Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Hodnotenie L218C

Liečivo pirtobrutinib (Jaypirca) na liečbu dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou, ktorí boli predtým liečení inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy a inhibítorom antiapoptického proteínu BCL-2

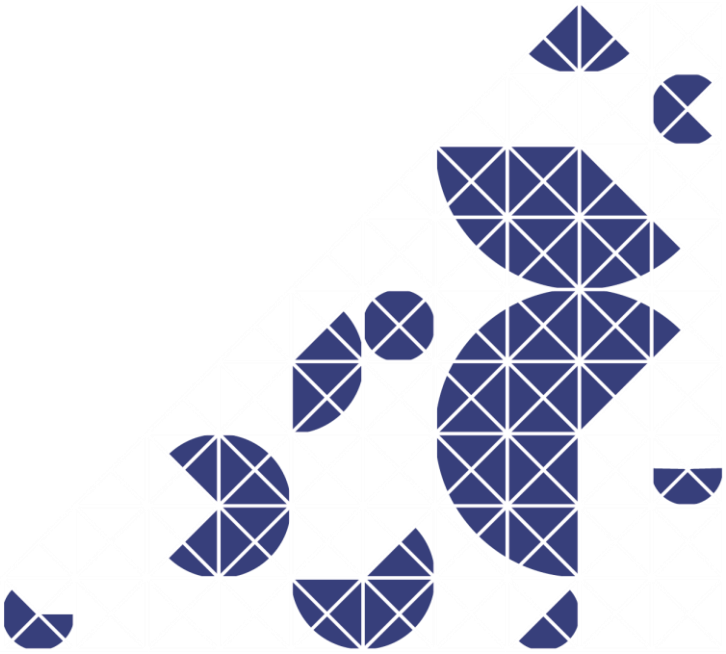
Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
38372

ATC skupina:
L01EL05

ŠÚKL kód:
4979E



Publikované dňa:
27.10.2026

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

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Jaypirca v indikácii monoterapia dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (R/R CLL), ktorí boli predtým liečení kovalentným inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (BTKi) a inhibítorom antiapoptického proteínu BCL-2 (BCL-2i). Liek Jaypirca nespĺňa podmienky kategorizácie, nakoľko nepreukázal klinickú účinnosť voči všetkým relevantným komparátorom (štandardne hradenými v predmetnej indikácii sú okrem režimu bendamustín + rituximab aj ibrutinib kontinuálne v monoterapii, venetoklax v monoterapii a venetoklax + rituximab). Žiadosti preto nie je možné vyhovieť podľa §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z. z. so zreteľom na definíciu komparátora v metodickej príručke Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) k tejto vyhláške.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je v súčasnosti vo väčšine prípadov nekuratívne ochorenie, ktoré vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke. U väčšiny pacientov dochádza časom k opätovnej aktivácii ochorenia, prípadne k vzniku refraktérneho (nedostatočne reagujúceho na liečbu) ochorenia (t. j. relabujúci/refraktérny CLL – R/R CLL). CLL sa vo väčšine prípadov vyskytuje u starších pacientov, pričom jeho incidencia lineárne stúpa po 50. roku života. Pri aktívnom ochorení a v neskorších štádiách dochádza k zhoršeniu zdravotného stavu a komplikáciám ochorenia. Jediná liečba potenciálne smerujúca k vyliečeniu je alogénna transplantácia krvotvorných buniek u mladých pacientov. Oslovení odborníci vidia v kategorizácii lieku Jaypirca ďalšiu liečebnú možnosť, ktorá by zlepšila algoritmus liečby pacientov s R/R CLL.

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

- Komparátormi sú režimy:
  - **IBR mono** = ibrutinib kontinuálne v monoterapii
  - **BEN + R** = bendamustín + rituximab
  - **VEN mono** = venetoklax v monoterapii
  - **VEN + R** = venetoklax + rituximab

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **DR nepredložil porovnanie PIR voči IBR mono, VEN mono a VEN + R pre predmetnú indikáciu, ktoré by spĺňalo kritériá zadefinované v rámci preddefinovanej populácie, intervencie, komparátorov, ukazovateľov a dizajnu štúdie (PICOS, z angl. population, intervention, comparison, outcome, study design). Hodnotenie klinickej účinnosti PIR voči IBR mono, VEN mono a VEN + R pre navrhovanú indikáciu nebolo možné a prínos voči uvedeným komparátorom preto nepovažujeme za preukázaný.**

- **Prínos PIR voči komparátoru BEN + R považujeme za preukázaný u dospelých pacientov s R/R CLL vo výkonnostnom stave 0 – 2 podľa kritérií Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (ECOG, z angl. Eastern Cooperative Oncology Group), ktorí boli predtým liečení kovalentným inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (cBTKi, z angl. covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor) a selektívnym inhibítorom antiapoptotického proteínu BCL-2 (BCL-2i, z angl. B-cell lymphoma-2 inhibitor) na základe štúdie BRUIN CLL-321. Štúdia BRUIN CLL-321 porovnávala klinickú účinnosť, bezpečnosť a kvalitu života PIR voči kombinovaným režimom podľa výberu skúšajúceho (buď kombinácia idelalisib + R, alebo BEN + R).**

- **Celkové prežívanie** (**OS**, z angl. overall survival): **Liečba PIR nepreukázala prínos voči BEN + R v OS. Účinnosť PIR v OS považujeme pre potreby aktuálneho hodnotenia za podobnú ako účinnosť**

komparátora BEN + R. Odhad mediánu OS v ramene PIR bol 29,7 mesiaca, zatiaľ čo v ramene idelalisib + R/BEN + R nebolo možné medián OS odhadnúť. **Hodnota pomeru rizík (HR, z angl. hazard ratio) PIR voči liečbe idelalisib + R/BEN + R bola 1,09 (95 %** interval spoľahlivosti (**CI**, z angl. confidence interval)**: 0,68 – 1,75; p = 0,7202). Porovnanie OS PIR voči komparátorom IBR mono, VEN mono a VEN + R spĺňajúce podmienky PICOS nie je dostupné.**

- **Prežívanie bez progresie** (**PFS**, z angl. progression-free survival): **Prínos PIR voči BEN + R v PFS považujeme za preukázaný.** Pre ukazovateľ PFS bol v ramene PIR dosiahnutý medián 14,0 mesiaca (95 % CI: 11,2 – 16,6). Medián PFS v ramene idelalisib + R/BEN + R dosiahol 8,7 mesiaca (95 % CI: 8,1 – 10,4). **HR bol 0,54 (95 % CI: 0,39 – 0,75; p = 0,0002).** V podskupinovej analýze dosahoval HR pre porovnanie PIR voči BEN + R hodnotu 0,63 (95 % CI: 0,38 – 1,06). **Porovnanie PFS PIR voči komparátorom IBR mono, VEN mono a VEN + R spĺňajúce podmienky PICOS nie je dostupné.**

- **Kvalita života: Prínos PIR voči BEN + R v kvalite života považujeme za preukázaný.** Analýza ukazovateľov reportovaných pacientmi (PRO, z angl. patient-reported outcomes) preukázala konzistentný **numerický trend v prospech PIR vo viacerých doménach kvality života** hodnotených dotazníkom vytvoreným Európskou organizáciou pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC, z angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Klinicky a štatisticky významné rozdiely však boli pozorované len v niektorých časových bodoch. Rozsah benefitu preto nebol konzistentný počas celého sledovania. **Porovnanie kvality života pacientov liečených PIR voči pacientom liečených komparátormi IBR mono, VEN mono a VEN + R spĺňajúce podmienky PICOS nie je dostupné.**

- **Bezpečnosť:** Výskyt nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas liečby (TEAEs, z angl. treatment-emergent adverse events) všetkých stupňov, ako aj výskyt TEAEs stupňov 3 – 4 bol v štúdii BRUIN CLL-321 podobný medzi ramenami. TEAEs akéhokoľvek stupňa sa vyskytli u 93,1 % pacientov z ramena PIR a u 98,2 % pacientov z ramena idelalisib + R/BEN + R. Pri TEAEs stupňov 3 – 4 sa v ramene PIR častejšie vyskytovala anémia, pneumónia a neutropénia, zatiaľ čo v ramene idelalisib + R/BEN + R bol zaznamenaný vyšší výskyt hnačky, infekcie Covid-19 a zvýšenej hodnoty alanínaminotransferázy. TEAEs 5. stupňa sa vyskytli u 10,3 % pacientov v ramene PIR a u 9,2 % pacientov v ramene idelalisib + R/BEN + R. Závažné nežiaduce udalosti (SAEs, z angl. serious adverse events) boli hlásené u 47,4 % pacientov v ramene PIR a u 46,8 % pacientov v ramene idelalisib + R/BEN + R. K ukončeniu liečby z dôvodu výskytu TEAEs došlo u 17,2 % pacientov v ramene PIR a 34,9 % pacientov v ramene idelalisib + R/BEN + R. Ukončenie liečby pre neprijateľnú toxicitu sa vyskytlo u 17,2 % pacientov v ramene PIR a 7 % pacientov v ramene idelalisib + R/BEN + R. **Porovnanie bezpečnosti PIR voči komparátorom IBR mono, VEN mono a VEN + R spĺňajúce podmienky PICOS nie je dostupné.**

- **Validita:** Validitu štúdie BRUIN CLL-321 považujeme za dostatočnú na hodnotenie prínosu PIR voči BEN + R, avšak s významnými limitáciami. Internú validitu znižuje nezaslepený dizajn, nevyvážené charakteristiky pacientov medzi ramenami, prechod medzi ramenami (TS, z angl. treatment switching) a krátke sledovanie. Limitáciou v externej validite je najmä fakt, že pre väčšinu ukazovateľov boli výsledky reportované výhradne pre porovnanie PIR voči kontrolnému ramenu idelalisib + R/BEN + R, a nie samostatne voči relevantnému komparátoru BEN + R. Ďalšími limitáciami sú rozdiely vo výkonnostnom stave a limitovaných komorbiditách pacientov vstupujúcich do štúdie. Zároveň, len 50 % pacientov v ramene PIR a 52 % pacientov v ramene idelalisib + R/BEN + R absolvovalo okrem predchádzajúcej liečby cBTKi aj predchádzajúcu liečbu BCL-2i. Interpretácia OS je neistá pre nízky počet udalostí, nedosiahnutý medián v kontrolnom ramene a chýbajúce posúdenie proporcionality rizík. Pri PFS neistotu zvyšuje informatívne cenzurovanie a otázne splnenie predpokladu proporcionality rizík. Hoci boli výsledky PFS pre pacientov liečených BEN + R reportované v rámci analýzy podskupín, tieto analýzy nemajú dostatočnú štatistickú silu ani kontrolu multiplicity pre posúdenie heterogenity účinku. Výsledky analýzy podskupín zo štúdie BRUIN CLL-321 poukazujú na určitú úroveň nekonzistentnosti v účinnosti liečby idelalisib + R a BEN + R v ukazovateli PFS. Hodnotenie kvality života je limitované nízkym počtom vyhodnotiteľných pacientov a nejednoznačným reportovaním klinicky významných zmien oproti preddefinovaným hodnotám minimálnej klinicky významnej zmeny (MCID; z angl. Minimal Clinically Important Difference).

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **DR nepredložil klinický dôkaz spĺňajúci PICOS pre porovnanie liečby PIR voči komparátorom IBR mono, VEN mono a VEN + R, a tak nepreukázal klinickú účinnosť liečiva PIR voči všetkým relevantným komparátorom** podľa §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. a podľa §1 ods. 1 písm.

c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z. z. so zreteľom na definíciu komparátora v metodickej príručke MZ SR k tejto vyhláške. Z toho dôvodu nie je možné zhodnotiť a stanoviť nákladovú efektívnosť skúmanej intervencie.

Dopad na rozpočet

- **Vzhľadom na to, že nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu lieku Jaypirca, dopad na rozpočet v predmetnej indikácii nie je hodnotený. Dopad na rozpočet tak predpokladáme nulový, keďže odporúčame nevyhovieť žiadosti.**

Poznámka

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

Obsah

Záver odborného hodnotenia ... 2
Obsah ... 5
Použité skratky ... 6
Časový priebeh hodnotenia ... 9
Informácie o dokumente ... 10
1. Predmet hodnotenia ... 11
1.1. Výskumné otázky ... 11
1.2. Inklúzne kritériá ... 11
2. Metóda ... 13
2.1. Výskumné podotázky ... 13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia ... 13
2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie ... 14
2.4. Metodické limitácie ... 14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi ... 16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) ... 16
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025) ... 18
3.3. Opis intervencie (B0001) ... 20
3.4. Registrácia technológie (A0020) ... 21
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) ... 21
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) ... 21
3.7. Relevantné komparátory (B0001) ... 21
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory ... 24
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti ... 25
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti ... 25
4.2. Výsledky účinnosti ... 30
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti ... 33
4.4. Výsledky bezpečnosti ... 34
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu ... 36
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti ... 39
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013) ... 39
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006) ... 39
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012) ... 40
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet ... 41
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO ... 41
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty ... 42
7.1. Etická analýza ... 42
7.2. Organizačné aspekty ... 43
7.3. Sociálno-pacientske aspekty ... 44
7.4. Právne aspekty ... 45
8. Zdroje ... 46
9. Apendix ... 48
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov ... 48
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov ... 51
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov ... 51
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov ... 51
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie ... 52

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia ... 11
Tabuľka 2: Systém určenia klinického štádia podľa Raia ... 18
Tabuľka 3: Systém určenia klinického štádia podľa Bineta ... 18
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií ... 25
Tabuľka 5: Hlavné inklúzne a exklúzne kritériá klinickej štúdie BRUIN CLL-321 ... 28

Obrázky

Obrázok 1: ESMO odporúčania (2024) pre liečbu pacientov s R/R CLL 19
Obrázok 2: NCCN odporúčania (2026) pre liečbu pacientov s R/R CLL 20
Obrázok 3: Zastúpenie jednotlivých liečebných režimov podľa prieskumu DR 22
Obrázok 4: Hodnota minimálne klinicky významnej zmeny v štúdii BRUIN CLL-321 27
Obrázok 5: Charakteristiky pacientov v štúdii BRUIN CLL-321 29
Obrázok 6: KM krivky OS z porovnania PIR vs. idelalisib +R/BEN + R (BRUIN CLL-321) 30
Obrázok 7: KM krivky PFS z porovnania PIR vs. idelalisib +R/BEN + R (BRUIN CLL-321) 31
Obrázok 8: Longitudinálna analýza zmien fyzických funkcií oproti východiskovému stavu (štúdia BRUIN CLL-321) 31
Obrázok 9: Longitudinálna analýza zmien symptomatickej záťaže oproti východiskovému stavu (štúdia BRUIN CLL-321) 32
Obrázok 10: Longitudinálna analýza zmien miery únavy oproti východiskovému stavu (štúdia BRUIN CLL-321) ... 32
Obrázok 11: Longitudinálna analýza zmien GHS/QoL oproti východiskovému stavu (štúdia BRUIN CLL-321) 33
Obrázok 12: Výsledky komparatívnej bezpečnosti z porovnania PIR voči kombináciám idelalisib + R/BEN + R (BRUIN CLL-321) 35

Použité skratky

AEs	Nežiaduce udalosti (z angl. Adverse Events)
AFT	Model zrýchleného času do udalosti (z angl. Accelerated Failure Time)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical Code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (z angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
BCL-2	Antiapoptotický proteín BCL-2 (z angl. B-Cell Lymphoma-2)
BCL-2i	Inhibítor antiapoptotického proteínu BCL-2 (z angl. B-Cell Lymphoma-2 inhibitor).
BCR	Signálny proteín dráh B-bunkového antigénového receptora (z angl. B-Cell Receptor)
BEN	Bendamustín
BEN + R	Bendamustín + rituximab
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis)
BTK	Brutonova tyrozínkináza (z angl. Bruton Tyrosine Kinase)
BTKi	Inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy (z angl. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor)
cBTKi	Kovalentné inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy (z angl. Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor)
CD	Diferenciačný antigén (z angl. Cluster Of Differentiation)
CE	Označenie európskej zhody (z fr. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CLL	Chronická lymfocytová leukémia (z angl. Chronic Lymphocytic Leukemia)
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (z angl. Cost-Minimalisation Analysis)
CTCAE	Spoločné terminologických kritériá pre nežiaduce udalosti (z angl. Common Terminology Criteria For Adverse Events)
CUA	Analýza užitočnosti nákladov (z angl. Cost-Utility Analysis)
ČHS	Česká hematologická spoločnosť (z čes. Česká hematologická společnost)
DCO	Čas zberu údajov (z angl. Data Cut-Off)
del17p	Delécia v krátkom ramienku chromozómu 17
DNA	Deoxyribonukleová kyselina (z angl. Deoxyribonucleic Acid)
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá hodnotiaca skupina pre NICE (z angl. External Assessment Group)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine)
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EORTC	Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny (z angl. European Organisation For Research and Treatment Of Cancer)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQol five-dimensions)

ESMO	Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu (z angl. European Society For Medical Oncology)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network For Health Technology Assessment)
FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor
GHS/QOL	Škála globálneho zdravotného stavu/kvality života (z angl. Global Health Status/Quality Of Life)
HEM	Hematológ
HR	Pomer rizík (z angl. Hazard Ratio)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assesment)
IBR	Ibrutinib
IBR mono	Ibrutinib kontinuálne v monoterapii
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IGHV	Imunoglobulínové gény variabilnej časti ťažkého reťazca (z angl. Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Genes)
IO	Indikačné obmedzenie
IPCW	Metóda váženia podľa inverznej pravdepodobnosti cenzurovania (z angl. Inverse Probability Of Censoring Weighting)
IRC	Nezávislá hodnotiaca komisia (z angl. Independent Review Committee).
IWCLL	Medzinárodná pracovná skupina pre chronickú lymfocytovú leukémiu (z angl. International Workshop On Chronic Lymphocytic Leukemia)
KM	Kaplan–Meier
LAP	Lymfadenopatia
LDT	Čas zdvojnásobenia lymfocytov (z angl. Lymphocyte Doubling Time)
LySK	Lymfómová skupina Slovenska
MCID	Minimálna klinicky významná zmena (z angl. Minimally Clinically Important Change)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
ncBTKi	Nekovalentné inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy (z angl. Non-Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor)
NCCN	Národná komplexná onkologická sieť (z angl. National Comprehensive Cancer Network)
NCI	Národný onkologický inštitút (z angl. National Cancer Institute)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	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
NMA	Sieťová metaanalýza (z angl. Network Meta-Analysis)
ONK	Onkológ
OS	Celkové prežívanie (z angl. Overall survival)
PFS	Prežívanie bez progresie ochorenia (z angl. Progression-Free Survival)
PICOS	Populácia, intervencia, komparátory, ukazovatele a dizajn štúdie (z angl. Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design)
PIR	Pirtobrutinib
PO	Preskripčné obmedzenie
PRO	Ukazovatele hlásené pacientom (z angl. Patient-Reported Outcomes)
R	Rituximab
R/R CLL	Relabujúca/refraktérna chronická lymfocytová leukémia (z angl. Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia)
R-COP	Rituximab v kombinácii s cyklofosfamidom, vinkristínom a prednizónom
R-CHOP	Rituximab v kombinácii s cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizónom
SAEs	Závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events).
SLL	Malobunkový lymfocytový lymfóm (z angl. Small Lymphocytic Lymphoma)
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)
ŠDTP	Štandardné diagnostické a terapeutické postupy
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TEAEs	Nežiaduce udalosti, ktorá sa vyskytli pri liečbe (z angl. Treatment-emergent adverse events)
TLS	Syndrómu nádorového rozpadu (z angl. Tumor Lysis Syndrome)
TP53mut	Mutácia v géne TP53

TRAEs	Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (z angl. Treatment-Related Adverse Events)
TS	z angl. Treatment Switching
VEN	Venetoklax
VEN + R	Venetoklax + rituximab
VEN mono	Venetoklax v monoterapii
VšZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa

Časový priebeh hodnotenia

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

[1] Výzva na opravu č. 2 sa netýka indikácie hodnotenej v tomto hodnotení. Odpoveď na výzvu je relevantná pre NIHO hodnotenie L218C. Pre výpočet lehôt je prerušenie konania relevantné pre všetky indikácie a hodnotenia L218, nakoľko sa jedná o tú istú žiadosť.

