zvýšila ICUR voči BR o [REDACTED] €/QALY.

Neakceptujeme modelovanie podielov pacientov, ktorí po progresii dostanú ďalšiu aktívnu liečbu, rozdielne medzi intervenciou a komparátormi (Tabuľka 15). Podiely v ramene intervencie sme v každej následnej línii nastavili na rovnaké ako v komparátoroch. DR modeluje podstatne nižšie podiely pacientov v ramene intervencie, ktorí po progresii dostanú aktívnu liečbu, v porovnaní s komparátormi. DR vychádza z údajov zo štúdie ECHO, vo FER však tieto rozdiely nevysvetľuje. Zároveň DR vykonal prieskum u klinických odborníkov (Advisory Board) v máji 2025, ktorí v rámci určenia následnej liečby uviedli, že „[REDACTED]“, resp. „[REDACTED]“. Predložený záver z prieskumu nenaznačuje, že by odborníci predpokladali nižší podiel pacientov v ramene intervencie. [REDACTED]

[REDACTED]. EAG pre NICE rovnako zotázňovala tieto rozdiely a konštatovala významnú neistotu [31, str. 480]. DR v žiadosti v danej indikácii pre SÚKL sám uviedol rovnaký podiel pacientov v oboch ramenách podľa prieskumu u českých odborníkov (66 % v 2L) [38, str. 56]. Z týchto dôvodov sme nastavili podiel liečených pacientov po progresii vo všetkých následných liečbach rovnako vo všetkých ramenách podľa hodnôt v komparátoroch (Tabuľka 15). Táto zmena zvyšuje ICUR o 28,5-tisíc €/QALY.

Tabuľka 15: Zastúpenie pacientov na aktívnej liečbe u pacientov sprogredovaných na predošlej liečbe

Línia liečby	Zastúpenie podľa DR, štúdia ECHO			Zastúpenie podľa NIHO		
	A + BR	BR	R-CHOP	A + BR	BR	R-CHOP
2L	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3L	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4L	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zdroj: [2]

Neakceptujeme modelovanie dĺžky následnej liečby IBR podľa štúdie ECHO, nastavili sme dĺžku liečby podľa hodnotenia NICE liečiva IBR u pacientov s refraktérnym/relabovaným (RR) MCL, TA502 (priemer [REDACTED] mesiaca). DR modeloval dĺžku zotrvania na liečbe IBR na 22 mesiacov podľa dát zo štúdie ECHO, pravdepodobne z treatment-switching-u na intervenciu z ramena komparátora metódou Restricted mean survival time. DR tento spôsob modelovania vo FER nevysvetľuje. Zvolili sme možnosť modelovať dĺžku liečby podľa hodnotenia IBR v danej línii, čo zodpovedá liečbe v predloženom modeli, kde sa IBR podáva po progresii iba v ramene komparátora. EAG pre NICE uviedla, že zo žiadosti DR nebolo jasné, či bol odhad 22 mesiacov založený na TTD dátach [31, str. 508]. EAG preferovala použiť dĺžku liečby IBR podľa SPC lieku Imbruvica, t. j. 12,72 mesiaca¹¹ [31, str. 486], teda ešte konzervatívnejšie nastavenie. Táto zmena zvyšuje ICUR voči BR o 28,3-tisíc €/QALY.

Neakceptujeme modelovanie podielu nefatálnych udalostí PFS, ktorý DR používa na modelovanie následnej liečby, rozdielne pre intervenciu a komparátory. Tento podiel sme v ramene intervencie nastavili na rovnaký podiel ako v ramene komparátorov. DR určil podiel nefatálnych udalostí – progresii ako udalostí PFS a následne v každom modelovanom cykle na práve takto vzniknuté progresie naviazal jednorazové priemerné náklady na následnú liečbu. DR určil tento podiel na základe štúdie ECHO, kde v ramene A + BR malo v rámci PFS ako udalost [REDACTED] % pacientov progresiu a [REDACTED] % pacientov úmrtie pred progresiou, kým v ramene PBR naopak zaznamenalo [REDACTED] % pacientov progresiu a [REDACTED] % pacientov úmrtie. V súlade s predpokladom rovnakej účinnosti v celkovom prežívaní v

¹¹ Ako odhadnutý priemer na základe mediánu 11,7 mesiaca za predpokladu exponenciálneho rozdelenia.

nastavení NIHO (viac v časti 5.1.4) sme podiel nefatálnych udalostí v ramene A + BR nastavili na %. Táto zmena zvyšuje ICUR voči BR o 13,5-tisíc €/QALY.