Informácie o dokumente

Autori
Mgr. Alena Kász Černáčková, PhD.
Mgr. Zuzana Katona, PhD.

Rola autorov: AKČ je prvou autorkou hodnotenia; ZK supervízorovala medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4 a 7).

Podpora
Klinickí odborníci: Odborníčka A: MUDr. Natália Štecová

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

Kász Černáčková A., Katona Z.: Liečivo pirtobrutinib (Jaypirca) na liečbu dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou, ktorí boli predtým liečení inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy a inhibítorom antiapoptického proteínu BCL-2. Štandardné hodnotenie lieku číslo L218C; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

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

Vyhlásenie

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

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

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (**P**opulation)	
	Diagnóza: • Chronická lymfocytová leukémia • MKCH-10[2]: C91.1 **Populácia podľa EMA[3]:** • Jaypirca ako monoterapia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), ktorí boli predtým liečení BTK inhibítorom. **Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:** • Monoterapia dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), ktorí boli predtým liečení kovalentným BTK inhibítorom a inhibítorom antiapoptického proteínu BCL-2. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).
Intervencia (**I**ntervention)	
	Pirtobrutinib (PIR) • PIR je reverzibilný nekovalentný inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). V B-lymfocytoch je signalizácia sprostredkovaná BTK nevyhnutná pre aktiváciu dráh potrebných pre proliferáciu B-buniek, ich migráciu a chemotaxiu. Inhibícia kinázovej aktivity BTK má viesť k apoptóze nádorových buniek. • Odporúčaná dávka je 200 mg PIR raz denne vo forme perorálnych tabliet. • Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.
Komparátor (**C**omparator)	
	Ibrutinib kontinuálne v monoterapii (IBR mono) **Venetoklax v monoterapii (VEN mono)** **Venetoklax + rituximab (VEN + R)** **Bendamustín + rituximab (BEN + R)**
Ukazovatele (**O**utcomes)	

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

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

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

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

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmakoekonomický rozbor, publikácie, farmakoekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO[5] a NCCN[6].
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenie NIHO L145B a L218B.
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (NICE[7]).

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

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

[5] ESMO z angl. European Society for Medical Oncology.
[6] NCCN z angl. National Comprehensive Cancer Network
[7] NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence.

2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 06.02.2026.

V rámci zapojenia odborníkov boli 06.02.2026 oslovené dve klinické odborníčky, ktoré už v minulosti poskytli vstupy do NIHO hodnotení v obdobných indikáciách (L33, L53A, L53B, L145A, L145B). Odborníčky boli oslovené ohľadom poskytnutia vstupu v pôvodne navrhovanej indikácii, t. j. liek Jaypirca „ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), ktorí boli predtým liečení BTK inhibítorom“. Obe odborníčky poskytli vstup do hodnotenia. Následne bola zverejnená Výzva na opravu č. 1, v rámci odpovede na ktorú držiteľ registrácie navrhol rozdelenie pôvodnej populácie na (i) pacientov, ktorí boli predtým liečení kovalentným BTK inhibítorom a (ii) pacientov, ktorí boli predtým liečení kovalentným BTK inhibítorom a inhibítorom antiapoptického proteínu BCL-2. Odpovede oboch odborníčok sa vzťahovali primárne na populáciu (i). V nadväznosti na rozdelenie indikačného obmedzenia sme 15.07.2026 obe klinické odborníčky kontaktovali opätovne, s prosbou o aktualizáciu vstupu pre populáciu (ii). Vyplnený dotazník pre populáciu (ii) poskytla klinická odborníčka A, pričom jej vstup je uvedený v apendixe hodnotenia. Hoci klinická odborníčka B neposkytla aktualizáciu svojho vstupu pre populáciu (ii), jej pôvodný vstup pre populáciu (i) sa na niekoľkých miestach čiastočne venuje aj pacientom, ktorí boli v minulosti liečení BTK inhibítorom a inhibítorom antiapoptotického proteínu BCL-2, t. j. populácii (ii). Vstup klinickej odborníčky B sme preto neuvádzame v apendixe hodnotenia, na relevantných miestach v aktuálnom hodnotení však využívame jeho vstupy s odkazom na hodnotenie Jaypirca L218B.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 06.02.2026. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili jednu organizáciu (Lymfoma a Leukémia Slovensko, LyL). Oslovená pacientska organizácia sa do hodnotenia zapojila. Odpovede vo vyplnenom dotazníku sa vzťahovali primárne na populáciu, ktorá absolvovala predchádzajúcu liečbu BTK inhibítorom v monoterapii, nie však terapiu selektívnym inhibítorom antiapoptotického proteínu BCL-2 v sekvenčnej alebo kombinovanej terapii s BTK inhibítorom. V nadväznosti na rozdelenie indikačného obmedzenia sme 15.07.2026 LyL kontaktovali opätovne, s prosbou o aktualizáciu vstupu pre populáciu (ii). Zástupca LyL uviedol, že v rámci organizácie neevidujú pacientov, ktorí boli predtým liečení kombináciou inhibítorov BTK a BCL-2. Na dodatočnú otázku ohľadom pacientov predtým liečených inhibítorom BTK a BCL-2 sekvenčne zástupca LyL nereagoval. Vstup od oslovenej pacientskej organizácie pre indikáciu relevantnú pre aktuálne hodnotenie tak nie je dostupný.

2.4. Metodické limitácie

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

Vysvetlenie k používaniu začiernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	**Výskumná otázka**
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

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

Ochorenie [1, 2, 3]

Chronická lymfocytová leukémia (CLL, z angl. chronic lymphocytic leukemia)[8] je malígne lymfoproliferatívne ochorenie charakteristické klonálnou proliferáciou malých B-lymfocytov s typickým imunofenotypom, charakterizovaným diferenciačným antigénom (CD, z angl. cluster of differentiation) CD5+, CD23+ a inými. CLL je najčastejšou leukémiou v západnom svete, pričom predstavuje 25 – 30 % všetkých prípadov leukémií. V Európe sa priemerná ročná incidencia CLL pohybuje na úrovni 4,92 prípadu na 100 000 obyvateľov.

CLL sa vo väčšine prípadov považuje za nevyliečiteľné ochorenie, a preto u väčšiny pacientov dochádza časom k relapsu, prípadne k vzniku refraktérneho ochorenia (t. j. relabujúci/refraktérny CLL – R/R CLL, z angl. relapsed/refractory CLL). Relaps je definovaný ako zlyhanie dosiahnutej liečebnej odpovede, teda opätovná progresia ochorenia po predchádzajúcej kompletnej alebo parciálnej remisii. Za refraktérnu chorobu sa považuje primárne progredujúce ochorenie, zlyhanie liečby (len stabilizácia ochorenia, úmrtie z akejkoľvek príčiny), relaps do 24 – 36 mesiacov od ukončenia kombinovanej chemoterapie, relaps do 6 mesiacov od ukončenia antileukemickej liečby a relaps po transplantácii krvotvorných buniek. Jediná potenciálne kuratívna liečba je alogénna transplantácia krvotvorných buniek u mladých pacientov.

Pre CLL je charakteristická heterogenita v priebehu a prognóze ochorenia, ktorá vychádza z rôznorodých genetických aberácií. Predovšetkým delécia v krátkom ramienku chromozómu 17 (del17p) a mutácia génu *TP53* (*TP53*^{mut}) kódujúceho tumor-supresorový proteín p53 sa spája so zlou prognózou pre pacienta.

Rizikové faktory ochorenia [1]

CLL sa vo väčšine prípadov vyskytuje u starších pacientov, pričom incidencia lineárne stúpa po 50. roku života. Medián veku pri stanovení diagnózy je 65 rokov, ale 10 – 15 % pacientov je mladších ako 55 rokov a veľmi raritne sa vyskytuje aj u mladších ako 40 rokov. Muži sú postihnutí dvakrát častejšie ako ženy a pozoruje sa u nich agresívnejší

[8] CLL a malobunkový lymfocytový lymfóm (SLL z angl. small lymphocytic lymphoma) predstavujú rôzne klinické manifestácie toho istého ochorenia. Pri CLL sú neoplastické lymfocyty prítomné predovšetkým v periférnej krvi a kostnej dreni, zatiaľ čo pri SLL sú lokalizované najmä v lymfatických uzlinách. Označenie CLL/SLL sa v klinickej praxi používa na zdôraznenie biologickej jednoty týchto dvoch klinických foriem ochorenia. Pre prehľadnosť je v nasledujúcich kapitolách používané najmä označenie CLL.

priebeh ochorenia. CLL je jediná leukémia, pri ktorej nezohrávajú úlohu vonkajšie faktory. Bol pozorovaný familiárny výskyt CLL (5 – 10 %).

Genetické črty CLL patria medzi základný prediktor prognózy nezávislý od klinického štádia. Atypická morfológia sa pozoruje u pacientov s deléciou 13q14 (14 – 40 % pacientov) a s trizómiou chromozómu 12 (11 – 18 % pacientov). Delécia 11q sa pozoruje u 10 – 32 % pacientov a je typická pre mladší vek, pričom je spojená s rozsiahlou lymfadenopatiou a rýchlou progresiou. Chemorezistencia na alkylačné látky, purínové analógy a rituximab spojená s del17p (3 – 27 % pacientov) sa manifestuje agresívnym priebehom ochorenia. Na základe genetických aberácií môžeme rozdeliť riziko pre pacienta na:

- **nízke riziko** s priaznivou prognózou – del13q s normálnym karyotypom,
- **stredné riziko** – trizómia 12 a 6q,
- **vysoké riziko** – del11q a del17p.

Individuálna prognóza pacienta s CLL je variabilná, od indolentného (pomalý priebeh) až po agresívne ochorenie, s rýchlym priebehom a krátkym prežívaním. Päťročné prežívanie pacientov s CLL bez zohľadnenia genetických prognostických faktorov je približne 73 %.

Medzi nepriaznivé prognostické faktory patrí:

- pokročilé ochorenie pri diagnóze (podľa klasifikácie Rai, Binet; Tabuľka 2 a Tabuľka 3),
- vysoká hodnota a krátky čas zdvojnásobenia lymfocytov (LDT, z angl. lymphocyte doubling time),
- difúzna infiltrácia kostnej drene,
- atypická morfológia,
- mužské pohlavie,
- vysoké hladiny β2-mikroglobulínu, laktátdehydrogenázy, tymidínkinázy a rozpustného CD23 v sére,
- cytogenetické abnormality,
- mutačný stav imunoglobulínových génov variabilnej časti ťažkého reťazca (IgVH, z angl. immunoglobulin heavy chain variable region genes) a iné.

Závažnosť a symptómy [1]

Diagnóza CLL je až u 70 % pacientov stanovená náhodne v asymptomatickom období, kedy sa CLL prejavuje len ako lymfocytóza v periférnej krvi. U ostatných pacientov sa ochorenie prejavuje nebolestivou generalizovanou lymfadenopatiou. Hepatomegália a splenomegália je prítomná u 50 % pacientov iniciálne, pričom veľkosť sleziny často koreluje s pokročilosťou ochorenia. U pacientov sa často vyskytuje anémia, ktorá je spôsobená infiltráciou kostnej drene pri pokročilom ochorení, autoimunitnou hemolytickou anémiou a inými príčinami. U 5 – 10 % pacientov s CLL sa prejavia „B-príznaky“, ktoré zahŕňajú:

- nevysvetliteľnú stratu ≥ 10 % telesnej hmotnosti za posledných šesť mesiacov,
- horúčky nad 38 °C po dlhšiu dobu ako dva týždne bez evidentnej infekcie,
- nočné potenie,
- extrémnu únavu.

Pacientska organizácia Lymfoma a Leukémia Slovensko vo svojom vstupe pre indikáciu B uviedla, že pacientov s CLL privádzajú k lekárovi nešpecifické a často dlhotrvajúce príznaky ako napríklad únava, zadýchanie sa a potenie.

U malej časti pacientov môže dôjsť k transformácii CLL do malígnejšieho ochorenia ako je napríklad difúzny veľkobunkový lymfóm (Richterov syndróm), Hodgkinov lymfóm alebo promyelocytová leukémia. Taktiež sa u pacientov s CLL pozoruje väčší výskyt solídnych nádorov (napr. melanóm, bronchogénny karcinóm, karcinóm laryngu a žalúdka).

Existujú dva celosvetovo akceptované systémy určenia klinického štádia CLL, klasifikačný systém podľa Raia a podľa Bineta (Tabuľka 2, Tabuľka 3). Obe klasifikácie sú ľahko použiteľné v klinickej praxi, keďže vychádzajú z výsledkov fyzikálneho vyšetrenia a základných laboratórnych vyšetrení. Obe klasifikácie rozdeľujú pacientov do troch rizikových skupín. Pacienti s **nízkym rizikom** (Rai 0 a Binet A) nevyžadujú terapiu a sú sledovaní lekárom (prístup „watch and wait“). Táto istá stratégia sa používa aj pri pacientoch so **stredným rizikom** (Rai I. – II. a Binet B), u ktorých sa neprejavujú príznaky aktívnej choroby. Pacienti s **vysokým rizikom** (Rai III, IV. a Binet C), alebo pacienti, u ktorých sa prejavujú príznaky aktívnej choroby, majú podstúpiť okamžitú liečbu CLL.

Tabuľka 2: Systém určenia klinického štádia podľa Raia

Štádium	Kritérium	Medián prežívania (roky)	Riziko
0	Lymfocytóza v periférnej krvi a v kostnej dreni > 30 %	> 10	Nízke
I.	Lymfocytóza + lymfadenopatia (LAP)	8	Stredné
II.	Lymfocytóza + splenomegália a/alebo hepatomegália +/- LAP	5 – 7	Stredné
III.	Lymfocytóza + anémia* (konc. hemoglobínu < 110 g/l) +/- LAP	2 – 4	Vysoké
IV.	Lymfocytóza + trombocytopénia* (počet trombocytov <100 $\times 10^9$/l) +/- LAP	< 2	Vysoké

** nejde o imunitne podmienenú anémiu alebo trombocytopéniu*

Prevzaté z: [1]; Zdroj: [4]

Tabuľka 3: Systém určenia klinického štádia podľa Bineta

Štádium	Kritérium	Medián prežívania (roky)	Riziko
A	Lymfocytóza + postihnutie < 3 oblastí, konc. hemoglobínu > 100 g/l, počet trombocytov > 100 $\times 10^9$/l*	12	Nízke
B	Lymfocytóza + postihnutie > 3 oblastí, konc. hemoglobínu > 100 g/l, počet trombocytov > 100 $\times 10^9$/l*	5 – 7	Stredné
C	Lymfocytóza + konc. hemoglobínu < 100 g/l, počet trombocytov < 100 $\times 10^9$/l*	2 – 4	Vysoké

** nejde o imunitne podmienenú anémiu alebo trombocytopéniu*

Prevzaté z: [1]; Zdroj: [4]

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Európske odporúčania ESMO (2024) [5]

1. línia

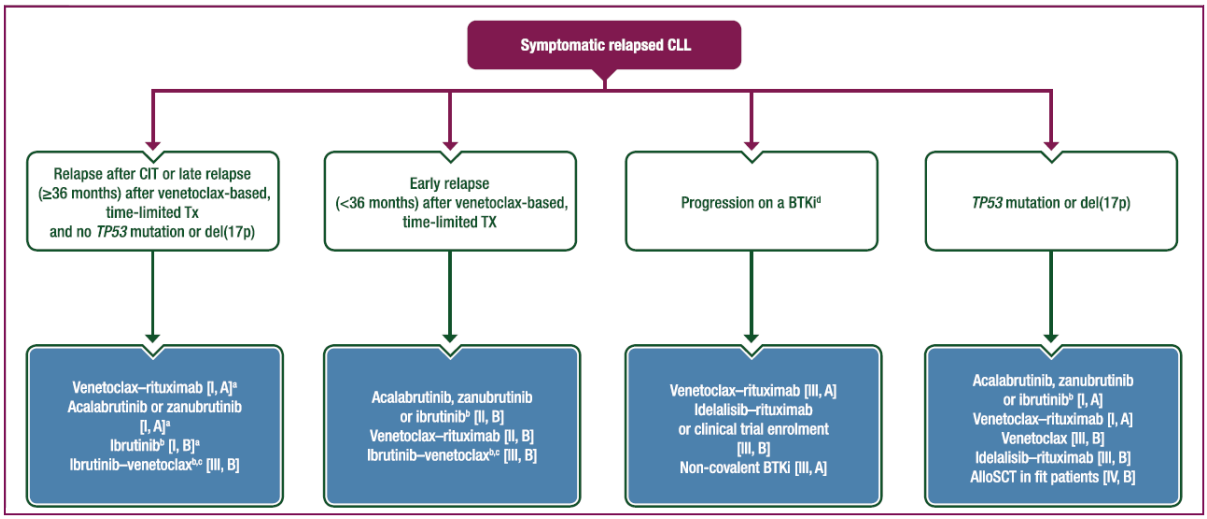
Odporúčania Európskej spoločnosti pre klinickú onkológiu (ESMO, z angl. European Society for Medical Oncology) z roku 2024 uvádzajú, že liečba CLL v prvej línii závisí od (i) celkového stavu pacienta (tzv. „fit“ vs. „unfit“ pacienti), prípadne jeho veku, (ii) stavu mutácií v géne kódujúcom variabilnú oblasť ťažkého reťazca imunoglobulínu (*IGHV*, z angl. immunoglobulin heavy chain variable region) a (iii) prítomnosti mutácie *TP53*^{mut} alebo del17p:

- **Pacienti s mutáciou v *IGHV* (bez *TP53*^{mut} a del17p)** – odporúčajú sa inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy (BTKi, z angl. Bruton tyrosine kinase inhibitor), t. j. liečivá akalabrutinib (v monoterapii alebo v kombinácii s obinutuzumabom), zanubrutinib a ibrutinib. Okrem BTKi sa odporúča aj venetoklax, a to buď v kombinácii s ibrutinibom, alebo s obinutuzumabom. U fit pacientov možno zvážiť aj chemoimunoterapiu, konkrétne režim fludarabín – cyklofosfamid – rituximab.
- **Pacienti bez mutácie v *IGHV* (bez *TP53*^{mut} a del17p)** – odporúčajú sa rovnaké BTKi a kombinácie s venetoklaxom ako v predchádzajúcej skupine.
- **Pacienti s mutáciou *TP53*^{mut} alebo del17p** – odporúča sa monoterapia akalabrutinibom, zanubrutinobom, ibrutinibom, venetoklaxom, alebo kombinácie ibrutinib – venetoklax, venetoklax – obinutuzumab alebo idelalisib – rituximab.