Akceptujeme modelovanie úhrad za lenalidomid. DR používa niektoré nesprávne úhrady za liečivo v porovnaní so ZKL. Nastavenie DR akceptujeme, keďže jeho zmena na oddelené modelovanie s exponenciálnou extrapoláciou nemá významný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Akceptujeme zahrnutie odpadu za liečivá podávané podľa plochy tela (z angl. body surface area, BSA), t. j. liečivá v rámci BR a R-CHOP a samotný rituximab, pri ktorých spotrebe DR modeloval priemernú váhu a BSA pacientov. Preferovali by sme zahrnutie odpadu súvisiaceho s dávkovaním liečiv na základe log-normálneho rozdelenia hmotnosti v populácii. Nastavenie akceptujeme, keďže predpokladáme, že jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Neakceptujeme nastavenie DR, v ktorom nemodeloval zahrnutie odpadu na AKALA a IBR. Odpad za tieto liečivá sme zahrnuli, pričom sme predpokladali náklady na polovicu nespotrebovaného balenia AKALA a IBR pri zohľadnení diskontácie podľa vzorca:

$$\frac{1}{2} * \text{náklady za jedno balenie} * \frac{\text{diskontované celkové náklady za liek}}{\text{nediskontované celkové náklady za liek}}$$

Zmena znížila ICUR o 2,7-tisíc €/QALY.

Ostatné náklady

Akceptujeme s neistotou modelovanie nákladov na zdravotné stavy podľa spotreby zdravotnej starostlivosti (ZS) v hodnotení NICE [32]. Preferovali by sme modelovanie spotreby ZS podľa údajov zo slovenskej praxe, keďže postupy sa medzi zdravotnými systémami môžu výrazne líšiť. Aplikovanie celkových nákladov na základe slovenskej praxe poskytnutých DR lieku Imbruvica pre 1L MCL [39], resp. lieku Tecartus pre RR MCL [1] nemá významný vplyv na výsledok, je však neisté, do akej miery sú tieto náklady prenositeľné na súčasné hodnotenie.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Výsledky základného scenára DR sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR

	A + BR	BR	R-CHOP
Dĺžka života (roky - nediskontované)			
PF(stav bez progresie)	■	■	■
PD (stav po progresii)	■	■	■
Spolu	■	■	■
Prínosy (QALY)			
PF	■	■	■
PD	■	■	■
AE	■	■	■
Spolu	■	■	■
Náklady (€)			
PF			
Náklady na lieky	■	■	■
Náklady na podanie	■	■	■
Manažment ochorenia	■	■	■
PD (následná liečba)			
Náklady na lieky + podanie	■	■	■
Manažment ochorenia	■	■	■
AE	■	■	■
Koniec života	■	■	■
Spolu (celkové náklady)	■	■	■
Intervencia vs. komparátor			
Inkrementálne prínosy		■	■
Inkrementálne náklady		■	■
ICUR		8 613 €/QALY	dominantný
Prahová hodnota		72 043 €/QALY	72 043 €/QALY

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

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje A + BR ICUR voči BR vo výške ■ €/QALY a voči R-CHOP vo výške ■ €/QALY, pričom prahová hodnota je 48-tisíc €/QALY. **A + BR** dosahuje klinický prínos voči BR ■ QALY a voči R-CHOP ■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■ € voči BR a ■ € voči R-CHOP.

Aby bol liek Calquence nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■ € za balenie, čo zodpovedá ■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 163 € a ■ % zľave z požadovanej úhrady vo výške 2 221 €.