Liečba R/R CLL

Odporúčania ESMO z roku 2024 uvádzajú aj odporúčané možnosti liečby R/R CLL. Terapia relabujúcej CLL pritom závisí od terapie v predchádzajúcej línii liečby (Obrázok 1).

Obrázok 1: ESMO odporúčania (2024) pre liečbu pacientov s R/R CLL



Hoci je obrázok v zdrojovej publikácii označený ako algoritmus pre liečbu pacientov so symptomatickým relapsom CLL, niektoré vetvy zahŕňajú aj situácie zodpovedajúce refraktérnemu ochoreniu. Z obsahového hľadiska preto obrázok nepopisuje výlučne pacientov s relabujúcim CLL, ale širšiu populáciu pacientov s R/R CLL.
BTKi možno rozdeliť na kovalentné BTKi (cBTKi; z angl. covalent BTKi) a nekovalentné BTKi (ncBTKi; z angl. non-covalent BTKi). Medzi cBTKi patrí napr. akalabrutinib, ibrutinib a zanubrutinib. Medzi ncBTKi patrí pirtobrutinib. Podľa aktuálnych odporúčaní ESMO je pirtobrutinib odporúčaný výhradne po progresii ochorenia na cBTKi. Nie je odporúčaný po liečbe režimami na báze venetoklaxu, ani u pacientov s TP53^{mut} alebo del17p.

Zdroj: [5]

Americké odporúčania NCCN (2026) [6]

1. línia

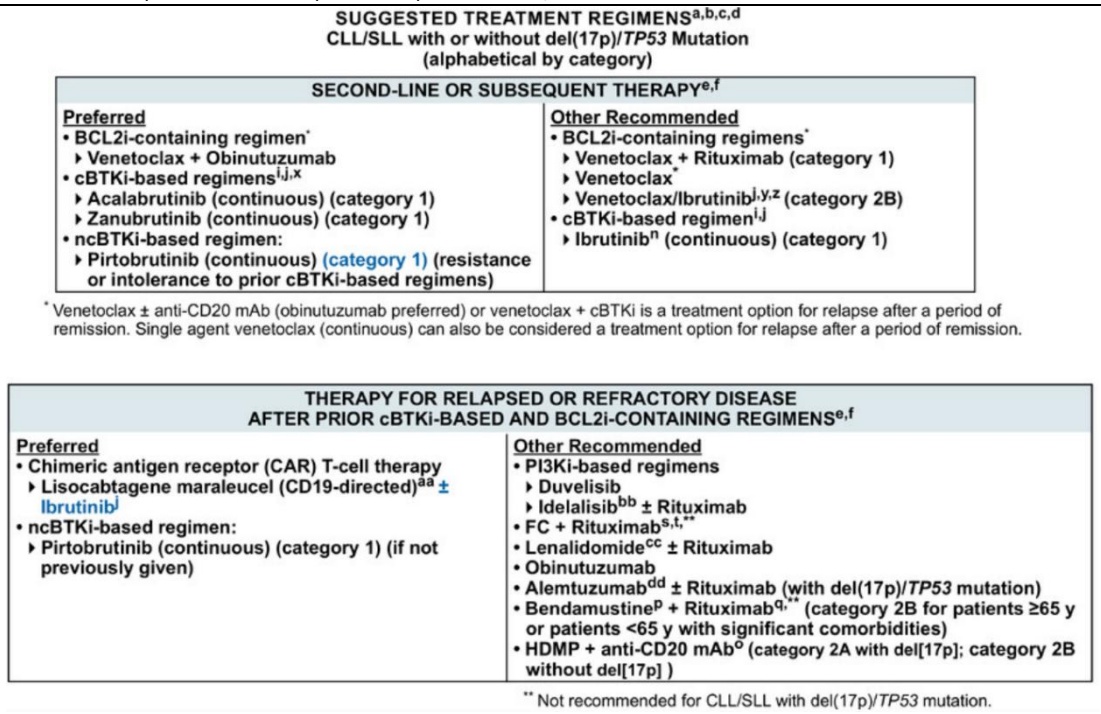
Odporúčania americkej Národnej komplexnej onkologickej siete (NCCN, z angl. National Comprehensive Cancer Network) z roku 2026 uvádzajú, že algoritmus liečby sa líši v závislosti od toho, či ide o (i) pacientov bez *TP53*^{mut} a del17p alebo (ii) pacientov s *TP53*^{mut} a del17p:

- **Pacienti bez *TP53*^{mut} a del17p** – odporúčajú sa režimy venetoklax + akalabrutinib ± obinutuzumab, venetoklax + obinutuzumab, venetoklax + ibrutinib, akalabrutinib + obinutuzumab a monoterapia zanubrutinibom.
- **Pacienti s *TP53*^{mut} a del17p** – odporúčajú sa režimy venetoklax + akalabrutinib ± obinutuzumab, venetoklax + obinutuzumab, venetoklax + zanubrutinib, venetoklax + ibrutinib, akalabrutinib + obinutuzumab a monoterapia zanubrutinibom.

Liečba R/R CLL

Odporúčania NCCN z roku 2026 uvádzajú aj odporúčané možnosti liečby R/R CLL. Obrázok 2 uvádza samostatné odporúčania pre pacientov po predchádzajúcej liečbe cBTKi aj po liečbe selektívnym inhibítorom antiapoptotického proteínu BCL-2 (z angl. B-cell lymphoma-2; Obrázok 2, dolný box). Odporúčania pre druhú a ďalšie línie sú však relevantné na opis štandardného sekvenovania liečby pred zlyhaním oboch tried cielených liekov (Obrázok 2, horný box). Podľa NCCN (2026) je pirtobrutinib odporúčanou terapiou po predchádzajúcej liečbe cBTKi a inhibítormi BCL-2 (BCL-2i).

Obrázok 2: NCCN odporúčania (2026) pre liečbu pacientov s R/R CLL



SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a,b,c,d]
CLL/SLL with or without del(17p)/*TP53* Mutation
(alphabetical by category)

SECOND-LINE OR SUBSEQUENT THERAPY[e,f]

Preferred	Other Recommended
• BCL2i-containing regimen[*] ▸ Venetoclax + Obinutuzumab • cBTKi-based regimens[i,j,x] ▸ Acalabrutinib (continuous) (category 1) ▸ Zanubrutinib (continuous) (category 1) • ncBTKi-based regimen: ▸ Pirtobrutinib (continuous) (category 1) (resistance or intolerance to prior cBTKi-based regimens)	• BCL2i-containing regimens[*] ▸ Venetoclax + Rituximab (category 1) ▸ Venetoclax[*] ▸ Venetoclax/Ibrutinib[j,y,z] (category 2B) • cBTKi-based regimen[i,j] ▸ Ibrutinib[n] (continuous) (category 1)

[*] Venetoclax ± anti-CD20 mAb (obinutuzumab preferred) or venetoclax + cBTKi is a treatment option for relapse after a period of remission. Single agent venetoclax (continuous) can also be considered a treatment option for relapse after a period of remission.

THERAPY FOR RELAPSED OR REFRACTORY DISEASE AFTER PRIOR cBTKi-BASED AND BCL2i-CONTAINING REGIMENS[e,f]

Preferred	Other Recommended
• Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy ▸ Lisocabtagene maraleucel (CD19-directed)[aa] ± Ibrutinib[j] • ncBTKi-based regimen: ▸ Pirtobrutinib (continuous) (category 1) (if not previously given)	• PI3Ki-based regimens ▸ Duvelisib ▸ Idelalisib[bb] ± Rituximab • FC + Rituximab[s,t,**] • Lenalidomide[cc] ± Rituximab • Obinutuzumab • Alemtuzumab[dd] ± Rituximab (with del(17p)/*TP53* mutation) • Bendamustine[p] + Rituximab[q,**] (category 2B for patients ≥65 y or patients <65 y with significant comorbidities) • HDMP + anti-CD20 mAb[o] (category 2A with del[17p]; category 2B without del[17p])

[**] Not recommended for CLL/SLL with del(17p)/*TP53* mutation.

Zdroj: [6]

Slovenské odporúčania

Štandardné diagnostické a terapeutické postupy (ŠDTP) pre liečbu pacientov s R/R CLL na Slovensku neexistujú. K dispozícii sú národné odporúčania vypracované Lymfómovou skupinou Slovenska (LySK) z roku 2018 [7]. Uvedené odporúčania však považujeme za zastaralé, nakoľko nereflektujú dostupnosť novších liečiv, a tak ani aktuálnu klinickú prax na Slovensku. Z uvedených dôvodov tieto odporúčania ďalej nepopisujeme.

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Klinická odborníčka A vo svojom vstupe uviedla, že u pacientov, ktorí boli predtým liečení cBTKi aj BCL-2i sa na Slovensku využíva monoterapia ibrutinibom, alebo akalabrutinibom, venetoklax + rituximab, bendamustín + rituximab a rituximab v monoterapii.

V starších NIHO hodnoteniach (napr. liek Imbruvica – NIHO hodnotenie č. 33 a liek Brukinsa – NIHO hodnotenie č. 53B) klinickí odborníci upozornili na problém nesprávneho nastavenia hranice relapsu na 18 mesiacov, ktorá je uvedená v indikačnom obmedzení (IO) ibrutinibu pri liečbe pacientov s R/R CLL. Pacienti sú podľa týchto odborníkov zbytočne liečení chemoimunoterapiou, ktorá už nemá významný efekt a sú tiež vystavení nadmernej toxicite tejto liečby [8, 9].

3.3. Opis intervencie (B0001)

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

Slovenský Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC, z angl. Summary of Product Characteristics) lieku Jaypirca uvádza, že odporúčaná dávka PIR je 200 mg raz denne. PIR je podávaný perorálne vo forme tablety. Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.

V rámci farmakoekonomického rozboru (FER) uvádza držiteľ registrácie (DR) dávkovanie v súlade s SPC [10, 11].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Liek Jaypirca v predmetnej indikácii nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. advanced therapy medicinal product). Liek Jaypirca má v súčasnosti iba podmienenú registráciu [12].

Jaypirca ako monoterapia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s R/R CLL, ktorí boli predtým liečení BTKi [10].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Jaypirca nie je kategorizovaný a DR o jeho kategorizáciu v minulosti nežiadal. Liek Jaypirca nefiguruje v zozname liekov štandardne uhrádzaných na základe tzv. výnimiek zdravotnej poisťovne nad rámec Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) podľa §88 zákona 363/2011 [13, 14, 15] a nevykazuje spotrebu v údajoch Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) z účtu poistenca [16].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

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

V rámci pôvodnej žiadosti DR navrhol nasledovné IO:
„Hradená liečba sa môže indikovať:
b) ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), ktorí boli predtým liečení BTK inhibítorom“

V odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 DR rozdelil požadované IO na dva body (predmetom aktuálneho hodnotenia je bod c), vyznačený tučným písmom):

„Hradená liečba sa môže indikovať:
b) ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), ktorí boli predtým liečení kovalentným BTK inhibítorom.
c) ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou CLL, ktorí boli predtým liečení kovalentným BTK inhibítorom a inhibítorom antiapoptického proteínu BCL-2“

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhuje sa nasledujúce preskripčné obmedzenie (PO): HEM (hematológ), ONK (onkológ).[9]

Navrhované znenie pôvodného aj upraveného IO je v súlade so znením indikácie uvedenej v SPC.

Navrhovaná maximálna cena vo verejnej lekárni je 4 571,64 € za balenie lieku Jaypirca 100 mg filmom obalené tablety, perorálne podanie, tbl flm 28x100 mg (blis.PVC/PCTFE/Al) pre horeuvedenú indikáciu. Navrhovaná maximálna cena vychádza z úradne určenej ceny 4 098,60 €. DR žiada plnú úhradu zdravotnej poisťovne. DR vo svojej žiadosti nenavrhuje zľavu a žiada o úhradu za balenie lieku Jaypirca 100 mg filmom obalené tablety, perorálne podanie, tbl flm 28x100 mg (blis.PVC/PCTFE/Al) vo výške 4 571,64 € [11].

Klinická odborníčka A oslovená pre potreby aktuálneho hodnotenia uviedla, že liečivo PIR nie je používané nad rámec indikácie v SPC (tzv. off label).

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za relevantné komparátory nasledovné režimy:

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

- ibrutinib kontinuálne v monoterapii (IBR mono)
- bendamustín + rituximab (BEN + R)
- režimy na báze venetoklaxu:
    - venetoklax v monoterapii (VEN mono)
    - venetoklax + rituximab (VEN + R)

Výber komparátorov podľa NIHO je v súlade s výberom komparátorov podľa DR. Výber komparátorov DR odôvodňuje výsledkami svojho prieskumu, do ktorého boli zapojení traja odborníci na manažment liečby dospelých pacientov s R/R CLL pôsobiaci na Slovensku (Obrázok 3).

Obrázok 3: Zastúpenie jednotlivých liečebných režimov podľa prieskumu DR



Zdroj: [17]

Jednotlivé zložky režimov považovaných za komparátory popisujeme nižšie:

Ibrutinib (IBR) je silný, ireverzibilný inhibítor BTK. IBR sa viaže kovalentnou väzbou na cysteínový zvyšok v aktívnom centre BTK, čo vedie k inhibícii enzymatickej aktivity BTK. Má tak dochádzať k inhibícii proliferácie a prežívania malígnych B-buniek, ako aj migrácie a adhézie nádorových buniek [18]. IBR je zaradený do ZKL v troch silách; 140 mg, 280 mg a 420 mg. IO IBR zahŕňajú R/R CLL u pacientov s výkonnostným stavom podľa kritérií Východnej kooperatívnej onkologickej skupina (ECOG, z angl. Eastern Cooperative Oncology Group) 0 – 2, s absolútnym počtom neutrofilov ≥ 0,75 × 10^9/l a s počtom krvných doštičiek ≥ 30 × 10^9/l, u ktorých došlo k relapsu do 18 mesiacov alebo u pacientov s *TP53*^{mut}/del17p. Indikovanie liečby IBR mono u pacientov s R/R CLL je viazané na špecifické zdravotnícke centrá [19]. IBR je podávaný ako perorálne tablety. Odporúčaná dávka pre liečbu R/R CLL v monoterapii je 420 mg jedenkrát denne. V liečbe sa pokračuje do progresie ochorenia alebo kým ju pacient toleruje [18]. Dávkovanie, ktoré pre IBR mono uvádza DR vo FER je v súlade s dávkovaním podľa SPC lieku Imbruvica (IBR) [11, 18].

Bendamustín (BEN) je antineoplastikum. Jeho mechanizmus účinku je založený na alkylácii deoxyribonukleových kyselín (DNA, z angl. deoxyribonucleic acid), čo narúša syntézu a opravu DNA, a následne má viesť k protinádorovým účinkom [20]. BEN je zaradený do ZKL v dvoch silách; 25 mg a 100 mg [19]. Terapeutické indikácie BEN podľa SPC zahŕňajú len monoterapiu BEN v prvej línii liečby CLL, nezahŕňajú liečbu R/R CLL [20]. Podľa skupinového povolenia MZ SR je možné BEN indikovať na liečbu CLL v monoterapii alebo v rámci kombinovanej liečby, a to bez bližšej špecifikácie línie resp. relapsov a refraktérnosti [21]. BEN je podávaný vo forme intravenóznej infúzie. Nakoľko indikácie BEN v SPC nezahŕňajú R/R CLL, SPC neobsahuje ani popis dávkovacej schémy v tejto indikácii [20]. Dávkovaciu schému BEN v režime BEN + R pri liečbe R/R CLL však popisujú napr. odporúčania Českej hematologickej spoločnosti (ČHS, z čes. Česká hematologická společnost). Odporúčania ČHS vychádzajú z medzinárodného konsenzu a uvádzajú dávkovanie BEN v rámci režimu BEN + R 70 mg/m² v dňoch 1 a 2 každých 28 dní [22]. Dávkovanie, ktoré uvádza DR je v súlade s odporúčaniami ČHS [11, 22].

Venetoklax (VEN) je selektívny BCL-2i, ktorý je nadprodukovaný malígnymi leukemickými bunkami. Inhibícia aktivity BCL-2 proteínu má spôsobiť bunkovú smrť a spomalenie progresie ochorenia [23]. VEN je zaradený v ZKL a jeho IO umožňujú štandardnú úhradu u pacientov s R/R CLL, a to v monoterapii aj v rámci kombinovanej liečby VEN + R. Podľa IO uvedených v ZKL sa hradená liečba VEN môže indikovať:

- Ako VEN mono na liečbu CLL, pri ktorej je prítomná del17p alebo *TP53*^{mut} u dospelých pacientov, u ktorých nie je vhodná alebo zlyhala liečba inhibítorom dráhy B-bunkového receptora. Ako VEN mono taktiež na liečbu CLL v neprítomnosti del17p alebo *TP53*^{mut} u dospelých pacientov, u ktorých zlyhala chemoterapia, ako aj liečba inhibítorom dráhy B-bunkového receptora.
- Ako súčasť režimu VEN + R u dospelých pacientov s R/R CLL, vo výkonnostnom stave ECOG 0 – 2, s absolútnym počtom neutrofilov ≥ 0,75 x 10^9/l a s počtom krvných doštičiek ≥ 30 x 10^9/l,
  a) ktorí sú refraktérni alebo u ktorých došlo k relapsu do 18 mesiacov od predchádzajúcej liečby alebo
  b) u pacientov s prítomnou *TP53*^{mut} alebo del17p.

Indikovanie liečby VEN mono a VEN + R je viazané na špecifické zdravotnícke centrá [19]. VEN je podávaný ako perorálne tablety. V režimoch VEN mono ako aj VEN + R je začiatočná dávka VEN 20 mg jedenkrát denne počas 7 dní. Dávka sa musí postupne zvyšovať (titrovať) v priebehu 5 týždňov, až kým sa nedosiahne denná dávka 400 mg. Po titrácii sa v závislosti od režimu odporúča nasledovné dávkovanie:

- V režime VEN mono sa odporúča dávka 400 mg VEN jedenkrát denne. Liečba pokračuje až do progresie ochorenia alebo kým ju pacient toleruje.
- V režime VEN + R je odporúčaná dávka VEN 400 mg jedenkrát denne. VEN sa užíva 24 mesiacov od 1. dňa 1. cyklu podávania liečiva rituximab (R) (prvý cyklus liečby R začína po ukončení 5-týždňovej titračnej schémy VEN) [23].

Dávkovanie, ktoré pre VEN uvádza DR vo FER je v súlade s dávkovaním podľa SPC lieku Venclyxto (VEN) [11, 23].