Liek pri tejto úhrade 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 pre časť z nich by spĺňala podmienky pre limit spoluúčasti podľa § 87 zákona č. 363/2011 Z. z. V tom prípade by časti pacientov bola z verejných zdrojov hradenia vyššia celková suma za balenie než ■ € za balenie, a teda táto úhrada by už nespĺňala zákonnú podmienku nákladovej efektívnosti.

Tabuľka 16: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

	A + BR	BR	R-CHOP
Dĺžka života (roky - nediskontované)			
PF (stav bez progresie)			
PD (stav po progresii)			
Spolu			
Prínosy (QALY)			
PF			
PD			
AE			
Spolu			
Náklady (€)			
PF			
Náklady na lieky			
Náklady na podanie			
Manažment ochorenia			
PD (následná liečba)			
Náklady na lieky + podanie			
Manažment ochorenia			
AE			
Koniec života			
Spolu (celkové náklady)			
Intervencia vs. komparátor			
Inkrementálne prínosy			
Inkrementálne náklady			
ICUR			
Prahová hodnota		48 029 €/QALY	48 029 €/QALY

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 17: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za miernu. To znamená, že vnímame mierne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Nepovažujeme preto za potrebné požadovať dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Modelované RDI liečiv podľa štúdie ECHO nemusia zodpovedať slovenskej praxi.
- Použitý model typu PSM neumožňuje modelovať prínosy následnej liečby, čo môže nadhodnocovať prínos intervencie.
- Použité utility sú spojené s neistotou, hodnota pre stav PF je vyššia ako vo všeobecnej populácii a hodnota PD bola použitá z externého zdroja.
- Náklady na stavy vychádzajú z frekvencií výkonov v anglickom zdravotnom systéme, ktorý sa môže významne odlišovať od slovenského.

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 odvodenie cieľovej populácie vo viacerých bodoch:

- **Incidenca:** DR použil pre odvodenie incidence MCL podľa zdroja Chudej a Ladická (2021) [40], preferujeme použiť údaje z prieskumu poskytnutého DR lieku Imbruvica pre 1L MCL [39]. V publikácii Chudej a Ladická (2021) uvádza k 30.6.2021 45 novodiagnostikovaných pacientov s MCL. DR [REDACTED] v rokoch 2026 – 2031 predpokladá [REDACTED] novodiagnostikovaných pacientov ročne. DR lieku Imbruvica predložil prieskum v [REDACTED] vybraných špecializovaných pracoviskách aktualizovaný k 30.9.2025. Daný prieskum uvádza [REDACTED] novodiagnostikovaných pacientov s MCL v roku 2024. Tento údaj preferujeme, keďže je aktuálnejší.
- **Vhodnosť na liečbu v prvej línii:** DR odvodil podiel pacientov, ktorí dostanú prvú líniu liečby z údajov v tabuľkách prieskumu Slovlymp z roku 2024 ([REDACTED] % pacientov), preferujeme použiť údaje z prieskumu poskytnutého DR lieku Imbruvica ([REDACTED] pacientov liečených v 1L v roku 2024, t. j. [REDACTED] % pacientov novodiagnostikovaných pacientov). Tieto údaje sa významne nelíšia, preferujeme ich však pre konzistentnosť výpočtu naprieč súčasne prebiehajúcimi hodnoteniami.
- **Vhodnosť na ASCT:** DR odvodil podiel pacientov, ktorí dostanú prvú líniu liečby z údajov v tabuľkách prieskumu Slovlymp z roku 2024 ([REDACTED] % z pacientov liečených v 1L), preferujeme použiť údaje z prieskumu poskytnutého DR lieku Imbruvica ([REDACTED] % z pacientov liečených v 1L, [REDACTED]) [39]. Údaje podľa DR a NIHO sa výrazne líšia. NIHO preferuje údaj z prieskumu DR lieku Imbruvica, keďže ide o novší prieskum. Zároveň prieskum Slovlymp prezentuje množstvo tabuľkových výstupov, v ktorých nie je jednoduché sa orientovať. DR pre odvodenie podielu vhodných na ASCT použil údaje z tabuliek A.5.1 a B.5.1, avšak ak by použil údaje z tabuľky A.4.1, vyšlo by [REDACTED] % pacientov bez ASCT v 1L.