Rituximab (R) je imunoterapeutická monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na transmembránový antigén CD20 nachádzajúci sa na B-lymfocytoch, čím má dochádzať k smrti týchto buniek [24]. Liečivo R je zaradené v ZKL v indikácii R/R CLL, pričom jeho IO uvádza, že hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov vo výkonnostnom stave ECOG 0 – 2, s absolútnym počtom neutrofilov ≥ 0,75 × 10^9/l a s počtom krvných doštičiek ≥ 30 × 10^9/l, ktorí sú refraktérni, alebo u ktorých došlo k relapsu do 18 mesiacov od predchádzajúcej liečby, alebo u pacientov s prítomnou *TP53*^{mut} alebo del17p. V ZKL sú pre liečivo R zaradené lieky originálne alebo biologicky podobné v sile 100 alebo 500 mg [19]. Liečivo R je podávané vo forme intravenóznej infúzie. SPC liečiva R nezahŕňa indikáciu R/R CLL [24], dávkovacie schémy R v režimoch VEN + R a BEN + R podľa iných zdrojov uvádzame nižšie:

- Podľa SPC liečiva VEN sa má R v kombinovanom režime VEN + R podávať po ukončení schémy titrácie dávky VEN a po tom, ako pacient dostával odporúčanú dennú dávku 400 mg VEN počas 7 dní. SPC VEN ďalej uvádza, že v registračnej štúdii pre kombináciu VEN + R sa liečivo R začalo podávať po 5-týždňovej schéme titrácie v dávke 375 mg/m^2 pre 1. cyklus a 500 mg/m^2 pre 2. – 6. cyklus. Každý cyklus trval 28 dní [23]. Dávkovanie, ktoré pre liečivo R v rámci režimu VEN + R uvádza DR vo FER je v súlade s dávkovaním podľa SPC lieku Venclyxto (VEN) [11, 23].
- V režime BEN + R sú dostupné odporúčania ČHS vychádzajúce z medzinárodného konsenzu, pričom dávkovanie R v rámci režimu BEN + R je 375 mg/m^2 v 1. cykle a 500 mg/m^2 v nasledujúcich cykloch. Dávkovanie, ktoré pre liečivo R v rámci režimu BEN + R uvádza DR vo FER je v súlade s dávkovaním podľa ČHS [11, 22].

<u>Diskusia k výberu relevantných komparátorov</u>

Súhlasíme s výberom režimov IBR mono, BEN + R, VEN + R a VEN mono ako komparátorov pre liečbu PIR u dospelých pacientov s R/R CLL, ktorí boli predtým liečení cBTKi a BTK-2i. Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Všetky uvedené liečivá a liečebné režimy (resp. ich jednotlivé zložky) je možné využívať pri liečbe R/R CLL na Slovensku, a to buď na základe ich zaradenia v ZKL, alebo na základe skupinového povolenia MZ SR [19, 21].
- Z hľadiska navrhovaného IO môže byť PIR predpisovaný pacientom po predchádzajúcej liečbe cBTKi a BCL-2i. Pacienti, ktorí absolvovali výhradne liečbu cBTKi, nie sú zahrnutí do aktuálneho hodnotenia; táto skupina je posudzovaná v rámci hodnotenia L218B [25]. Najaktuálnejšie odporúčania ESMO (2024) rozlišujú 4 skupiny pacientov s R/R CLL: (i) relaps po chemoterapii, alebo neskorý relaps po časovo ohraničenej liečbe na báze VEN u pacientov bez *TP53*^{mut} alebo del17p, (ii) skorý relaps po časovo ohraničenej liečbe na báze VEN, (iii) progresia ochorenia na BTKi, (iv) R/R CLL u pacientov s *TP53*^{mut} alebo del17p bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu (Obrázok 1). Z hľadiska navrhovaného IO sú dôležité predovšetkým skupiny (i) a (ii), t. j. pacienti, ktorí zažívajú relaps resp. refraktérne ochorenie po liečbe režimami na báze VEN. Skupiny (iii) t. j. pacienti, ktorí progredujú na liečbe BTKi a (iv) pacienti bez bližšej špecifikácie liečby predstavujú skôr doplnkové populácie, v rámci ktorých nepredpokladáme vysoké zastúpenie pacientov spĺňajúcich navrhované IO. V skupinách (i) a (ii) ESMO (2024) odporúča liečbu VEN +

R a IBR mono. Režim VEN mono je však odporúčaný výhradne v skupine (iv), t. j. u pacientov s *TP53*^{mut}, alebo del17p, a to nezávisle od typu predchádzajúcej liečby. Režim BEN + R v odporúčaniach nefiguruje [5]. V odporúčaniach NCCN (2026) nefigurujú režimy IBR mono, VEN mono ani VEN + R. Režim BEN + R je odporúčaný len pre starších pacientov, resp. pacientov so závažnými komorbiditami [6]. Nakoľko vychádzame primárne z európskych odporúčaní, postavenie režimov VEN + R a IBR mono považujeme za relatívne silné, zatiaľ čo postavenie VEN mono a BEN + R je slabšie. Podľa Metodickej príručky ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmakoekonomického rozboru lieku musí relevantný komparátor spĺňať zastúpenie aspoň na úrovni 20 %, pričom pri silnej pozícii v medzinárodných odporúčaniach postačuje 10 % [26]. Na základe prieskumu DR režimy IBR mono, BEN + R a VEN + R vykazujú relevantné zastúpenie v slovenskej klinickej praxi v populácii pacientov s R/R CLL, ktorí absolvovali predchádzajúcu liečbu cBTKi a BCL-2i. Za konzervatívne považujeme zahrnutie režimu VEN mono medzi komparátory, a to na základe jeho slabšej pozície v odporúčaniach ESMO (2024) a zastúpenia na úrovni približne [redacted] % [17]. Zahrnutie VEN mono medzi komparátory akceptujeme, pričom ho považujeme za konzervatívny prístup, ktorý by mohol znížiť neistotu výsledkov v rámci farmakoekonomického hodnotenia lieku.

- Klinická odborníčka A vo svojom vstupe uviedla, že za komparátory možno považovať monoterapiu akalabrutinibom, monoterapiu IBR, monoterapiu R, ako aj VEN + R a BEN + R.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

NIHO za relevantné komparátory v liečbe dospelých pacientov s R/R CLL, ktorí boli predtým liečení cBTKi a BCL-2i nepovažuje nasledovné:

- Chemoimunoterapeutické režimy
  - R v kombinácii s cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizónom (R-CHOP),
  - R v kombinácii s cyklofosfamidom, vinkristínom a prednizónom (R-COP) a iné.
- Idelalisib + R
- Akalabrutinib v monoterapii

Chemoimunoterapeutické režimy

Liečivo R je zaradené v ZKL, pričom jeho IO uvádza, že hradená liečba je indikovaná v kombinácii s chemoterapiou u pacientov s R/R CLL [19]. Podľa prieskumu DR je však zastúpenie týchto režimov v predmetnej indikácii nízke [17]. Klinická odborníčka A uviedla, že chemoimunoterapeutické režimy na báze R boli do veľkej miery nahradené inými formami cielenej liečby. Na základe uvedeného chemoimunoterapeutické režimy nepovažujeme za relevantné komparátory.

Idelalisib + rituximab

Režim nepovažujeme na relevantný komparátor, keďže nie je zaradený do ZKL [19] a zároveň sa nám nepotvrdilo jeho výrazné využitie off-label [16, 17].

Akalabrutinib

Akalabrutinib je cBTKi, ktorý je zaradený do ZKL s IO na liečbu pacientov s R/R CLL [19]. Nepovažujeme ho však za relevantný komparátor, nakoľko nemá v prieskume DR relevantné zastúpenie [17].

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	**Výskumná otázka**
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	**Výskumná otázka**
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?

4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

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

Porovnanie PIR s komparátorom BEN + R

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Názov štúdie	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT04666038	BRUIN CLL-321	PIR	Idelalisib + R BEN + R	119 : 119**	Aktívna, bez náboru*

** Ukončenie štúdie je plánované v 05/2027*

*** Zo 119 pacientov v ramene komparátora dostávalo 82 pacientov kombináciu idelalisib + R a 37 pacientov kombináciu BEN + R.*

R – rituximab, BEN – bendamustín

Zdroj: [11, 27]

Okrem vyššie popísanej klinickej štúdie DR predložil aj klinické dôkazy pre ostatné komparátory. NIHO však predložené dôkazy pre porovnanie s IBR mono, VEN mono a VEN + R nepovažuje za relevantné z hľadiska preddefinovanej populácie, intervencie, komparátorov, ukazovateľov a dizajnu štúdie (PICOS, z angl. population, intervention, comparison, outcome, study design), a preto ich nezahŕňa do ďalšieho hodnotenia klinickej účinnosti a bezpečnosti. Popis predmetných klinických dôkazov predložených DR, ako aj stručné dôvody ich nezahrnutia do ďalšieho hodnotenia uvádzame nižšie. Všetky nižšie popísané dôkazy DR predložil v rámci odpovede na Výzvu na opravu č. 1.

Porovnanie PIR s komparátorom IBR mono

V odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 DR pre porovnanie PIR s komparátorom IBR mono uviedol, že neexistujú komparatívne údaje pre porovnanie s opakovanou liečbou cBTKi v predmetnej populácii pacientov. DR však zároveň upozornil na výsledky štúdie BRUIN-314 porovnávajúcej PIR s IBR u pacientov s CLL a R/R CLL nepredliečených cBTKi [28, 29]. Predložená klinická štúdia z hľadiska populácie nespĺňa kritériá uvedené v PICOS, a preto ju nezahŕňame do ďalšieho hodnotenia klinickej účinnosti a bezpečnosti.

Porovnanie PIR s komparátormi VEN mono a VEN + R

V odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 DR pre porovnanie PIR s [redacted] predložil sieťovú metaanalýzu (NMA, z angl. network meta-analysis). [redacted]

[redacted]

4.1.1 Základná charakteristika

Klinická štúdia BRUIN CLL-321 [11, 27, 30]

Klinická štúdia BRUIN CLL-321 (NCT04666038) bola randomizovaná, multicentrická, medzinárodná, otvorená štúdia fázy 3. Zaradení boli pacienti s potvrdenou diagnózou CLL/SLL, ktorí podľa kritérií Medzinárodnej pracovnej skupiny pre chronickú lymfocytovú leukémiu (IWCLL, z angl. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) z roku 2018 vyžadovali liečbu a zároveň absolvovali predchádzajúcu terapiu cBTKi. Zaradení pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na liečbu PIR v monoterapii alebo na liečbu kombinovaným režimom podľa výberu skúšajúceho (buď kombinácia idelalisib + R alebo BEN + R). Pacienti boli pri randomizácii stratifikovaní podľa stavu del17p a podľa toho, či im bol pred zaradením do štúdie podávaný VEN. Dávkovacie schémy v jednotlivých ramenách uvádzame nižšie:

- PIR*: bol podávaný v dávke 200 mg perorálne raz denne, kontinuálne do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity
- idelalisib + R**:
    - idelalisib bol podávaný v dávke 150 mg perorálne dvakrát denne, kontinuálne do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity
    - R bol podávaný v dávke 375 mg/m^2 intravenózne v 1. deň 1. cyklu, následne v dávke 500 mg/m^2 každé 2 týždne (celkovo 4 dávky) a potom každé 4 týždne (celkom 3 dávky), s dĺžkou cyklu 28 dní
- BEN + R**:
    - BEN bol podávaný v dávke 70 mg/m^2 intravenózne (1. a 2. deň každého 28-dňového cyklu), počas maximálne 6 cyklov
    - R bol podávaný v dávke 375 mg/m^2 intravenózne 1. deň 1. cyklu, potom 500 mg/m^2 1. deň nasledujúcich 2 – 6 cyklov

* Podľa protokolu mohli pacienti v ramene PIR po potvrdení progresie ochorenia vo výnimočných prípadoch pokračovať v liečbe, ak ju dobre tolerovali a ak podľa názoru skúšajúceho lekára z nej naďalej mali klinický prínos; pokračovanie liečby po progresii podliehalo schváleniu sponzorom štúdie.

** V kontrolnom ramene mohli pacienti s potvrdenou progresiou ochorenia, ktorí spĺňali kritériá pre prechod na liečbu intervenciou (TS, z angl. treatment switching), prejsť na liečbu PIR. Protokol zároveň pripúšťal vo výnimočných prípadoch pokračovanie v pôvodnej liečbe aj po progresii, avšak pacienti pokračujúci v liečbe po progresii už neboli oprávnení na liečbu PIR. Podľa publikovaných výsledkov bol TS na PIR využitý u 50 zo 66 pacientov (76 %), ktorí mali podľa hodnotenia investigátora progresiu ochorenia a možnosť prechodu na PIR.

V populácii pacientov predliečených BTKi a zároveň BCL-2i boli nezávažnejšie rozdiely v následnej liečbe medzi ramenami nasledovné (pacienti mohli v rámci jednej následnej línie liečby dostávať viacero liečiv):

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita [30]

Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival) bolo v štúdii BRUIN CLL-321 definované ako čas od randomizácie po smrť z akéhokoľvek dôvodu. OS patrilo podľa protokolu klinickej štúdie BRUIN CLL-321 medzi sekundárne ukazovatele.

Morbidita [30, 31]

Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival) bolo v štúdii BRUIN CLL-321 vyhodnotené investigátorom ako aj nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC, z angl. independent review committee) a definované ako čas od randomizácie po progresiu ochorenia (podľa kritérií IWCLL z roku 2018) alebo po úmrtie z akejkoľvek príčiny, podľa toho, ktorá udalosť nastala skôr. PFS vyhodnotené IRC bolo primárnym ukazovateľom štúdie BRUIN CLL-321, zatiaľ čo PFS vyhodnotené investigátorom patrilo medzi sekundárne ukazovatele. U pacientov bez zaznamenanej progresie alebo úmrtia boli údaje PFS cenzurované ku dňu posledného hodnotenia ochorenia. Pacienti, ktorí pred zdokumentovanou progresiou začali následnú liečbu boli cenzurovaní v čase posledného hodnotenia ochorenia pred prijatím následnej liečby.

Kvalita života [30, 32]

V štúdii BRUIN CLL-321 bola kvalita života analyzovaná pomocou dotazníka vytvoreného Európskou organizáciou pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC; z angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer), ktorý bol zameraný na hodnotenie kvality života prostredníctvom 30 otázok (EORTC QLQ-C30; Quality of Life Questionnaire Core-30), ako aj doplnkové moduly zamerané na symptómy CLL/SLL. **EORTC QLQ-C30** zahŕňa päť funkčných škál (fyzické, kognitívne, emocionálne a sociálne fungovanie, fungovanie v rolách), tri symptómové škály (únava, bolesť, nauzea a vracanie), škálu globálneho zdravotného stavu/kvality života (GHS/QoL, z angl. global health status/quality of life) a šesť samostatných položiek hodnotiacich ďalšie symptómy, ktoré sa bežne vyskytujú u onkologických pacientov. Všetky skóre sa lineárne transformujú na škálu 0 – 100. Pri funkčných škálach a škále GHS/QoL vyššie skóre znamená lepšie fungovanie alebo lepšiu kvalitu života, zatiaľ čo pri symptómoch škálach a samostatných položkách vyššie skóre znamená vyššiu symptomatickú záťaž.

Hodnotu minimálnej klinicky významnej zmeny (MCID; z angl. Minimal Clinically Important Difference) znázorňuje Obrázok 4.

Obrázok 4: Hodnota minimálne klinicky významnej zmeny v štúdii BRUIN CLL-321

	Descriptive and time to event analyses, patient-level changes from baseline		Longitudinal analyses
Instrument	Threshold for Meaningful Improvement[17]	Threshold for Meaningful Worsening[17]	Threshold for meaningful improvement (group-level change)[18]
CLL/SLL-related Symptoms	-15.38	+10.25	-4.0
Physical function	+13.33	-13.33	+2.0
Fatigue	-16.66	+11.11	-4.0
Global health status/quality of life	+16.66	-16.66	+5.0

Zdroj: [32]

Symptómy súvisiace s CLL/SLL, fyzické fungovanie a únava boli hodnotené pri východiskovom vyšetrení (baseline) a následne každé 4 týždne počas obdobia liečby. Celkový zdravotný stav/kvalita života (GHS/QoL) boli hodnotené pri východiskovom vyšetrení a následne každých 12 týždňov počas liečby. U pacientov liečených režimom BEN + R bolo hodnotenie obmedzené na šesť liečebných cyklov. Pri všetkých liečebných režimoch bolo navyše vykonané kontrolné vyšetrenie 28 ± 7 dní po podaní poslednej dávky liečby alebo po rozhodnutí o ukončení liečby. Na základe harmonogramu hodnotení bolo obdobie komparatívnej analýzy definované ako čas od východiskového vyšetrenia do 25. týždňa u pacientov liečených PIR a režimom idelalisib + R, zatiaľ čo pre pacientov liečených kombináciou BEN + R to bolo obdobie od východiskového vyšetrenia do 21. týždňa a následné kontrolné vyšetrenie (približne v 25. týždni). Počiatočné vyplnenie dotazníkov pre ukazovatele reportované pacientmi (PRO, z angl. patient-reported outcomes) dosiahlo 76,4 % (91/119 pacientov) v ramene s PIR a 73,9 % (88/119 pacientov) v ramene idelalisib + R /BEN + R. V 25. týždni bola miera vyplnenia PRO 92,0 % (80/87) v ramene s PIR a 82,9 % (34/41 pacientov) v ramene idelalisib + R/BEN + R. V neskorších časových bodoch bolo v ramene idelalisib + R/BEN + R dostupných na hodnotenie menej pacientov, čo súviselo s vyššou mierou ukončenia liečby alebo dokončenia účasti v štúdii v tomto ramene.

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá

Nižšie (Tabuľka 5) uvádzame kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá štúdie BRUIN CLL-321.

Tabuľka 5: Hlavné inklúzne a exklúzne kritériá klinickej štúdie BRUIN CLL-321

Štúdia BRUIN CLL-321 (NCT04666038)	
Hlavné inklúzne kritériá:	**Hlavné exklúzne kritériá:**
• Vek 18 a viac rokov • Histologicky potvrdená diagnóza CLL/SLL podľa kritérií IWCLL z roku 2018 • Potreba liečby podľa kritérií IWCLL z roku 2018 • Známy del17p status • Predchádzajúca liečba cBTKi, a to buď v monoterapii, alebo v kombinácii s ďalším liečivom • ECOG 0 – 2 • Adekvátna funkcia orgánov • Dodržanie wash-out periódy po predchádzajúcej liečbe podľa protokolu štúdie • Nežiaduce udalosti súvisiace s predchádzajúcou liečbou museli ustúpiť na stupeň ≤ 1, vrátiť sa na východiskový stav alebo byť kontrolované liečbou • Používanie účinnej antikoncepcie u pacientov v reprodukčnom veku • Perorálna aplikovateľnosť liečby	• Známa alebo predpokladaná Richterova transformácia • Známe alebo predpokladané postihnutie centrálneho nervového systému lymfómom (okrem vybraných stabilných pacientov) • Závažné krvácanie na predchádzajúcej liečbe cBTKi • Aktívna sekundárna malignita • Veľký chirurgický zákrok ≤ 4 týždne pred liečbou • Anamnéza pretrvávajúcej liekmi indukovanej pneumonitídy, poškodenia pečene, primárnej biliárnej cirhózy, extrahepatálnej obštrukcie, alebo cirhózy pečene • Allogénna/autológna transplantácia kmeňových buniek, alebo terapia T bunkami generovanými s chimérickými antigénovými receptormi v priebehu 60 dní pred plánovaným podaním protokolovej liečby. • Niektoré autoimunitné, kardiovaskulárne a infekčné ochorenia • Klinicky významný malabsorpčný syndróm • Predchádzajúca liečba ncBTKi, ako aj niektoré ďalšie typy liečby absolvovanej v minulosti/súčasnosti (napr. warfarínová antikoagulačná liečba, vakcinácia živou vakcínou, atď.) • Tehotenstvo a laktácia • Hypersenzitivita na liečivá podávané v štúdii

Zdroj: [30]

Opis populácie [33]

Charakteristiky pacientov zo štúdie BRUIN CLL-321 sú uvedené nižšie (Obrázok 5).

Obrázok 5: Charakteristiky pacientov v štúdii BRUIN CLL-321

Characteristic	Pirtobrutinib (n = 119)	IdelaR/BR (n = 119)
Median age, years (range)	66 (42-90)	68 (42-85)
Male, No. (%)	83 (70)	83 (70)
Region, No. (%)		
North America	24 (20)	39 (33)
Europe	76 (64)	63 (53)
Asia	14 (12)	15 (13)
Australia	5 (4)	2 (2)
Histology, No. (%)		
CLL	109 (92)	108 (91)
SLL	10 (8)	11 (9)
Rai stage,[a] No. (%)		
0-II	58 (51)	62 (53)
III-IV	56 (49)	54 (47)
ECOG PS, No. (%)		
0	51 (43)	50 (42)
1	56 (47)	64 (54)
2	12 (10)	5 (4)
Bulky disease (lymph node), No. (%)		
<5 cm	67 (56)	53 (45)
≥5 cm	48 (40)	59 (50)
≥10 cm	14 (12)	18 (15)
No measurable target lesion at baseline	4 (3)	7 (6)
High-risk molecular features, No./n available (%)		
TP53 mutation	36/97 (37)	30/94 (32)
17p deletion	39/111 (35)	43/112 (38)
17p deletion and/or *TP53* mutation	51/94 (54)	53/98 (54)
Complex karyotype[b]	53/74 (72)	44/75 (59)
IGHV unmutated	90/97 (93)	74/93 (80)
11q deletion	19/101 (19)	25/99 (25)

Uvádzame iba najdôležitejšie charakteristiky pacientov zo štúdie BRUIN CLL-321. Zoznam kompletných vstupných charakteristík pacientov je dostupný vo verejnej publikácii Sharman et al. (2025) [33].

Zdroj: [33]

4.1.4 Čas analýzy dát

Výsledky účinnosti (OS a PFS) a bezpečnosti reportujeme zo štúdie BRUIN CLL-321 pri čase zberu údajov (DCO, z angl. data cut-off) z 08/2024. Medián dĺžky sledovania OS bol 20,37 (95 % interval spoľahlivosti (CI, z angl. confidence interval): 18,23 – 21,88) mesiaca v ramene PIR a 19,22 (95 % CI: 18,10 – 21,06) mesiaca v ramene idelalisib + R/BEN + R. Medián dĺžky sledovania PFS bol 19,35 (95 % CI: 16,66 – 22,14) mesiaca v ramene PIR a 17,74 (95 % CI: 13,93 – 22, 90) mesiaca v ramene idelalisib + R/BEN + R [33, 34]. DCO pri údajoch popisujúcich kvalitu života nebol reportovaný. Verejná publikácia uvádza iba trvanie zberu PRO údajov a mieru vyplnenia dotazníkov, ktoré bližšie popisujeme v časti 4.1.2 [32].

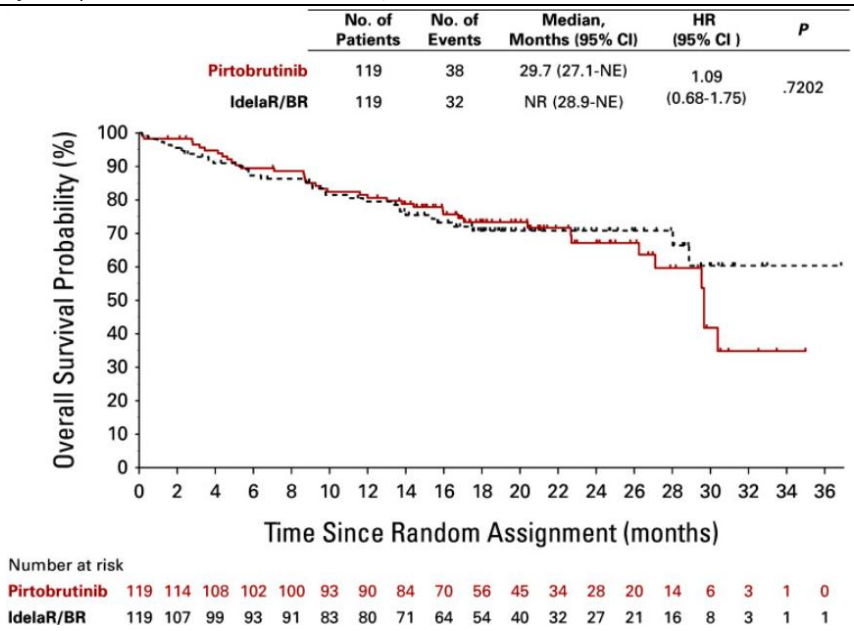
4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [33]

Kaplan-Meierove (KM) krivky OS zo štúdie BRUIN CLL-321 znázorňuje Obrázok 6. Odhad mediánu OS v ramene PIR bol 29,7 mesiaca (95 % CI 27,1 – nedosiahnuté). Medián OS v ramene idelalisib + R/BEN + R nebol dosiahnutý ani odhadnutý (95 % CI 28,9 – nedosiahnuté). Pomer rizík (HR, z angl. hazard ratio) bol 1,09 (95 % CI: 0,68 – 1,75; p = 0,7202).

Obrázok 6: KM krivky OS z porovnania PIR vs. idelalisib +R/BEN + R (BRUIN CLL-321)



NE – neodhadnuteľné; NR – nedosiahnuté

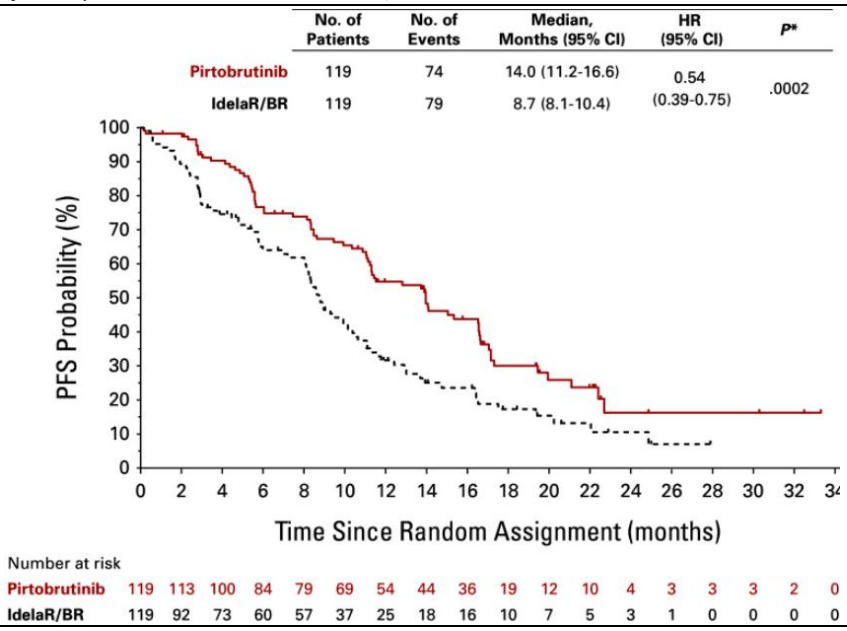
Zdroj: [33]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie (PFS) [33]

KM krivky PFS (hodnotené IRC) zo štúdie BRUIN CLL-321 znázorňuje Obrázok 7. Medián PFS v ramene PIR dosiahol 14,0 mesiaca (95 % CI: 11,2 – 16,6). Medián PFS v ramene idelalisib + R/BEN + R dosiahol 8,7 mesiaca (95 % CI: 8,1 – 10,4). HR bol 0,54 (95 % CI: 0,39 – 0,75; p = 0,0002). V analýze podskupín dosahoval HR PIR voči BEN + R hodnotu 0,63 (95 % CI: 0,38 – 1,06). V podskupine pacientov predliečených BCL-2i dosiahol HR hodnotu 0,54 (95 % CI: 0,35 – 0,83).

Obrázok 7: KM krivky PFS z porovnania PIR vs. idelalisib +R/BEN + R (BRUIN CLL-321)

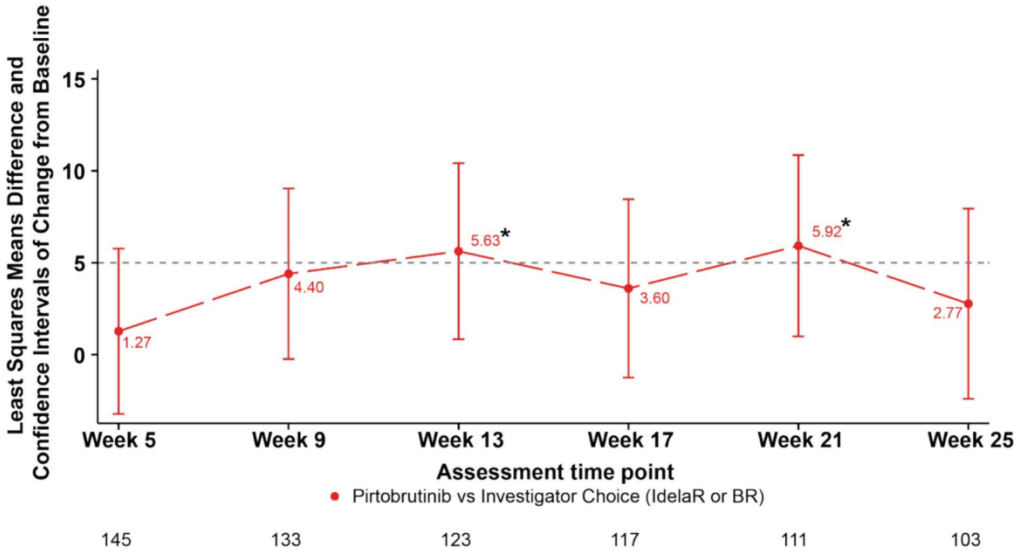


Zdroj: [33]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Výsledky longitudinálnych analýz odvodených z jednotlivých položiek vyhodnocovaných v rámci dotazníka EORTC QLQ-C30 znázorňuje Obrázok 8, Obrázok 9, Obrázok 10 a Obrázok 11.

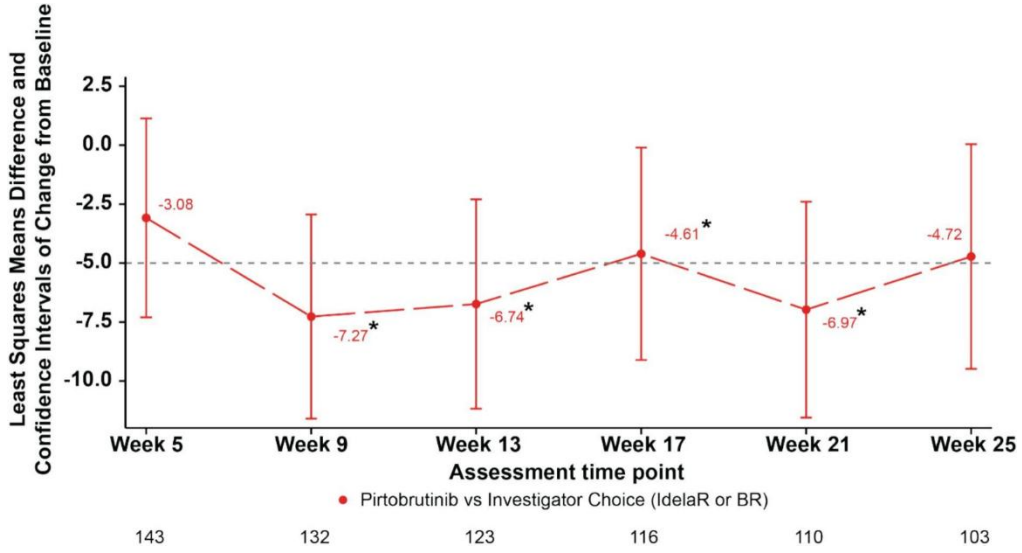
Obrázok 8: Longitudinálna analýza zmien fyzických funkcií oproti východiskovému stavu (štúdia BRUIN CLL-321)



Zmeny sú vyjadrené ako rozdiel medzi výsledkami zaznamenanými v ramene s PIR a v ramene idelalisib + R/BEN + R. Sivá prerušovaná čiara má označovať klinicky významnú zmenu. Hodnota klinicky významnej zmeny vyznačená v grafe nesúhlasí s preddefinovanými hodnotami klinicky významných zmien v štúdii BRUIN CLL-321, ktoré znázorňuje Obrázok 4.

Zdroj: [32]

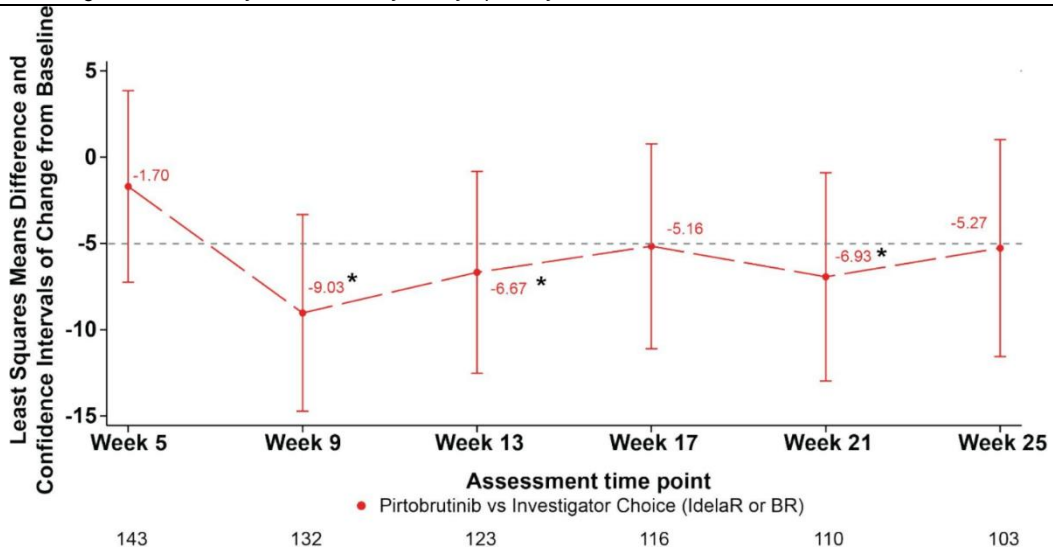
Obrázok 9: Longitudinálna analýza zmien symptomatickej záťaže oproti východiskovému stavu (štúdia BRUIN CLL-321)



Zmeny sú vyjadrené ako rozdiel medzi výsledkami zaznamenanými v ramene s PIR a v ramene idelalisib + R/BEN + R. Sivá prerušovaná čiara má označovať klinicky významnú zmenu. Hodnota klinicky významnej zmeny vyznačená v grafe nesúhlasí s preddefinovanými hodnotami klinicky významných zmien v štúdii BRUIN CLL-321, ktoré znázorňuje Obrázok 4.

Zdroj: [32]

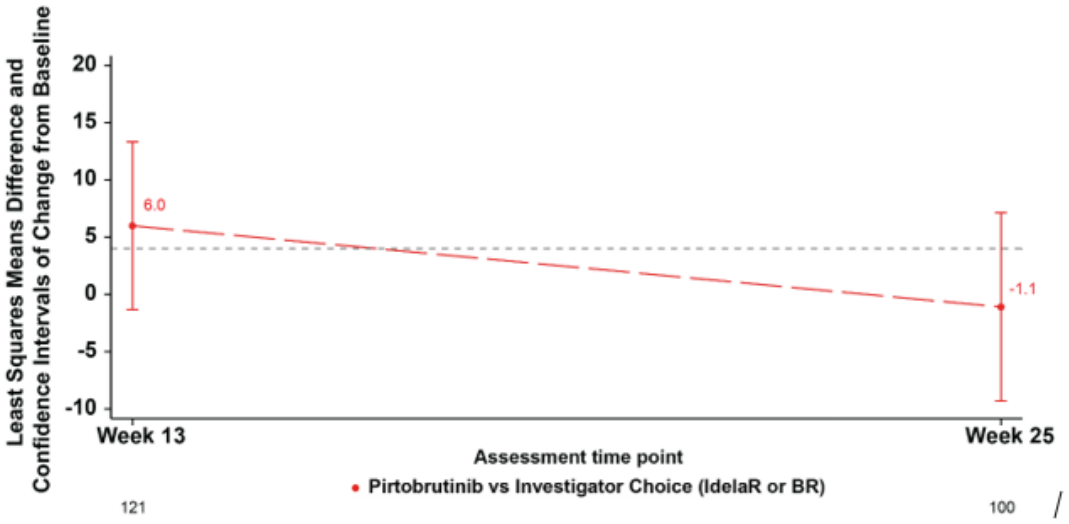
Obrázok 10: Longitudinálna analýza zmien miery únavy oproti východiskovému stavu (štúdia BRUIN CLL-321)



Zmeny sú vyjadrené ako rozdiel medzi výsledkami zaznamenanými v ramene s PIR a v ramene idelalisib + R/BEN + R. Sivá prerušovaná čiara má označovať klinicky významnú zmenu. Hodnota klinicky významnej zmeny vyznačená v grafe nesúhlasí s preddefinovanými hodnotami klinicky významných zmien v štúdii BRUIN CLL-321, ktoré znázorňuje Obrázok 4.

Zdroj: [32]

Obrázok 11: Longitudinálna analýza zmien GHS/QoL oproti východiskovému stavu (štúdia BRUIN CLL-321)



Zmeny sú vyjadrené ako rozdiel medzi výsledkami zaznamenanými v ramene s PIR a v ramene idelalisib + R/BEN + R. Sivá prerušovaná čiara má označovať klinicky významnú zmenu. Hodnota klinicky významnej zmeny vyznačená v grafe nesúhlasí s preddefinovanými hodnotami klinicky významných zmien v štúdii BRUIN CLL-321, ktoré znázorňuje Obrázok 4.