Neakceptujeme predpoklad [REDACTED] medziročného nárastu incidence, medziročný nárast sme odvodili z údajov Chudej a Ladická (2021) pre rok 2021 (incidenca 45 pacientov) a z prieskumu DR lieku Imbruvica pre rok 2024 (incidenca [REDACTED] pacientov, [39]) a lineárne sme ho extrapolovali na ďalšie roky.

Akceptujeme s neistotou zvolenú cieľovú penetráciu trhu. DR predpokladá cieľovú [REDACTED] % penetráciu trhu, teda takmer úplné nahradenie komparátorov v danej indikácii. Vzhľadom na nepreukázaný prínos v OS (časť 4.2.1a 5.1.4) a vyšší podiel nežiaducich udalostí spojených s liečbou považujeme tento predpoklad za neistý. Na druhej strane A + BR preukázal prínos v PFS a nepreukázanie prínosu v OS vychádza najmä z nezrelých dát a účinnosti BTK inhibítorov v následnej liečbe po komparátore BR. Je možné, že v klinickej praxi bude uprednostnený BTK inhibítor už v skoršej línii. Klinický odborník B vyjadril prianie používať BTK inhibítory v danej línii (časť 9.1).

Neakceptujeme zvolenú penetráciu trhu v prvých dvoch rokoch od rozšírenia IO. DR predpokladá cieľovú [REDACTED] % penetráciu trhu pre intervenciu už od prvého roku po rozšírení IO. Zvolili sme postupný nábeh s predpokladom penetrácie trhu [REDACTED] % v roku 1 a [REDACTED] % v roku 2 (Tabuľka 19).

Akceptujeme modelovanie výlučne pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) v súlade s metodickou príručkou MZ SR ku FER [18].

Akceptujeme s neistotou použité TTD krivky. DR prebral TTD krivky z FEM a previedol ich z 28-dňových cyklov na mesačné cykly. V ramenách komparátorov vzniká situácia, keď v šiestom mesiaci pacienti nedostávajú žiadnu liečbu a až v siedmom mesiaci nastúpia na udržiavaciu liečbu. Očakávame, že v klinickej praxi pacienti prejdú na udržiavaciu liečbu plynule po iniciačnej.

Ostatné nastavenia DR **akceptujeme**.

Tabuľka 18: Odvodenie cieľovej populácie

Riadok	Populácia pacientov	Podiel	2024	Zdroj
a	Novodiagnostikovaní pacienti, 2024	-	■	Prieskum DR lieku Imbruvica
b	Pacienti liečení ročne v 1L MCL, v roku 2024	■	■	
c = b * % podiel v tomto riadku	Pacienti nevhodných na ASCT	■	■	
d = c	PBVL 2024	■	■	
e = d * % podiel v tomto riadku	PBVL 2025 (nárast)	■	■	Prepočet NIHO

Zdroj: [2, 40, 39]

Tabuľka 19: Odvodenie počtu pacientov, u ktorých sa predpokladá liečba intervenciou

	Rok 0	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Medziročný nárast	-	■	■	■	■	■
Cieľová populácia	■	■	■	■	■	■
Penetrácia trhu	■	■	■	■	■	■
Pacienti, u ktorých sa predpokladá liečba intervenciou	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [2, 39]

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

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

	2026*	2027	2028	2029	2030
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
Náklady na liek Calquence pri požadovanej úhrade (2 221 €)	■	■	■	■	■
Náklady na liek Calquence pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na BR v kombinácii s intervenciou	■	■	■	■	■
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (BR (■ %) + R-CHOP (■ %))	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

*Rozšírenie IO v ZKL DR predpokladá v 12/2026

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

Tabuľka 21: 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 požadovanej úhrade (2 221 €)	■	■	■
Náklady na liek Calquence pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na BR v kombinácii s intervenciou	■	■	■
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (BR (■ %) + R-CHOP (■ %))	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej 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)

A + BR neprináša prínosy v zlepšení mortality a kvality života, avšak prináša prínosy v zlepšení morbidita pacienta voči BR. Liečba A + BR je spojená s vyšším výskytom nežiaducich udalostí vzniknutých počas liečby v porovnaní s liečbou BR.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Rozšírenie liečby o liečivo A + BR by zvýšilo odborníkom z klinickej praxe možnosti manažmentu liečby pacientov s ochorením 1L MCL.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

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

7.2. Organizačné aspekty

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

Nakoľko liečivo sa užíva perorálne v domácom prostredí, neočakávame zvýšenú organizačnú záťaž pre pacientov a zdravotnícky personál.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

DR neuvádza preskripčné obmedzenie. Podľa SPC by mal liečbu týmto liekom začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov [8]. Predpokladáme, že o spôsobilosti pacienta na liečbu by mal rozhodovať hematológ alebo onkológ, v súlade s IO AKALA. DR tiež požaduje, aby liečba mohla byť indikovaná iba vo vybraných centrách:

- 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.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Počas hodnotenia sme nedostali vstup žiadnej patientskej organizácie, a teda nedokážeme adekvátne zhodnotiť patientske očakávania vstupu A + BR k terajším dostupným liečbam 1L MCL. Predpokladáme, že pacienti budú očakávať vyšší výskyt nežiaducich reakcií, keďže ide o prídavnú liečbu k súčasnej chemoimunoterapii.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Neidentifikovali sme skupiny pacientov, ktoré by nemali prístup k súčasnej liečbe.

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

Počas hodnotenia sme nedostali vstup žiadnej patientskej organizácie, a teda nedokážeme adekvátne zhodnotiť vplyv A + BR na každodenný život pacientov s MCL.

7.3.4 Komunikácia lekár - pacient (H0203)

Neidentifikovali sme špecifické informácie, ktoré by mali byť pacientom komunikované. Pacienti by mali byť vo všeobecnosti dostatočne informovaní o dávkovaní a možných nežiaducich účinkoch liečby. Karta pacienta v čase vypracováania hodnotenia nie je dostupná na stránkach Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) [41].

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Neidentifikovali sme žiadne zraniteľné patientske skupiny.

7.4. Právne aspekty

Navrhnutá úhrada poisťovne je vyššia ako maximálna cena vychádzajúca z Európskej referenčnej ceny k dátumu vydania hodnotenia. Túto úhradu sme upravili v analýze nákladovej efektívnosti a analýze dopadu na rozpočet (časti 5 a 6).

Liek pri tejto úhrade 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 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 pre časť z nich by spĺňala podmienky pre limit spoluúčasti podľa § 87 zákona č. 363/2011 Z. z. V tom prípade by časť pacientov bola z verejných zdrojov hradenia vyššia celková suma za balenie než ■■■■ € za balenie, a teda táto úhrada by už nespĺňala zákonnú podmienku nákladovej efektívnosti.