Zdroj: [32]

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť PIR bola hodnotená v štúdii BRUIN CLL-321. Komparatívne údaje sú dostupné len ako porovnanie PIR voči liečbe idelalisib + R/BEN + R. Samostatné porovnanie bezpečnosti PIR voči komparátoru BEN + R nie je dostupné. Analýzy bezpečnosti boli vykonané na pacientoch, ktorí boli randomizovaní a liečení. V štúdii BRUIN CLL-321 liečbu nedostali 3 pacienti z ramena PIR a 10 pacientov z ramena idelalisib + R/BEN + R. Analýza bezpečnosti tak zahŕňala 116 pacientov z ramena PIR a 110 pacientov z ramena idelalisib + R/BEN + R. Charakteristiky populácie, ktorá bola randomizovaná a liečená nie sú známe, dostupné sú len charakteristiky celej populácie, ktorá vstupovala do štúdie BRUIN CLL-321 (bližšie popísané v časti 4.1.3) [33]. DCO je popísaný v časti 4.1.4.

Hodnotené ukazovatele

V štúdii BRUIN CLL-321 boli vyhodnocované nasledovné ukazovatele:

- Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (TEAEs; z angl. Treatment-Emergent Adverse Events) akéhokoľvek stupňa;
- TEAEs stupňov 3 a 4;
- TEAEs stupňa 5;
- Počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu kvôli výskytu TEAEs;
- Závažné nežiaduce udalosti (SAEs, z angl. Serious Adverse Events).

Verejná publikácia Sharman et al. (2025) zároveň reportuje aj výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (TRAEs, z angl. Treatment-Related Adverse Event). Verejná publikácia Sharman et al. (2025), protokol štúdie, ani plán štatistických analýz však neuvádzajú definíciu TRAEs [30, 31, 33].

TEAEs boli v štúdii BRUIN CLL-321 definované ako nežiaduce udalosti, ktoré sa prvýkrát vyskytli alebo sa zhoršili v priebehu od podania prvej dávky liečiva do 30 dní (s tolerančným oknom +7 dní) po dátume podania poslednej dávky liečiva, alebo do prvého dňa začatia novej protinádorovej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Závažnosť TEAEs bola v štúdii BRUIN CLL-321 klasifikovaná na základe Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce

udalosti (CTCAE, z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events) podľa amerického Národného onkologického inštitútu (NCI, z angl. National Cancer Institute), verzia 5.0 [31].

SAEs boli v štúdii BRUIN CLL-321 podľa plánu štatistických analýz definované ako akákoľvek neočakávaná zdravotná udalosť, ktorá po podaní akejkoľvek dávky vedie k úmrtiu, vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, má za následok trvalé alebo významné zdravotné postihnutie alebo práceneschopnosť, prejavuje sa vrodenou odchýlkou alebo chybou (u dieťaťa subjektu vystaveného danému liečivu), či predstavuje ohrozenie na živote alebo vyústi do úmrtia. Ohrozenie na živote je špecifikované ako stav, kedy je pacient v bezprostrednom ohrození života v dôsledku nežiaducej udalosti v okamihu jej výskytu, nezahŕňa teda udalosti ktoré by mohli spôsobiť smrť ak by sa vyskytli v závažnejšej forme ale by pôsobili po dlhšie obdobie [31].

Klasifikácia stupňa intenzity nežiaducich udalostí (AEs, z angl. adverse events) podľa CTCAE NCI verzia 5.0

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

Miera ukončenia liečby z dôvodu výskytu TEAEs.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [11, 33]

Výskyt TEAEs všetkých stupňov, ako aj výskyt TEAEs stupňov 3 – 4 zo štúdie BRUIN CLL-321 znázorňuje Obrázok 12.

TEAEs 5. stupňa sa vyskytli u 12 pacientov (10,3 %) v ramene s PIR a u 10 pacientov (9,2 %) v ramene idelalisib + R/BEN + R.

SAEs boli hlásené u 55 pacientov (47,4 %) v ramene s PIR a u 51 pacientov (46,8 %) v ramene idelalisib + R/BEN + R. Najčastejšie išlo o pneumóniu (PIR: 18 pacientov, 15,5 %; idelalisib + R/BEN + R: 12 pacientov, 11,0 %), pneumóniu spojenú s ochorením Covid-19 (PIR: 4 pacienti, 3,4 %; idelalisib + R/BEN + R: 3 pacienti, 2,8 %) a anémiu (PIR: 3 pacienti, 2,6 %; idelalisib + R/BEN + R: 2 pacienti, 1,8 %).

K ukončeniu liečby z dôvodu výskytu TEAEs došlo u 20 pacientov (17,2 %) v ramene PIR a 38 pacientov (34,9 %) v ramene idelalisib + R/BEN + R. Ukončenie liečby pre neprijateľnú toxicitu sa vyskytlo u 20 pacientov (17,2 %) v ramene PIR a 8 pacientov (7 %) v ramene idelalisib + R/BEN + R.

Obrázok 12: Výsledky komparatívnej bezpečnosti z porovnania PIR voči kombináciám idelalisib + R/BEN + R (BRUIN CLL-321)

AE	Pirtobrutinib (n = 116)		IdelaR/BR (n = 109)	
	Any Grade, No. (%)	Grade 3/4, No. (%)	Any Grade, No. (%)	Grade 3/4, No. (%)
Anemia	23 (19.8)	13 (11.2)	19 (17.4)	8 (7.3)
Pneumonia	26 (22.4)	18 (15.5)	13 (11.9)	9 (8.3)
Neutropenia	21 (18.1)	17 (14.7)	17 (15.6)	13 (11.9)
Diarrhea	19 (16.4)	0 (0)	34 (31.2)	6 (5.5)
Cough	19 (16.4)	0 (0)	19 (17.4)	0 (0)
COVID-19	15 (12.9)	0 (0)	20 (18.3)	4 (3.7)
Pyrexia	15 (12.9)	1 (0.9)	29 (26.6)	1 (0.9)
Fatigue	13 (11.2)	2 (1.7)	22 (20.2)	1 (0.9)
Nausea	13 (11.2)	1 (0.9)	22 (20.2)	0 (0)
Vomiting	8 (6.9)	1 (0.9)	19 (17.4)	0 (0)
ALT increased	4 (3.4)	1 (0.9)	19 (17.4)	10 (9.2)
Infusion-related reaction	0 (0)	0 (0)	19 (17.4)	3 (2.8)
Weight decreased	4 (3.4)	0 (0)	18 (16.5)	0 (0)
AE of interest				
Anemia[a]	24 (20.7)	13 (11.2)	19 (17.4)	8 (7.3)
Atrial fibrillation and atrial flutter	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	0 (0)
Bleeding	25 (21.6)	4 (3.4)	11 (10.1)	0 (0)
Bruising[b]	9 (7.8)	1 (0.9)	3 (2.8)	0 (0)
Petechiae and purpura	6 (5.2)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)
Hemorrhage[c]	18 (15.5)	3 (2.6)	8 (7.3)	0 (0)
Hypertension	8 (6.9)	3 (2.6)	4 (3.7)	1 (0.9)
Infections[d]	74 (63.8)	25 (21.6)	54 (49.5)	21 (19.3)
Infection without COVID-19	67 (57.8)	26 (22.4)	47 (43.1)	19 (17.4)
Neutropenia[e]	31 (26.7)	24 (20.7)	37 (33.9)	30 (27.5)
Thrombocytopenia[f]	11 (9.5)	9 (7.8)	17 (15.6)	8 (7.3)

Reportované sú TEAEs vyskytujúce sa u ≥ 15% pacientov v ktoromkoľvek liečebnom ramene.

Zdroj: [33]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita

Pri hodnotení internej validity štúdie BRUIN CLL-321, sme vychádzali z hodnotenia Externej hodnotiacej skupiny (EAG, z angl. External Assessment Group) pre anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (NICE, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence) [34]. Internú validitu štúdie BRUIN CLL-321 považujeme za adekvátnu, pričom jej limitácie diskutujeme v bodoch nižšie:

- Veľkosť populácie bola relatívne nízka, možno ju však považovať za akceptovateľnú pri zohľadnení špecifických kritérií, ktoré museli pacienti spĺňať pre zaradenie do štúdie (pacienti s R/R CLL, ktorí absolvovali predchádzajúcu liečbu cBTKi). Randomizácia prebehla z metodologického hľadiska správne, bola vykonaná na základe stratifikácie podľa del17p a predchádzajúcej liečby VEN. Obe liečebné ramená boli vo väčšine základných charakteristík vyrovnané, líšili sa však v prítomnosti tzv. „bulky“ choroby (< 5 cm: 56 % pacientov v ramene PIR, 45 % pacientov v ramene idelalisib + R/BEN + R) a v niektorých molekulárnych charakteristikách ochorenia (napr. komplexný karyotyp, nemutované *IGHV*, prítomnosť del11q).
- Nezaslepený dizajn je potenciálnym zdrojom rizika skreslenia pre subjektívne dáta, najmä ukazovatele reportované pacientmi (napr. kvalita života a niektoré nežiaduce udalosti).
- Proporcionalita rizík v OS sa na základe vizuálneho hodnotenia KM kriviek v ramenách PIR a idelalisib + R/BEN + R javí byť porušená. Proporcionalitou rizík v sa vo svojom hodnotení zaoberal aj NICE, a to pri viacerých ukazovateľoch, ktoré mali charakter analýzy času do udalosti (z angl. time-to-event). NICE uvádza, že hodnotenie proporcionality rizík pri OS nebolo dostupné. V prípade PFS boli testy proporcionality rizík nekonzistentné. Nie je preto jasné, či predpoklad proporcionality rizík pri OS a PFS platí [34 – str. 357 – 359]. Interpretáciu KM dát pre OS a PFS zo štúdie BRUIN CLL-321 spájame s neistotou.
- Výsledky pre OS boli v čase poslednej analýzy nezrelé. Zaznamenaný bol nízky počet udalostí (38/119 v ramene PIR a 32/119 v ramene idelalisib + R/BEN + R). V ramene PIR ani v ramene idelalisib + R/BEN + R nebol dosiahnutý horný CI OS. V ramene PIR bol medián OS odhadnutý na 29,7 mesiaca, zatiaľ čo v ramene idelalisib + R/BEN + R nebolo možné medián OS odhadnúť. Odhad mediánu OS v ramene PIR bol založený na veľmi malom počte pacientov zostávajúcich v riziku na konci sledovania. Interpretáciu výsledkov OS preto spájame s významnou neistotou.
- Pri PFS boli aplikované pravidlá cenzurovania, podľa ktorých boli pacienti prechádzajúci na následnú liečbu cenzurovaní v čase posledného hodnotenia ochorenia pred začatím následnej liečby. Cenzurovanie pacientov prechádzajúcich na následnú liečbu však môže predstavovať informatívne cenzurovanie, keďže pacienti prechádzajúci na následnú liečbu môžu mať vyššie riziko progresie ako pacienti zostávajúci v sledovaní. Informatívne cenzurovanie považujeme za prvok neistoty.
- V štúdii bol dovolený TS. TS pacientov z ramena idelalisib + R/BEN + R na PIR mohol ovplyvniť odhad OS. Tento potenciálny zdroj skreslenia však bol adresovaný troma preddefinovanými analýzami senzitivity; (i) cenzurovanie pri TS, (ii) *post hoc* analýza využívajúca metódu váženia podľa inverznej pravdepodobnosti cenzurovania (IPCW, z angl. inverse probability of censoring weighting) (iii) *post hoc* analýza využívajúca dvojstupňový model zrýchleného času do udalosti (AFT, z angl. accelerated failure time). Všetky uvedené analýzy priniesli konzistentný smer efektu v prospech PIR (HR 0,99; 0,87; 0,78) bez preukázania štatisticky významného rozdielu medzi ramenami PIR a idelalisib + R/BEN + R. Hoci tieto analýzy znižujú riziko skreslenia spôsobeného TS, ich výsledky sú závislé od modelových predpokladov a vzhľadom na široké intervaly spoľahlivosti pretrváva neistota pri interpretácii OS.
- Dĺžku sledovania OS (medián dĺžky sledovania 20,37 mesiaca v ramene PIR a 19,22 mesiaca v ramene idelalisib + R/BEN + R) a PFS (medián dĺžky sledovania 19,35 mesiaca v ramene PIR a 17,74 mesiaca v ramene idelalisib + R/BEN + R) považujeme za nedostatočnú. Koniec KM krivky pre OS aj PFS vykazuje plató, nie je však isté, či toto plató bude pretrvávať aj dlhodobo. Konečná časť KM kriviek sa javí byť výrazne ovplyvnená cenzurovaním, má nízky počet pacientov, u ktorých by mohla nastať udalosť a je potrebné interpretovať ju s opatrnosťou.
- Hodnotenie kvality života je limitované relatívne nízkym počtom pacientov s vyhodnotiteľnými dátami v neskorších časových bodoch. Pri kvalite života je interpretácia dát sťažená aj nejednoznačným reportovaním výsledkov, nakoľko hodnoty klinicky významných zmien vyznačené v grafoch vo verejnej publikácii nesúhlasia s preddefinovanými zmenami MCID na úrovni skupiny.

Externá validita

Externú validitu štúdie BRUIN CLL-321 považujeme za dostatočnú, spájame ju však s viacerými limitáciami diskutovanými v bodoch nižšie:

- Kontrolné rameno štúdie tvorila liečba podľa výberu skúšajúceho (investigator's choice), pozostávajúca z liečby idelalisib + R (69 %), alebo BEN + R (31 %). V kontrolnom ramene tak boli použité dva odlišné terapeutické prístupy: chemoimunoterapia (BEN + R) a cielená liečba kombinovaná s imunoterapiou (idelalisib + R). Hoci boli výsledky pre pacientov liečených BEN + R reportované v rámci analýzy podskupín, tieto analýzy nemajú dostatočnú štatistickú silu ani kontrolu multiplicity pre posúdenie heterogenity účinku. Analýzy podskupín navyše boli dostupné len pre PFS, nie však pre OS. Interpretácia účinnosti PIR voči relevantnému komparátoru BEN + R je preto do veľkej miery limitovaná.
- Podľa inklúznych kritérií boli do štúdie BRUIN CLL-321 zahrnutí len pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 – 2. Dôkazy o účinnosti a bezpečnosti liečby PIR voči BEN + R nie sú dostupné pre podskupinu pacientov s horším výkonnostným stavom (ECOG ≥ 3). Limitácia výkonnostným stavom nie je reflektovaná v navrhovanom IO.
- DR požaduje úhradu pre pacientov, ktorí boli predtým liečení cBTKi a BCL-2i. Takýchto pacientov bolo 50 % v ramene PIR a 52 % v ramene idelalisib + R/BEN + R. V rámci analýzy podskupín boli reportované aj výsledky pre pacientov, ktorí absolvovali liečbu cBTKi aj BCL2i. Z verejných publikácii nie je jasné, či boli títo pacienti liečení kombináciou cBTKi + BCL-2i, alebo tieto terapie absolvovali sekvenčne. Analýzy podskupín boli dostupné len pre PFS, nie však pre OS. Tieto výsledky sú navyše reportované len pre porovnanie PIR voči idelalisib + R/BEN + R, t. j. nie samostatne voči relevantnému komparátoru BEN + R. Interpretácia účinnosti PIR v podskupine pacientov predliečených BTKi a BCL-2i je preto do veľkej miery limitovaná.
- Do štúdie BRUIN CLL-321 nemohli byť zaradení pacienti s niektorými komorbiditami (napr. autoimunitné, kardiovaskulárne a infekčné ochorenia, malabsorpčný syndróm, atď.), ako ani pacienti s niektorými typmi predchádzajúcej liečby. V dôsledku exklúznych kritérií zahrnutých štúdií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v klinickej štúdii.

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

DR nepredložil porovnanie PIR voči IBR mono, VEN mono a VEN + R pre predmetnú indikáciu, ktoré by spĺňalo kritériá zadefinované v PICOS. Hodnotenie klinickej účinnosti PIR voči IBR mono, VEN mono a VEN + R pre predmetnú indikáciu preto nebolo možné. PIR na základe dostupných dôkazov nepreukázal prínos voči komparátoru BEN + R v OS, účinnosť PIR a BEN + R v OS považujeme za podobnú. Prínos v PFS považujeme za preukázaný. Prínos bol preukázaný u dospelých pacientov s R/R CLL vo výkonnostnom stave 0 – 2 podľa ECOG, ktorí boli predtým liečení cBTKi a BCL-2i na základe štúdie BRUIN CLL-321. Prínos PIR voči komparátoru BEN + R v kvalite života považujeme za preukázaný.

Liečba PIR nepreukázala prínos voči BEN + R v OS. Pre ukazovateľ OS nebol (pri mediáne dĺžky sledovania 20,37 mesiaca v ramene PIR a 19,22 mesiaca v ramene idelalisib + R/BEN + R) dosiahnutý horný CI v ramene PIR ani v ramene idelalisib + R/BEN + R. V ramene PIR bol medián OS odhadnutý na 29,7 mesiaca, zatiaľ čo v ramene idelalisib + R/BEN + R nebolo možné medián OS odhadnúť. HR PIR voči liečbe idelalisib + R/BEN + R bol 1,09 (95 % CI: 0,68 – 1,75; p = 0,7202). Pre porovnanie PIR voči relevantnému komparátoru BEN + R nebola vykonaná podskupinová analýza. **Porovnanie OS PIR voči komparátorom IBR mono, VEN mono a VEN + R spĺňajúce podmienky PICOS nie je dostupné.**

Prínos PIR voči BEN + R v PFS považujeme za preukázaný, no značne neistý. Pre ukazovateľ PFS bol (pri mediáne dĺžky sledovania 19,35 mesiaca v ramene PIR a 17,74 mesiaca v ramene idelalisib + R/BEN + R) v ramene PIR dosiahnutý medián 14,0 mesiaca (95 % CI: 11,2 – 16,6). Medián PFS v ramene idelalisib + R/BEN + R dosiahol 8,7 mesiaca (95 % CI: 8,1 – 10,4). HR bol 0,54 (95 % CI: 0,39 – 0,75; p = 0,0002). V podskupinovej analýze dosahoval HR pre porovnanie PIR voči BEN + R hodnotu 0,63 (95 % CI: 0,38 – 1,06). V podskupine pacientov predliečených cBTKi aj BCL-2i dosiahol HR PFS hodnotu 0,54 (95 % CI: 0,35 – 0,83). **Porovnanie PFS PIR voči komparátorom IBR mono, VEN mono a VEN + R spĺňajúce podmienky PICOS nie je dostupné.**

Hodnotenie klinického prínosu PIR voči relevantnému komparátoru BEN + R v OS a PFS je spojené s významnými limitáciami, ktoré sú diskutované nižšie, v odseku pojednávajúcom o validite klinickej štúdie BRUIN CLL-321.