DR deklaroval zámer hradit 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] Bacik A., Szivakova D., Juracka M., Seliga L., Kozak D., Palencar M.: Liečivo brexukabtagén autoleucel (Tecartus) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 40B; 2023; Bratislava: NIHO. Dostupné 02.04.2026 na: https://niho.sk/wp-content/uploads/2023/06/NIHO_2023_bexukabtagen-autoleucel-TECARTUS_MCL_hodnotenie-40B.pdf.
- [2] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Calquence a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 38721 – typ A1N – Calquence (akalabrutinib). Dostupné 19.12.2025 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38721>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [3] UpToDate: Freedman A. S., Aster J. C.: Mantle cell lymphoma: Epidemiology, pathobiology, clinical manifestations, diagnosis, and prognosis. UpToDate 2026; Dostupné 02.04.2026 na: <https://www.uptodate.com/contents/mantle-cell-lymphoma-epidemiology-pathobiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis>.
- [4] StatPearls: Lynch, D. T., Koya S., Dogga, S., Kumar, A.; Mantle Cell Lymphoma. [Updated 2023 Jul 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Dostupné 02.04.2026 na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536985>.
- [5] ESMO 2025: Eyre T, Cwynarski K, d'Amore F., et al.; Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up; Annals of Oncology, 2025; 36, 1263-1284. Dostupné 02.04.2026 na: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(25\)00911-1/fulltext?utm](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(25)00911-1/fulltext?utm).
- [6] ESMO 2017: Dreyling, M., Campo, E. et al. & ESMO Guidelines Committee; Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology, 28(suppl_4), iv62–iv71. Dostupné 02.04.2026 na: <https://www.ellye.fr/f/73296a63d80ae088d55c763e6c360cf6e8683e09/brochures-esmo-clinical-practice-guidelines---mantle-cell-lymphoma---annals-of-oncology-28---may-2017.pdf>
- [7] UpToDate 2: Herrera A.; Mantle cell lymphoma: Initial management; UpToDate 2026; Dostupné 02.04.2026 na: <https://www.uptodate.com/contents/mantle-cell-lymphoma-initial-management>.
- [8] SPC Calquence: EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Calquence. Dostupné 02.04.2026 na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/calquence-epar-product-information_sk.pdf.
- [9] SPC Bendamustín Glenmark: SÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Bendamustín Glenmark. Dostupné 02.04.2026 na: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00819468.pdf>.
- [10] NHS England Clinical Commissioning Policy: Bendamustine with rituximab for first line treatment of mantle cell lymphoma (all ages). Dostupné 02.04.2026 na: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/1630-bendamustine-and-rituximab-for-mcl.pdf>.
- [11] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.8.2026 – 31.8.2026. Dostupné 07.08.2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202608>.
- [12] SPC Riximyo: EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Riximyo. Dostupné 02.04.2026 na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/riximyo-epar-product-information_sk.pdf.
- [13] MZ SR; Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov alebo liekov v neschválenej indikácii, rozhodnutia č. S25786-2025-OddZLP62 a S17439-2026-OddZLP78. Dostupné 07.04.2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov>.
- [14] NCZI; Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca; rok 2023. Dostupné 02.04.2026 na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx.
- [15] EMA; Calquence: Authorisation details. Dostupné 02.04.2026 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence#authorisation-details>.
- [16] NHS; R-CHOP administration protocol; 2015. Dostupné 02.04.2026 na: <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/R-CHOP.pdf>.

[17] MZ SR. Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov alebo liekov v neschválenej indikácii, rozhodnutie č. S17439-2026-OddZLZP-29 (Vincristinsulf Teva) a rozhodnutie č. S16302-2026-OddZLZP-91 (Vinlon). Dostupné 02.04.2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanых-liekov>.

[18] MZ SR; Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku_01082024. Dostupné 02.04.2026 na: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomického-rozboru-lieku.docx.

[19] EMA; SPC lieku Mavenclad; Dostupné v 02.04.2026 na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_sk.pdf.

[20] Clinicaltrials.gov; A Study of BR Alone Versus in Combination With Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated MCL. Dostupné 07.04.2026 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02972840>.

[21] ECHO: Wang, M., Salek, et al.; ECHO Investigators (2025). Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 43(20), 2276–2284. Dostupné 07.04.2026 z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40311141/>.

[22] Astra Zeneca; Indirect treatment comparison of Acalabrutinib plus bendamustine-rituximab versus alternative treatments for previously untreated mantle cell lymphoma; Príloha k FER; : <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38721>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.

[23] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.*; 2014;32(27):3059-68. Dostupné 10.04.2026 na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113753/>.

[24] Clinicaltrials.gov; Study of Bendamustine Hydrochloride and Rituximab (BR) Compared With R-CVP or R-CHOP in the First-Line Treatment of Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL) - Referred to as the BRIGHT Study. Dostupné 07.04.2026 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00877006>.

[25] BRIGHT: Flinn, I. W., van der Jagt, R., et al.; First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(12), 984–991; 2019. Dostupné 07.04.2026 na: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00605>.

[26] Rummel, M. J., Niederle, N., et al. Study group indolent Lymphomas (StiL; Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, 381(9873), 1203–1210; 2013. Dostupné 07.04.2026 na: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61763-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61763-2).

[27] Dias et al.; NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 2: A GENERALISED LINEAR MODELLING FRAMEWORK FOR PAIRWISE AND NETWORK META-ANALYSIS OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT; 2011 (last updated April 2014). Dostupné 07.04.2026 na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310366/pdf/Bookshelf_NBK310366.pdf.

[28] Astra Zeneca; A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) Alone Versus in Combination with Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects with Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma (ECHO). Interim Clinical Study Report; 2024; Príloha k FER; : <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38721>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.

[29] CDA-AMC; Acalabrutinib (Calquence); Reimbursement Review; 2026. Dostupné 10.04.2026 na: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/PC0413-Combined_Review.pdf.

[30] NICE; Acalabrutinib with bendamustine and rituximab for untreated mantle cell lymphoma [ID6155]; Draft Guidance; 2026. Dostupné 10.04.2026 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11091/documents/draft-guidance>.

[31] NICE; Acalabrutinib with bendamustine and rituximab for untreated mantle cell lymphoma [ID6155]; Committee Papers; 2026; Dostupné 10.04.2026 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11091/documents/committee-papers>.

[32] NICE; Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma; TA502; 2018; Dostupné 07.05.2026 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502>.

[33] NICE DSU; Estimating EQ-5D by age and sex for the UK; Dostupné 07.05.2026 na: <https://sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/estimating-eq-5d>.

[34] MZ SR; Databáza jednotkových nákladov NIHO – aktualizácia hospitalizácií 2024; Dostupné 07.05.2026 na: <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>.

[35] SÚKL; Správní řízení 0271583 CALQUENCE; Hodnotící správa; Dostupné 21.05.2026 na: <https://sukl.gov.cz/modules/procedures/>.

[36] Hernández Alava M., Pudney S., Wailoo A.; Estimating EQ-5D by Age and Sex for the UK. NICE DSU Report; 2022. Dostupné 15.05.2026 na <https://sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/estimating-eq-5d>.

[37] NICE; Bortezomib for previously untreated mantle cell lymphoma; Technology appraisal guidance; Reference number: TA370; 16.12.2015. Dostupné 15.05.2026 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta370>.

[38] SÚKL; Správní řízení 0271583 CALQUENCE; Strukturované podání; Dostupné 21.05.2026 na: <https://sukl.gov.cz/modules/procedures/>.

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

[40] Chudej, J., Ladická, M. Výskyt lymfómu z plášťových buniek (MCL) na Slovensku v roku 2021. Dostupné 15.05.2026 na: http://www.hematology.sk/docs/Epidemiologia%20MCL%202021_09.2021.pdf.

[41] ŠÚKL; Calquence 100 mg tvrdé kapsuly 5864; Detail lieku. Dostupné 26.6.2026 na <https://www.sukl.sk/calquence-100-mg-tvrde-kapsuly-5864d>.

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa z vlastnej iniciatívy nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

Dňa 10.04.2026 sme priamou emailovou komunikáciou oslovili 6 klinických odborníkov so špecifickými otázkami. Na jednu otázku odpovedali dvaja odborníci, komunikáciu uvádzame nižšie:

Otázka: Pozorujete vo Vašej praxi tendenciu upúšťať od liečby R-CHOP a nárast liečby VR-CAP v súlade s ESMO 2025?

Odpovede:

Doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., MHA, FECMM odpovedal 22.4.2026:

- VR CAP sme na našej klinike nepoužívali a ani sa nechystáme využívať (v SR sa používal len výnimočne)
- VR CAP mal lepšie výsledky než R-CHOP, avšak nie ako R-CHOP s ARA C (1st line); v liečbe R/R pacientov vrátane tých transplant ineligible máme / budú k dispozícii účinnejšie a menej toxické a „patient´s friendly“ režimy (bortezomib podávaný á 1T, vyššia hematologická toxicita).