Prínos PIR voči BEN + R v kvalite života považujeme za preukázaný, spájame ho však s významnou neistotou. Analýza PRO naznačuje konzistentný trend v prospech PIR naprieč viacerými doménami kvality života hodnotenými pomocou domén EORTC QLQ-C30 (symptómy súvisiace s CLL/SLL, fyzické fungovanie a miera únavy). S výnimkou GHS/QoL bol odhad rozdielu medzi ramenami v jednotlivých doménach vo všetkých hodnotených časových bodoch numericky priaznivý pre PIR. Klinicky významné rozdiely a štatistická významnosť v prospech PIR však boli pozorované len v niektorých časových bodoch. Výsledky preto podporujú priaznivý vplyv PIR na kvalitu života, avšak rozsah benefitu nebol konzistentne klinicky ani štatisticky významný počas celého obdobia sledovania. Navyše, kvalita života bola hodnotená voči celému kontrolnému ramenu pacientov zo štúdie BRUIN CLL-321 (t. j. idelalisib + R/BEN + R) a nebola samostatne vyhodnotená voči relevantnému komparátoru BEN + R. **Porovnanie kvality života pacientov liečených PIR voči pacientom liečených komparátormi IBR mono, VEN mono a VEN + R spĺňajúce podmienky PICOS nie je dostupné.**

Výskyt TEAEs všetkých stupňov, ako aj výskyt TEAEs stupňov 3 – 4 bol v štúdii BRUIN CLL-321 podobný medzi PIR a idelalisib + R/BEN + R. TEAEs akéhokoľvek stupňa sa vyskytli u 108 (93,1 %) pacientov z ramena PIR a u 107 (98,2 %) pacientov z ramena idelalisib + R/BEN + R. Pri TEAEs stupňov 3 – 4 sa v ramene PIR sa častejšie vyskytovala anémia (PIR: 11,2 %; idelalisib + R/BEN + R: 7,3 %), pneumónia (PIR: 15,5 %; idelalisib + R/BEN + R: 8,3 %) a neutropénia (PIR: 14,7 %; idelalisib + R/BEN + R: 11,9 %), zatiaľ čo v ramene idelalisib + R/BEN + R bol zaznamenaný vyšší výskyt hnačky (PIR: 0 %; idelalisib + R/BEN + R: 5,5 %), infekcie Covid-19 (PIR: 0 %; idelalisib + R/BEN + R: 3,7 %) a zvýšenej hodnoty alanínaminotransferázy (PIR: 0 %; idelalisib + R/BEN + R: 9,2 %). TEAEs 5. stupňa sa vyskytli u 12 pacientov (10,3 %) v ramene s PIR a u 10 pacientov (9,2 %) v ramene idelalisib + R/BEN + R. SAEs boli hlásené u 55 pacientov (47,4 %) v ramene s PIR a u 51 pacientov (46,8 %) v ramene idelalisib + R/BEN + R. K ukončeniu liečby z dôvodu výskytu TEAEs došlo u 20 pacientov (17,2 %) v ramene PIR a 38 pacientov (34,9 %) v ramene idelalisib + R/BEN + R. Ukončenie liečby pre neprijateľnú toxicitu sa vyskytlo u 20 pacientov (17,2 %) v ramene PIR a 8 pacientov (7 %) v ramene idelalisib + R/BEN + R. Bezpečnosť bola hodnotená voči celému kontrolnému ramenu pacientov zo štúdie BRUIN CLL-321 (t. j. idelalisib + R/BEN + R) a nebola samostatne vyhodnotená voči relevantnému komparátoru BEN + R. **Porovnanie bezpečnosti PIR voči komparátorom IBR mono, VEN mono a VEN + R spĺňajúce podmienky PICOS nie je dostupné.**

Validitu klinickej štúdie BRUIN CLL-321 považujeme za dostatočnú pre zhodnotenie prínosu liečby PIR voči komparátoru BEN + R, spájame ju však s významnými limitáciami. Zdrojom neistoty v rámci internej validity je nezaslepený dizajn, mierne nevyvážené charakteristiky medzi ramenami, prítomnosť TS v dizajne štúdie a relatívne krátka dĺžka sledovania. Limitáciou v externej validite je najmä fakt, že pre väčšinu ukazovateľov boli výsledky reportované výhradne pre porovnanie PIR voči idelalisib + R/BEN + R, a nie samostatne voči relevantnému komparátoru BEN + R. Ďalšími limitáciami v externej validite sú rozdiely vo výkonnostnom stave a limitovaných komorbiditách pacientov vstupujúcich do štúdie. Zároveň, len 50 % pacientov v ramene PIR a 52 % pacientov v ramene idelalisib + R/BEN + R absolvovalo okrem predchádzajúcej liečby cBTKi aj predchádzajúcu liečbu BCL-2i. DR zároveň nepredložil žiaden dôkaz o porovnateľnej účinnosti režimov idelalisib + R a BEN + R. Interpretáciu jednotlivých aspektov klinickej účinnosti, bezpečnosti a kvality života zároveň spájame s významnou neistotou, pričom jej zdroje popisujeme nižšie.

Neistota pri interpretácii OS plynie z nízkeho počtu udalostí, nedosiahnutého mediánu v ramene idelalisib + R/BEN + R a formálne odhadnutého mediánu v ramene PIR, ako aj z nedostupného hodnotenia proporcionality rizík. Neistota pri interpretácii PFS plynie z informatívneho cenzurovania a otázneho dodržania predpokladu proporcionality rizík. Hoci boli výsledky PFS pre pacientov liečených BEN + R reportované v rámci analýzy podskupín, tieto analýzy nemajú dostatočnú štatistickú silu ani kontrolu multiplicity pre posúdenie heterogenity účinku. Výsledky analýzy podskupín zo štúdie BRUIN CLL-321 zároveň poukazujú na určitú úroveň nekonzistentnosti v účinnosti idelalisib + R a BEN + R v ukazovateli PFS. Hodnotenie kvality života je limitované relatívne nízkym počtom pacientov s vyhodnotiteľnými dátami v neskorších časových bodoch. Pri kvalite života je interpretácia dát sťažená aj nejednoznačným reportovaním výsledkov, nakoľko hodnoty klinicky významných zmien vyznačené v grafoch vo verejnej publikácii nesúhlasia s preddefinovanými zmenami MCID na úrovni skupiny.

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)

Tento aspekt farmakoekonomického modelu (FEM) nebol kontrolovaný, keďže PIR podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

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

5.1.2 Populácia

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

5.1.3 Klinická účinnosť

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

5.1.4 Klinická bezpečnosť

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

5.1.5 Údaje o kvalite života

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

5.1.6 Náklady

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

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

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

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

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

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

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

5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

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

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

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

5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

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

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO

Dopad na rozpočet nebol hodnotený.

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

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

7.1. Etická analýza

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

Predložené klinické dáta nepreukázali prínos PIR voči komparátoru BEN + R v OS a s veľkou neistotou považujeme za preukázaný prínos PIR voči BEN + R v PFS. Prínos v kvalite života považujeme za preukázaný, spájame ho však s významnou neistotou. DR nepredložil pre predmetnú indikáciu porovnanie PIR voči IBR mono, VEN mono a VEN + R, ktoré by spĺňalo kritériá zadefinované v PICOS. Hodnotenie klinickej účinnosti, bezpečnosti a kvality života PIR voči IBR mono, VEN mono a VEN + R pre predmetnú indikáciu preto nebolo možné.

Klinická odborníčka A vo svojom vstupe uviedla, že oproti dostupným terapiám predpokladá klinický prínos. Zároveň poznamenala, že PIR vykazuje vyššiu selektivitu k BTK v porovnaní s IBR a je v súčasnosti v odporúčaniach pre liečbu R/R CLL uprednostňovaný pred IBR kvôli nižšej miere nežiaducich účinkov.
Klinická odborníčka B, ktorá poskytla vstup pre indikáciu B sa čiastočne vyjadrila aj k populácii pacientov predliečených BTKi a BCL-2i, pričom uviedla, že u takýchto pacientov narastá teoretické očakávanie prínosu kontinuálnej blokády signalizačných dráh s včasnejším relapsom/refrakteritou [25].
Pacientska organizácia Lymfoma a Leukémia Slovensko vo svojom vstupe pre indikáciu B [25] uviedla, že pacienti o liečbe PIR doteraz nepočuli, očakávajú však od neho najmä záchranu života a návrat do životného komfortu.
Z dôvodu nepredloženia klinických dôkazov spĺňajúcich podmienky PICOS pre komparátory IBR mono, VEN mono a VEN + R nebolo možné zhodnotiť prínos liečby PIR, a tak posúdiť nakoľko očakávania odborníkov a pacientov zodpovedajú klinickému prínosu lieku Jaypirca. Za problematický považujeme aj nezaslepený dizajn štúdie BRUIN CLL-321. Vzhľadom na to, že forma podania sa medzi ramenami PIR a idelalisib + R/BEN + R líšila, jej zaslepenie by bolo objektívne náročné.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

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

7.1.3 Rovnosť (F0012)

Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo-neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.). Odhad dopadu na rozpočet nebol vyčíslený kvôli nemožnosti zhodnotenia nákladovej efektívnosti PIR. Nie je preto zrejmé, koľko by táto čiastka predstavovala.

7.2. Organizačné aspekty

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

PIR pacient užíva sám vo forme perorálnych tabliet, a to v dávke 200 mg denne. Pacienti majú dávku užívať každý deň v približne rovnakom čase. Problémy na úrovni gastrointestinálneho traktu môžu ovplyvniť úroveň absorpcie perorálnych liekových foriem. Pre zabezpečenie adherencie pacientov, ako aj eliminovanie rizika predávkovania je potrebné pacientov poučiť o správnom spôsobe užívania lieku. Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity. SPC lieku Jaypirca uvádza, že v prípade výskytu niektorých nežiaducich účinkov stupňa 3 a viac sa má liečba prerušiť až do návratu na stupeň 1 alebo na počiatočnú hodnotu [10].
IBR je podávaný ako perorálne tablety. Odporúčaná dávka pre liečbu R/R CLL v monoterapii je 420 mg jedenkrát denne. V liečbe sa pokračuje do progresie ochorenia alebo kým ju pacient toleruje [18]. Vzhľadom na formu podania je záťaž pacienta a zdravotníckeho personálu podobná ako v prípade PIR.
VEN je podávaný vo forme perorálnych tabliet. V režime VEN mono je začiatočná dávka VEN 20 mg jedenkrát denne počas 7 dní. Dávka sa musí postupne titrovať v priebehu 5 týždňov, až kým sa nedosiahne denná dávka 400 mg. V režime VEN mono sa následne odporúča dávka 400 mg VEN jedenkrát denne. Liečba pokračuje až do progresie ochorenia alebo kým ju pacient toleruje [23]. Obdobie titrácie je spojené so zvýšeným rizikom vzniku syndrómu z rozpadu nádoru (TLS, z angl. tumor lysis syndrome), čo popisuje aj Karta pre pacienta zverejnená na stránke štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) [35]. Komplikovanejšie dávkovanie a sledovanie príznakov prípadného vzniku TLS počas prvých 5 týždňov liečby VEN mono tak môže byť spojené s vyššou záťažou pre pacienta. Klinická odborníčka A vo svojom vstupe uviedla, že postupná titrácia dávky VEN v trvaní 5 týždňov oddaľuje nástup liečebnej odpovede.
V režime VEN + R dochádza k titrácii VEN rovnako ako opisuje odsek vyššie – to je spojené so zvýšenou záťažou pre pacienta a s oddialením nástupu liečebnej odpovede. V režime VEN + R je odporúčaná dávka VEN 400 mg jedenkrát denne. VEN sa užíva 24 mesiacov od 1. dňa 1. cyklu podávania liečiva R (prvý cyklus liečby R začína po ukončení

5-týždňovej titračnej schémy VEN) [23]. Liečivo R je podávané vo forme intravenóznej infúzie, pričom sa podáva v dávke 375 mg/m^2 pre 1. cyklus a 500 mg/m^2 pre 2. – 6. cyklus [23]. V porovnaní s perorálne podávaným PIR môže byť intravenózne podávanie R spojené s vyššou záťažou pacienta aj zdravotníckeho personálu.
V režime BEN + R je BEN podávaný intravenózne v dávke 70 mg/m^2 v dňoch 1 a 2 každých 28 dní. Dávkovanie R v rámci režimu BEN + R je 375 mg/m^2 v 1. cykle a 500 mg/m^2 v nasledujúcich cykloch vo forme intravenóznej infúzie [22]. Klinická odborníčka A vo svojom vstupe uviedla, že mnohí pacienti s nedostatočným sociálnym zázemím majú problém dochádzať na infúznu liečbu do centra, najmä na režim BEN + R, ktorý sa podáva dva dni po sebe raz za mesiac. Klinická odborníčka B, ktorá poskytla vstup pre indikáciu B sa čiastočne vyjadrila aj k populácii pacientov predliečených BTKi a BCL-2i, pričom uviedla, že táto skupina je ohrozená rýchlo progresiou – tzv. „flair“ efektom, pričom upozornila na dôležitosť časového faktora pri jeho zvládnutí [25].

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa navrhovaného preskripčného obmedzenia môže liečbu PIR predpísať onkológ alebo hematológ. Hradenie liečby má podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Klinická odborníčka A uviedla, že liečba PIR by mala byť predpisovaná v špecializovaných centrách onkohematológmi a onkológmi.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacienti z organizácie Lymfoma a Leukémia Slovensko vo svojom vstupe pre indikáciu B [25] uviedli, že od liečby PIR očakávajú predovšetkým záchranu života. Zároveň veria, že potlačením choroby sa človeku opäť otvorí priestor na samostatné venovanie sa záľubám a činnostiam, ktoré pod tlakom diagnózy nebolo možné vykonávať. Pacientska organizácia vo svojom vstupe ďalej uviedla, že pacienti si uvedomujú riziko vedľajších účinkov spojených s liečbou PIR. Pacientske očakávania sú teda pozitívne, vo vstupe pacientskej organizácie sa však zároveň uvádza, že jej pacienti doteraz o liečbe PIR nepočuli.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Nakoľko PIR nefiguruje v ZKL, prístup slovenských pacientov s R/R CLL k liečbe je do veľkej miery limitovaný. Intervencia ako aj niektoré komparátory (IBR mono, VEN mono) sú podávané perorálne, zatiaľ čo iné komparátory (BEN + R) sú podávané intravenózne. V prípade intravenózne podávaných komparátorov môže dochádzanie do zdravotníckeho centra na predstavovať limitáciu v prístupe pacientov k liečbe, čo potvrdila aj klinická odborníčka A. Keďže je intravenózna liečba podávaná v zdravotníckych centrách, intravenózne podanie liečiv vytvára dodatočnú záťaž nielen pre pacienta, ale aj pre zdravotnícky personál. Pacientska organizácia Lymfoma a Leukémia Slovensko vo svojom vstupe pre indikáciu B [25] uviedla, že za diskriminačné faktory, ktoré môžu zhoršiť prístup pacienta k liečbe považuje samoplatbu, alebo režim, v ktorom je intervencia pacientom poskytovaná na tzv. výnimky zdravotnej poisťovne.

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

Pacientska organizácia Lymfoma a Leukémia Slovensko vo svojom vstupe pre indikáciu B [25] uviedla, že aktuálne dostupná liečba spôsobuje celé spektrum vedľajších účinkov, vrátane infekcií, neutropénie, anémie, trombocytopénie, únavy a pneumónie. Vo všeobecnosti však má byť dobre tolerovaná. Podobné nežiaduce udalosti boli zaznamenané aj v štúdii BRUIN CLL-321, a tak sa dajú očakávať aj pri liečbe PIR [33]. Vo vstupe sa ďalej uvádza, že pacienti na liečbe PIR nepracujú, nakoľko čelia samotnej chorobe a tiež nežiaducim účinkom liečby. Podľa pacientskej organizácie Lymfoma a Leukémia Slovensko PIR zachraňuje životy, pričom liečení pacienti sa postupne vracajú ku každodenným ľahkým činnostiam a záľubám, ktoré sa pod tlakom choroby nedalo vykonávať. Pacientske očakávania sú teda pozitívne, vo vstupe pacientskej organizácie sa však zároveň uvádza, že jej pacienti doteraz o liečbe PIR nepočuli.

7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Pacient by mal byť informovaný o liečbe, ako aj o nežiaducich účinkoch, ktoré sú s ňou spojené. Rovnako dôležité je vysvetliť pacientom aké sú míľniky a ciele liečby. Pacientska organizácia Lymfoma a Leukémia Slovensko vo svojom vstupe pre indikáciu B [25] uviedla, že pacienti dostávajú kompletné a konkrétne informácie k liečbe od ošetrujúceho hematoonkológa, ústne aj písomne.

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Liečba PIR je indikovaná pre dospelých pacientov s R/R CLL, ktorí boli predtým liečení BTKi a BCL-2i. Úpravy dávok u starších pacientov a pacientov s poruchou obličiek alebo pečene nie sú potrebné. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať liek Jaypirca. Užívanie PIR v tehotenstve môže spôsobiť poškodenie plodu. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a 5 týždňov po poslednej dávke PIR používať účinnú antikoncepčnú metódu. Mužom sa odporúča, aby používali účinnú antikoncepciu a aby počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke PIR nesplodili dieťa. Nie je známe, či sa PIR vylučuje do ľudského materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Dojčenie sa má počas liečby PIR a jeden týždeň po poslednej dávke PIR prerušiť [10].

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

[1] Schoeller, M., Varga, V., Tomek, F., Šeliga, L.: Liečivo zanubrutinib (Brukinsa) na liečbu pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L145B; 2025; Bratislava: NIHO.

[2] Tomáš Büchler, et al. Speciální onkologie, druhé aktualizované a doplněné vydání. Maxdorf jessenius, 2020, ISBN 978-80-7345-651-1, s. 290.

[3] National cancer institute; definícia CLL/SLL. Dostupné 06/2026 z odkazu: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cll-sll

[4] Mikušková, E., Demitrovičová, Ľ. Chronická lymfocytová leukémia – stagning a liečba (2. časť). Onkológia, 2008, 6, s. 381-385. Dostupné 06/2026 z odkazu: https://www.solen.sk/index.php/sk/casopisy/onkologia/chronicka-lymfocytova-leukemia-staging-a-liecba-2-cast

[5] Eichhorst, B., Ghia, P., Niemann, C.U. a kol. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. In Annals of oncology, vol. 35, Issue 9, 2024. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.06.016. Dostupné 06/2026 z odkazu: https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2824%2900747-6

[6] Wierda WG, Brown J, Abramson JS, Awan F, Bociek G, Boyer D, Cortese M, Cripe L, D'Angelo C, Darnell E, Davis RS, Eradat H, Esteghamat N, Fitzgerald L, Fletcher CD, Gaballa S, Huntington S, Kahl B, Kamdar M, Kipps TJ, Ma S, Mosse CA, Nakhoda S, Parikh SA, Riedell P, Schorr A, Schuster S, Seshadri M, Shanafelt T, Siddiqi T, Sitlinger A, Thompson M, Ujjani C, Wagner-Johnston N, Woyach JA, Dwyer M, Sundar H. NCCN Guidelines® Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2026. J Natl Compr Canc Netw. 2026 Mar;24(3):68-80. doi: 10.6004/jnccn.2026.0012. PMID: 41825137. Dostupné 06/2026 z odkazu: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/24/3/article-p68.xml

[7] LySK odporúčania pre zdravotníkov – Lymfómová skupina Slovenska, Stratégia liečby malígnych lymfómov (3. vydanie), Onkol. Supl. 2018, 13(1): 29, ISSN 1337-4435, s. 29-32. Dostupné 06/2026 z odkazu: https://www.solen.sk/storage/file/article/f790d5aa5b126748fd695d4ac64ad7f3.pdf

[8] Juračka M., Blahová J., Kozák D., Palenčár M.: Liečivo Ibrutinib (Imbruvica) v kombinácii s venetoklaxom na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 33; 2023; Bratislava: NIHO.