MUDr. Andrej Vranovský, PhD odpovedal 22.4.2026:

v NOÚ (kde trúfam si povedať, že máme najviac pacientov s MCL v SR), VR-CAP nepoužívame a ani sme nikdy nepoužívali. V prvej línii používame nasledovné liečby:

- Skupina „transplant-eligible“ pacienti: R-CHOP/R-DHAP (R-HD-ARA-C) + ASCT + R-maintenance
- Skupina „transplant ineligible“: B-R +/- R-maintenance alebo R-CHOP + R-maintenance alebo iná chemo. Ale nie VR-CAP

A, samozrejme, veľmi radi by sme v prvej línii používali aj BTki, čo je už štandardom aj v susednom Česku.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 17.04.2026	Dátum odpovede: 20.4.2026	
Z predloženej dokumentácie vyplýva doplatok pacienta v indikáciách 1L MCL a CLL*. V tejto súvislosti sme požiadali DR upresnenie nasledovného: • Plánuje držiteľ registrácie tento doplatok pacientom kompenzovať? • V prípade, že áno, v akej výške (resp. v akom rozsahu) bude doplatok kompenzovaný? Na aké časové obdobie je kompenzácia doplatku plánovaná? *Neskôr bol DR kontaktovaný s rovnakou žiadosťou aj pre indikáciu RR MCL.	DR uviedol, že liek Calquence plánuje dodávať bez doplatku, a to bez časového obmedzenia (rovnako ako tomu je v už hradenej indikácii CLL).	Odpoveď akceptujeme. Diskusia k doplatku je v časti 7.4 a 5.2.2.

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 22.04.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 29.04.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Uvedenie dôvodov predloženia staršieho prieskumu (2022 – 2024) súčasnej liečby v indikácii doteraz neliečených (prvá línia liečby, 1L) a relabujúcich/refraktérnych (RR) pacientov s lymfómom z plášťových buniek (z angl. mantle cell lymphoma, MCL), resp. dodanie novšieho prieskumu, ak je k dispozícii. V žiadostiach k príslušným indikáciám (ID: 38721, 38225) DR predložil dva prieskumy u odborníkov zo slovenskej klinickej praxe: - Prieskum Slovlymp za roky 2022 – 2024. Na základe tohto prieskumu určil DR ako komparátory režimy BR a R-CHOP pre líniu 1L MCL a ibrutinib pre RR MCL (pre túto indikáciu iba za rok 2024). - Prieskum zo stretnutia Advisory Board, ktorý sa uskutočnil v máji 2025. Na základe tohto prieskumu určil DR zastúpenie liečby v následných líniách pre 1L MCL a populáciu pre výpočet dopadu na rozpočet pre RR MCL. Ako DR uvádza v predložených žiadostiach, v roku 2025 boli aktualizované odporúčania ESMO. Tieto odporúčania pri 1L MCL pacientov nevhodných na autológnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek (autologous stem cell transplant, ASCT) už režim R-CHOP neuvádzajú, a zároveň uvádzajú pri režimoch BR a VR-CAP rovnakú úroveň dôkazu a dôkazu o účinnosti [I, B]. V prípade indikácie CLL DR predložil prieskum z iného stretnutia Advisory Board z júna roku 2025, kde sa klinických odborníkov pýtal aj na zastúpenie súčasnej liečby (potenciálne komparátory). Žiadali sme o vysvetlenie, prečo DR nepredložil obdobný prieskum súčasnej liečby – komparátorov z roku 2025 aj pre 1L a RR MCL. Ak má DR takéto informácie prípadne k dispozícii, napr. položené otázky na Advisory Board stretnutí v máji 2025, žiadali sme zaslanie výsledkov tohto prieskumu so všetkými podkladmi.	DR predložil vysvetlenie zvoleného postupu. DR uviedol, že klinickí odborníci na základe vlastných skúseností nepredpokladajú nárast indikovania režimu VR-CA, režim R-CHOP síce vypadol z odporúčaní ESMO, ale stále je súčasťou iných odporúčaní. DR tiež uviedol, že odborníci potvrdili relevantnosť výsledkov prieskumu Slovlymp aj na ďalšie roky. DR uviedol, že pre CLL dodali novší prieskum, keďže pre túto indikáciu neboli k dispozícii relevantné dáta zo Slovlymp ako pri MCL.	Odpoveď akceptujeme. Klinický odborník pre NIHO potvrdil, že neočakáva nárast indikovania liečby VR-CAP po aktualizácii ESMO odporúčaní.