[9] Schoeller, M., Šeliga, L., Tomek, F., Královič, N., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo zanubrutinib (Brukinsa) na liečbu pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 53B; 2024; Bratislava: NIHO.

[10] SPC lieku Jaypirca (pirtobrutinib). Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_sk.pdf

[11] DR. Žiadosť o zaradenie lieku Jaypirca do ZKL (2025). ID – ID 38372 – typ A1N – Jaypirca (pirtobrutinib). Verejná verzia dostupná online 09/2025 z odkazu: https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38372

[12] EMA, detaily autorizácie lieku Jaypirca. Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jaypirca

[13] VšZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VšZP nad rámec kategorizácie. Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/

[14] Union poisťovňa; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov. Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://www.union.sk/uhrada-registrovanych-nekategorizovanych-liekov

[15] Dôvera; Predchádzajúci súhlas. Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas

[16] Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR, rok 2025. Dostupné online 06/2026 z odkazu: 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

[17] Súhrnná správa z konzultácie s odborníkmi. Neverejná príloha k žiadosti o zaradenie lieku Jaypirca do ZKL (2025)

[18] SPC lieku Imbruvica. Dostupné online 06/2026 na odkaze: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_sk.pdf

[19] Zoznam kategorizovaných liekov. Dostupné online 10/2026 z odkazu: https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202610

[20] SPC lieku Bendamustine Glenmark. Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/bendamustine-glenmark-2-5-mg-ml-946126.html

[21] Informácie podľa MZ SR – skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov alebo liekov v neschválenej indikácii. Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov

[22] Doubek M., Špaček M., Pospíšilová Š. a kol: Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL) – 2018, Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukemii (ČSCLL), sekce České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČHS ČLS JEP). Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2021/09/Doporuceni_CSCLL_pro_diagnostiku_a_lecbu_CLL_2018.pdf

[23] SPC lieku Venclyxto (venetoklax). Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_sk.pdf

[24] SPC lieku Riximyo (rituximab). Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/riximyo-epar-product-information_sk.pdf

[25] Mordačíková E., Kász Černáčková A., Katona Z., Piovarči I.: Liečivo pirtobrutinib (Jaypirca) na liečbu dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou, ktorí boli predtým liečení inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy. Štandardné hodnotenie lieku číslo L218B; 2026; Bratislava: NIHO.

[26] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1

[27] ClinicalTrials, štúdia BRUIN CLL-321. Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04666038

[28] Odpoveď na Výzvu na opravu č. 1., verejná verzia dostupná na online 09/2025 z odkazu: https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38372

[29] ClinicalTrials, štúdia BRUIN CLL-314. Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05254743

[30] Protokol klinickej štúdie BRUIN CLL-321. Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/38/NCT04666038/Prot_000.pdf

[31] Plán štatistických analýz klinickej štúdie BRUIN CLL-321. Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/38/NCT04666038/SAP_001.pdf

[32] Ghia P, Rossi D, Ferrant E, de la Cruz Vicente F, Maruyama D, Banerji V, Cobb P, Namburi S, Greil R, Sharman JP, Hess LM, Payakachat N, Bhandari NR, Ruppert AS, Wang D, Abada P, Loubert A, Creel K, Qiao C, Han Y, Hill M, Leow CC, Coombs CC, Barr PM. Patient-reported outcomes in BRUIN CLL-321: A randomized phase 3 trial comparing pirtobrutinib to investigators choice of idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in the post-cBTKi setting. J Geriatr Oncol. 2026 Jul;17(6):103024. doi: 10.1016/j.jgo.2026.103024. Epub 2026 Jun 17. PMID: 42308688. Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://www.geriatriconcology.net/article/S1879-4068(26)00178-5/fulltext#f0005

[33] Sharman JP, Munir T, Grosicki S, Roeker LE, Burke JM, Chen CI, Grzasko N, Follows G, Mátrai Z, Sanna A, Qiu L, Feng R, Hua VM, Jurczak W, Ritgen M, Yi S, Bosch F, Coombs CC, Bao K, Patel V, Liu B, Compte L, Guntur A, Wang DY, Hill M, Leow CC, Ghia P, Barr PM. Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Idelalisib/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321). J Clin Oncol. 2025 Aug;43(22):2538-2549. doi: 10.1200/JCO-25-00166. Epub 2025 Jun 6. Erratum in: J Clin Oncol. 2025 Aug 10;43(23):2658. doi: 10.1200/JCO-25-01356. Erratum in: J Clin Oncol. 2025 Sep;43(25):2841. doi: 10.1200/JCO-25-01700. PMID: 40479620; PMCID: PMC12288890. Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12288890/

[34] NICE, Committee papers lieku Jaypirca. Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1173/documents/committee-papers

[35] Karta pre pacienta pre liek Venclyxto. Dostupné online 06/2026 z odkazu: https://www.sukl.sk/buxus/docs/Bezpecnost_liekov/Edukacne_materialy/Venclyxto_Karta_pre_pacienta.pdf

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinickej odborníčky A

Liečivo pirtobrutinib (liek Jaypirca) na liečbu dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (rrCLL), ktorí boli predtým liečení kombináciou inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (BTKi) a inhibítorom antiapoptického proteínu BCL-2 (BCL-2i)[10]

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O vás	
Vaše meno	MUDr. Natália Štecová
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice Klinika hematológie a onkohematológie
Pracovná pozícia	Lekár, hematológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní	1. hĺbka/kvalita liečebnej odpovede, dĺžka trvania liečebnej odpovede, prežívanie bez progresie, výskyt vedľajších a nežiaducich účinkov 2. kompletná remisia, ideálne MRD negatívna, ako predpoklad dlhodobého prežívania bez progresie 3. Očakávame klinický prínos o niečo významnejší ako súčasné možnosti liečby u tejto populácie. Vlastné skúsenosti s pirtobrutinibom v rámci SR po I+V nie sú, nakoľko tento režim používame necelé dva roky. Opierame sa nasledovné fakty a poznatky: Štandardná liečba po zlyhaní BTKi a BCL2i môže byť :

[10] Po dodaní vyplneného dotazníka pojednávajúceho o pacientoch s R/R CLL, ktorí boli predtým liečení kombináciou cBTKi a BCL-2i sme klinickú odborníčku požiadali o aktualizáciu vstupu a jeho rozšírenie na pacientov, ktorí absolvovali liečbu cBTKi a BCL-2i sekvenčne. Klinická odborníčka uviedla, že na pacientov, ktorí boli predtým sekvenčne predliečení cBTKi a BCL-2i (v akomkoľvek poradí) možno aplikovať vyjadrenia popísané v dotazníku.

so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	- časovo obmedzená liečba venetoclaxom v kombinácii s mAb rituximab v trvaní 24 mesiacov, je ale spojená s intravenóznou aplikáciou mAb v centre a kvôli zníženiu rizika výskytu nežiadúcich účinkov venetoklaxu je potrebná postupná titrácia dávky v trvaní 5 týždňov, čo oddiaľuje nástup liečebnej odpovede. V registračnej štúdii MURANO, na základe ktorej bol v indikácii R/R CLL venetoclax schválený, bol iba veľmi nízky počet pacientov (necelé 3 %) predliečených cBTKi , žiaden nebol po kombinácii BTKi+ BCL2i - skúsenosti z reálnej klinickej praxe (RWE) ukazujú, že režimy na báze venetoclaxu vykazujú výrazne kratšie prežívanie bez progresie pacientov s R/R CLL predliečených BTKi - Režim založený na PI3K inhibítore idelalisib v kombinácii s rituximabom, ale idelalisib nemá na Slovensku úhradu zo zdravotného poistenia - Štúdia BRUIN-321 s pirtobrutinibom je jediná prospektívna randomizovaná štúdia fázy III, ktorá sledovala účinnosť liečby u 100% populácie predliečenej cBTKi, (viac ako 50% pacientov bolo predliečených aj BCL2) Používanie pirtobrutinibu po ibrutinibe a venetoklaxe je vo svete štandardnou možnosťou. Pirtobrutinib je nekovalentný (reverzibilný) inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy [BTKi]. Pretože sa viaže na malígne bunky inak ako ibrutinib, môže účinkovať aj vtedy, keď predchádzajúce liečby BTKi prestanú byť účinné. Zhubné CLL bunky často mutujú, takže liek sa už nemôže pripojiť. To spôsobuje relaps/progresiu ochorenia. Pirtobrutinib funguje tak, že sa pripája k inej časti CLL bunky. Nepotrebuje rovnaké uchytenie ako ibrutinib. To mu umožňuje obísť malígne mutácie a zastaviť rast ochorenia. Pacienti, ktorí už užívali ibrutinib a venetoklax, majú „dvojnásobne exponované“ alebo „dvojnásobne refraktérne“ ochorenie. Historicky bola táto situácia ťažko liečiteľná. Pirtobrutinib je vhodný práve pre pacientov s CLL, ktorí predtým podstúpili aspoň dve línie liečby vrátane kovalentného BTKi a inhibítora BCL2 (ako je venetoklax). - bendamustin (dva dni po sebe) + rituximab v trvaní 6 mesiacov – dlhodobá imunosupresia, závažné infekcie, dva dni po sebe infúzie v centre – problém s dochádzaním - rituximab v monoterapii 6 mesiacov – veľmi nízky počet dlhotrvajúcich liečebných odpovedí. Táto liečba sa neodporúča u vysokorizikových pacientov – opakované relapsy, genetické markery Neexistuje priame porovnanie účinnosti jednotlivých režimov Nové možnosti perorálnej cielenej liečby (ibrutinib, venetoclax, pirtobrutinib) v súčasnosti prakticky úplne vytlačili z iniciálnej liečby ako aj z následných linií liečby chemoimunoterapiu (bendamustin, FCR)
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. nemám dáta za Slovensko, na našom centre v Košiciach tzn. za Košický kraj cca 10 pacientov ročne 2. nevhodní by boli pacienti alergickí na účinnú látku, pacienti s ťažkými kardiálnymi komorbiditami, menej efektívna by bola liečba pri nemožnosti podávania plných dávok
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Nie je používané nad rámec SPC
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti	1. Diagnostika je pomerne jednoduchá a hematológom dobre známa a zaužívaná- vo väčšine prípadov v hematologických ambulanciách v okresoch, alebo priamo v centre - kompletné vyšetrenie krvného obraz, prietoková cytometria, vyšetrenie kostnej drene + ďalšie doplnkové vyšetrenia na určenie rozsahu a prognózy ochorenia - CT lymfatického systému, genetické vyšetrenie

diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	2. monoterapia ibrutinib, alebo akalbrutinib, alebo rituximab kombinácia rituximab + venetoclax, bendamustin + rituximab ibrutinib, akalabrutinib – ale ide o tú istú liekovú skupinu – kovalentný BTKi - kontinuálne užívanie cBTKi však môže indukovať vznik mutácii na väzobnom mieste BTK, konkrétne napr. na pozícii cysteinu 481 , čo vedie k rezistencii na ďalšiu liečbu kovalentnými BTKi a k následnej progresii ochorenia. Tento mechanizmus rezistencie je spoločný pre ibrutinib, ako aj pre akalabrutinib a zanubrutinib. Naproti tomu nekovalentný BTKi pirtobrutinib , nezávisí na kovalentnej väzbe na pozíciu C481, a preto nie je ich účinnosť touto mutáciou ovplyvnená. Gu D, Tang H, Wu J et al, Targeting Bruton tyrosine kinase using non-covalent inhibitors in B cell malignancies, *J Hematol Oncol 2021*; 14: 40 https://doi,org/10,1186/s13045-021-01049-7 • venetoclax +/- s rituximabom v trvaní 24 mesiacov • bendamustin (dva dni po sebe) + rituximab v trvaní 6 mesiacov • rituximab v monoterapii 6 mesiacov - pričom neexistuje priame porovnanie účinnosti jednotlivých režimov, táto liečba sa neodporúča u vysokorizikových pacientov – opakované relapsy, genetické markery Nové možnosti perorálnej cielenej liečby (ibrutinib, venetoclax, pirtobrutinib) v súčasnosti prakticky úplne vytlačili z iniciálnej liečby ako aj z následných linií liečby chemoimunoterapiu (bendamustin, FCR) 3. existujú v rámci lymfómovej pracovnej skupiny 4. opakujú a striedajú sa tie isté režimy, podá sa ten, ktorý ešte nebol použitý - monoterapia ibrutinib, alebo akalbrutinib, alebo rituximab - kombinácia rituximab + venetoclax, bendamustin + rituximab
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Liečba je predpisovaná v centrách špecialistami v odbore hematológia a onkológia
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Pacienti rezistentní na ibrutinib a akalabrutinib , alebo nevhodní na liečbu ibrutinibom a akalabutinibom môžu byť liečení venetoclaxom v monoterapii alebo v kombinácii s rituximabom, ale s nižšou účinnosťou – viď vyššie, navyše ide o časovo limitovanú liečbu - 24 mesiacov - najmä u pacientov s vysokorizikovými mutáciami časovo limitovaná liečba nemusí stačiť - ak po 24 mesiacoch nie je dosiahnutá kompletná, alebo parciálna remisia, je potrebné pokračovanie v liečbe - dlhodobá liečba, čo pirtobrutinib na rozdiel od venetoclaxu umožňuje. Mnohí pacienti s nedostatočným sociálnym zázemím majú problém dochádzať na infúznu liečbu do centra, najmä na režim bendamustin + rituximab, ktorý sa podáva dva dni po sebe raz za mesiac.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak	Implementácia hodnoteného liečiva predstavuje jednoznačný prínos v liečbe R/R CLL, pretože časovo limitovaná liečba venetoclaxom v mnohých prípadoch u tejto rizikovej R/R skupiny nepostačuje. Inhibítory 2. generácie (pirtobrutinib) vykazujú vyššiu selektivitu k BTK v porovnaní s ibrutinibom a sú v súčasnosti v odporúčaniach pre liečbu CLL uprednostňované pred ibrutinibom kvôli nižšej miere nežiaducich účinkov (AE). (Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU et al, ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia, AnnalsOncol 2024; 35(9): 762-768 https://doi,org/10,1016/j, annonc, 2024,06,016)

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali vstup od klinického odborníka, ktorý by mal akýkoľvek deklarovaný konflikt záujmov podľa vyhlásenia.

9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali vstup od pacientskej organizácie s akýkoľvek deklarovaným konfliktom záujmov podľa vyhlásenia.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva pirtobrutinib vo všetkých indikáciách (hodnotenia L218A, L218B a L218C) komunikovali prostredníctvom dvoch výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. a jednej žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie relevantnej pre toto hodnotenie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 23.03.2026	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 22.04.2026	**Vyhodnotenie odpovede DR**
i.) Uviesť podiely pacientov predliečených BTKi a BTKi + BCL-2i na účely stanovenia relevantných komparátorov. ii.) Stanoviť relevantné komparátory podľa metodickej príručky MZ SR a medzinárodných odporúčaní osobitne pre pacientov predliečených BTKi a BTKi + BCL-2i a zdôvodniť prípadné nezaradenie potenciálnych komparátorov. iii.) Doplniť porovnanie PIR so všetkými relevantnými komparátormi v ukazovateľoch účinnosti, bezpečnosti a kvality života. iv.) Zapracovať výsledky do FEM a modelu analýzy dopadu na rozpočet (BIA, z angl. budget impact analysis) so separátnym modelovaním pacientov predliečených BTKi a BTKi + BCL-2i.	DR v odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 navrhol úpravu (rozdelenie) pôvodného indikačného obmedzenia na 2 nasledovné body (aktuálneho hodnotenia sa týka indikácia c) zvýraznená podčiarknutím): „Hradená liečba sa môže indikovať: b) ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), ktorí boli predtým liečení kovalentným BTK inhibítorom. c) ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou, ktorí boli predtým liečení kovalentným BTK inhibítorom a inhibítorom antiapoptického proteínu BCL-2.“ i.) DR uviedol, že nedisponuje informáciou o podiele pacientov predliečených BTKi a BTKi + BCL-2i na Slovensku, uviedol však odhady podielov pre obe podskupiny na základe dát z Českej republiky. ii.) DR stanovil relevantné komparátory, a to zvlášť pre pacientov predliečených BTKi a zvlášť pre pacientov predliečených BTKi + BCL-2i. iii.) DR v predmetnej indikácii nepredložil klinický dôkaz spĺňajúci podmienky PICOS pre všetky relevantné komparátory. iv.) DR v predmetnej indikácii upravil FEM tak, že vykonal analýzu užitočnosti nákladov (CUA, z angl. cost-utility analysis) pre komparátor BEN + R a analýzu minimalizácie nákladov (CMA, z angl. cost-minimalisation analysis) pre komparátory IBR mono, VEN mono, a VEN + R. BIA bola upravená tak, aby zahŕňa iba podiel pacientov predliečených cBTKi a BCL-2i a aby	**Akceptujeme** návrh DR na úpravu indikačného obmedzenia. Pacientov, ktorí absolvovali predchádzajúcu liečbu BTKi považujeme za populáciu, ktorá sa od pacientov predliečených BTKi aj BCL-2i líši v miere predliečenosti, biologickej rezistencie ako aj v prognóze. i.) **Tento bod nepovažujeme za relevantný** vzhľadom na akceptovanie úpravy indikačného obmedzenia popísané vyššie. ii.) **Akceptujeme** spôsob stanovenia relevantných komparátorov. iii.) **Neakceptujeme** predložený klinický dôkaz v prípade komparátorov IBR mono, VEN mono a VEN + R. Detailné zdôvodnenie uvádzame v časti 4.1. iv.) **Tento bod nepovažujeme za relevantný** vzhľadom na neprijatie klinického dôkazu popísané v bode vyššie a nemožnosti stanoviť nákladovú efektívnosť lieku.

	zohľadňovala komparátory IBR mono, VEN mono, VEN + R a BEN + R.	

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 06.02.2026	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 13.02.2026	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Kvantifikovať podiel pacientov predliečených cBTKi v monoterapii a v kombinácii s BCL-2i, a na základe týchto podielov prepočítať zastúpenie liečebných režimov v 2+ línii na celú populáciu pacientov predliečených cBTKi (t. j. predliečených monoterapiou cBTKi aj kombináciou cBTKi + BCL-2i).	DR vo svojej odpovedi uviedol, že obe kohorty nepovažuje za dostatočne homogénne (s ohľadom na komparátory aj ďalšie aspekty) a navrhol, aby NIHO hodnotilo obe skupiny samostatne, napr. ako dva body indikačného obmedzenia.	**Neakceptujeme** odpoveď DR. DR sme následne požiadali o rovnakú informáciu prostredníctvom Výzvy na opravu č. 1.